

Grzegorz Witkowski, Szymon Owsiak, Halina Sienkiewicz-Jarosz

Badanie pobudliwości nerwów – sposób oceny patofizjologii chorób obwodowego układu nerwowego

Nerve excitability study – a method to assess the pathophysiology of peripheral nervous system disorders

Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Grzegorz Witkowski, I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel.: +48 22 458 28 88, faks: +48 22 458 25 66, e-mail: gwitkowski@ipin.edu.pl

ORCID iDs

1. Grzegorz Witkowski <https://orcid.org/0000-0003-0531-9558>
2. Halina Sienkiewicz-Jarosz <https://orcid.org/0000-0002-2953-1943>

Streszczenie

Badanie pobudliwości nerwów obwodowych (*nerve excitability study*, NES) stanowi interesujące rozwinięcie klasycznej neurografii. Zasadą badania jest stymulacja nerwu długotrwałym bodźcem depolaryzującym lub hiperpolaryzującym, a następnie bodźcem testowym, który wywołuje złożony potencjał ruchowy lub czuciowy o zadanej amplitudzie. Analiza natężenia bodźca testowego stosowanego w warunkach przewlekłej depolaryzacji bądź hiperpolaryzacji włókna pozwala ocenić zmiany pobudliwości nerwu. Badaniu poddawany jest nerw pośrodkowy, możliwe jest dokonanie oceny pobudliwości włókien czuciowych lub ruchowych. NES to jedyny sposób na zbadanie funkcji kanałów jonowych błony włókna nerwowego *in vivo*. Na wyniki badania wpływają elementy zlokalizowane we wspomnianej błonie: potencjałozależne kanały jonowe – sodowe i potasowe, ATP-aza sodowo-potasowa, a także stopień mielinizacji włókna oraz koncentracja elektrolitów w środowisku zewnątrz- i wewnątrzkomórkowym. Wynikiem NES jest seria złożonych parametrów pobudliwości nerwu obwodowego, takich jak zależność między bodźcem a progiem pobudzenia, reobaza, chronaksja włókna, elektrotonus progowy, reaktywacja po potencjale czynnościowym. NES pozwala zbadać patofizjologię uszkodzenia włókien nerwowych w różnych schorzeniach obwodowego układu nerwowego: w genetycznie uwarunkowanych polineuropatiach, chorobach neurozwyrodnieniowych czy metabolicznych. Badanie jest bardzo czułe – m.in. w polineuropatii cukrzycowej uwidacznia zmiany pobudliwości już w okresie przedobjawowym. Może też być wykorzystywane do monitorowania leczenia polineuropatii metabolicznych i polekowych oraz do poszukiwania obwodowych markerów kanałopatii ośrodkowego układu nerwowego.

Słowa kluczowe: pobudliwość nerwów obwodowych, kanały jonowe potencjałozależne, ATP-aza sodowo-potasowa, polineuropatia cukrzycowa, stwardnienie zanikowe boczne

Abstract

Nerve excitability study is an interesting extension of classical neurography. The principle of the test is to stimulate the nerve with a long-term depolarising or hyperpolarising stimulus, followed by a test stimulus that induces a complex motor or sensory potential of a given amplitude. The analysis of the intensity of the test stimulus used in chronic depolarisation or hyperpolarisation of the nerve fibre allows for the assessment of changes in nerve excitability. The median nerve is stimulated, and it is possible to assess the excitability of sensory or motor fibres. Nerve excitability study is the only method to evaluate the function of neuronal membrane ion channels *in vivo*. Test results are impacted by the following membrane-related factors: voltage-gated sodium and potassium ion channels, sodium and potassium ATPase, as well as the degree of fibre myelination and the levels of extracellular and intracellular electrolytes. Nerve excitability study yields a result in the form of a series of complex peripheral nerve excitability parameters, such as the relationship between the stimulus and the excitation threshold, rheobase, fibre chronaxie, threshold electrotonus, and reactivation after action potential. Nerve excitability study helps assess the pathophysiology of nerve fibre damage in various disorders of the peripheral nervous system, such as hereditary polyneuropathies, neurodegenerative or metabolic diseases. The test is highly sensitive, e.g. it shows pre-symptomatic excitability changes. It can also be used to monitor treatment outcomes in metabolic and drug-induced polyneuropathies and to search for peripheral markers of central nervous system channelopathies.

Keywords: peripheral nerve excitability, voltage-gated ion channels, sodium-potassium ATPase, diabetic polyneuropathy, amyotrophic lateral sclerosis

WSTĘP

Klasyczną metodą oceny funkcji nerwów obwodowych jest badanie neurograficzne, sprawdzające szybkość przewodzenia we włóknie pomiędzy miejscem stymulowanym a miejscem, w którym znajduje się elektroda odbiorcza. W badaniu neurograficznym stosuje się stymulację bodźcem supramaksymalnym, a ocenie podlegają amplituda, latencja i kształt odpowiedzi. Zestawiając uzyskane wyniki z normami lub porównując zapisy między zdrowym a uszkodzonym nerwem osoby badanej, można stwierdzić ubytek włókien.

Włókna nerwowe nie są jednak prostymi przewodnikami bodźców elektrycznych, lecz skomplikowanymi strukturami, o których funkcji decydują złożone mechanizmy błonowe w postaci kanałów jonowych zależnych od potencjału i pomp jonowych (Krishnan *et al.*, 2009). Na przewodzenie wpływają stopień mielinizacji i średnica włókna, skład elektrolitów po zewnętrznej i wewnętrznej stronie błony, a także temperatura otoczenia. Stan funkcjonalny biologicznych elementów wpływających na przewodzenie bodźca może zmieniać się w przebiegu różnych patologii miejscowych i ogólnoustrojowych, których ocena nie jest możliwa w klasycznym badaniu neurograficznym. Uzupełnieniem neurografii – pozwalającym na ocenę stanu błony włókna nerwowego i przyżyciowe zbadanie funkcji kanałów jonowych – może być badanie pobudliwości nerwów obwodowych (*nerve excitability study*, NES) (Bostock *et al.*, 1998).

PODSTAWY BADANIA POBUDLIWOŚCI NERWÓW OBWODOWYCH

Zasady badania pobudliwości nerwów obwodowych nie są nowe – zostały opracowane w XIX wieku. W 1909 roku Louis Lapicque zdefiniował dwie podstawowe właściwości włókna nerwowego: reobazę, czyli minimalną amplitudę prądu o nieskończonym czasie trwania indukującego pobudzenie włókna nerwowego, oraz chronaksję, czyli najkrótszy czas trwania impulsu prądowego o natężeniu równym dwukrotności reobazy, potrzebny do pobudzenia włókna. W celu określenia powyższych parametrów konieczne było stosowanie w badaniu neurofizjologicznym serii bodźców podprogowych i wypracowanie metody oceny odpowiedzi włókna na poszczególne bodźce. Pierwsze próby oceny progu pobudliwości aksonów nerwów ruchowych podejmowano już w latach 30. XX wieku. Ze względu na ograniczenia techniczne badania przeprowadzane były na izolowanych włóknach zwierzęcych i cechowały się dużą niedokładnością. Pod koniec lat 90. prof. Hugh Bostock (Bostock *et al.*, 1998) opracował prototypowy stymulator liniowych impulsów prostokątnych, a także oprogramowanie Qtrac, umożliwiające łatwe zastosowanie złożonych protokołów stymulacji włókien obwodowych w warunkach *in vivo* i automatyczne określenie progu pobudliwości włókna w różnych warunkach – technikę śledzenia progu pobudliwości (*threshold tracking*). Ponadto wiedza na temat fizjologii

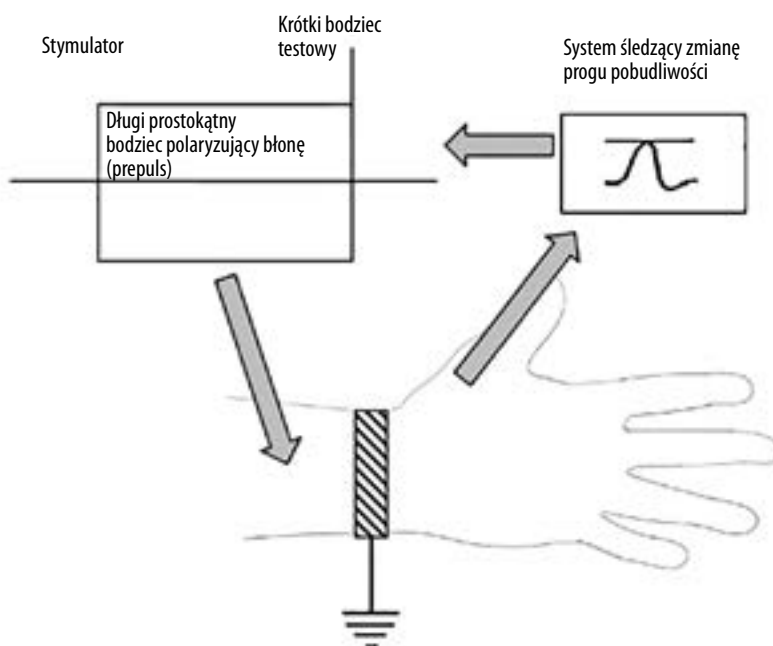
włókna nerwowego pozwoliła na właściwą interpretację uzyskiwanych wyników.

Główną cechą odróżniającą nowoczesne badanie pobudliwości od klasycznej neurografii jest stosowanie prepulsów – prostokątnych bodźców długotrwałe depolaryzujących lub hiperpolaryzujących błonę włókna nerwowego, o różnej amplitudzie i czasie trwania, poprzedzających krótkotrwały bodziec testowy, który wywołuje złożony potencjał ruchowy (*compound motor action potential*, CMAP) lub czuciowy (*sensory nerve action potential*, SNAP) w danych warunkach (Bostock *et al.*, 1998; Burke *et al.*, 2001). Inny bodziec testowy wywołuje potencjał CMAP lub SNAP w warunkach przewlekłej depolaryzacji włókna, a inny – przy przewlekłej hiperpolaryzacji. Parametry stymulacji mogą być automatycznie modyfikowane w taki sposób, aby przy zmiennym poziomie depolaryzacji lub hiperpolaryzacji włókna indukować potencjał o stałej amplitudzie. Zakres modyfikacji jest rejestrowany przez program i na ich podstawie oceniane są zmiany pobudliwości błony – to kluczowy element techniki *threshold tracking*. Uzyskane parametry pobudliwości pozwalają wnioskować o zachowaniu kanałów jonowych i pomp sodowo-potasowych w błonie włókna (aksonu w przypadku neuronu ruchowego i dendrytu w przypadku neuronu czuciowego) (Kiernan *et al.*, 2020; Nodera i Kaji, 2006).

Elementy nerwu obwodowego badane metodą oceny pobudliwości błony

We włóknie mielinizowanym odcinki pokryte wieloma warstwami mieliny tworzą międzywęzła, pomiędzy którymi znajdują się przerwy – węzły (przewężenia) Ranviera. Potencjał czynnościowy przeskakuje od węzła do węzła (przewodzenie skokowe), co zapewnia odpowiednio dużą szybkość przewodzenia bodźca, istotnie większą w porównaniu z włóknami niezmielinizowanymi (Corfas *et al.*, 2004). Metodą oceny pobudliwości błony można badać właściwości następujących komponentów błony włókna nerwowego, odpowiedzialnych za potencjał spoczynkowy i przewodzenie potencjału czynnościowego:

- **Szybko inaktywujące potencjałozależne kanały jonowe Na⁺ zlokalizowane w węzłach.** Do otwarcia kanałów dochodzi przy potencjale około –60 mV, depolaryzacja błony związana z napływem dokomórkowym jonów Na⁺ jest podstawą potencjału czynnościowego. Po otwarciu kanały ulegają procesowi szybkiej inaktywacji lub inaktywacji zależnej od czasu (*fast inactivation*, *time-dependent inactivation*), która zatrzymuje dalszy dokomórkowy napływ jonów Na⁺. Potencjał błonowy powraca wówczas do wartości spoczynkowej. W trakcie inaktywacji nie może powstać kolejny potencjał czynnościowy – okres ten nazywa się okresem refrakcji. W węzłach Ranviera występuje podtyp Nav 1.6 kanału jonowego Na⁺, obecny także w neuronach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (Caldwell *et al.*, 2000).
- Niewielki odsetek potencjałozależnych kanałów jonowych Na⁺ ulega bardzo powolnemu procesowi inaktywacji – są to **kanały wolno inaktywujące** (*persistent Na⁺*



Ryc. 1. Uproszczony schemat układu stosowanego w badaniu pobudliwości nerwów obwodowych. Stymulator prądowy generuje długie bodźce podprogowo depolaryzujące i hiperpolaryzujące błonę włókna nerwowego (prepulsy) wraz z krótkimi bodźcami testowymi indukującymi złożony potencjał czynnościowy ruchowy lub czuciowy. Najczęściej stymulacji podlega nerw pośrodkowy, podczas gdy elektrody odbiorcze zlokalizowane są na mięśniu odwodziciela krótkim kciuka (*abductor pollicis brevis*)

channels). Sprzyjają one długotrwałej depolaryzacji, a tym samym modyfikują pobudliwość włókna nerwowego (Krishnan *et al.*, 2009).

- **Potencjałozależne kanały jonowe K^+ .** Na potrzeby badania pobudliwości w uproszczeniu dzieli się je na trzy grupy: 1) kanały o szybkiej kinetyce – zlokalizowane w błonie węzłów (Rasband *et al.*, 1998); 2) kanały o wolnej kinetyce – zlokalizowane w błonie węzłów i międzywęzli, odpowiedzialne za utrzymywanie potencjału spoczynkowego i redukujące pobudliwość błony węzła (Devaux *et al.*, 2004); 3) kanały K^+ dokomórkowe prostownicze (*inward rectifier*), przewodne dla dokomórkowego prądu K^+ , aktywowane tylko w czasie hiperpolaryzacji i odpowiedzialne za stabilizację potencjału błonowego. Większa ekspresja kanałów K^+ typu *inward rectifier* występuje we włóknach czuciowych (Krishnan *et al.*, 2009).
- **ATP-aza Na^+/K^+ .** Jest to pompa jonowa, która usuwając na zewnątrz komórki trzy jony Na^+ , wprowadza do wnętrza dwa jony K^+ , przez co przyczynia się do ujemności środowiska wewnątrzkomórkowego (działanie elektro-genne) (Krishnan *et al.*, 2009).

Metodyka badania pobudliwości

Standardowo elektrodę stymulującą umieszcza się ponad pięciem nerwu pośrodkowego w nadgarstku, a elektrodę rejestrującą złożony potencjał czynnościowy – nad mięśniem odwodzicielem krótkim kciuka (*abductor pollicis brevis*, APB). Elektroda stymulująca połączona jest z urządzeniem –

stymulatorem bodźców prądowych (*bipolar constant current stimulator*), pracującym pod kontrolą komputera z oprogramowaniem Qtrac, pozwalającym tworzyć złożone protokoły stymulacji nerwu obwodowego (Bostock *et al.*, 1998; Nodera i Kaji, 2006). Elektrode odbiorczą łączy się ze standardowym aparatem do elektromiografii (EMG), sprzężonym za pośrednictwem przetwornika analogowo-cyfrowego z komputerem (ryc. 1). Odpowiedź na bodźce stymulujące rejestrowana jest przez to samo oprogramowanie. Odpowiednia elektroda i zmodyfikowany protokół badania pozwalają na rejestrację SNAP. Możliwa jest również ocena innych nerwów obwodowych, np. nerwu strzałkowego (stymulacja w okolicy szyjki kości strzałkowej, elektroda rejestrująca na mięśniu piszczelowym przednim) (Kuwabara *et al.*, 2001), a nawet nerwu twarzewego (Eviston i Krishnan, 2016). Badanie trwa około 10–15 minut. W trakcie procedury rejestracji zmian pobudliwości błony stosowane są następujące protokoły (Kiernan *et al.*, 2020):

- **Zależność bodziec–odpowiedź.** Badana jest tu zależność między serią 45 krótkich prostokątnych bodźców testowych o amplitudzie wzrastającej o 5–10% i długości 0,2–1 ms a amplitudą potencjału. Protokół pozwala ocenić natężenie bodźca testowego potrzebnego do indukcji złożonego potencjału o zadanej amplitudzie (najczęściej 40% maksymalnej wartości amplitudy) w kontrolnych warunkach pobudliwości błony. Bodziec ten jest następnie nazywany bodźcem progowym.
- **Zależność między prądem a progiem pobudzenia.** Stosowana jest seria prostokątnych bodźców (prepul-

sów) depolaryzujących i hiperpolaryzujących o niewielkim, podprogowym natężeniu (o wartości od +50% do -100% bodźca progowego w warunkach kontrolnych). Czas trwania prepulsów jest długi i wynosi 100–200 ms. Pod koniec każdego prepulsu aplikuje się krótkotrwały (1 ms) testowy bodziec depolaryzujący o natężeniu koniecznym do indukcji złożonego potencjału o zadanej amplitudzie, stanowiącej zwykle 40% amplitudy maksymalnej. Pobudliwość błony włókna zmienia się w czasie trwania prepulsów, stąd natężenie bodźca testowego ulega automatycznej modyfikacji – tak aby osiągnąć złożony potencjał o zadanej amplitudzie. Zmiany natężenia bodźca testowego są rejestrowane przez program w celu utworzenia zależności między stosowanym prądem a progiem pobudliwości (ryc. 2 A).

- **Zależność między zmianą pobudliwości a czasem trwania bodźca testowego koniecznego do indukcji potencjału o zadanej amplitudzie** (typowo 40% maksymalnej wartości amplitudy). Protokół ten, złożony z pięciu prepulsów, umożliwia ocenę reobazy włókna (najniższego natężenia bodźca o nieskończonej długości wywołującego pobudzenie) i chronaksji (czasu trwania bodźca koniecznego do wywołania pobudzenia o natężeniu dwukrotnie większym niż natężenie reobazy) (ryc. 2 B).
- **Elektrotonus progowy.** Stosowane są tu dwie serie 28 prepulsów: depolaryzująca (do +40% wartości bodźca progowego) i hiperpolaryzująca (do -40% wartości bodźca progowego) o zmiennym czasie trwania, od 1 do 200 ms. Pod koniec każdego prepulsu aplikowany jest bodziec testowy konieczny do osiągnięcia zadanej amplitudy złożonego potencjału (40% amplitudy maksymalnej). Natężenie bodźca testowego zależy od długości prepulsu i jest automatycznie dostosowywane przez program, aby osiągnąć zadaną amplitudę CMAP. Program rejestruje zmiany natężenia bodźca testowego. Podobnie jak w przypadku zależności prądowo-progowej kluczową informacją jest stosunek zmiany natężenia bodźca testowego do stosowanego prepulsu. Na tej podstawie ocenia się zmianę pobudliwości błony w warunkach depolaryzacji i hiperpolaryzacji (ryc. 2 C).
- **Reaktywacja.** To protokół pozwalający ocenić kinetykę powrotu potencjału do wartości spoczynkowych po depolaryzacji. Stosuje się tu stymulację nerwu obwodowego parą bodźców – najpierw krótkim bodźcem testowym bez prepulsu, a następnie prepulsem zakończonym kolejnym bodźcem testowym, którego natężenie jest automatycznie dostosowywane w taki sposób, aby osiągnąć ustaloną wcześniej amplitudę CMAP. W czasie serii 18 rejestracji wydłuża się stopniowo przedział czasowy między bodźcem niekondycjonowanym a kondycjonowanym. Protokół pozwala dokładnie zbadać czas trwania i przebieg okresu refrakcji – czasu, w którym pobudliwość błony powraca do wartości spoczynkowych po depolaryzacji spowodowanej potencjałem czynnościowym (ryc. 2 D).

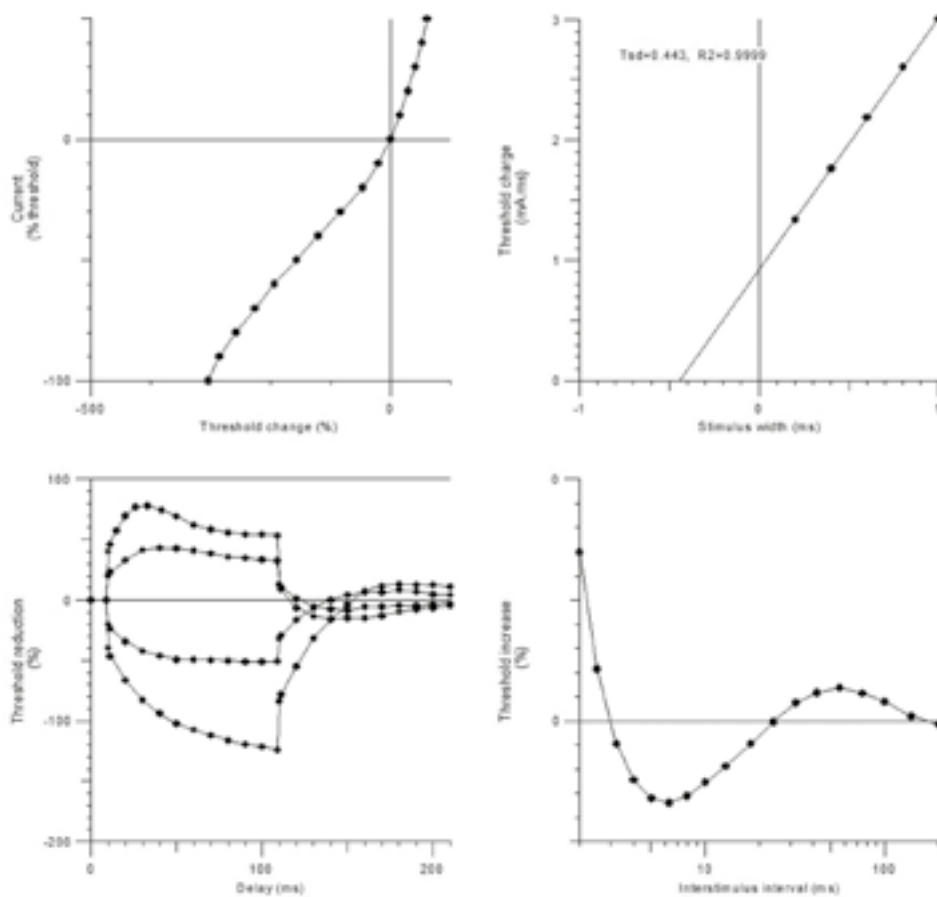
Analiza zależności uzyskanych w trakcie stosowania powyższych protokołów umożliwia ocenę funkcji kanałów jonowych w błonie włókna nerwu obwodowego:

- Reobaza, kształt zależności bodziec–odpowiedź i zależności prądowo-progowej oraz amplituda bodźców testowych w czasie elektrotonusu progowego zależą od ekspresji potencjałozależnych kanałów jonowych Na^+ i ich dostępności do aktywacji.
- Analiza reaktywacji służy do określenia szybkości powrotu z inaktywacji zależnej od czasu potencjałozależnych kanałów jonowych Na^+ szybko inaktywujących i od aktywności kanałów jonowych K^+ o wolnej kinetyce.
- Kształt krzywej elektrotonusu progowego w trakcie podprogowej depolaryzacji jest modyfikowany przez zmiany aktywności potencjałozależnych kanałów jonowych K^+ o szybszej i wolnej kinetyce. Kształt krzywej elektrotonusu w czasie podprogowej hiperpolaryzacji zależy od ekspresji kanałów jonowych K^+ dokomórkowych prostowniczych.

ZASTOSOWANIE BADAŃ POBUDLIWOŚCI BŁONY W DIAGNOSTYCE SCHORZEŃ NEUROLOGICZNYCH

Metodyka badania pobudliwości błony jest podobna do metodyki konwencjonalnej elektroneurografii (zastosowanie powierzchniowych elektrod stymulującej i odbiorczej). Ilość informacji uzyskiwanych dzięki badaniu pobudliwości, zwłaszcza danych z zakresu patofizjologii zaburzeń przewodnictwa, jest jednak znacząco większa. Badacze podkreślają także dużą czułość metody NES – w licznych schorzeniach, m.in. w polineuropatii cukrzycowej, istotne nieprawidłowości stwierdza się już w okresie skąpo- lub bezobjawowym (Kiernan i Krishnan, 2005; Lin *et al.*, 2020; Sung *et al.*, 2017). Badania pobudliwości nerwów obwodowych za pomocą przedstawionej wyżej techniki prowadzone są od około 20 lat. Opisano szereg zaburzeń pobudliwości w przebiegu polineuropatii o podłożu metabolicznym, zapalnym i toksycznym oraz w schorzeniach neurodegeneracyjnych, np. w stwardnieniu zanikowym bocznym (*sclerosis lateralis amyotrophica*, SLA) (Kiernan *et al.*, 2020; Nordera i Kaji, 2006). Badania prowadzono dotąd na relatywnie niewielkich grupach chorych i mają one wciąż charakter pionierski, ze względu na konieczność interpretacji wyników opartej na wiedzy o ekspresji i funkcjonowaniu potencjałozależnych kanałów jonowych w nerwach obwodowych. W polineuropatii cukrzycowej w badaniu NES stwierdza się znamienne skrócenie okresu refrakcji względnej i skrócenie chronaksji. Zmiany te są interpretowane jako redukcja prądu jonowego Na^+ typu *persistent* oraz uznawane za wtórne do spadku aktywności ATP-azy Na^+/K^+ i związanego z nim obniżenia gradientu stężeń jonów Na^+ w poprzek błony komórkowej. Efektem powyższych zmian jest nadwrażliwość włókna, której klinicznym skutkiem mogą być parestezje (Krishnan *et al.*, 2008; Sung *et al.*, 2017).

W polineuropatii w przebiegu niewydolności nerek NES wykazuje znaczną redukcję zmian pobudliwości w elektrotonusie progowym w czasie trwania prepulsów depolaryzujących i hiperpolaryzujących. Stwierdzono, że główną



Osoba zdrowa

A	0,316 0,519 0,249	0,724 0,342 0,148	odpowiedź maksymalna (mV) uśrednione nachylenie krzywej I/V minimalne nachylenie krzywej I/V
B	4,298 0,452 2,917	11,030 0,268 13,101	bodziec (mA) indukujący 50% maksymalnej odpowiedzi chronaksja (ms) reobaza (mA)
C	-147,300 79,300 57,600 49,500 -86,000 -109,400 2,700	-244,000 43,800 60,520 57,022 -108,000 -109,400 3,500	TEh (90–100 ms) TEd (10–20 ms) TEd (40–60 ms) TEd (90–100 ms) TEh (10–20 ms) TEh (20–40 ms) TEh (slope 101–140 ms)
D	3,050 77,600 -26,600 -27,700	2,457 18,300 -13,500 -18,300	względny czas refrakcji (ms) refrakcyjność przy 2 ms (%) superpobudliwość przy 7 ms (%) superpobudliwość przy 5 ms (%)

Pacjent z chorobą CMT typu 1

Ryc. 2. Przykładowe krzywe pobudliwości nerwu pośrodkowego u osoby zdrowej i u pacjenta z chorobą Charcota–Mariego–Tootha (CMT) typu 1: **A.** krzywa zależności napięciowo-prądowej; **B.** krzywa zależności między zmianą progu pobudliwości a stosowanym bodźcem; **C.** krzywa elektrotonusu progowego; **D.** krzywa powrotu z inaktywacji. W tabeli po prawej stronie przedstawiono najważniejsze liczbowe parametry pobudliwości dla każdej z krzywych. Pogrubioną czcionką zaznaczono znamienne różnice parametry: reobazę, chronaksję i amplitudę bodźca testowego potrzebnego do indukcji odpowiedzi o amplitudzie równej 50% odpowiedzi maksymalnej, wskazujące na znaczne obniżenie pobudliwości nerwu obwodowego u pacjenta z chorobą CMT typu 1. **TE** – elektrotonus progowy (threshold electrotonus); **TEd** – elektrotonus progowy w trakcie depolaryzacji włókna; **TEh** – elektrotonus progowy w trakcie hiperpolaryzacji włókna. Parametry **TEd** i **TEh** pokazują procentową zmianę pobudliwości włókna przy różnej długości prepulsów depolaryzujących lub hiperpolaryzujących

przyczyną tych nieprawidłowości jest depolaryzacja błony wskutek przewlekłe zwiększonej koncentracji jonów K^+ w środowisku zewnątrzkomórkowym. Zmiany mają charakter odwracalny, a badanie pobudliwości błony może być wykorzystywane do monitorowania skuteczności leczenia (Krishnan *et al.*, 2006).

Pobudliwość błony oceniano też w grupie chorych z genetycznie uwarunkowaną polineuropatią demielinizacyjną CMT1 (choroba Charcota–Mariego–Tootha typu 1). Konwencjonalne badanie elektroneurograficzne wykazuje tutaj spadek szybkości przewodzenia i redukcję amplitudy potencjałów czynnościowych. W NES uwagę zwraca znaczny wzrost progów pobudliwości, interpretowany jako głęboka przewlekła hiperpolaryzacja błony włókna (por. parametry pobudliwości przedstawione na ryc. 2). Kształt krzywej elektrotonusu progowego sugeruje znaczne wzmoczenie ekspresji potencjałozależnych kanałów K^+ o szybkiej i wolnej kinetyce w obrębie zarówno węzłów, jak i międzywęzli (Liang *et al.*, 2014). Podobne nieprawidłowości, choć o mniej homogennym charakterze, wykazano w polineuropatiach demielinizacyjnych o etiologii zapalnej: zespół Guillaina–Barrégo (Pyun *et al.*, 2017) i wieloogniskowej neuropatii ruchowej (*multifocal motor neuropathy*, MMN) (Garg *et al.*, 2017).

Interesujące wyniki uzyskano dzięki badaniom pobudliwości nerwów obwodowych u chorych z SLA. W badaniach prowadzonych w wielu ośrodkach obserwowano nieprawidłowości w zakresie kształtu krzywej progowego elektrotonusu sugerujące redukcję funkcji kanałów jonowych K^+ i wzmoczenie aktywności kanałów jonowych Na^+ . Wyniki potwierdzono w badaniach *in vitro*, w których podobne zmiany pobudliwości wystąpiły po aplikacji selektywnych blokerów potencjałozależnych kanałów jonowych K^+ : 4-aminopirydyny i tetraetyloamonium. Uznaje się, że uzyskane rezultaty sugerują podłoże nadpobudliwości włókien nerwów ruchowych, których klinicznymi objawami są fascykulacje i skurcze mięśni (Bostock *et al.*, 1995; de Carvalho *et al.*, 2017).

Nieprawidłowości w NES stwierdzono także u pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi kanałopatiami. W padaczkę GEFS+ (*genetic epilepsy with febrile seizures plus*), uwarunkowanej mutacją podjednostki beta potencjałozależnego kanału jonowego Na^+ , wykazano znaczne skrócenie okresu refrakcji włókna, sugerujące nadpobudliwość włókien nerwów obwodowych (Kiernan *et al.*, 2005). W epizodycznej ataksji typu 2, uwarunkowanej mutacją potencjałozależnego kanału jonowego Ca^{2+} , odnotowano redukcję aktywności kanałów jonowych K^+ o wolnej kinetyce (Tomlinson *et al.*, 2016). Należy zwrócić uwagę, że w obu powyższych schorzeniach dominujące objawy mają charakter ośrodkowy i nie stwierdza się klinicznych cech uszkodzenia obwodowego układu nerwowego ani nieprawidłowości w konwencjonalnym badaniu elektroneurograficznym. Zaburzenia obserwowane w badaniu pobudliwości stanowią więc obwodowy marker choroby.

PODSUMOWANIE

Obecnie badania pobudliwości nerwów obwodowych służą głównie do poszukiwania patofizjologicznego podłoża dysfunkcji tych nerwów w różnych schorzeniach obwodowego układu nerwowego. Kliniczne zastosowanie NES jest utrudnione ze względu na konieczność użycia złożonego instrumentarium oraz interpretacji wyników badań na podstawie wiedzy o fizjologii błony komórkowej. Należy jednak zwrócić uwagę, że w dotychczasowych badaniach rysuje się co najmniej kilka obszarów, w których NES można wykorzystać w praktyce klinicznej. Duża czułość metody pozwala wykrywać nieprawidłowości na etapie subklinicznym i monitorować postępy leczenia – dotyczy to m.in. polineuropatii metabolicznych. Specyficzne zmiany stwierdzane w SLA mogą być przydatne w diagnostyce różnicowej wczesnych objawów pozwalających wysunąć podejrzenie tej choroby. Wreszcie stwierdzenie nieprawidłowości w badaniu NES u pacjenta z kanałopatią OUN może czynić z nich obwodowy marker choroby.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Podziękowania

Dziękujemy Pani Ewie Jarosz za pomoc w wykonaniu rycin do niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

- Bostock H, Cikurel K, Burke D: Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1998; 21: 137–158.
- Bostock H, Sharief MK, Reid G *et al.*: Axonal ion channel dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1995; 118: 217–225.
- Burke D, Kiernan MC, Bostock H: Excitability of human axons. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1575–1585.
- Caldwell JH, Schaller KL, Lasher RS *et al.*: Sodium channel $Na_v1.6$ is localized at nodes of Ranvier, dendrites, and synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 5616–5620.
- de Carvalho M, Kiernan MC, Swash M: Fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: origin and pathophysiological relevance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 773–779.
- Corfas G, Velardez MO, Ko CP *et al.*: Mechanisms and roles of axon-Schwann cell interactions. *J Neurosci* 2004; 24: 9250–9260.
- Devaux JJ, Kleopa KA, Cooper EC *et al.*: KCNQ2 is a nodal K^+ channel. *J Neurosci* 2004; 24: 1236–1244.
- Eviston TJ, Krishnan AV: Assessment of axonal excitability properties in two branches of the human facial nerve. *J Neurosci Methods* 2016; 274: 53–60.
- Garg N, Howells J, Yiannikas C *et al.*: Motor unit remodelling in multifocal motor neuropathy: the importance of axonal loss. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 2022–2028.
- Kiernan MC, Bostock H, Park SB *et al.*: Measurement of axonal excitability: consensus guidelines. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 308–323.
- Kiernan MC, Krishnan AV, Lin CS *et al.*: Mutation in the Na^+ channel subunit SCN1B produces paradoxical changes in peripheral nerve excitability. *Brain* 2005; 128: 1841–1846.
- Krishnan AV, Lin CS, Park SB *et al.*: Axonal ion channels from bench to bedside: a translational neuroscience perspective. *Prog Neurobiol* 2009; 89: 288–313.

- Krishnan AV, Phoon RK, Pussell BA et al.: Neuropathy, axonal Na⁺/K⁺ pump function and activity-dependent excitability changes in end-stage kidney disease. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 992–999.
- Kuwabara S, Cappelen-Smith C, Lin CS et al.: Differences in accommodative properties of median and peroneal motor axons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 372–376.
- Liang C, Howells J, Kennerson M et al.: Axonal excitability in X-linked dominant Charcot Marie Tooth disease. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 1261–1269.
- Lin YC, Lin CS, Chang TS et al.: Early sensory neurophysiological changes in prediabetes. *J Diabetes Investig* 2020; 11: 458–465.
- Nodera H, Kaji R: Nerve excitability testing and its clinical application to neuromuscular diseases. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1902–1916.
- Pyun SY, Kang MR, Lee JY et al.: Early discrimination of sensorimotor Guillain-Barré syndrome into demyelinating or axonal subtype by automated nerve excitability testing. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 85–91.
- Rasband MN, Trimmer JS, Schwarz TL et al.: Potassium channel distribution, clustering, and function in remyelinating rat axons. *J Neurosci* 1998; 18: 36–47.
- Sung JY, Tani J, Chang TS et al.: Uncovering sensory axonal dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic neuropathy. *PLoS One* 2017; 12: e0171223.
- Tomlinson SE, Tan SV, Burke D et al.: *In vivo* impact of presynaptic calcium channel dysfunction on motor axons in episodic ataxia type 2. *Brain* 2016; 139: 380–391.