

UNIVERZA V LJUBLJANI
BIOTEHNIŠKA FAKULTETA
ODDELEK ZA BIOLOGIJO

Judita JERAN

**STANDARDIZACIJA MERITVE POTENCIALA PRIPRAVLJENOSTI
POVEZANEGA Z VDIHOM**

DIPLOMSKO DELO
Univerzitetni študij

**STANDARDIZATION OF THE MEASUREMENT OF READINESS
POTENTIAL ASSOCIATED WITH INSPIRATION**

GRADUATION THESIS
University Studies

Ljubljana, 2008

Diplomsko delo je zaključek univerzitetnega študija biologije. Opravljeno je bilo na Inštitutu za klinično nevrofiziologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, kjer je potekal eksperimentalni del in kjer so bili obdelani rezultati. Analiza EEG posnetkov z metodo glavnih komponent je bila narejena v Laboratoriju za modeliranje, simulacijo in vodenje Fakultete za elektrotehniko Univerze v Ljubljani.

Komisija za oceno in zagovor:

Predsednik: doc. dr. Gregor ZUPANČIČ
Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za biologijo

Član: prof. dr. Janez ZIDAR, dr. med.
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Inštitut za klinično nevrofiziologijo

Član: doc. dr. Peter STUŠEK
Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za biologijo

Datum zagovora: 20. 10. 2008

Naloga je rezultat lastnega raziskovalnega dela.

Podpisana se strinjam z objavo svoje naloge v polnem tekstu na spletni strani Digitalne knjižnice Biotehniške fakultete. Izjavljam, da je naloga, ki sem jo oddala v elektronski obliki, identična tiskani verziji.

Judita JERAN

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

- ŠD Dn
DK 616.831-073-71(043.2)=163.6
KG Elektroencefalografija/potenciali možganske skorje/dihanje/nevrofiziologija/potencial pripravljenosti/motorični potencial/hoteni gibi/kartografija gostote tokov/metoda glavnih komponent
AV JERAN, Judita
SA ZIDAR, Janez (mentor)
KZ SI-1000 Ljubljana, Večna pot 111
ZA Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za biologijo
LI 2008
IN STANDARDIZACIJA MERITVE POTENCIALA PRIPRAVLJENOSTI POVEZANEGA Z VDIHOM
TD Diplomsko delo (univerzitetni študij)
OP IX, 46 str., 14 sl., 51 vir.
IJ sl
JI sl/en
AI Namen raziskave je bil standardizirati metodo potencialov možganske skorje povezanih s hotenimi vdihom (potencial pripravljenosti) in jo uporabiti za raziskovanje kortikalnega upravljanja dihanja. Medtem ko so sunkovito vdihovali skozi nos z 10 oz. 30 % svoje maksimalne jakosti, smo 19 zdravim preiskovancem z 32 Ag/AgCl elektrodami odjemali elektroencefalogram (EEG) s skalpa. Za primerjavo smo z gibom povezane potenciale možganske skorje (GPMS) izvajali še s pritiskanjem s kazalcem na gumijasto žogico (10 oz. 30 % maksimalne jakosti). Hkrati z EEG smo odjemali elektromiogram (EMG) pomožnih dihalnih mišic oz. upogibalk prstov, pri 10 preiskovancih pa tudi spremembe tlaka v nosu ob vdihu in spremembe tlaka v žogici ob pritiskanju. Z metodo povratnega povprečevanja 3,5-sekundnih odsekov EEG, poravnanih na začetek EMG ustreznih mišic oz. na spremembo tlaka, smo iz signala izluščili (GPMS). Izmerili smo amplitude in latence njihovih komponent ter podatke statistično obdelali. Razporeditev GPMS na skalpu smo ugotavljali tudi s kartografijo gostote tokov in z metodo glavnih komponent. Ugotovili smo, da jakost, s katero preiskovanci izvajajo naloge, vpliva na velikost EMG in s tem na uspešnost povratnega povprečevanja, ne pa na latence in amplitude GPMS. Spremembe tlaka so bile, ko je šlo za vdihovanje, boljše prožilo za povratno povprečevanje, EMG pomožnih dihalnih mišic pa je bil kot prožilo manj zanesljiv, vendar je omogočal natančnejše povprečevanje, kar se je odražalo v večjih amplitudah GPMS. Izkazalo se je, da je analiza GPMS z večkanalnim EEG uporabna metoda za študij kortikalnega upravljanja dihanja. Zgodnji del GPMS je, ne glede na vrsto giba, na skalpu razporejen simetrično in ima višek na temenu. Njegov izvor je verjetno dopolnilno motorično možgansko polje. Pozni komponenti GPMS po vdihih pa imata na skalpu tri viške. Eden je na temenu, kjer so predstavljene trebušna prepona ter medrebrne in druge pomožne dihalne mišice, dva pa ventralno, kjer so predstavljene mišice obraza, ust in žrela. Na osnovi analize glavnih komponent sklepamo, da so generatorji poznih komponent GPMS za vdihom v premotoričnih in primarnih motoričnih poljih možganske skorje.

KEY WORDS DOCUMENTATION

DN Dn
DC 616.831-073-71(043.2)=163.6
CX Electroencephalography/cortical potential/respiration/neurophysiology/readiness potential/Bereitshaftspotential/motor potential/voluntary movement/current source density (CSD)/principal component analysis (PCA)
AU JERAN, Judita
AA ZIDAR, Janez (supervisor)
PP SI-1000 Ljubljana, Večna pot 111
PB University of Ljubljana, Biotechnical Faculty, Department of biology
PY 2008
TI STANDARDIZATION OF THE MEASUREMENT OF READINESS POTENTIAL ASSOCIATED WITH INSPIRATION
DT Graduation Thesis (University studies)
NO IX, 46 p., 14 fig., 51 ref.
LA sl
AL sl/en
AB Our aim was to standardize the method of movement-related cortical potentials (MRCP) associated with voluntary inspirations and to apply it for studying the cortical control of respiration. The scalp electroencephalogram (EEG) of 19 healthy subjects was studied (32 Ag/AgCl electrodes) during brisk nasal inhalations (sniffs) with 10 and 30% of their maximal force. Brisk presses on the rubber ball with the right index finger (10 and 30% of maximal force) were used for comparison. Electromyograms (EMG) of the accessory inspiratory muscles and of the finger flexors were recorded together with EEG and in 10 subjects the nasal and finger pressures as well. Three and a half seconds long segments of EEG were back-averaged using EMG and pressure signals as triggers (2.5 s before and 1 s after the trigger). The amplitudes and latencies of MRCP components were measured and statistically analysed. Higher force of the movement resulted in greater EMG signals and therefore in more successful averaging of EEG signals, however, it did not influence the latencies and amplitudes of MRCPs. The nasal pressure was always a good trigger for averaging the EEG, whereas EMG of inspiratory muscles was often too weak, especially in sniffing with lower force. Spatial distribution of electric currents on the scalp (current source density) and principal component analysis revealed that the early component of MRCP was symmetrically distributed in both movement tasks and was maximal at the vertex. Its most probable source is supplementary motor area. Later components of MRCP, associated with sniffing, had three peaks. One was located at the vertex, which corresponds to the location of cortical representation of the diaphragm and other truncal inspiratory muscles. The other two peaks were symmetrical and located ventrally in the precentral areas, where the oral, facial and pharyngeal muscles are represented. We conclude that multi-channel EEG can be successfully used to study motor control of voluntary inspirations (sniffing).

KAZALO VSEBINE

	str.
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA (KDI)	III
KEY WORDS DOCUMENTATION (KWD)	IV
KAZALO VSEBINE	V
KAZALO SLIK	VII
OKRAJŠAVE IN SIMBOLI	VIII
SLOVARČEK	IX
1 UVOD	1
1.1 ZGRADBA IN POMEN MOTORIČNE SKORJE PRI UPRAVLJANJU HOTENIH GIBOV	1
1.1.1 Primarna motorična skorja (M1)	4
1.1.2 Cingulna skorja (CS)	5
1.1.3 Suplementarno (dopolnilno) motorično področje (SMP)	5
1.1.4 Dorzalna premotorična skorja (dPM)	6
1.1.5 Ventralna premotorična skorja (vPM)	6
1.2 ELEKTROFIZIOLOŠKE METODE ZA RAZISKOVANJE DELOVANJA MOŽGANSKE SKORJE	7
1.2.1 Elektroencefalografija (EEG)	7
1.3 Z GIBOM POVEZANI POTENCIALI MOŽGANSKE SKORJE	10
1.3.1 Komponente GPMS	10
1.3.2 Kaj vpliva na amplitudo in latenco GPMS?	11
1.3.3 Lega generatorjev GPMS	12
1.4 DIHANJE	12
1.4.1 Dihalne mišice	12
1.4.2 Avtomatično dihanje	13
1.4.3 Zavestno upravljano dihanje	13
2 OPREDELITEV PROBLEMA	14
3 PREGLED OBJAV	15

4	CILJ RAZISKOVANJA	16
5	DELOVNE HIPOTEZE	17
6	METODE	18
6.1	PREISKOVANCI	18
6.2	ELEKTROFIZIOLOŠKE MERITVE	18
6.2.1	<i>Elektroencefalografija (EEG)</i>	<i>18</i>
6.2.2	<i>Elektromiografija (EMG)</i>	<i>19</i>
6.3	POTEK POSKUSA IN NALOGA	19
6.4	ANALIZA PODATKOV	21
6.4.1	<i>EEG</i>	<i>21</i>
6.4.2	<i>Statistična analiza natančnosti izvajanja nalog</i>	<i>21</i>
6.4.3	<i>Merjenje GPMS</i>	<i>22</i>
6.4.4	<i>Kartografija gostote tokov na skalpu (current source density – CSD)</i>	<i>23</i>
6.4.5	<i>Metoda glavnih komponent (principal component analysis, PCA)</i>	<i>24</i>
7	REZULTATI	25
7.1	IZVEDBA NALOG	25
7.2	VPLIV JAKOSTI GIBA	26
7.3	PRIMERJAVA EMG IN SPREMEMBE TLAKA KOT PROŽIL ZA POVRATNO POVPREČEVANJE EEG	26
7.4	KORTIKALNI MEHANIZMI UPRAVLJANJA HOTENIH VDIHOV IN PRITISKOV S KAZALCEM	28
8	RAZPRAVA IN SKLEPI	34
8.1	RAZPRAVA	34
8.1.1	<i>Vpliv jakosti giba</i>	<i>34</i>
8.1.2	<i>Primerjava EMG in spremembe tlaka kot prožil za povratno povprečevanje</i>	<i>34</i>
8.1.3	<i>Razlike v kortikalnih mehanizmih upravljanja hotenih vdihov in pritiskov s kazalcem</i>	<i>36</i>
8.2	SKLEPI	38
9	POVZETEK	39
10	VIRI	41
10.1	CITIRANI VIRI	41
10.2	DRUGI VIRI	46

ZAHVALA

KAZALO SLIK

	str.
Sl. 1: Kortikalna motorična področja pri človeku	3
Sl. 2: Somatotopična organizacija primarne motorične skorje pri ljudeh	4
Sl. 3: Sistem 10-20 za namestitev elektrod EEG.....	8
Sl. 4: Komponente GPMS	10
Sl. 5: Razporeditev elektrod po prirejenem sistemu 10-10	18
Sl. 6: Preiskovanec med izvajanjem pritiskov na gumijasto žogico s kazalcem desne roke.	20
Sl. 7: Program za analizo natančnosti pritiskanja s prstom na merilno žogico in njuhanja z želeno jakostjo.	22
Sl. 8: Program za analizo posameznih komponent z gibom povezanih potencialov možganske skorje, njihovih amplitud in latenc	22
Sl. 9: Natančnosti izvajanja gibov z željeno jakostjo	25
Sl. 10: Z gibom povezani potenciali možganske skorje, povprečni na začetek EMG signala.....	28
Sl. 11: Amplitude PPz, Pp in MP za njuhanje in pritisk s prstom po posameznih centralnih prečnih odvodih	29
Sl. 12: Pogostost pojavljanja PPz, Pp in MP na središčnih odvodih pri njuhanju in pritiskanju z desnim kazalcem.....	30
Sl. 13: Primerjava kart gostote tokov na skalpu pri njuhanju in pritiskanju z desnim kazalcem.	31
Sl. 14: Analiza GPMS z metodo glavnih komponent (»principal component analysis«) – primerjava njuhanja in pritiskanja s prstom	32

OKRAJŠAVE IN SIMBOLI

CS	-	cingulna skorja
EEG	-	elektroencefalografija, elektroencefalogram
EMG	-	elektromiografija, elektromiogram
fMR	-	funkcijsko magnetno-resonančno slikanje
GPMS	-	z gibom povezani potenciali možganske skorje
IKN	-	Inštitut za klinično nevrofiziologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana
M1	-	primarna motorična skorja
MP	-	motorični potencial
PET	-	pozitronska emisijska tomografija
PM	-	premotorična skorja
dPM	-	dorzalna premotorična skorja
vPM	-	ventralna premotorična skorja PP – potencial pripravljenosti
PPp	-	pozni potencial pripravljenosti
PPz	-	zgodnji potencial pripravljenosti
SMP	-	suplementarno (dopolnilno) motorično področje

SLOVARČEK

elektroencefalografija (EEG) – odjemanje spontane električne aktivnosti možganov

elektromiografija (EMG) – odjemanje električne aktivnosti mišic (v širšem smislu tudi živcev)

funkcijsko magnetno-resonančno slikanje (fMR) – metoda za merjenje presnovno-žilnih procesov povezanih z delovanjem možganskih nevronov

motorični potencial (MP) – negativen, z gibom povezan potencial možganske skorje, ki se pojavi nad primarno motorično skorjo tik pred hotenim gibom

potencial pripravljenosti (PP) – negativen, z gibom povezan potencial možganske skorje, ki se približno 2 sekundi pred hotenim gibom pojavi nad temenom in počasi narašča. Delimo ga na zgodnji in pozni PP

pozitronska emisijska tomografija (PET) – metoda za globinsko slikanje telesa (ali organov) v plasteh po aplikaciji radioizotopa vezanega na biološko aktivno molekulo. Detektor zazna γ -sevanje pozitronskega sevalca, računalnik pa sestavi 3D sliko, iz katere pridobivamo podatke o mestih delovanja biološko aktivne molekule

1 UVOD

Dihanje večinoma razumemo kot avtomatično ritmično aktivnost, primerljivo z bitjem srca, o kateri nam ni treba razmišljati, saj poteka brez naše volje. Toda, ko npr. med potapljanjem zadržimo dih ali pa ko v stresni situaciji globoko vdihnemo in se s tem poskušamo umiriti, se zavemo, da ga lahko do določene mere tudi zavestno kontroliramo. Ob takih zavestnih dogodkih je aktivna motorična možganska skorja, ki pošilja živčne impulze do dihalnih mišic in omogoči njihovo krčenje ali pa jih zavre. Z elektrofiziološkimi metodami, kot je elektroencefalografija (EEG), lahko merimo električno aktivnost možganske skorje med takimi zavestnimi gibi. Hkrati odjemanje elektromiograma (EMG) dihalnih mišic in elektroencefalograma (EEG) je osnova za študij z dihanjem povezanih potencialov možganske skorje, kamor sodi tudi potencial pripravljenosti.

Namen diplomske naloge je bil standardizirati metodo za merjenje potencialov možganske skorje povezanih s hotenimi vdihom, da bi jo lahko kasneje uporabili pri raziskovanju bolezni. Hkrati smo želeli ugotoviti, če se lahko s pomočjo te metode naučimo kaj novega o kortikalnem upravljanju dihanja pri ljudeh.

V uvodu bom najprej na kratko opisala zgradbo motorične možganske skorje pri ljudeh in predstavila njen pomen pri upravljanju hotenih gibov. Nato bom predstavila elektrofiziološke metode, ki jih uporabljamo za proučevanje delovanja možganske skorje, posebej v povezavi z zavestnimi gibi. Na kratko bom predstavila tudi dihalne mišice ter osnovne značilnosti osrednje živčne kontrole avtomatičnega in zavestnega dihanja, nato pa se bom osredotočila na našo raziskavo.

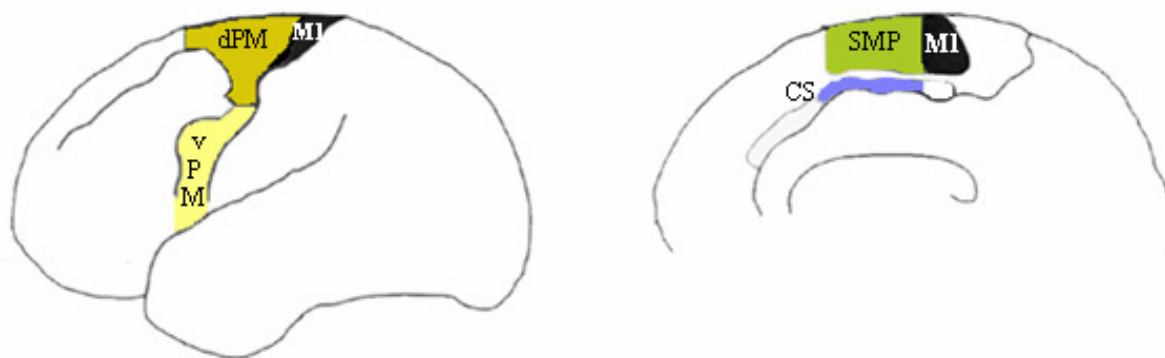
1.1 ZGRADBA IN POMEN MOTORIČNE SKORJE PRI UPRAVLJANJU HOTENIH GIBOV

Pri ljudeh gibanje nadzoruje hierarhično urejen motorični sistem osrednjega živčevja, ki ob upoštevanju čutilnih informacij iz različnih receptorjev omogoča tri vrste med seboj prekrivajočih se gibov: *refleksne odzive* (kot sta npr. kašljanje ali umik roke z vročega štedilnika), *ritmične motorične vzorce* (kot so hoja, tek, žvečenje in dihanje) ter *hotene gibe*. Slednji se od refleksov razlikujejo po tem, da so ciljno usmerjeni, da se njihova učinkovitost z vajo veča ter da se lahko začnejo z notranjo pobudo (in ne le kot neposreden

odziv na dražljaj iz okolja). Za načrtovanje hotenih gibov je odgovorna motorična možganska skorja skupaj s talamusom, bazalnimi gangliji, podaljšano hrbtenjačo in malimi možgani. Vlakna, ki motorično skorjo povezujejo s hrbtenjačo imenujemo kortikospinalni trakt. V spodnjem delu podaljšane hrbtenjače se vlakna iz leve možganske poloble križajo z vlakni iz desne, tako da jih 80 do 85 % oživčuje mišice kontralateralne strani telesa. Ne glede na to, za katero od prej naštetih treh vrst gibov gre, se motorična pot konča na α -motoričnih nevronih, imenovanih tudi spodnji motorični nevroni. Njihova jedra ležijo v sprednjem rogu hrbtenjačne sivine, njihovi aksoni pa oživčujejo vsa skeletna mišična vlakna (Kandel in sod., 2000).

Možganska skorja (sivina, korteks) in belina, ki leži tik pod njo, zavzemata pri ljudeh največji del velikih možganov. Skorja je v povprečju debela okrog 4 mm in je sestavljena iz vzporedno potekajočih slojev celic s pripadajočimi dendriti in deli aksonov. Belino pa gradijo predvsem mielinizirani aksoni (Duus, 1998: 256). Skorja je močno nagubana in organizirana v senzorične, motorične in asociacijske predele (Randall in sod., 2002: 290).

Motorični predeli možganske skorje ležijo v frontalnih režnjih možganskih polobel. Sestojijo iz več področij, ki se razlikujejo po funkciji, mikrostrukturi (celični arhitekturi, razporeditvi in vrsti receptorjev, imunohistokemčnih značilnostih) ter aferentnih in eferentnih povezavah. Večina podatkov o tem izvira iz raziskav na opicah (predvsem makakih), saj pri človeku hkratne študije mikrostrukture, funkcije in povezav niso izvedljive. V grobem lahko motorične predele možganske skorje razdelimo na *primarno motorično skorjo* (M1), ki naj bi bila homogena in na področja pred njo (Freund in sod., 2005).



Slika 1: Kortikalna motorična področja pri človeku. Levo: pogled od strani na zunanjo stran leve možganske poloble. Desno: notranja stran desne poloble. Primarna motorična skorja (M1) in področja pred njo: dorzalna premotorična skorja (dPM), ventralna premotorična skorja (vPM), suplementarno motorično področje (SMP) in cingulna skorja (CS) (prirejeno po Koritnik, 2003).

Večina M1 je skrita v centralni brazdi (sulkusu) in se na njenem dnu stika s somatosenzorično skorjo. V bližini temena gradi del precentralne vijuge – torej je le tam izpostavljena na površini možganske skorje (slika 1). Predstavlja vozlišče, kamor se stekajo pobude iz primarne somatosenzorične skorje in posteriornega parietalnega področja (kjer se integrirajo različne čutilne modalnosti). Iz nje potujejo motorična povelja v možgansko deblo, ostale subkortikalne strukture in v hrbtenjačo (Kandel in sod., 2000).

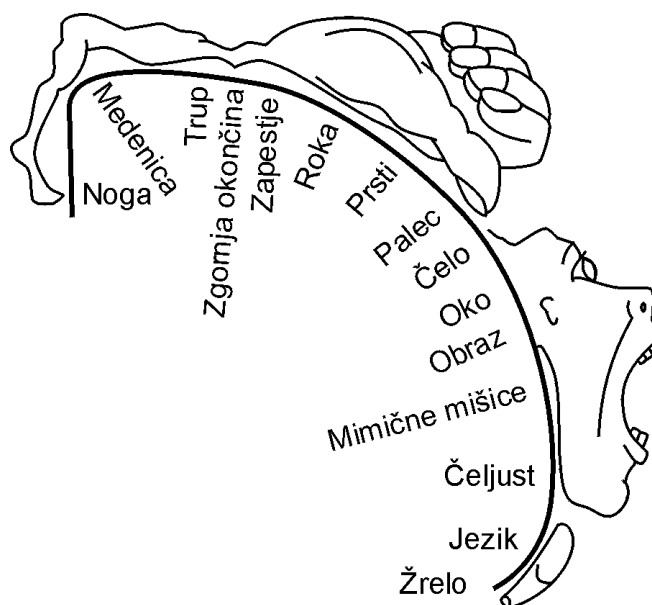
Pred M1 ležijo štiri področja (slika 1), ki prispevajo k pretvorbi senzoričnih informacij v primeren motorični odgovor ter nadzorujejo kinematične in dinamične lastnosti gibov. (i) *Suplementarno (dopolnilno) motorično področje* in (ii) *cingulna skorja* ležita na notranji strani možganskih polobel, (iii) *dorzalna* in (iv) *ventralna premotorična skorja* pa na zunanji površini skorje tik pred M1.

Pri makakih so vsa naštetna področja razdeljena na sprednji del, ki je bliže čelu in zadnji del tik ob M1. Sprednji del je povezan z zadnjim, ta pa z nevroni iz M1. Zadnji del hkrati pošilja tudi svoje lastne projekcije v hrbtenjačo. Sprednja področja so bogato povezana s prefrontalnimi in parietalnimi predeli (Kandel in sod., 2000). Povezave med parietalnimi in motoričnimi predeli tvorijo anatomsko ločene tokokroge. Predvideva se, da je vsak od

tokokrogov odgovoren za eno od pretvorb senzoričnih informacij v motorične. Organizacija prefrontalne skorje in njene povezave z motoričnimi predeli so slabše poznane, vendar se predvideva, da je prefrontalna skorja pomembna pri »višjih« funkcijah, kot so delovni spomin, časovno načrtovanje gibov in motivacija (Luppino in Rizzolatti, 2000).

1.1.1 Primarna motorična skorja (M1)

M1 je somatotopično organizirana (slika 2). Nevroni, ki oživčujejo mišice žrela in grla ležijo ventralno, v dorzalni smeri precentralne vijuge pa po vrsti sledijo nevroni, ki oživčujejo mišice obraza, rok, trupa in nog. Z nesorazmerno veliko površino so v M1 predstavljeni tisti deli telesa, ki omogočajo natančne gibe (ustnice, jezik, prsti).



Slika 2: Somatotopična organizacija primarne motorične skorje pri ljudeh. Nevroni, ki oživčujejo mišice žrela in grla ležijo ventralno, v dorzalni smeri precentralne vijuge pa po vrsti sledijo nevroni, ki oživčujejo mišice obraza, rok, trupa in nog (prirejeno po Penfield in Rasmussen, 1950).

Motorična polja v M1 se med seboj prekrivajo. Znotraj motoričnega polja, ki predstavlja določen del telesa, npr. dlan, ležijo manjša polja. Tisto polje, ki je aktivno ob premikanju

palca, se npr. prekriva s tistim, ki je odgovorno za gibanje vseh prstov. Do prekrivanja prihaja, (i) ker so široka kortikalna področja odgovorna za premikanje iste mišice (načelo konvergence), (ii) ker se akson posameznega kortikalnega motonevrona razcepi in lahko oživčuje več kot eno mišico (načelo divergence), (iii) ker so nevroni znotraj M1 povezani med seboj, (iv) ker je ob premikanju posameznega dela telesa aktivno široko področje motorične skorje in ne nazadnje, (v) ker se zaradi plastičnosti organizacija nevronov v M1 spreminja (ob poškodbah ali učenju). Vzorec vzburjenja nevronov iz M1 kodira veliko gibalnih parametrov, kot so sila, sprememba sile, smer, hitrost in položaj sklepov. Kaže, da so nevroni, ki kodirajo določeno lastnost giba razporejeni po celotni M1 in niso organizirani v samostojna podpodročja (Brown in sod., 2002).

1.1.2 Cingulna skorja (CS)

Funkcije cingulne skorje so slabo poznane. Delijo jo na zadnji del, ki leži bližje centralnemu sulkusu in sprednji del, ki je pomaknjen proti čelu. Zadnji del je aktiven ob izvajanju preprostih nalog (takih, ki zahtevajo osnovno prostorsko in časovno usklajenost gibov oz. nalog, ki so bile vnaprej naučene in velikokrat ponavljane), sprednji del pa se aktivira pri kompleksnejših nalogah, ki vključujejo dodatne gibalne ali kognitivne zahteve, npr. izbiro ustreznega motoričnega odziva (Freund in sod., 2005).

1.1.3 Suplementarno (dopolnilno) motorično področje (SMP)

Vedno več raziskav potrjuje hipotezo, da imamo tudi ljudje (tako kot makaki) dve suplementarni motorični področji: sprednje SMP in zadnje SMP. Skriti sta med možganskima poloblama, meja med njima pa se približno prekriva z mejo med sprednjim in zadnjim delom cingulne skorje (Freund in sod., 2005). Pri nekaterih ljudeh se lahko SMP nahaja tudi na površini precentralne vijuge (Shibasaki in Hallett, 2006). Zadnje SMP je somatotopično organizirano in se aktivira ob izvajanju preprostih, pa tudi dobro naučenih avtomatičnih nalog (npr. ko profesionalni pianist igra lestvico). Sprednje SMP pa je aktivno, ko isti pianist igra novo, neznano skladbo. Novejše raziskave pripisujejo sprednjemu SMP bolj kognitivno vlogo, saj se aktivira, ko se posameznik uči določene senzorično-motorične asociacije. Pri tem ni važno, za katero senzorično modalnost gre, kot tudi ne, kakšen je izvajani gib (Freund in sod., 2005).

1.1.4 Dorzalna premotorična skorja (dPM)

Dorzalna premotorična skorja sodeluje tako pri pripravi kot tudi pri izvedbi giba in pri motoričnem učenju (npr. sestavljenih gibov s prsti). Odgovorna je za upravljanje proksimalnih in/ali distalnih gibov rok in nog, sodeluje pa tudi pri povezovanju določnega giba s senzoričnim signalom in pri izbiri ustreznega giba glede na naučeni signal.

Tudi pri tem področju je bila predlagana delitev na sprednji in zadnji del, s podobno organizacijo kot pri CS in SMP – zadnji del dPM se namreč aktivira pri procesih povezanih z gibom (npr. pri pripravi in izvedbi), medtem ko se sprednji del dPM aktivira ob vidno-motoričnih asociacijah in izbiri odziva (Freund in sod., 2005).

1.1.5 Ventralna premotorična skorja (vPM)

K ventralni premotorični skorji sodita najnižji del polja 6a α (ob centralnem sulkusu) in Brocajevo govorno področje (arei 44 in 45). Dotikanje kompleksnih predmetov z dlanmi in prsti po vsej verjetnosti aktivira areo 44, poimenovanje teh predmetov pa pred njo ležeče področje 45. Brocajevo govorno področje je torej odgovorno tako za premikanje ust kot tudi za premikanje dlani in prstov (Freund in sod., 2005).

Elektrofiziološke raziskave so pokazale, da se vPM aktivira tudi pri opazovanju gibov rok druge osebe, in to na podoben način kot če bi opazovalec iste gibe izvajal sam. Nevrone, ki to omogočajo, so poimenovali zrcalni nevroni (Kandel in sod., 2000).

Pri človeku sta torej za zgoraj opisana motorična področja značilna dva t.i. »funkcijska gradienta« – prvi v anteriorno-posteriorni smeri, drugi v medialno-lateralni smeri. Bolj ko so gibi kompleksni in nenaučeni, bolj se v nadzor vključujejo sprednja motorična področja (sprednji del PM in SMP). Gibe, ki so vezani na zunanje vodilo, v večji meri nadzirajo bolj lateralni predeli (PM), gibe z »notranjim vzgibom« pa medialni (SMP). Opisana gradienta pomenita, da funkcije v motorični možganski skorji niso povsem ločene, ampak so razporejene na širša področja, ki se med seboj prekrivajo (Brown in sod., 2002).

1.2 ELEKTROFIZIOLOŠKE METODE ZA RAZISKOVANJE DELOVANJA MOŽGANSKE SKORJE

Podatke o delovanju človeških možganov je mogoče pridobivati z različnimi funkcijskimi slikovnimi metodami, ki jih delimo na presnovno-žilne in elektrofiziološke. Pomembni presnovno-žilni metodi sta pozitronska emisijska tomografija (PET) in funkcijsko magnetno-resonančno slikanje (fMR), ki imata dobro prostorsko ločljivost (nekaj mm), njuna časovna ločljivost pa je zaradi relativno počasnih presnovno-žilnih sprememb nekaj sekund (do minut). Med elektrofiziološke metode, ki temeljijo na merjenju električne aktivnosti nevronov, uvrščamo elektroencefalografijo (EEG), magnetoencefalografijo in neinvazivno magnetno draženje. Njihova prednost je dobra časovna ločljivost (na nivoju milisekund), prostorsko ločljivost pa imajo slabšo kot presnovno-žilne metode (Brown in sod., 2002).

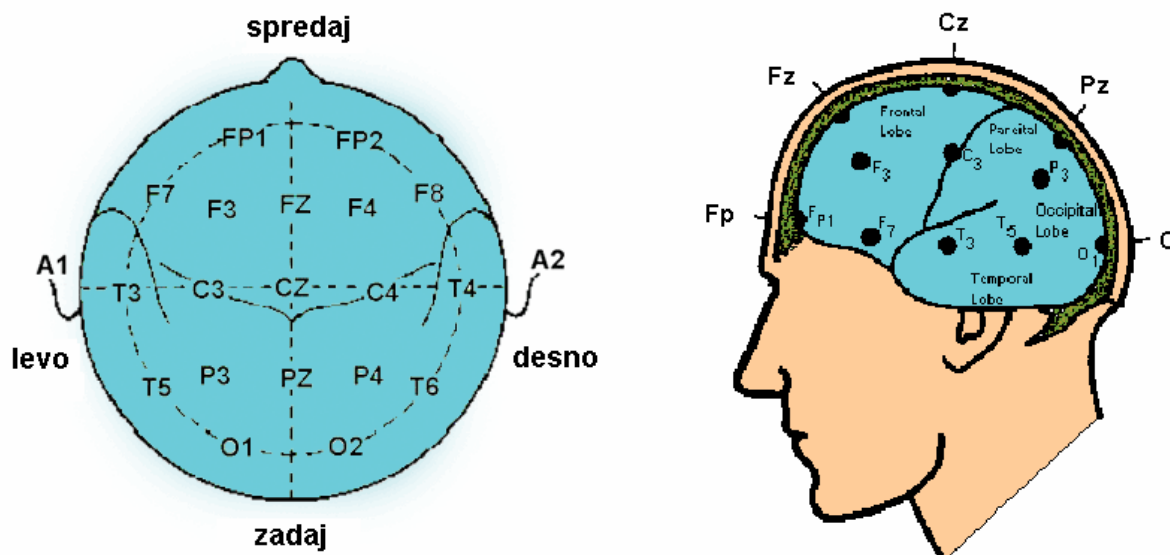
1.2.1 Elektroencefalografija (EEG)

EEG je odjemanje električne aktivnosti možganov, ki ga ponavadi opravimo s površinskimi elektrodami na skalpu. Uporablja se v diagnostične namene, npr. za odkrivanje epileptičnih žarišč, v kliničnih raziskavah motenj spanja, v psihiatriji, pa tudi za proučevanje izvabljenih potencialov, kamor uvrščamo tudi z gibom povezane potencialne možganske skorje (GPMS), ki jih bom opisala kasneje.

Elektroencefalogram (EEG) je zapis sinhrono (sočasno) električne aktivnosti živčnih celic iz večjega področja možganske skorje. Izvor električnega toka je električni dipol (Perrin in sod., 1989). Izvori so zaradi orientacije živčnih celic v njej orientirani pravokotno na površino skorje. Na girusih so torej dipoli pravokotni na skalp, v stenah sulkusov pa zaradi uvihanja skorje ležijo tangencialno glede na lobanjsko površino (Srinivasan, 1999). Z EEG lahko snemamo tako radialno kot tudi tangencialno orientirane dipole (Shibasaki in Hallett, 2006).

Električni tokovi na površini glave ustvarijo potencialne razlike, ki jih merimo s pomočjo merilnih EEG elektrod. Vsaka merilna elektroda izmeri napetost proti referenčni elektrodi (velikostni red izmerjene napetosti je 10 -100 μ V). Sistemi za nameščanje elektrod so standardizirani, da so rezultati meritev primerljivi. Večina jih temelji na t.i. sistemu 10-20, pri katerem je razdaljo med inionom in nasionom ter med levim in desnim ušesom

razdeljena na 10 oz. 20 % odseke (slika 3). Poznamo tudi razporeditev elektrod po sistemu 10-10, pri katerem sta obe razdalji razdeljeni na 10 % odseke.



Slika 3: Sistem 10-20 za namestitve elektrod EEG. Leva slika prikazuje pogled od zgoraj, desna pa pogled od strani. Vsaka elektroda ima svojo standardno oznako, ki določa njeno lego na glavi. A1 in A2 sta ušesni elektrodi, ki služita za referenco (prirejeno po 10-20..., 2008).

Vsaka elektroda ima svojo črkovno oznako, ki pove, v katerem področju skalpa se nahaja (F – frontalno, C – centralno, P – parietalno, O – okcipitalno) in številčno oznako, ki še natančneje določa njeno lokacijo (lihe številke označujejo elektrode nad levo, sode številke pa nad desno možgansko poloblo). Elektrode nad linijo, ki povezuje inion in nasion imajo namesto številske oznake črko »z« (Cz, Fz, Pz, itd.). Na glavo lahko namestimo od samo nekaj do več 100 elektrod. Dodatne elektrode se nahajajo med standardnimi elektrodami sistema 10-20. Da je nameščanje enostavnejše, se uporabljajo različno velike elastične kape, ki se tesno prilegajo preiskovančevi glavi (Swartz in Soldensohn, 1998).

EEG se med drugim uporablja v študijah izzvanih možganskih potencialov. Taki so npr. senzorični možganski potenciali po vzdraženju z vidnimi, zvočnimi ali somatosenzoričnimi dražljaji. Ker imajo ti potenciali v primerjavi s spontanim EEG tudi do 10-krat manjše amplitude, jih po posamičnih vzdraženjih ni mogoče prepoznati v EEG. Prepoznavni so šele, če večje število (včasih tudi več 100) odzivov povprečimo. Na ta način postane

možganska aktivnost, ki je časovno vezana na prožilo (npr. na vidni ali zvočni dražljaj), vidna. Spontana EEG aktivnost se namreč glede na prožilo pojavlja naključno in se ob povprečevanju izniči (izničevanje faz). Povprečevanje se računalniško izvede tako, da se celoten EEG »razreže« na krajše odseke in poravna glede na trenutek pojava prožilnega signala. Poravnane odseke se sešteje in deli s številom odsekov (Chiappa, 1997).

Podobno metodo se uporablja tudi v raziskavah z gibom povezanih potencialov možganske skorje (GPMS). GPMS nastanejo v skorji, ko se človek na gib šele pripravlja (odločanje o gibu ter načrt in izvedba giba). Tudi tu so amplitude potencialov veliko manjše od amplitud spontanega EEG. Krajše odseke EEG zato povprečimo, tokrat glede na začetek giba. Za začetek giba lahko štejemo npr. začetek EMG aktivnosti v eni od mišic, ki pri gibu sodelujejo, ali pa katerega od mehanskih parametrov giba (spremembo tlaka v merilni žogi ob pritiskanju s prstom ali spremembo tlaka v nosu ob sunkovitih vdihih). V primeru GPMS se ponavadi uporablja izraz povratno (retrogradno) povprečevanje, saj nas zanimajo dogodki v možganih, ki so se zgodili pred proučevanim gibom (Shibasaki, 1993).

Elektroencefalografija je zaradi milisekundne časovne ločljivosti primerna za proučevanje časovnega poteka dogodkov v možganih. Težava je le v tem, da iz signalov na skalpu ne moremo neposredno sklepati o legi nevronov, ki so signal povzročili. Med izvorom dipolov v skorji in merilnimi elektrodami se namreč nahajajo cerebrospinalna tekočina, lobanja in koža, zaradi česar se signali filtrirajo in razširijo po večjem delu skalpa. Isti dipolni izvor lahko zato zazna več elektrod, poleg tega pa lahko izmerimo popolnoma enako razporejene električne potenciale na površini glave pri več različnih kombinacijah dipolnih izvorov v skorji. Problem rešujejo z različnimi matematičnimi algoritmi, s pomočjo katerih lahko iz EEG posnetkov sklepamo na dipolne izvore v možganih. Ob dobrem načrtovanju EEG raziskav (izbiri ustreznega števila in sistema za razporeditev elektrod, izbiri ustreznih časovnih oken) ter ob pravilni uporabi hitro razvijajočih se računalniških orodij za prostorsko predstavitev EEG rezultatov, postaja to vedno bolj uporabna in dostopna funkcijska slikovna metoda (Michel in sod., 2004).

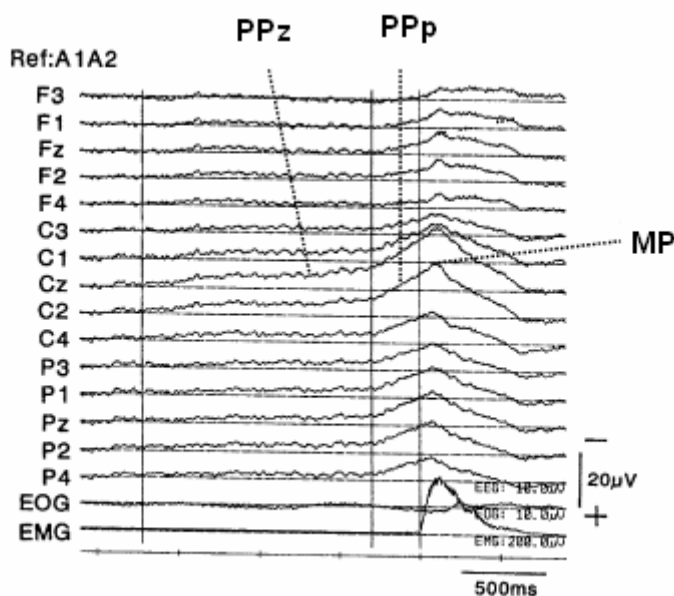
1.3 Z GIBOM POVEZANI POTENCIALI MOŽGANSKE SKORJE

Kornhuber in Deecke sta leta 1964 prva opisala kortikalni električni potencial povezan s hotenim gibom. Medtem ko so preiskovanci ponavljali hoteni gib, sta na magnetni trak posnela EEG in EMG. S povprečevanjem odsekov EEG glede na začetek EMG sta identificirala dve komponenti z gibom povezane možganske električne aktivnosti – eno pred začetkom EMG in drugo po njem. Poimenovala sta ju potencial pripravljenosti (PP) (nemško »Bereitschaftspotential«) in reafertni potencial (Shibasaki in Hallett, 2006).

Tako dobljen potencial, ki ga imenujemo z gibom povezan potencial možganske skorje (GPMS) oz. angleško »movement related cortical potential«, ima pravzaprav več komponent. Vse predstavljajo vsoto postsinaptičnih potencialov velikega števila piramidnih celic (Brown in sod., 2002). Različni avtorji zanje uporabljajo različna poimenovanja. Mi smo izbrali tisto, ki sta ga predlagala Cui in Deecke (1999).

1.3.1 Komponente GPMS

Na povratno povprečenih EEG lahko vidimo 3 glavne komponente GPMS. To so zgodnji potencial pripravljenosti (PPz), pozni potencial pripravljenosti (PPp) in motorični potencial (MP) (slika 4).



Slika 4: Komponente GPMS. Posnetek je nastal s povprečenjem 98 odsekov EEG pri zdravem preiskovancu ob hoteni ekstenziji levega zapestja. Za referenco sta služili povezani ušesni elektrodi (A1A2). PPz se je

začel 1,7 s pred EMG iztegovalke zapestja. Največji je bil nad osrednjo temensko (Cz) elektrodo in je bil simetrično razporejen nad obema možganskima poloblama. PPp se je začel 300 ms pred EMG in je bil večji nad desnim osrednjim področjem (C2), kar je ravno na nasprotni strani od izvajanega giba. Tudi najvišji negativni odklon - MP je bil največji nad osrednjo kontralateralno elektrodo (C2) (Prirejeno po Shibasaki in Hallett, 2006).

Zgodnji potencial pripravljenosti (PPz) se začne približno 2 s pred začetkom EMG in se konča približno 400 ms pred njo. Največji je nad centro-parietalnim področjem (v bližini verteksa) in je na skalpu simetrično razporejen. Negativni odklon tega potenciala se ves čas enakomerno veča. Točen čas njegovega začetka je precej spremenljiv in je odvisen od načina izvajanja giba, pa tudi od posameznika. V laboratorijskih pogojih, ko se oseba pripravlja na izvedbo giba, se PPz začne prej kot v bolj naravnih okoliščinah.

Približno 400 ms pred začetkom EMG se strmina PPz zveča. Ta del imenujemo *pozni potencial pripravljenosti (PPp)*. V literaturi se zanj pojavlja tudi oznaka NS («negative slope»). PPp je največji na tisti strani glave, ki je nasprotna gibu (če izvajamo gib z desno roko, je PPp največji na levi strani skalpa in obratno). Natančna lokacija je odvisna od vrste giba.

Tik pred začetkom EMG (približno 100 ms prej ali nekaj manj) se natančno nad primarnim motoričnim poljem, ki izvede gib, pojavi še eno zvečanje potenciala. Ta del imenujemo *motorični potencial (MP)*.

Po začetku EMG so Shibasaki in sod. (1980) opisali še 4 komponente GPMS, ki so najverjetneje posledica aktivacije možganske skorje z aferentnimi impulzi iz proprioceptorjev (Shibasaki in Hallett, 2006).

1.3.2 Kaj vpliva na amplitudo in latenco GPMS?

Amplituda in časovni potek PP sta odvisna od več faktorjev. PP je večji, če so preiskovanci pozornejši, če se giba šele učijo in če ga morajo izvajati z večjo silo. PPz se poveča, ko morajo preiskovanci izbrati gib (za razliko od izvajanja vnaprej določenega giba), PPp pa je večji pri večji natančnosti in ko gre za bolj kompleksne gibe (Shibasaki in Hallett, 2006).

Slobounov in sod. (2004) so ugotovili, da se pri pritiskanju s kazalcem velikost MP poveča premo sorazmerno z večanjem težavnosti pritiska. Pokazali so, da se preiskovancem naloga zdi težja, ko morajo želeno jakost giba doseči hitreje. Sama jakost giba ne vpliva na zaznavanje težavnosti naloge. Amplituda GPMS se zveča samo, če se poleg jakosti giba zveča tudi njegova hitrost.

1.3.3 Lega generatorjev GPMS

Fiziološki pomen vsake od komponent GPMS še ni popolnoma razjasnen. Velja, da pri počasnem ponavljanju preprostih hotenih gibov približno 2 s pred gibom nastane PPz bilateralno v SMP in kmalu zatem bilateralno v premotorični skorji (dPM in vPM). PPz je maksimalen nad centro-parietalnim področjem (v bližini verteksa) in simetričen, ker se električna polja iz obeh polobel seštevajo. Sprednji del SMP naj bi se aktiviral na istem mestu za vse vrste gibov, zadnji del pa naj bi se aktiviral somatotopično. Somatotopično naj bi se aktivirala tudi PM.

Približno 400 ms pred začetkom giba se na kontralateralni strani v M1 in v PM pojavi Ppp. Razporeditev generatorjev Ppp je očitno somatotopična. Generatorji MP izvirajo v M1 in so prav tako odvisni od vrste giba, saj je M1 somatotopično organizirana.

1.4 DIHANJE

Dihanje je sestavljena motorična aktivnost. Glavni komponenti sta ritmično dihanje, ki je avtomatsko in se ga ponavadi ne zavedamo, ter zavestno upravljano dihanje, ko npr. zadržimo dih, govorimo ali pojemo. Ritmično dihanje je včasih prekinjeno s kihanjem ali kašljanjem, spreminja pa se tudi zaradi razburjenosti in čustvovanja (Frackowiak in sod., 2004; Bolton in sod., 2004).

1.4.1 Dihalne mišice

Med normalnim mirnim dihanjem je aktivno majhno število mišic, ki omogočajo spreminjanje tlaka v prsni votlini in s tem zračni tok. Zgornje dihalne poti so odprte, za kar skrbijo mišice mehkega neba, žrela, grla, sapnice, nosu in ust (Bolton in sod., Frackowiak in sod., 2004). Med vdihom se zaradi skrčenja trebušne prepone in zunanjih medrebrnih mišic prsni koš razširi. To razpne pljuča, zato tlak v njih pade in zrak vdre vanje. Med

izdihom se mišice sprostijo, elastična tkiva prsne votline, ki so bila med vdihom napeta, se vrnejo v prvotni položaj, zato se pljuča skrčijo. Ob telesni neaktivnosti za izdih torej ni potrebno krčenje mišic, saj zadošča pasivno zmanjšanje prsnega koša (Frackowiak in sod., 2004).

Ko je potreba po dihanju povečana, npr. pri športnih aktivnostih, se aktivirajo še pomožne dihalne mišice, npr. sternokleidomastoidne in trebušne.

1.4.2 Avtomatično dihanje

V mostu (ponsu) in podaljšani hrbtenjači se nahajajo dihalna središča, ki uravnavajo ritmično aktivnost dihalnih mišic. Znotraj dihalnih središč so skupine nevronov, ki dajejo dihalni ritem. Na dihalno aktivnost vplivajo aferentni impulzi iz pljučnih receptorjev za nateg ter iz kemoreceptorjev v arterijskih karotidnih telesih in v možganskem deblu. Povečana koncentracija CO₂ ali zmanjšana koncentracija O₂ v arterijah pospešuje dihanje. Razteg pljuč pri nižjih sesalcih zavre vdih oz. pospeši izdih. Pomen tega mehanizma pri ljudeh pa ni jasen. Ritmičnega dihanja, čeprav je avtomatsko, ne upravlja avtonomni živčni sistem; vse dihalne mišice so prečno progaste in oživčene s hrbtenjačnimi ali možganskimi živci.

Med spanjem in v anesteziji je dihanje zelo odvisno od arterijskega delnega tlaka CO₂ (P_{CO₂}). Če se ta zveča, se dihanje pospeši. V budnosti pa je dihanje pri ljudeh manj odvisno od P_{CO₂}. Tudi če se P_{CO₂} zmanjša, dihalni ritem ostane nespremenjen (Frackowiak in sod., 2004).

1.4.3 Zavestno upravljano dihanje

Foersterjeva aktivacija trebušne prepone z draženjem motorične skorje (v 30 letih prejšnjega stoletja) je bila prvi dokaz za to, da so dihalne mišice predstavljene v skorji velikih možganov (Frackowiak in sod., 2004). S kasnejšimi raziskavami s PET in fMR so ugotovili, da je v povezavi s hotenimi vdihom iz izdihom aktivnih več različnih možganskih polj (Bolton in sod., 2004). To so M1, SMA, PM ter parietalna, temporalna in sprednja cingulna skorja. Ob dihanju so aktivna tudi sprednja talamična jedra, bazalni gangliji, podaljšana hrbtenjača in več delov malih možganov. Živčne strukture, ki omogočajo

zavestno upravljanje dihanja, so torej skoraj identične s tistimi, ki upravljajo druge vrste gibov.

Zavestno dihanje je usklajeno z refleksnim. Včasih prvo nadvlada drugo (npr. med zadržanjem diha ali pri zavestnem prilagajanju hitrosti in globine vdih), dogaja pa se tudi obratno (npr. ko se med zadržanjem diha pojavi refleksna težnja po vdihu). Poskusi na živalih nakazujejo, da se živčne poti za zavestno in refleksno dihanje verjetno stikajo v možganskem deblu, vendar dokazov za to pri ljudeh še ni (Frackowiak in sod., 2004).

2 OPREDELITEV PROBLEMA

Testi za merjenje pljučnih funkcij, ki jih danes uporabljajo v klinični medicini, bodisi merijo delovanje posameznih sestavnih delov mehanizma za dihanje (npr. spodnjih motoričnih nevronov, živčno-mišičnega stika, mišic) ali pa dihalnega mehanizma kot celote (merijo vitalno kapaciteto, pritiske v nosu in ustih ob vdihu, idr.). Pri nekaterih boleznih se pojavljajo okvare zgornjih motoričnih nevronov, ki jih lahko odkrivamo npr. s fMR. To je precej draga metoda, zato se med pulmologi in nevrologi kaže interes za razvoj novih dostopnejših metod za merjenje delovanja zgornjih motoričnih nevronov.

Kortikalni mehanizmi upravljanja hotenih gibov so pri ljudeh le delno raziskani. V večji meri kot za druge vrste gibov velja to za dihanje.

Naš namen je bil standardizirati metodo za merjenje z vdihom povezanih potencialov možganske skorje, da bi kasneje lahko preverili njihovo klinično uporabnost. Želeli smo razviti enostavno in neinvazivno metodo, ki bo upoštevala potrebe pacientov. Drugi namen našega dela je bil ugotoviti, kaj se lahko na ta način naučimo o fiziologiji kortikalnega upravljanja dihanja.

3 PREGLED OBJAV

GPMS so relativno dobro raziskani v zvezi s hotenimi gibi zgornjih in spodnjih udov, kot so upogibanje in iztegovanje prstov na rokah (Libet in sod., 1983; Ikeda in sod., 1996; Knosche in sod., 1996; Cui in Deecke, 1999; Gerloff in sod., 1997; Iwatsuki, 2000; Korošec, 2000; Slobounov in sod., 2002; Slobounov in sod., 2004; Bai in sod., 2005), gibi v zapestju (Libet in sod., 1983; Terada in sod., 1995; Romero in sod., 2000) ter gibi v gležnju (Ikeda in sod., 1996; Nascimento in sod., 2005). Nekaj raziskav pa je bilo narejenih tudi v povezavi z drugimi motoričnimi aktivnostmi, kot je npr. mežikanje (Korošec, 2000).

O motoričnih potencialih možganske skorje povezanih s hotenimi vdihmi sta bili narejeni le dve raziskavi. Zaključka obeh sta, da med običajnim nezavednim ritmičnim dihanjem potenciala pripravljenosti ni. Jasno pa je ta prepoznaven med zavestnimi kratkimi vdihmi in izdihmi, pa tudi med mehansko dihalno obremenitvijo (Macefield in Gandevia, 1991; Raux in sod., 2007). Za odjemanje GPMS so avtorji obeh omenjenih študij uporabljali igelne elektrode, ki so jih vbodli v skalp na temenu in 7 cm ter včasih še 3,5 cm levo in desno od temena. Za povratno povprečevanje so uporabljali EMG skalenskih mišic, Raux in sod. (2007) pa spremembo tlaka v merilnih inštrumentih ob vdihu.

O povezavi med amplitudo GPMS in parametri gibov je bilo ugotovljeno, da se med pritiskanjem s kazalcem amplituda MP (-100 do 0 ms pred začetkom EMG) poveča, če se poveča hitrost generiranja sile, ne pa sila sama. Ne sila ne hitrost generiranja sile pa nimata vpliva na amplitudo PP (v časovnem oknu od -600 do -500 ms pred EMG) (Slobounov in sod., 2004). V nobeni od raziskav, ki bi proučevale vpliv sile na GPMS, se niso ukvarjali z dihanjem.

Obstaja tudi nekaj podatkov iz raziskav hotenega dihanja z metodama PET in fMR. Colebatch in sod. (1991) so iz primerjave hotenega zavestnega vdihovanja in pasivne respiracije z metodo PET ugotovili statistično značilno večjo aktivacijo bilateralno v M1, v desni PM in v SMP med zavestnimi vdihmi. Ramsay in sod. (1993) so z izboljšano metodologijo prišli do identičnih rezultatov. Študije hotenih vdihov (v primerjavi s pasivno ventilacijo) s fMR so potrdile povečano aktivacijo M1, PM in SMP ter na seznam

kortikalnih področij povezanih s hotenimi vdihom dodale še inferolateralno senzomotorično in prefrontalno skorjo (Evans in sod., 1999).

4 CILJ RAZISKOVANJA

Namen našega raziskovanja je bil standardizirati meritve z dihanjem povezanih potencialov možganske skorje (PPz, Ppp in MP), da bi to orodje lahko kasneje uporabili v kliničnih raziskavah.

Zanimalo nas je, kakšna moč vdiha je zadostna za izvajanje GPMS. Želeli smo ugotoviti tisto najmanjšo moč, ki še izvabi jasno prepoznavne GPMS. Metoda namreč temelji na razmeroma dolgotrajnem ponavljanju gibov, kar bi, če bi bila potrebna večja moč krčenja, zlasti pri bolnikih z gibalnimi motnjami hitro pripeljalo do utrujenosti.

Zanimalo nas je tudi, kakšno prožilo povratnega povprečevanja, EMG ali moč giba, bi bilo optimalno. Glavna dihalna mišica, to je trebušna prepona, je namreč za odjemanje EMG težko dostopna, pomožne dihalne mišice pa bi se ob šibkih vdihih lahko preslabo aktivirale.

Tretji cilj našega dela je bila primerjava GPMS izzvanih z vdihom, z GPMS, ki jih izzove krčenje kazalca. Krčenje kazalca je namreč v podobnih raziskavah standarden gib. S primerjavo smo želeli priti do osnovnih podatkov o kortikalnih mehanizmih upravljanja dihanja.

5 DELOVNE HIPOTEZE

Pričakovali smo da bo dobro prepoznavne GPMS mogoče dobiti že v povezavi s šibkimi vdih, ki po moči ne presežejo 10 % maksimalne moči. Podobno pravilo namreč velja npr. za gibanje s prsti.

Pričakovali smo tudi, da se bo merjenje moči vdih izkazalo za boljše prožilo kot EMG pomožnih dihalnih mišic. Pomožne dihalne mišice se namreč ne aktivirajo pri vsakršni jakosti vdih (tako kot trebušna prepona), medtem ko lahko moč vdih z dovolj občutljivimi inštrumenti vedno izmerimo.

Glede značilnosti električnih potencialov povezanih z vdih smo pričakovali podobne rezultate, kot sta jih dobila že Macefield in Gandevia (1991). Potenciali naj bi bili v osnovnih značilnostih podobni tistim, povezanim s krčenjem kazalca. PPz naj bi bil v obeh primerih simetrično razporejen in približno enak. Ppp, skupaj z MP (nekaj 100 ms pred gibom), pa naj bi bil odvisen od vrste giba. Gibi kazalca so predstavljeni v možganski polobli na nasprotni strani, gibi trebušne prepone in mišic zgornje dihalne poti, ki tudi sodelujejo pri vdihih, pa v obeh poloblah. Zato smo pričakovali, da bosta Ppp in MP v povezavi z vdih simetrična, v povezavi s skrčenji prsta pa asimetrična, pojavljala naj bi se točno nad tistim delom primarne možganske skorje, kjer so vpletene mišice predstavljene.

6 METODE

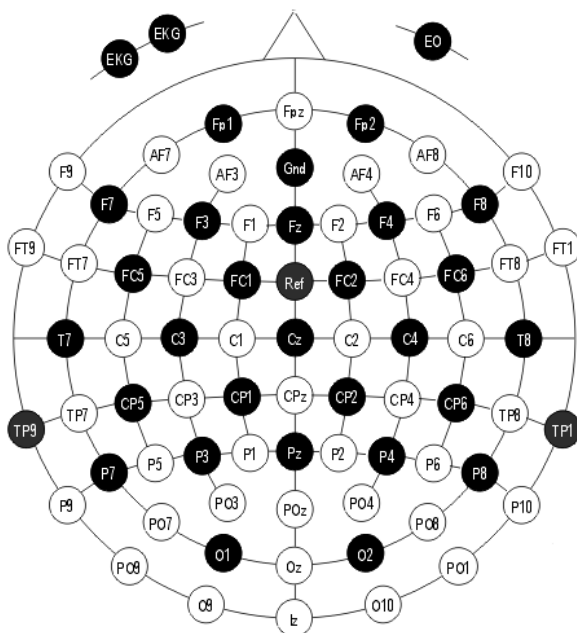
6.1 PREISKOVANCI

V raziskavo smo vključili 19 zdravih ljudi (6 moških in 13 žensk), starih od 21 do 35 let. (povprečna starost je bila 24 let). Osemnajst oseb se je opredelilo za desnične in ena za levično, nismo pa uporabili formalnih testov za ugotavljanje njihove ročnosti. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, vsi preiskovanci pa so se za sodelovanje odločili zavestno in svobodno ter so bili pred začetkom poskusa seznanjeni z njegovim natančnim potekom in predvidenim trajanjem.

6.2 ELEKTROFIZIOLOŠKE MERITVE

6.2.1 Elektroencefalografija (EEG)

EEG smo odjemali z 32 Ag/AgCl elektrodami na skalpu, razporejenimi po prirejenem sistemu 10-10 (slika 5).



Slika 5: Razporeditev elektrod po prirejenem sistemu 10-10. Uporabili smo črno obarvane elektrode. Gnd – ozemljitev, Ref – referenčna elektroda, EKG – elektrodi za odjem elektrokardiorama, EO – elektroda za odjem elektrookulograma (BrainCap..., 2008).

Para površinskih odjemnih Ag/AgCl elektrod smo nalepili še na vrat za odjemanje elektrokardiograma (EKG) in pod desno spodnjo veko za odjemanje elektrookulograma (EOG). Impedanca elektrod je bila manjša od 10 k Ω .

6.2.2 Elektromiografija (EMG)

EMG dihalnih mišic smo pri prvih 5 preiskovanih osebah odjemali z dvema drobnima pregibljivima kovinskima žičkama (z veliko upornostjo), ki smo ju s pomočjo igel vstavili v sternokleidomastoidno mišico, pri vseh drugih preiskovancih pa smo uporabili le par površinskih Ag/AgCl elektrod. Ena je bila postavljena na tisti del vratu, kjer je bilo mogoče ob hitrem, krepkem vdihu skozi nos zaznati mišično skrčenje (nad sternokleidomastoidno oz. nad skalenskimi mišicami), druga pa nad ključnico. Pri enem preiskovancu smo namestili tudi površinske elektrode za odjem EMG trebušnih in medrebrnih mišic oz. trebušne prepone.

EMG upogibalk prstov smo odjemali z dvema površinskima Ag/AgCl elektrodama. Aktivna je bila nalepljena na meji med spodnjima dvema in zgornjo tretjino sprednjega dela podlahti, referenčna pa na komolcu. Impedanca površinskih elektrod je bila manjša od 10 k Ω .

EEG in EMG signali so bili ojačani in filtrirani (zgornja frekvenčna meja je bila 250 Hz, spodnja pa 0,01 Hz) z ojačevalnikom BrainAmpDC podjetja Brain Products ob uporabi programa Brain Vision Recorder (frekvenca vzorčenja: 500 Hz).

6.3 POTEK POSKUSA IN NALOGA

Poskus je potekal v rahlo zatemnjeni in delno zvočno izolirani sobi. Preiskovanec je sedel na udobnem stolu z naslonjalom za glavo in roki. Pred njim, v višini oči, je bil računalniški zaslon. Izvajal je dve vrsti nalog.

Prva naloga je bila hoteno pritiskanje na gumijasto žogico (merilni balon) premera 4 cm s kazalcem desne roke (slika 6). Roka je med poskusom počivala na naslonjalu. Na Inštitutu za klinično nevrofiziologijo (IKN) napisan računalniški program (s programskim orodjem LabVIEW) je kontinuirano beležil podatke o spreminjanju tlaka v merilni napravi (senzor tlaka EST 2230, Hyb d.o.o., Šentjernej; Slovenija).



Slika 6: Preiskovanec med izvajanjem pritiskov na gumijasto žogico s kazalcem desne roke.

Druga naloga je bila hoteno vdihovanje skozi nos (njuhanje), pri čemer smo spreminjanje pritiska v nosnici merili z enakim senzorjem prek posebnega čepa, ki smo ga vstavili bodisi v levo bodisi v desno nosnico. Preiskovance smo prosili, naj pritiske oz. vdihe izvajajo krepko in hitro, s frekvenco približno enkrat na 5 do 10 sekund, vmes pa dihajo sproščeno kakor želijo – skozi nos ali skozi usta. Opozorili smo jih, naj v mislih ne štejejo, ampak naj gib izvedejo, ko se bodo za to odločili.

Pred začetkom poskusa smo vsaki osebi izmerili maksimalni pritisk prsta na žogico in maksimalni pritisk v nosu ob vdihu. Glede na izmerjeno maksimalno vrednost smo individualno določili 30 % in 10 % jakost odgovarjajočega giba. Poskus je potekal v štirih zaporednih serijah po 15 minut v naslednjem zaporedju: pritiskanje s prstom s 30 % jakostjo, njuhanje s 30 % jakostjo, pritiskanje s prstom z 10 % jakostjo in njuhanje z 10 % jakostjo. Pred začetkom vsake od serij so se preiskovanci s pomočjo vidne povratne informacije, ki jo je omogočil računalniški program, naučili izvajati gib z izbrano jakostjo. Da vidno draženje ne bi prispevalo k potencialom na skalpu, tega sporočila med poskusom samim ni bilo na zaslonu. Na sredini zaslona se je pojavila le točka za fiksacijo pogleda.

Pritisk v žogici oz. nosu smo kot prožilo uporabili le pri zadnjih 10 preiskovancih, ko smo že lahko uporabili sistem, ki je omogočal beleženje spreminjanja tlaka skupaj z EEG signalom v programu Brain Vision Recorder.

6.4 ANALIZA PODATKOV

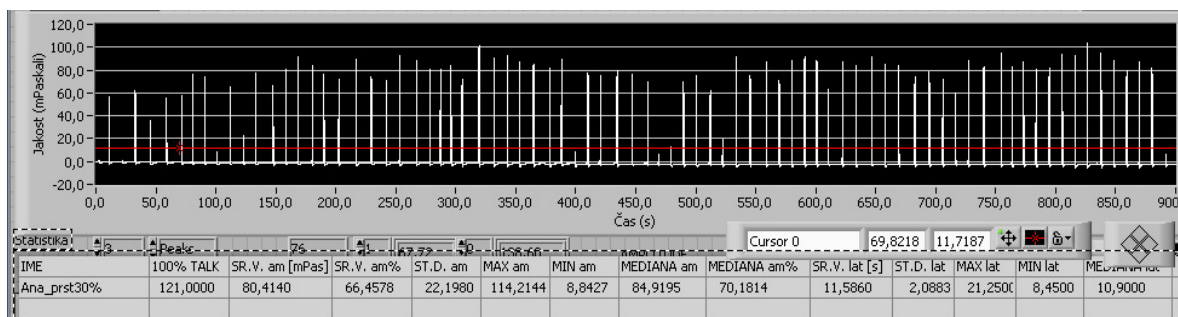
6.4.1 EEG

EEG signal smo analizirali s programom BrainVision Analyzer. Motnje zaradi mežikov in premikov zrkel smo iz EEG odstranili avtomatično z algoritmom ICA (ang. independent component analysis), ki je del programa za analizo. Nato smo v EMG signalih dihalnih mišic oz. v signalih pritiskov v merilnem balonu ali nosu določili nivo (razdaljo od izoelektrične črte oz. ničelnega pritiska) za proženje. Nivo je bil izbran tako, da je bil čim bližje osnovni črti, pa hkrati dovolj visoko, da je bil nad velikostjo šuma. Trenutek, ko je EMG signal dosegel izbrani nivo, je bil izbran za prožilni čas. Glede na ta prožilni čas smo določili EEG odseke. Ti so bili dolgi 3,5 s, od tega 2,5 s pred in 1 s po prožilnem času. Prve pol sekunde vsakega EEG odseka smo uporabili za določitev izoelektrične črte (vsaki točki odseka smo odšteli srednjo vrednost EEG aktivnosti v prve pol sekunde). Ročno smo odstranili odseke z motečimi artefakti, ki so nastali npr. zaradi kašljanja ali premikov telesa. Očiščene odseke smo povprečili. Število seštetih odsekov je bilo je bilo pri posameznih preiskovancih in nalogah različno in se je gibalo med 50 in 140.

6.4.2 Statistična analiza natančnosti izvajanja nalog

Za vsako preiskovano osebo smo analizirali natančnost pritiskanja na merilno žogico in natančnost vdihovanja z zeleno jakostjo. Uporabili smo na IKN v programskem orodju Lab VIEW napisan program (slika 7), ki je spremembo tlaka pri vsakem pritisku na žogico ali vdihu predstavil kot stolpec. Ročno smo potem nastavili nivo (rdeča črta na sliki 7), ki je stolpce ločeval od šuma, program pa je nato preštel vse spremembe tlaka (njihovo število je bilo enako številu opravljenih gibov) in določil srednjo vrednost, maksimum, minimum in mediano vseh izmerjenih sprememb tlakov. Ločeno smo analizirali spremembe tlakov, ki so bile merilo za jakost giba, pri vsakem preiskovancu (18) za vsako nalogo (dih 10% in

30 %, prst 10 % in 30 %) posebej. Tako dobljene podatke smo uporabili za statistično analizo skupine preiskovancev.



Slika 7: Program za analizo natančnosti pritiskanja s prstom na merilno žogico in njuhanja z želeno jakostjo.

6.4.3 Merjenje GPMS

Za merjenje posameznih komponent (PPz, PPp, MP) smo uporabili na IKN v programskem jeziku Lab VIEW napisan program (slika 8).



Slika 8: Program za analizo posameznih komponent z gibom povezanih potencialov možganske skorje, njihovih amplitud in latenc. BP - zgodnji potencial pripravljenosti (PPz), NS - pozni potencial pripravljenosti (PPp), MP - motorični potencial in fMP - reafrentni potencial.

Analizirali smo 5 centralnih odvodov (T7, C3, Cz, C4, T8). Ročno smo določili točke začetka in konca PPz, Ppp, MP, pri tem pa so se v tabelo izpisovali podatki o amplitudi in latenci posameznih komponent, pa tudi o naklonu in ploščini pod krivuljama PPz in Ppp. Amplituda je bila določena kot odklon od izoelektrične črte: za PPz ob koncu PPz, za Ppp ob koncu Ppp in za MP v točki vrha MP. Latence so bile izmerjene glede na oddaljenost od prožilnega časa (0 ms) – dogodki, ki so se zgodili pred prožilnim časom so dobili negativen predznak, ostali pa pozitivnega. Če katerega od potencialov ni bilo, smo to posebej označili. V primeru, da z očesom med PPz in Ppp nismo mogli razlikovati, smo za mejo med njima vzeli čas -700ms – naraščajoča negativnost, ki se je začela prej kot pri -700 ms je bila poimenovana PPz, tista, ki se je začela kasneje kot pri -700 ms, je bila poimenovana Ppp.

Podatke, ki so se izpisali v tabelo, smo združili in obdelali s programom SPSS. Statistična analiza je obsegala 4-smerno analizo variance. Podatke smo primerjali glede na vrsto giba (dihanje ali pritiskanje s kazalcem), jakost (10 % ali 30 %), prožilo povratnega povprečevanja (EMG ali sprememba tlaka) in glede na posamezen EEG odvod (T7, C3, Cz, C4, T8).

6.4.4 Kartografija gostote tokov na skalpu (current source density – CSD)

Potencialne razlike na skalpu lahko v vsakem časovnem trenutku predstavimo v obliki karte gostote tokov, ki je odvisna od lokacije in orientacije dipolov ter od geometrije, nehomogenosti in anizotropije volumskih prevodnikov. Iz take karte lahko zato približno sklepamo na izvor (izvore) tokov in na njihovo moč. Pretvorbo potencialnih razlik v gostoto tokov smo opravili z Laplacovim krogelnim operatorjem. Podatki o napetostih so znani le za mesta z odjemnimi elektrodami, zato se za izračun popolne prostorske razporeditve napetosti uporablja postopke interpolacije. Uporabili smo računalniški program CSD Brain Vision Analyzer podjetja Brain Products (verzija 1.05), ki temelji na izračunih, predstavljenih v članku Perrina in sod. (1989). Kartografijo gostote tokov smo opravili na skupnem povprečju povratno povprečenih EEG posnetkov 18 preiskovancev (pri pritiskanju s prstom) in 15 preiskovancev (pri njuhanju). Uporabili smo meritve pri večji (30 %) jakosti giba, prožilo za povprečevanje pa je bil EMG ustreznih mišic. Za karto gostote tokov, ki predstavlja PPz smo izbrali približno 500 ms povprečnega EEG posnetka

v časovnem oknu od -1500 ms do -500 ms, za karto PPp približno 200 ms EEG posnetka v časovnem oknu od -500 ms do -100 ms, za karto MP pa približno 100 ms posnetka v časovnem oknu od -100 ms do 100 ms po EMG.

6.4.5 Metoda glavnih komponent (principal component analysis, PCA)

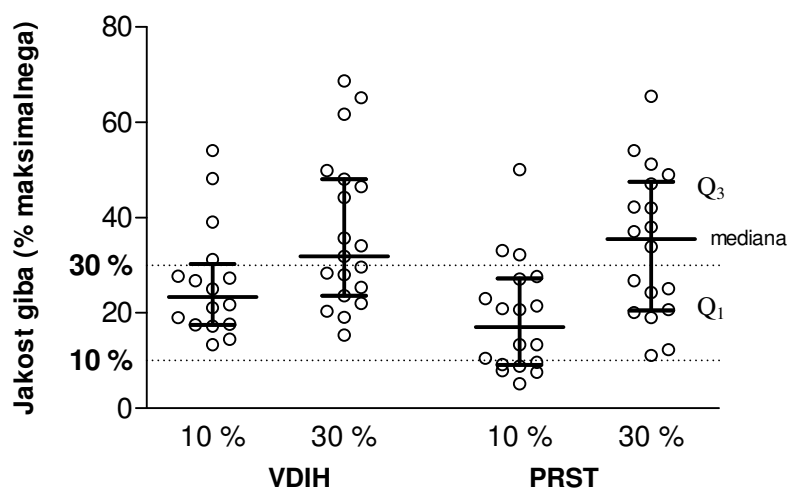
Metoda glavnih komponent je statistična metoda, ki veliko število spremenljivk zmanjša na manjše število med seboj maksimalno neodvisnih komponent, ki pojasnijo največji delež variance izhodiščnih podatkov. Za to se uporablja algoritem SVD (ang. singular value decomposition), ki v EEG študijah in raziskavah izvabljenih potencialov omogoča razstavitev podatkov iz večkanalnega EEG ali izvabljenih potencialov na linearno neodvisne komponente, imenovane tudi glavne komponente (Lagerlund in sod., 2004). Z metodo dobimo časovno in prostorsko neodvisne izvore EEG signalov, izračunamo časovni potek teh neodvisnih oz. glavnih komponent, določimo prispevek izmerjenih signalov k posamezni glavni komponenti ter filtriramo šum.

Z metodo glavnih komponent smo analizirali skupno povprečje povratno povprečenih EEG posnetkov 15 preiskovancev pri njuhanju in 18 preiskovancev pri pritiskanju s kazalcem (30 % jakosti giba, povprečeno na EMG). Analizo posnetkov z metodo glavnih komponent smo naredili v dveh časovnih oknih, upoštevali pa smo vseh 32 elektrod. Prvo časovno okno (od 1,5 s do 0,5 s pred EMG) naj bi zajelo PPz, drugo (od 0,5 s pred EMG do 0,1 s po EMG) pa PPp in MP. Vsi izračuni so bili narejeni s programsko opremo MATLAB R2007a z orodjem Neural Networks Toolbox proizvajalca Mathworks. Programska oprema je tekla na osebni računalniku z operacijskim sistemom Windows XP.

7 REZULTATI

7.1 IZVEDBA NALOG

Jakost gibov smo ocenili s spremembo zračnega tlaka, ki jo je v merilni napravi povzročilo njuhanje oz. pritisk desnega kazalca na merilno žogico. Povprečna sprememba tlaka po maksimalnem vdihu skozi nos je bila 388 ± 124 mm H₂O. Med nalogo, ki je zahtevala močnejši (30 %) vdih, so preiskovanci v povprečju njuhali z 32 % svoje največje moči, pri nalogi, ki je zahtevala šibkejši vdih (10 % maksimalne jakosti) pa v povprečju s 23 % največje moči (slika 9). Največja moč pritiskanja s prstom je bila v povprečju 1660 ± 280 mm H₂O. Tarčni vrednosti pritiskanja (10 oz. 30 % največje moči) so preiskovanci tudi pri tej nalogi nekoliko preseгли. V povprečju so pritiskali s 17 oz. s 36 % svoje maksimalne moči (slika 9).



Slika 9: Natančnosti izvajanja gibov z želeno jakostjo. Na abscisi so predstavljene 4 naloge, na ordinati pa izmerjeni jakosti vdihov in pritiska s kazalcem med izvajanjem teh nalog (v % glede na maksimalno vrednost posameznega preiskovanca). Vsaka točka na grafu predstavlja srednjo vrednost jakosti vdihov oz. pritiskov s kazalcem za posamezno preiskovano osebo. Q₁ – prvi kvartil, Q₃ – tretji kvartil.

7.2 VPLIV JAKOSTI GIBA

Preiskava za zdrave preiskovance v splošnem ni bila naporna. Nekateri pa so proti koncu naloge pritiskanja s prstom z večjo jakostjo dobili občutek, da jim moč pojema in da so utrujeni. Njuhanje se je vsem zdelo manj zahtevno od pritiskanja.

Celoten poskus z namestitvijo elektrod in učenjem vred je trajal približno 3 ure. Od tega so preiskovanci štirikrat po 15 minut v delno zvočno izolirani in rahlo zatemnjeni sobi prebili sami, zato so nekateri proti koncu postali zaspani ali vsaj manj motivirani.

Analizirali smo lahko EEG 18 preiskovancev. Ena preiskovanka je izvajala gibe s preveliko ponavljalno frekvenco. Pri njej so bili zato odseki EEG med zaporednimi gibi krajši od tistih, ki smo jih določili za analizo in zato za študijo neuporabni.

Povprečevanje je odvisno od kvalitete signala, ki je uporabljen kot prožilo. V našem primeru sta bili prožili EMG in sprememba tlaka v merilni žogici oz. v nosu. Obe sta bili pogojeni z jakostjo giba. Ob močnejšem njuhanju je bil EMG večji od šuma in zato uporaben za povprečevanje pri 15 (83 %) preiskovancih, pri manjši jakosti pa le pri 11 (61 %). EMG upogibalk prstov je bil tak pri vseh 18 preiskovancih ne glede na jakost pritiskanja. Sprememba tlaka je bila, ne glede na jakost giba, vedno primerna za povratno povprečevanje.

Primerjava amplitud in latenc GPMS dobljenih z večjo oz. manjšo jakostjo njuhanja in pritiskanja s prstom v odvodih T7, C3, Cz, C4 in T8, kjer so GPMS ponavadi proučevani, je pokazala, da se vrednosti statistično značilno ne razlikujejo ($p > 0,05$). Izjema je bila le latenca vrha MP, ki je bila pri večji jakosti giba (povprečeno na spremembo tlaka) v odvodu C3 značilno ($p = 0,043$) krajša.

7.3 PRIMERJAVA EMG IN SPREMEMBE TLAKA KOT PROŽIL ZA POVRATNO POVPREČEVANJE EEG

EMG dihalnih mišic in upogibalk prstov smo odjemali pri vseh 18 preiskovancih, spremembo tlaka v nosnem čepu oz. merilni žogici pa le pri zadnjih desetih. Pri enem preiskovancu smo s površinskimi elektrodami poskusili odjeti tudi EMG trebušnih in medrebrnih mišic oz. trebušne prepone, vendar nismo bili uspešni. Pri 4 osebah smo kot

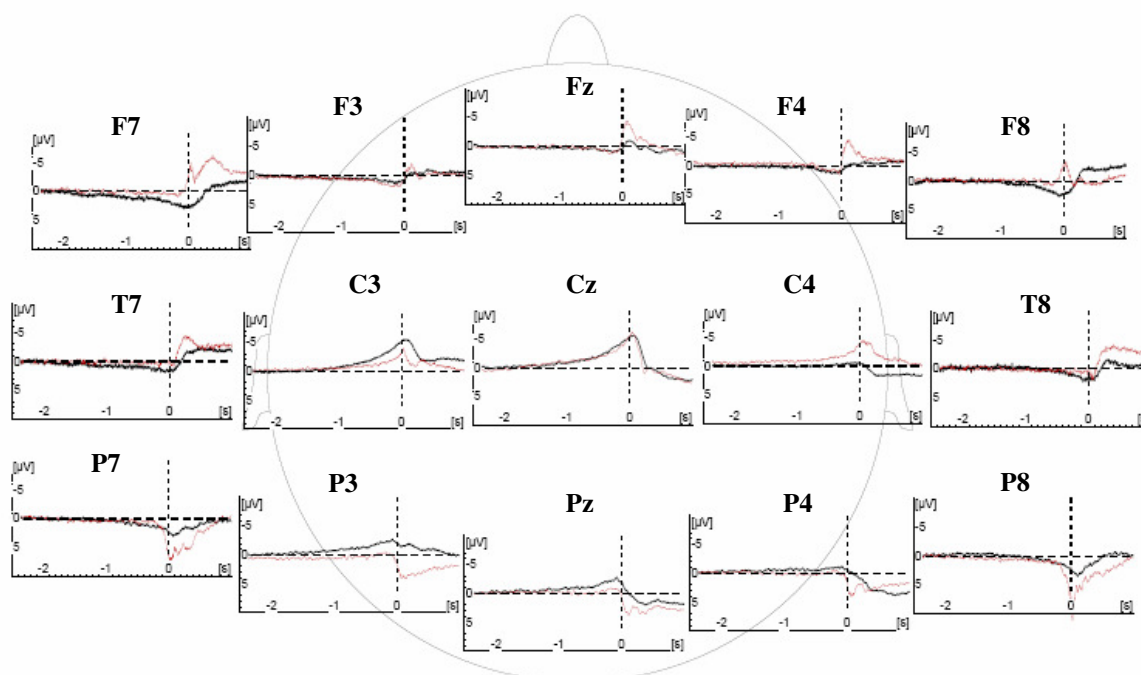
prožilo za EEG poskušali uporabiti EMG sternokleidomastoidnih mišic odjet z žičnimi elektrodami. Ob večji moči njuhanja je bil signal nezadosten pri 1 od 4 preiskovancev, pri manjši jakosti njuhanja pa pri 2 od 4. Tudi pri ostalih 14 preiskovancih, kjer smo snemali EMG s površine skalenskih mišic, signal ni vedno zadoščal za povratno povprečevanje. Pri večji jakosti vdihov je bil EMG dovolj izrazit pri 12 od 14 preiskovancev (86 %), pri manjši jakosti vdiha pa le pri 9 od 14 (64 %). EMG upogibalk prstov je bil pri obeh jakostih pritiskanja pri vseh 18 preiskovancih dovolj izrazit, da nismo imeli težav s povratnim povprečevanjem. Merjenje tlaka je bilo kot prožilo uporabno pri vseh preiskovancih ne glede na jakost ali vrsto giba.

Spremembe tlaka so bile vedno nekoliko zakasnjene za začetkom EMG. Zamik je bil pri njuhanju dolg $88 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$, pri pritiskanju pa $170 \text{ ms} \pm 41 \text{ ms}$. Teh rezultatov nismo uporabljali za korekcije zakasnitev GPMS po povprečevanju s tlakom kot prožilom.

Način povprečevanja ni spremenil oblike GPMS ali njihovih amplitud, z izjemo amplitud MP, ki so bile pri povprečevanju na EMG značilno ($p = 0,002$) večje.

7.4 KORTIKALNI MEHANIZMI UPRAVLJANJA HOTENIH VDIHOV IN PRITISKOV S KAZALCEM

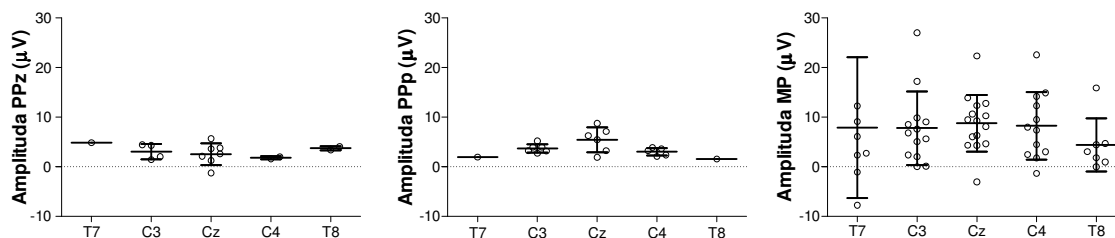
Skupno povprečni GPMS (povprečje povprečij posameznih preiskovancev, 30 % jakost giba, EMG kot prožilo) s frontalnih, centralnih in parietalnih odjemnih mest so prikazani na sliki 10. Potenciali so bili največji v centralnih prečni vrsti odvodov, pri njuhanju pa tudi v frontalni vrsti.



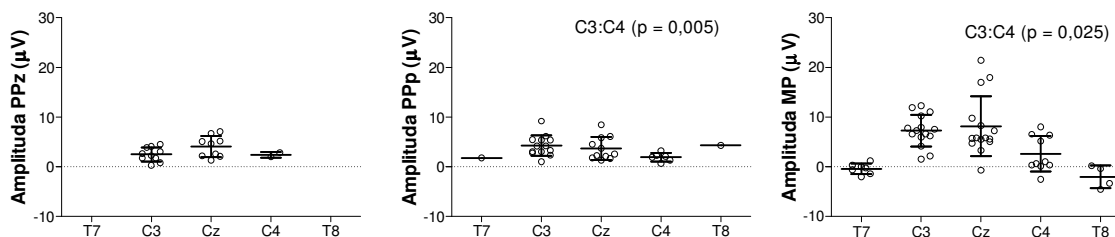
Slika 10: Z gibom povezani potenciali možganske skorje, povprečni na začetek EMG signala. Gibi so bili izvajani z večjo (30 %) jakostjo. Rdeče krivulje predstavljajo povprečje potencialov povezanih z njuhanjem (15 oseb), črne pa povprečje potencialov povezanih s pritiskanjem s kazalcem (18 oseb).

GPMS s temena glave (elektroda Cz) za njuhanje (rdeče) in pritisk s prstom (črno) so si bili zelo podobni. Počasi naraščajoča negativnost (PPz) GPMS je imela pri njuhanju povprečno latenco $-1747 \text{ ms} \pm 384 \text{ ms}$, pri pritiskanju $-1495 \text{ ms} \pm 498 \text{ ms}$. Strmina potenciala se je pri $-636 \text{ ms} \pm 167 \text{ ms}$ (povprečje za njuhanje) oz. pri $-411 \text{ ms} \pm 170 \text{ ms}$ (povprečje za pritiskanje) povečala. To je bil začetek Pp. Negativnost je dosegla največjo vrednost (vrh MP) malo po začetku EMG, natančneje $42 \text{ ms} \pm 58 \text{ ms}$ pri njuhanju oz. $63 \text{ ms} \pm 105 \text{ ms}$ pri pritiskanju.

VDIH



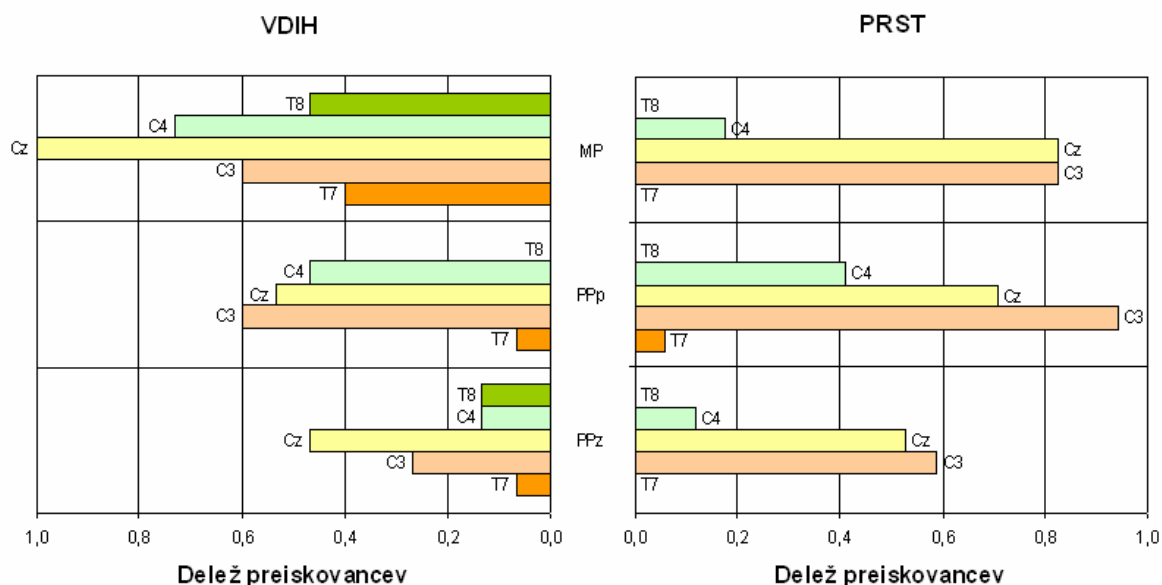
PRST



Slika 11: Amplitude PPz, PPp in MP za njuhanje (zgornja vrsta, podatki za 15 oseb) in pritisk s prstom (spodnja vrsta, podatki za 18 oseb) po posameznih centralnih prečnih odvodih. Vsaka točka predstavlja povprečno amplitudo pri posameznem preiskovancu. Gibi so bili izvajani z večjo (30 % jakostjo), povprečevali smo na začetek EMG. Okvirji z ročaji označujejo povprečno amplitudo in standardno deviacijo.

V odvodih C3 in C4 so bili GPMS pri različnih gibih različni. Pri njuhanju smo v obeh odvodih lahko prepoznali vse komponente (PPz, PPp in MP). Statistično pomembnih razlik v njihovi amplitudi med odvodoma C3 in C4 ni bilo ($p > 0,05$) (slika 11). Pri pritiskanju pa komponent PPp in MP v odvodu C4 na skupnem povprečju ni bilo, razlika v velikosti amplitud PPp in MP med odvodoma C3 in C4 pri posameznih preiskovancih pa je bila statistično značilna ($p = 0,005$ oz. $p = 0,003$) (slika 11). V skrajno lateralnih odvodih (T7 in T8) smo pri njuhanju pri približno 40 % preiskovancev prepoznali visoke MP (slika 12), vendar tega na povprečju vseh preiskovancev (na sliki 10) ne vidimo.

Nasploh so bili GPMS pri posameznikih precej različni, njihove komponente pa smo individualno prepoznavali z različno pogostostjo (slika 12). PPz ni bil prepoznaven v vseh odvodih.



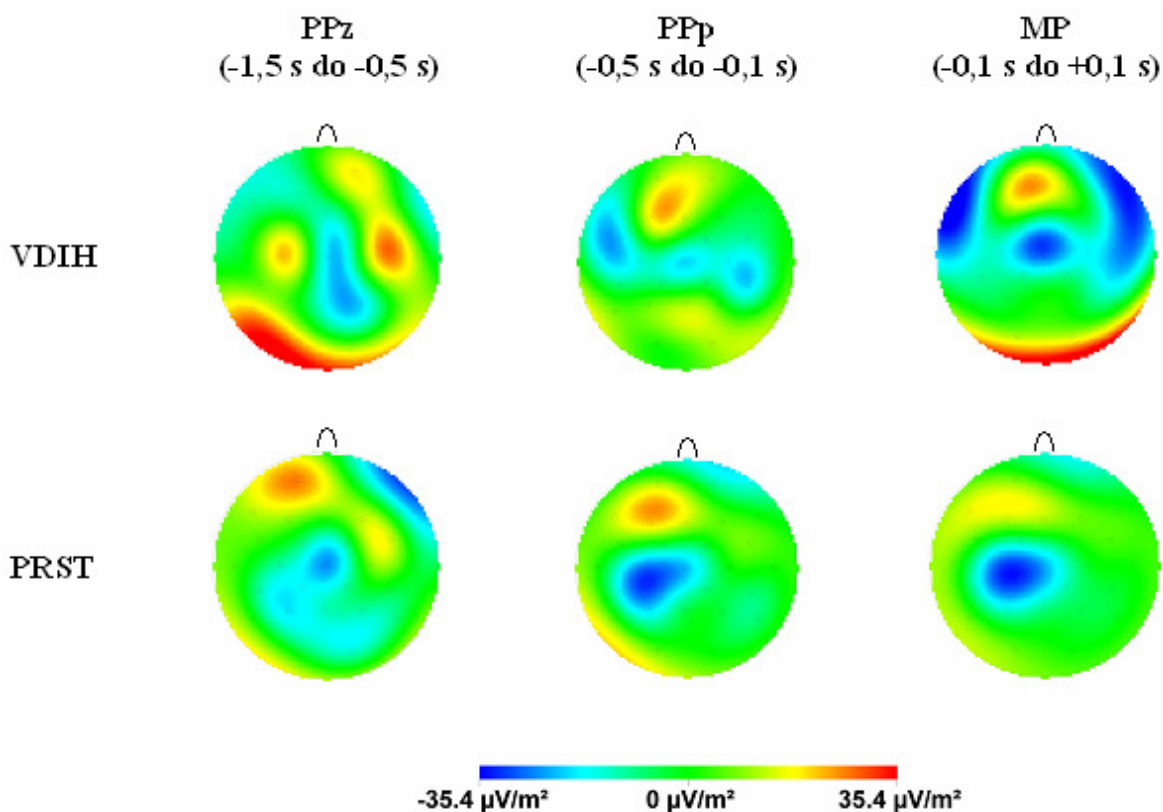
Slika 12: Pogostost pojavljanja PPz, PPp in MP na središčnih odvodih pri njuhanju in pritiskanju z desnim kazalcem. Podatki za 17 preiskovancev (pritiskanje s prstom) in 15 preiskovancev (njuhanje), 30 % jakost giba, povprečeno na EMG.

Pri pritiskanju je bil pri nekoliko več kot polovici preiskovancev prepoznaven v odvodih Cz in C3. V odvodu C4 se je pojavil le pri dveh preiskovancih od 17, v lateralnih odvodih T7 in T8 pa ga ni bilo oz. je imel pozitiven predznak. Pri njuhanju je bil PPz pri malo manj kot polovici preiskovancev (47 %) prepoznaven v odvodu Cz, pri malo več kot polovici preiskovancev tudi v odvodu C3, še redkeje pa v ostalih odvodih.

Pri pritiskanju je bil PPp v odvodu C3 prepoznaven pri skoraj vseh preiskovancih, v odvodu C4 pa pri manj kot polovici in še to z nizko amplitudo. Pojavljanje PPp pri njuhanju je bilo v primerjavi s pritiskanjem v odvodih C3 in C4 bolj simetrično.

Značilnost pojavljanja MP pri pritiskanju je bila izrazita lateralizacija v levo, pri njuhanju pa njegova pogostna prepoznavnost v centralnem (Cz) in lateralnih odvodih T7 in T8.

Enako razporeditev GPMS kaže tudi karta gostote tokov na skalpu (negativne GPMS predstavljajo modra področja na sliki 13).

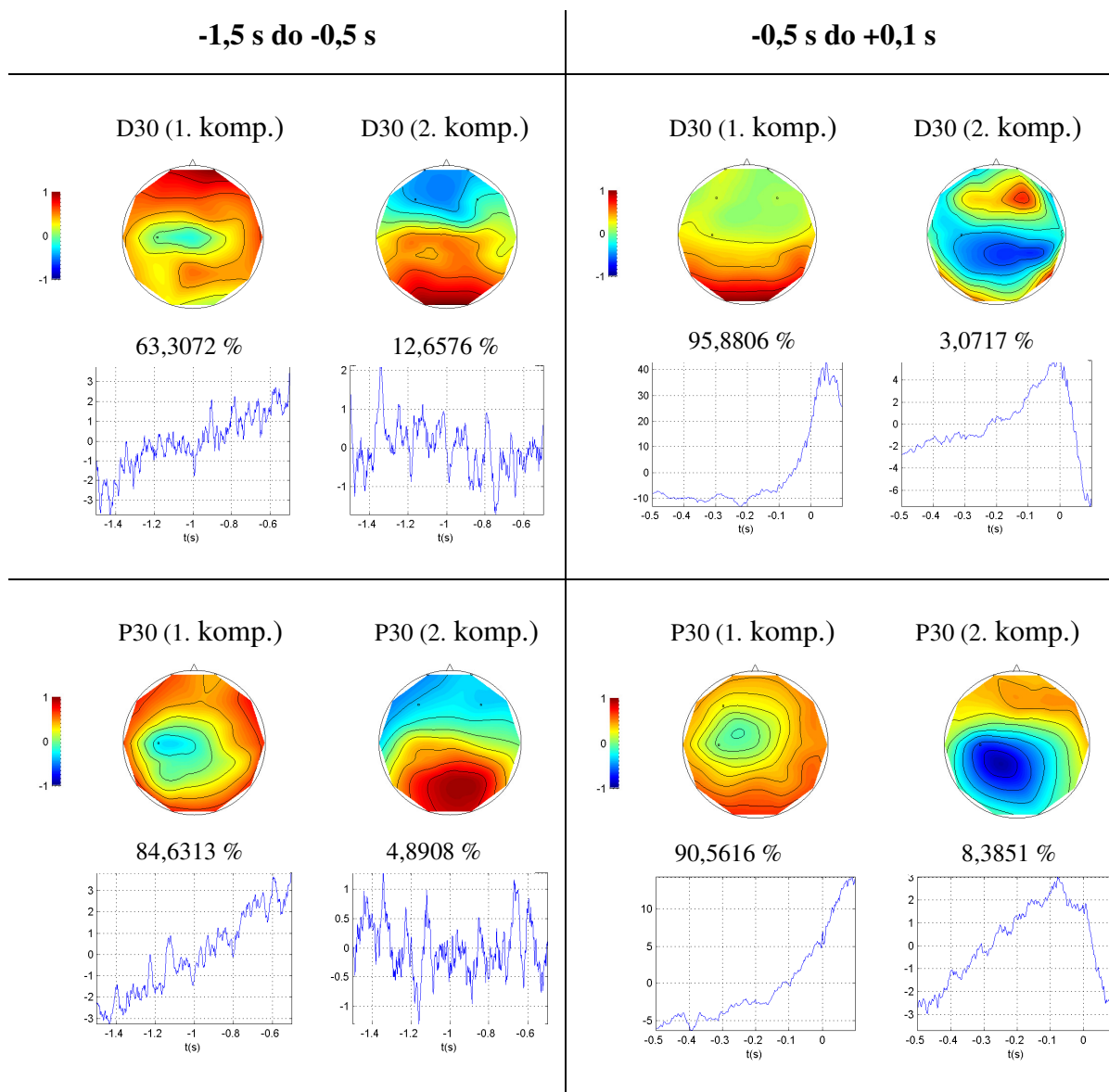


Slika 14: Primerjava kart gostote tokov na skalpu pri njuhanju in pritiskanju z desnim kazalcem. Slike so bile narejene na podlagi povprečnih posnetkov (30 % jakost giba, povprečeno na EMG) 15 oseb (njuhanje) oz. 18 oseb (pritiskanje s kazalcem).

V času od -1,5 do -0,5 s pred gibom je bila gostota tokov največja na temenu (PPz). To velja tako za njuhe kot za pritiskanje. Gostota tokov v času PPp (med -0,5 in -0,1 s) in MP (med -0,1 in +0,1 s) po njuhanju je imela tri viške: na temenu ter lateralno na levi ter desni strani. Vsi trije so bili intenzivnejši pri MP, lateralni so segali tudi frontalno. Gostota tokov v času PPp in MP pri pritiskanju pa je imela en sam višek levo od temena. Ta je bil v obeh primerih enak.

Na sliki 15 so prikazani rezultati izračunov z metodo glavnih komponent v dveh časovnih oknih. V vsakem je prikazana dvodimenzionalna razporeditev (pogled od zgoraj) najpomembnejših dveh komponent (1. komp. in 2. komp.) na skalpu za njuhanje (zgornja vrsta) in pritiskanje s prstom (spodnja vrsta) ter pri vsaki komponenti tudi njen časovni potek (v sekundah). Ostale komponente niso prikazane, ker vsaka izmed njih pojasni manj

kot 5 % variance izhodiščnih podatkov. Negativne vrednosti potencialov so na barvni skali predstavljene z modrimi odtenki, pozitivne vrednosti potencialov pa z rdeče-rumenimi.



Slika 15: Analiza GPMS z metodo glavnih komponent (»principal component analysis«) – primerjava njuhanja (zgornja vrsta) in pritiskanja s prstom (spodnja vrsta). Analiza je bila narejena na podlagi povprečja povratno povprečenih EEG posnetkov (30 % jakost giba, povprečeno na EMG) 15 oseb (pri njuhanju) oz 17 oseb (pri pritiskanju s kazalcem). Prvo časovno okno (- 1,5 s do - 0,5 s) prikazuje PPz, drugo (- 0,5 s do + 0,1 s) pa Ppp in MP. Na vseh slikah sta predstavljeni najpomembnejši komponenti (1. komp. in 2. komp.), ki pojasnita največji delež variance izhodiščnih podatkov. Krivulje pod vsako sliko prikazujejo časovni potek posameznih komponent v sekundah glede na začetek EMG (čas 0).

Prva komponenta, ki je k skupnemu signalu v zgodnjem časovnem oknu prispevala največ (63,3 % variance pri njuhanju oz. 84,6 % variance pri pritiskanju), je bila za obe vrsti gibov podobna njen prispevek pa je ves čas enakomerno naraščal. Negativnost je bila največja na temenu. Razporeditev tokovnic kaže, da gre za izvor, ki je usmerjen radialno na površino glave. Druga komponenta je pojasnila 12,7 % variance PPz po njuhanju oz. 4,9 % variance PPz po pritiskanju. Usmerjena je bila tangencialno na površino glave v antero-posteriorni smeri, njenega časovnega vzorca pa v času opazovanja ni bilo mogoče jasno razlikovati od šuma.

V drugem časovnem oknu (- 0,5 do + 0,1 s) je bila jasna razlika v prostorski razporeditvi komponent po njuhanju oz. pritiskanju, njihov časovni potek pa je bil podoben. Prva komponenta po njuhanju, s katero lahko pojasnimo 96 % variance, je bila radialni dipol, ki je bil simetrično razporejen nad vsem precentralnim področjem. Po pritiskanju s prstom je bila prva komponenta (91 % variance) prav tako radialni dipol lokaliziran levo precentralno. V opazovanem času sta komponenti naraščali. Druga komponenta je bila za obe vrsti gibov tangencialni dipol. Ta je v primeru njuha pojasnil 3 % variance in je bil lokaliziran nad celotno motorično skorjo leve in desne možganske poloble, po pritiskanju (8 % variance) pa je bil lokaliziran nad motorično skorjo leve možganske poloble.

Druga komponenta je pri obeh vrstah gibov naraščala približno do začetka EMG, nato pa je strmo upadla.

8 RAZPRAVA IN SKLEPI

8.1 RAZPRAVA

8.1.1 Vpliv jakosti giba

Jakost, s katero so preiskovanci njuhali in pritiskali s prstom je bila v povprečju nekoliko večja od tarčne. Večje razlike so bile v primeru, ko je šlo za šibkejšje gibe. Rezultati lahko kažejo na to, da je brez povratne informacije težje odmerjati jakost šibkejših kot pa močnejših gibov. Menimo tudi, da so bile razlike med šibkejšimi in močnejšimi gibi še vedno zadostne za ugotavljanje njihovega vpliva na velikost GPMS. Po latencah in amplitudah se GPMS dobljeni z manjšo in večjo jakostjo gibov niso statistično značilno razlikovali. Razlike v jakosti gibov, ki smo jih uporabili v naši raziskavi, so lahko premajhne, da bi vplivale na velikost GPMS. Druga možna razlaga pa je, da jakost sama na velikost GPMS sploh ne vpliva. Slobounov in sod. (2004) so v svoji raziskavi ugotovili podobno. Na velikost odzivov sila pritiskanja nima vpliva; ima pa jo subjektivna zaznava stopnje napora, ki so jo omenjeni avtorji merili kar s hitrostjo giba.

Večja jakost, s katero so preiskovanci izvajali naloge, je predvsem zvečala EMG, kar je posledično zvečalo njegovo uporabnost za povratno povprečevanje. To velja izključno za vdihe. Pri pritiskih s prstom je bil EMG vedno zadosten.

8.1.2 Primerjava EMG in spremembe tlaka kot prožil za povratno povprečevanje

EMG je v raziskavah GPMS med najuporabnejšimi prožili. Navadno se te potenciale izvablja v povezavi z gibi udov. Tam so mišice plitvo pod kožo in je njihove potenciale mogoče odjeti že ob najšibkejših skrčenjih (Shibasaki, 1993). Tako je bilo tudi v naših poskusih pritiskanja na merilno žogico. Ob vdihu pa se najprej in v največji meri aktivira trebušna prepona, ki je globoko pod površino kože (Bolton in sod., 2004). V naših poskusih smo zato želeli ugotoviti ali je s površine sploh mogoče odjeti hoteno aktivnost te mišice in ali je za prožilo mogoče uporabiti EMG katere druge izmed mišic, ki sodelujejo pri vdihu. Preskusili smo: površinski EMG trebušnih in medrebrnih mišic ter mišične prepone, površinski EMG skalenskih mišic, EMG sternokleidomastoidne mišice odjet z žičnatima elektrodama ter spremembe zračnega tlaka v nosnem čepu. Uporabnega površinsko odjetega EMG trebušnih in medrebrnih mišic oz. mišične prepone sploh ni bilo.

Nezadovoljiv je bil tudi EMG v sternokleidomastoidni mišici, posebej pri vdihih manjše jakosti. Pri močnejših vdihih je bil signal zadosten za proženje le v 75 %. Rezultati so bili pričakovani, saj tudi Katagiri in sod. (2003) poročajo, da se sternokleidomastoidna mišica aktivira šele pri večjih jakostih njuhanja (okrog -40 cm H₂O). Površinski EMG skalenskih mišic je bil pri večjih jakostih vdiha zadosten v 86 %. Pri šibkejših vdihih je bila uspešnost povprečevanja s tem signalom manjša (64 %). Ta mišica se je tudi v poskusih Katagirija in sod. (2003) med njuhanjem aktivirala že ob najmanjših tlakih (-20 cm H₂O). Pri vseh 10 preiskovancih so se meritve tlaka v nosu, ne glede na jakost vdiha, izkazale kot zanesljivo prožilo. Podobno so ugotovili tudi Gandevia in Rothwell (1987) ter Raux in sod. (2007), ki so kot prožilo za povprečevanje EEG uporabljali spremembo tlaka namesto površinskega EMG skalenskih ali trebušnih mišic.

EMG se je, ne glede na vrsto giba, vedno pojavil pred spremembo tlaka. Ta zakasnitev je bila pri njuhanju vselej nekoliko manjša kot pri pritiskanju, kar je razumljivo. Šele električna aktivnost v mišici namreč sproži krčenje. Le-to pa tudi potrebuje čas, da razvije silo, potrebno, da se premakne ud ali njegov del oz. da se ustvari podtlak v prsnem košu. Način povprečevanja je v naših poskusih vplival le na velikost MP (večje amplitude, kadar je bilo prožilo EMG). Vzrok za to je po našem mnenju lahko hitrejša rast signala EMG kot tlaka in manjša spremenljivost strmine te rasti od giba do giba. Seštevanje GPMS, povezanih s posameznimi gibi, je zato natančnejše. Prožilo, ki se od giba do giba tudi samo spreminja v času, povzroči zamikanje posameznih GPMS. Zato ob njihovem seštevanju prihaja do tako imenovanega izničevanja faz, kar se vedno izrazi v manjši amplitudi povprečenega odziva.

Spremembe tlaka so torej boljše prožilo, kadar gre za vdihe. EMG pomožnih dihalnih mišic je v tem pogledu manj zanesljiv, omogoča pa natančnejše povprečevanje, kar se pokaže z večjimi amplitudami odzivov. Pri vrednotenju GPMS povprečenih na spremembo tlaka, moramo vedno upoštevati tudi časovni zamik tega signala za signalom EMG. Za prakso priporočamo hkratno uporabo obeh načinov povprečevanja. Pri izvabljanju GPMS povezanih s pritiskanjem s prstom pa sta bili obe prožili enako uporabni, zato je v praksi dovolj, da se uporabi samo enega.

8.1.3 Razlike v kortikalnih mehanizmih upravljanja hotenih vdihov in pritiskov s kazalcem

Da je GPMS mogoče izzvati tudi s hotenimi vdihom in izdihom so ugotovili že drugi avtorji (Macefield in Gandevia, 1991; Raux in sod., 2007). V naši raziskavi smo njihove ugotovitve nadgradili s tem, da smo EEG odjemali s cele glave in tako lahko natančneje opisali njihovo razporeditev na skalpu. Najpomembnejši izsledek v zvezi s tem je, imata kasni komponenti GPMS (PPp in PM) po vdihih tri viške. Ležijo centralno in frontalno, eden je na temenu druga dva pa ventralno. Povezujemo jih z aktivnostjo v možganskih poljih PM in M1, kjer so predstavljene trebušna prepona in druge mišice, ki sodelujejo pri vdihu (dorzalno v možganski skorji obeh polobel) oz. mišice obraza, ust, žrela in grla (ventralno na vsaki strani), katerih aktivnost med vdihom zagotovi prehodnost dihalnih poti.

Hoteni gibi rok izzovejo PPz, ki se začne približno 2 s pred začetkom EMG. Največji je na temenu. Je simetrično razporejen. Njegov izvor naj bi bili PMd in SMA (Shibasaki in Hallett, 2006). Približno tak PPz smo v naših poskusih dobili tako v povezavi s pritiskanjem s kazalcem kot tudi pri njuhanju. V povezavi s pritiskanjem je bil PPz lociran nekoliko bolj levo od temena. Tak je bil rezultat ne glede na metodo, s katero smo EEG aktivnost analizirali. Razlaga je lahko v tem, da k signalu precej pripomore nesimetrično aktivirano levostransko polje PMd. Z njuhanjem povezani PPz so bili na skalpu razporejeni simetrično. Metoda glavnih komponent kaže, da v obeh primerih k temu delu največ doprinese radialno orientiran dipol, kar je v skladu z ustaljenim prepričanjem, da sta izvora PPz PMd in SMA - slednje je lahko vsaj deloma tudi na dorzalni strani možganskih polobel (Shibasaki in Hallett, 2006). Obe polji sta tako del precentralnega girusa in gradita površino možganske skorje. Druga glavna komponenta je bila tangencialni dipol in je bila brez jasnega časovnega vzorca. Orientacija dipola kaže na možnost, da k skupni aktivnosti v času PPz nekaj doprinese tudi primarna motorična skorja. Lahko pa gre samo za šum, na kar kaže časovni potek te komponente.

PPp je strmejšše nadaljevanje PPz. Začne se približno 400 ms pred EMG, največji pa je na strani glave, ki je nasprotna gibajočemu se udu. Njegov izvor naj bi bila primarna motorična skorja in polje PM, natančna lokacija pa je odvisna od dela telesa, ki se giblje (somatotopična razporeditev) (Shibasaki in Hallett, 2006). Med pritiskanjem z desnim

kazalcem je bil v naših poskusih Pp res lokaliziran nad motorično skorjo kontralateralno. V povezavi z njuhanjem pa je bil Pp razporejen simetrično, nad motorično skorjo obeh možganskih polobel. Na karti gostote tokov so bili jasno prepoznavni celo trije izvori – eden na temenu in dva lateralno od tega.

MP se začne tik pred gibom in predstavlja najvišji vrh GPMS. Njegov izvor je v kontralateralni M1 točno nad predelom, v katerem so predstavljene aktivne mišice (Shibasaki in Hallett, 2006). V povezavi s pritiskanjem je bil val MP v naših poskusih lociran nad levo možgansko poloblo. V povezavi z njuhanjem pa se je aktivnost pojavljala nad temenom in še simetrično nad lateralnimi predeli motorične možganske skorje. Podoben rezultat kot merjenje amplitud in kartografija gostote tokov je dala analiza z metodo glavnih komponent. Tu smo prispevek Pp in MP analizirali skupaj. Glavna komponenta pri obeh gibih je bil radialni dipol. V povezavi z njuhanjem je bil dipol lociran simetrično nad premotorično možgansko skorjo obeh možganskih polobel, v povezavi s pritiskanjem pa nad premotorično skorjo leve možganske poloble. Druga komponenta je bila tangencialni dipol. Tudi to velja za obe vrsti gibov, le da je bil v primeru pritiskanja s prstom lociran nad motoričnim področjem leve možganske poloble, v primeru njuhanja pa simetrično nad motoričnima področjema obeh možganskih polobel. Zato sklepamo, da so glavni izvori Pp in MP v poljih PM in M1. Prvo leži na površini precentralnega girusa, drugo pa v sprednji steni precentralnega sulkusa.

Osrednji izvor Pp in MP v povezavi z njuhanjem so po naše deli motorične možganske skorje, kjer so predstavljene trebušna prepona, medrebrne in druge pomožne dihalne mišice (maksimum na temenu) ter mišice obraza, ust in žrela (obojestranska lateralna maksimuma). Na temenu je izvor navidezno le eden, čeprav so mišice prsnega koša in vratu, ki sodelujejo pri vdihu, predstavljene v obeh poloblah. Oba izvora sta zelo blizu drug drugega in se nahajata skoraj na temenu. Zaradi volumskega prevajanja električne aktivnosti sta na površini videti kot en sam izvor. O temenski reprezentaciji prepone poročajo Gandevia in Rothwell (1987), Maskill in sod. (1991) ter Macefield in Gandevia (1991). O temenski in obojestranski ventralni aktivaciji v primarni senzo-motorični skorji med njuhanjem pa poroča tudi pred kratkim opravljena študija s fMR (Koritnik in sod., 2008). V povezavi s pritiskanjem je izvor en sam, njegova lokacija pa del možganske skorje, kjer so predstavljene mišice zgornjega uda.

8.2 SKLEPI

Jakost, s katero preiskovanci izvajajo naloge, vpliva na velikost EMG in s tem na uspešnost povratnega povprečevanja EEG, ne pa na latence in amplitude GPMS.

Spremembe tlaka so, kadar gre za njuhanje, boljše prožilo za povratno povprečevanje EEG, EMG pomožnih dihalnih mišic pa je kot prožilo manj zanesljiv, vendar omogoča natančnejše povprečevanje, ki se odraža v večjih amplitudah GPMS.

Analiza GPMS z večkanalnim EEG je uporabna metoda za študij kortikalnih mehanizmov upravljanja hotenih gibov, s katero je mogoče razlikovati med hotenimi vdihom in pritiski s prstom. Pri hotenih vdihih imata pozni komponenti GPMS (PPp in MP) na skalpu tri viške, ki jih povezujemo z aktivnostjo v možganskih poljih PM in M1. En višek je na temenu, kjer so predstavljene trebušna prepona, medrebrne in druge pomožne dihalne mišice, druga dva pa ventralno, kjer so predstavljene mišice obraza, ust in žrela. Pri pritiskanju z desnim kazalcem imata pozni komponenti GPMS en sam višek – levo od temena - kjer so predstavljene mišice zgornjega uda.

9 POVZETEK

Dihanje je sestavljena motorična aktivnost, katere glavni komponenti sta avtomatsko ritmično dihanje ter zavestno upravljano dihanje, ki ga lahko do določene mere nadzorujemo. Pri slednjem je poleg ostalih možganskih struktur aktivna tudi motorična možganska skorja (Frackowiak in sod., 2004), ki leži v frontalnih režnjih možganskih polobel in je sestavljena iz *primarne motorične skorje* (M1) ter vsaj štirih področij pred njo. To so *suplementarno (dopolnilno) motorično področje* (SMP) in *cingulna skorja* (CS) ter *dorzalna* (dPM) in *ventralna premotorična skorja* (vPM) (Kandel in sod., 2000). Preden izvedemo hoten gib, se časovno usklajeno aktivirajo predeli motorične skorje, kar na skalpu ustvari potencialne razlike, ki jih lahko odjamemo z merilnimi elektroencefalografskimi (EEG) elektrodami. Aktivnost motorične skorje vodi v aktivacijo α -motoričnih nevronov, ta pa v krčenje skeletnih mišic. Aktivnost motorične skorje povezano s proučevanim gibom (imenovano tudi z gibom povezani potenciali možganske skorje – GPMS) razberemo iz celotnega EEG tako, da odseke EEG signalov računalniško poravnamo na trenutek začetka EMG signala (ali na katerega od mehanskih parametrov giba, npr. spremembo tlaka) in povratno povprečimo. EMG in spremembo tlaka imenujemo prožilo. Tako odstranimo »šum« možganske aktivnosti, ki ni neposredno povezana s proučevanim gibom.

Na povratno povprečenih EEG posnetkih ločimo 3 dele naraščajočega negativnega električnega potenciala (GPMS), ki se začne približno 2 sekundi pred hotenim gibom in konča ob njegovi izvršitvi. Prvi del, počasi naraščajoč *zgodnji potencial pripravljenosti* (PPz), je največji v bližini temena in je simetrično razporejen nad obema poloblama. Nastane zaradi aktivnosti bilateralno v SMP in v PM (Shibasaki in Hallett, 2006). Drugi del GPMS, imenovan *pozni potencial pripravljenosti* (PPp), se začne približno 400 ms pred EMG in je največji na tisti strani glave, ki je nasprotna gibu, njegova natančna lokacija pa je odvisna od vrste giba. Izvor PPp naj bi bil v M1 in PM. Tretje zvečanje GPMS imenujemo *motorični potencial* (MP). Začne se tik pred EMG in je največji nad tistim delom M1, kjer so mišice, s katerimi smo izvajali gib, predstavljene (Shibasaki in Hallett, 2006).

Namen raziskave je bil standardizirati metodo za merjenje GPMS povezanih s hotenimi vdihmi in jo uporabiti za raziskovanje kortikalnega upravljanja dihanja pri ljudeh.

19 zdravim preiskovancem smo odjemali površinski EEG z 32 Ag/AgCl elektrodami, razporejenimi na skalpu, medtem ko so izvajali hotene hitre kratke vdihe skozi nos (njuhe). Njuhi so bili dveh jakosti - 10 in 30 % preiskovančevega maksimalno močnega njuha. Za primerjavo so služili hoteni kratki pritiski z desnim kazalcem na gumijasto žogico, prav tako z 10 in 30 % maksimalne jakosti pritiska. Kot prožilo povratnega povprečevanja smo preizkusili površinski EMG trebušnih in medrebrnih mišic ter mišične prepone, površinski EMG skalenskih mišic, znotrajmišični EMG sternokleidomastoidne mišice in pri 10 preiskovancih tudi spremembo zračnega tlaka v nosu ob vdihu.

Jakost, s katero so preiskovanci njuhali in pritiskali s prstom je bila v povprečju nekoliko večja od zelenih 10 oz. 30 %. Razlike so bile večje, ko je šlo za šibkejše gibe. Večje jakosti izvajanja nalog so dale večji EMG, kar je zvečalo njegovo uporabno vrednost za povprečevanje EEG, ni pa vplivalo na latence in amplitude GPMS. Spremembe tlaka so bile, kadar je šlo za vdihe, zanesljivo prožilo za povprečevanje EEG pri vseh 10 preiskovancih ne glede na jakost giba. EMG skalenskih mišic pa je bil boljše prožilo od ostalih EMG pomožnih dihalnih mišic. Pri izvabljanju GPMS s pritiskanjem s prstom sta bili obe prožili enako uporabni.

Z analizo amplitud GPMS nad centralnimi odvodi kot tudi z metodo glavnih komponent in kartografijo gostote tokov na skalpu smo lahko razlikovali med obema vrstama gibov. PPz je bil podoben – največji nad temenom in simetrično razporejen nad obema poloblama, PPp in MP pa sta bila pri gibanju desnega kazalca kot pričakovano izrazitejša nad motorično skorjo kontralateralno, kjer so predstavljene mišice zgornjega uda. V povezavi z njuhanjem sta bila PPp in MP razporejena simetrično nad motorično skorjo obeh možganskih polobel. Na karti gostote tokov so bili pri PPp in MP jasno prepoznavni celo trije izvori – eden na temenu in dva lateralno. Osrednji izvor po naše predstavljajo deli motorične možganske skorje, kjer so predstavljene trebušna prepona, medrebrne in druge pomožne dihalne mišice, laterarna izvora pa deli motorične skorje, kjer so predstavljene mišice obraza, ust in žrela.

10 VIRI

10.1 CITIRANI VIRI

Bai O., Mari Z., Vorbach S., Hallett M. 2005. Asymmetric spatiotemporal patterns of event-related desynchronization preceding voluntary sequential finger movements: a high-resolution EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 116: 1213-1221

Bolton C. F., Chen R., Wijdicks E. F. M., Zifko U. A. 2004. *Neurology of breathing*. Philadelphia, Elsevier Inc. 232 str.

BrainCap 32-channel Montages - Electrode names. 2008. Brain Products. <http://www.brainproducts.com/downloads.php?kid=4> (15. jul. 2008)

Brown W. F., Bolton C. F., Aminoff M. J. 2002. *Neuromuscular function and disease. Basic, clinical and electrodiagnostic aspects. Vol 1*. Philadelphia, Saunders, 1015 str.

Chiappa K. H. 1997. *Evoked potentials in clinical medicine. 3rd edition*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 709 str.

Cui R. Q., Deecke L. 1999. High resolution DC-EEG analysis of the Bereitschafts potential and post movement onset potentials accompanying uni- or bilateral voluntary finger movements. *Brain topography*, 11: 233-249

Colebatch J. G., Adams L., Murphy K., Martin A. J., Lammertsma A. A., Tochon-Danguy H. J., Clark J. C., Friston K. J., Guz A. 1991. Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *Journal of Physiology*, 443: 91-103

Duus P. 1998. *Topical Diagnosis in Neurology. Anatomy, Physiology, Signs, Symptomes. 3rd, revised edition*. New York, Thieme Medical Publishers, Inc.: 350 str.

Evans K. C., Shea S. A., Saykin A. J. 1999. Functional MRI localization of central nervous system regions associated with volitional inspiration in humans. *Journal of physiology*, 520.2: 383-392

Frackowiak R. S. J., Friston K. J., Frith C. D., Dolan R. J., Price C. J., Zeki S., Ashburner J., Penny W. 2004. *Human brain function*. 2nd edition. London Elsevier Academic Press: 1144 str.

Freund H. J., Jeannerod M., Hallett M., Leiguarda R. 2005. *Higher-order Motor Disorders. From neuroanatomy and neurobiology to clinical neurology*. Oxford University Press: 526 str.

Gandevia S. C., Rothwell J. C. 1987. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *Journal of Physiology*, 384: 109-118

Gerloff C., Toro C., Uenishi N., Cohen L. G., Leocani L., Hallett M. 1997. Steady-state movement-related cortical potentials: a new approach to assessing cortical activity associated with fast repetitive finger movements. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 102: 106-113

Guz A. 1997. Brain, breathing and breathlessness. *Respiration Physiology*, 109: 197-204

Hallett M. 2007. Volitional control of movement: The physiology of free will. *Clinical neurophysiology*, 118: 1179-1192

Ikeda A., Lüders H. O., Collura T. F., Burgess R. C., Morris H. H., Hamano T., Shibasaki H. 1996. Subdural potentials at orbitofrontal and mesial prefrontal areas accompanying anticipation and decision making in humans: a comparison with Bereitschaftspotential. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 98: 206-212

Iwatsuki H. 2000. The relationship between physical parameters of movement and movement-related cortical potential (MRCP). *Journal of physical therapy science*, 12: 39-42

Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M. 2000. *Principles of Neural Science*. 4th edition. Appleton & Lange: 1568 str.

Katagiri M., Abe T., Yokoba M., Dobashi Y., Tomita T., Easton P. A. 2003. Neck and abdominal muscle activity during a sniff. *Respiratory Medicine*, 97: 1027-1035

Knösche T., Praamstra P., Stegeman D., Peters M. 1996. Linear estimation discriminates midline sources and motor cortex contribution to the readiness potential. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 99: 183-190

Koritnik B. 2003. Funkcijsko magnetnoresonančno slikanje motoričnih področij možganov med hotenimi gibi pri desničnih in levičnih osebah. Magistrska naloga. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Koritnik B., Azam S., Andrew C. M., Leigh P. N., Williams S. C. R. 2008. Imaging the brain during sniffing: a pilot fMRI study. Special issue "Cough Symposium 2008". *Pulmonary Pharmacology and therapeutics* (v tisku)

Lagerlund T. D., Sharbrough F. W., Busacker N. E. 2004. Use of Principal Component Analysis in the Frequency Domain for Mapping Electroencephalographic Activities: Comparison with Phase_Encoded Fourier Spectral Analysis. *Brain Topography*, 17, 2: 73-84

Luppino G., Rizzolatti G. 2000. The organization of the frontal motor cortex. *News in physiological sciences*, 15: 219-224

Macefield G., Gandevia S.C. 1991. The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. *Journal of Physiology*, 439: 545-558

Maskill D., Murphy K., Mier A., Owen M., Guz A. 1991. Motor cortical representation of the diaphragm in man. *Journal of Physiology*, 443: 105-121

McKay L. C., Evans K. C., Franckowiak R. S. J., Corfield D. R. 2003. Neural correlates of voluntary breathing in humans. *Journal of applied physiology*, 95: 1170-1178

Michel C. M., Murray M. M., Lantz G., Gonzalez S., Spinelli L., Grave de Peralta R. 2004. EEG source imaging. *Clinical Neurophysiology*, 115: 2195-2222

Nascimento O. F., Nielsen K. D., Voigt M. 2005. Relationship between plantar-flexor torque generation and the magnitude of the movement-related potentials. *Experimental brain research*, 160: 154-165

Penfield W., Rasmussen T. 1950. *Cerebral Cortex of man. A clinical study of localization of function.* New York, Macmillan: 248 str.

Perrin F., Pernier J., Bertrand O., Echallier J. F. 1989. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 72, 2: 184-187

Ramsay S. C., Adams L., Murphy K., Corfield D. R., Grootenck S., Bailey D. L., Frackowiak R. S. J., Guz A. 1993. Regional cerebral blood flow during volitional expiration in man: a comparison with volitional inspiration. *Journal of physiology*, 461: 85-101

Randall D., Burggren W., French K. 2002. *Eckert Animal Physiology. Mechanisms and Adaptations.* 5th edition. New York, W. H. Freeman and Company: 736 str.

Raux M., Straus C., Redolfi S., Morelot-Panzini C., Couturier A., Hug F., Similowski T. 2007. Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *Journal of physiology*, 578.2: 569-578

Romero D. H., Lacourse M. G., Lawrence K. E., Schandler S., Cohen M. J. 2000. Event-related potentials as a function of movement parameter variations during motor imagery and isometric action. *Behavioural brain research*, 117: 83-96

Shibasaki H., Barrett G., Halliday A. M. 1980. Components of the movement-related cortical potential and their scalp topography. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 49: 213-226

Shibasaki H. 1993. Movement-related cortical potentials. V: *Evoked potentials in clinical testing*. 2nd edition. Halliday A. M. (ed.). Churchill Livingstone: 523-537

Shibasaki H., Hallett M. 2006. What is the Bereitschaftspotential? *Clinical neurophysiology*, 117: 1341-2356

Slobounov S., Johnston J., Chiang H., Ray W. 2002. Movement-related EEG potentials are force or end-effector dependent: evidence from a multi-finger experiment. *Clinical neurophysiology*, 113: 1125-1135

Slobounov S., Hallett M., Newell K. M. 2004. Perceived effort in force production as reflected in motor-related cortical potentials. *Clinical Neurophysiology*, 115: 2391-2402

Srinivasan R. 1999. Methods to improve the spatial resolution of EEG. *International journal of bioelectromagnetism*, 1, 1: 102-111

Swartz B. E., Soldensohn E. S. 1998. Timeline of the history of EEG and associated fields. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 106, 2: 173-176

Štrucl M. 1999. *Fiziologija živčevja*. 1. ponatis. Ljubljana, Medicinski razgledi. 130 str.

Terada K., Ikeda A., Nagamine T., Shibasaki H. 1995. Movement-related cortical potentials associated with voluntary muscle relaxation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 95: 335-345

Thompson M. L., Thickbroom G. W., Mastaglia F. L. 1997. Corticomotor representation of the sternocleidomastoid muscle. *Brain*, 120: 245-255

10-20 system (EEG). 2008. Wikipedia - The Free Encyclopedia (14. maj 2008). [http://en.wikipedia.org/wiki/10-20_system_\(EEG\)](http://en.wikipedia.org/wiki/10-20_system_(EEG)) (24. sep. 2008)

10.2 DRUGI VIRI

Kahle W., Leonhardt H., Platzer W. 1992. *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy in 3 Volumes. Locomotor System*. 4th edition. New York, Thieme Medical Publishers, Inc.

Kahle W., Leonhardt H., Platzer W. 1992. *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy in 3 Volumes. Nervous System and Sensory Organs*. 4th edition. New York, Thieme Medical Publishers, Inc.

Korošec M. 2000. *Potencial pripravljenosti pri ekstenziji kazalca in mežikanju*. Magistrsko delo. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Libet B., Gleason C. A., Wright E. W., Pearl D. K. 1983. Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act. *Brain*, 106: 623-642

Liem K. F., Bemis W. E., Walker W. F., Grande L. 2001. *Functional Anatomy of the Vertebrates. An Evolutionary Perspective*. 3rd edition. Belmont, Brooks/cole – Thomson Learning

ZAHVALA

Te diplomske naloge in vseh izkušenj, ki sem jih ob njeni izdelavi pridobila ne bi bilo brez odlične ekipe zaposlenih na IKN Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Najprej gre zahvala mentorju, prof. dr. Janezu Zidarju, ki mi je omogočil vključitev v raziskovalno delo Inštituta. Vedno si je vzel čas, potrpežljivo in jasno odgovarjal na vprašanja, komentiral moje delo, me ves čas nevsiljivo usmerjal ter bil nadvse stvaren in razumevajoč.

Zahvala gre tudi ing. Nacku Zidarju, ki je bdel nad praktičnim delom, rešil vse tehnične zagate, pisal računalniške programe, statistično obdelal podatke ter bil zelo potrpežljiv.

Hvala tudi vsem ostalim, še posebej mag. Blažu Koritniku in dr. Marku Korošču za literaturo, nasvete in timski duh, Boštjanu Kastelico za pomoč pri praktičnem delu ter Antonu Žaklju za omogočen dostop do elektronskih virov.

Prof. dr. Alešu Beliču s Fakultete za elektrotehniko se najlepše zahvaljujem za analize EEG posnetkov z metodo glavnih komponent.

Velika zahvala gre tudi vsem prijateljem in znancem, ki so si vzeli čas in so kot poskusne osebe sodelovali v raziskavi. To so bili: tri Polone, Meta, Marko, Katarina, Janez, Metod, Urša, Mihaela, Uroš, Saša, Ana, Andreja, Anja, Mojca, Simon, Katja, Tadeja in Tine. Najlepša hvala vsem!

Na koncu se lepo zahvaljujem doc. dr. Petru Stušku in doc. dr. Gregorju Zupančiču za natančno branje diplomske naloge in konstruktivne pripombe ter za nalezljivo navdušenje nad nevrofiziologijo.

UNIVERZA V LJUBLJANI
BIOTEHNIŠKA FAKULTETA
ODDELEK ZA BIOLOGIJO

Judita JERAN

**STANDARDIZACIJA MERITVE POTENCIALA
PRIPRAVLJENOSTI POVEZANEGA Z VDIHOM**

DIPLOMSKO DELO

Univerzitetni študij

Ljubljana, 2008