

СПРАВКА ЗА ОСНОВНИТЕ НАУЧНИ ПРИНОСИ в трудовете на чл.-кор. Андон Радев Косев

I. Рефлекс на разтягане. Взаимодействие между проприоцептивни рефлекс и волеви движения. Мигателен рефлекс (МР) в норма и патология.

1. Показано е, че външните смущаващи въздействия синхронизират импулсите на отделните двигателни единици (ДЕ), като формират максимуми в интерферентната електромиограма (ЕМГ), които не отразяват моментната възбудимост на спиналните мотоневрони. (Публикации №№ 1,4 5 14 26 и 27)

2. Показано е съществуването на преднастройка на спиналните рефлекторни механизми в зависимост от двигателната задача в отговор на разтягане на мускула. Тази пренастройка зависи и от типа (ко-контракцията или реципрочна активация на антагонистите) на предварителната тонична мускулна активност. (Публикации №№ 2,3,5,6,7,8,10,25,69 и 119)

3. Предложено е ново устройство за изследване на проприоцептивните рефлекс на мускулите на ръката. Устройството може да бъде използвано и при изследване на двигателната координация при периодични и единични волеви движения, както и за изследване на ефекта от настъпващата мускулна умора (Публикации № 113)

4. Предложен е нов метод за количествена оценка на ЕМГ отговорите на мигателния рефлекс (МР) и принципно нов хабитуационен индекс, който позволява да се оценява влиянието на честотата на стимулация. Показано е съществуването на асиметрия в ЕМГ отговорите на МР при клинично здрави лица. (Публикации №№ 9,11 и 16)

5. Изследвани са измененията на електрически и механически предизвикания МР при пациенти с едностранни хемисферни лезии, като са описани две основни групи пациенти. При пациенти с едностранен тремор (хемипаркинсон синдром) е намерена понижена възбудимост на невроните на фациалните моторни ядра, най-вероятно дължащо се на функционално нарушение на контралатералната екстрапирамидална моторна система. (Публикации №№ 11,12,15,17 и 18)

В този раздел са обобщени резултатите от 22 публикации, които имат забелязани общо 150 цитирания.

II. Екстратериториални акционни потенциали на отделни двигателни единици (ДЕ). Интрацелуларни потенциали и екстрацелуларни потенциални полета.

6. Предложен е метод за оценка на продължителността на рефректорния период на α -мотоневроните при електрическа стимулация на отделни двигателни единици (ДЕ). (Публикация № 13)

7. Създаден е принципно нов подкожен жичков разклонен електрод, който позволява селектирането и стабилното отвеждане на потенциалите от отделни ДЕ при висока, включително максимална, мускулна активност и по време на движение с голяма скорост. (Публикации №№ 23,24,28,29,31,56 и 98).

8. Предложен е метод (на еквиетгловните функции), който позволява сравняването на селективността на различни ЕМГ електроди. Изучено е влиянието на конфигурацията на разклонените електроди в зависимост от позиционирането им спрямо областта на моторните плочки и ориентацията им спрямо хода на мускулните влакна. (Публикации №№ 34 и 98)

9. Предложени са различни конфигурации от повърхностни разклонени електроди за отвеждане на активността от отделни ДЕ в малки повърхностно разположени мускули, като е

описан режима на импулсация на ДЕ от назалните мускули по време на различните фази на дихателния цикъл. (Публикации №№ 33,39 и 98)

10. Изучено е влиянието на дължината на мускула, честотата на импулсация и прага на активиране на ДЕ върху скоростта на разпространение на възбуждението по мускулните влакна. Показано е, че скоростта на разпространение характеризират ДЕ в съответствие с “принципа на размера”. (Публикация № 33,38,40 и 41)

11. При използване на комбинации от електроди с различно междуелектродно разстояние е пресметната селективността на метода “source derivation” при ЕЕГ отвеждания с цел оптимизацията му. Направени са и сравнения на различни варианти на метода “current source density analysis”. (Публикации №№ 30 и 32)

12. Изследвани са промените на общия йонен ток на акционни потенциали в мускулно влакно на жаба при продължителна активност. Изучена е зависимостта на общия йонен ток в зависимост от температурата. (Публикации №№ 21 и 22)

13. Пресметнати са екстрацелуларните потенциали, генерирани от потенциала на действие на отделно миелинизирано нервно влакно. Установено е, че пространственото разпределение на електротоничните потенциали е подобно на това на разпространяващите се акционни потенциали. (Публикации №№ 35 и 37)

14. Пресметнати са моделно акционните потенциали и йонните токове разпространяващи се в миелинизирани човешки влакна при интернодална демиелинизация. Направена е компютърна симулация при невропатии свързани с фокална демиелинизация. Резултати могат да се използват в клиничната практика. (Публикации №№ 57 и 99)

Създаденият принципно нов подкожен жичков разклонен електрод, постави началото на изследванията на активността на отделните двигателни единици на човека при реални движения. Електродът се отличава с висока селективност и стабилност при движения. Тези електроди се използват в няколко лаборатории в САЩ, Канада и Австралия.

В този раздел са обобщени резултатите от 22 публикации, които имат забелязани общо 340 цитирания.

III. Единично съкращение на двигателните единици.

15. Изследвани са параметрите на единичното съкращение на ДЕ при интрамускулна микростимулация. Направено е и сравнително изследване с метода на усредняване на общата мускулна сила от потенциалите на една ДЕ (STA - метод) при волева мускулна активност, като е показано че в резултат на частичния тетанус, стойностите на параметрите на единичното съкращение при този метод са занижени по отношение на реалните стойности, като този ефект е най-малък по отношение на максималната скорост на съкращение. (Публикации №№ 42,43 и 48)

16. Методът на интрамускулната микростимулация е използван при изследването на пациенти с частична хронична денервация и Паркинсон синдром. При първия тип пациенти силата на единичното съкращение и времето за достигането му са увеличени в сравнение със стойностите при здрави лица. При пациенти с Паркинсон синдром максималната скорост на контракция е по-ниска, а времето за полурелаксация е удължено. Резултатите са в съответствие с известните промени на хистохимичните свойства на мускула. (Публикации №№ 43и 53)

17. Изследвани са случаите на предизвикване на F-отговор при двигателни единици с различна големина. Намерени са данни, че при ниска честота на стимулация вероятността за предизвикване на F-отговор не зависи от големината на ДЕ. Изключение правят само малък брой ДЕ много големи ДЕ, при които вероятността за предизвикване на F-отговор е много голяма (близка до единица). (Публикации №№ 42 и 44)

В този раздел са обобщени резултатите от 5 публикации, които имат забелязани общо 206 цитирания.

IV. Механизми на контрол и градация на мускулната сила. (в тези изследвания са използвани описаните в раздел II подкожни жичкови разклонени електроди)

18. Описан е режима на активиране, импулсация и изключване от активност на ДЕ по време на изокинетични концентрични и ексцентрични движения с различна скорост. Показано е, че в зависимост от анатомичните и функционални особености на мускула при концентрично движение, нарастването на мускулната сила се осъществява главно чрез пространственото кодиране – включването в активност на нови ДЕ (мускули генериращи значителна сила и с голям брой ДЕ) или посредством честотното кодиране - нарастваща честота на импулсация на активните ДЕ (мускули участващи в изпълнението на фини манипулативни движения и с малък брой ДЕ). При ексцентрични движения честотното кодиране има съществена роля при понижаване на мускулната сила и при двете групи мускули. (Публикации №№ 45,46,47,50,52,58,60 и 66)

19. Установихме съществуването на групи ДЕ с различна зависимост честота на импулсация-мускулна дължина, като преобладаващата част са с по-висока честота на импулсация при по-малка мускулна дължина. (Публикации №№ 51 и 61)

20. Промените в режима на импулсация на отделните ДЕ е изучен при продължителни мускулни съкращения предизвикващи умора. По отношение на нарастването на мускулната сила адаптацията към променените функционални условия се постига главно чрез механизмите на пространствено кодиране. Механизмите на честотното кодиране на мускулната сила играят съществена роля за адаптацията във фазите на релаксация. Показано е, че подържането на стационарна мускулна сила в условията на настъпване на умора се постига главно чрез рекрутирането на нови по-високопрагови ДЕ, които имат по-ниска първоначална честота на импулсация и са по-бързо уморяеми. Типичният характер на преходната импулсация на ДЕ при тяхното включване в активност се запазва. (Публикации №№ 36,55,59,60,65 и 73)

21. Показано е, че наличието на мускулна активност повлиява волевия отговор, който зависи от нивото на ко-активация на антагонистите. (Публикации №№ 100 и 107)

Резултатите от тези изследвания имат фундаментално значение за двигателната неврофизиология. Те имат и несъмнено практическо значение за спортната физиология – тренировъчния процес и функционалното възстановяване след мускулна умора. Получените нови данни за механизмите на генериране и контрол на мускулната сила имат значение и за такива приложни области, като ергономия, рехабилитация и кинезитерапия.

В този раздел са обобщени резултатите от 17 публикации, които имат забелязани общо 663 цитирания.

V. Интерферентната ЕМГ, отведена от кожната повърхност. Осреднени потенциали и скорост на провеждане на акционните потенциали по мускулните влакна.

22. Предложен е удобен за рутинно използване метод за оценка на функционалното състояние на мускулите. Методът използва отвеждане на интерферентната ЕМГ от кожната повърхност с разклонени електроди с голямо междуполусно разстояние и осредняването и по ниво. При всички останали методи използващи отвеждания от кожната повърхност се получават съществено завишени стойности за скоростта. При електрически предизвикани мускулни съкращения използването на тези електроди, намалява значително артефакта от стимулацията. Сравнителното използване на честотата на търновете (обръщанията в интерферентната ЕМГ) и на тяхната амплитуда, допълнително повишава информационната възможност на предложения метод. (Публикации №№ 19,20,49,54,62,67,68,70,74, 101 и 103)

23. С използване на споменатите по-горе електроди са проведени изследвания за промените в ЕМГ при настъпване на мускулна умора при продължително подържане на различно по големина изометрично усилие. Показано, че при високи усилия съществува добра корелация между стойността на силата, която намалява с настъпването на умора и скоростта на разпространение на възбуждението по мускулните влакна. Анализът на търновете в комбинация с метода на осредняване на интерферентната ЕМГ може да се използва за оценка на съотношение високопрагови/нископрагови ДЕ. (Публикации №№ 49,54,62,67,68,70,74,101,103 и 104)

24. Създадена е портативна апаратура за използване на метода на осреднените потенциали, който е особено подходящ при изследване на спортисти. Метода и апаратурата могат да бъдат използване за оценка на функционалното състояние на спортисти. (Публикации №№ 109,115,116 и 117)

Предложен е удобен за рутинно използване неинвазивен електромиографски метод за оценка на функционалното състояние на мускулите използващ принципно нова конфигурация от повърхностни електроди – разклонени електроди и осредняване на миоелектрическите сигнали по ниво. Създадена е портативна компютъризирана апаратура позволяваща прилагането на метода извън лабораторията.

В този раздел са обобщени резултатите от 16 публикации, които имат забелязани общо 150 цитирания.

VI. Регулация на двигателната активност – изследвания с метода на транскраниална магнитна стимулация (TMS) на моторната кора.

25. Изследванията, с използването на двойка магнитни стимули на моторната кора на клинично здрави лица, показва различната зависимост на интракортикалните инхибиращи и фасилитиращи невронални механизми от интензитета на кондициониращия стимул. Получените резултати показват едновременното действие на двата механизма, независимо от междустимулния интервал, като е установено, че латентния период на предизвиканите потенциали е по-чувствителен индикатор за интракортикалната фасилитация в сравнение с големината на предизвикания отговор (МЕП). (Публикации №№ 72,75 и 82).

26. Установено е, че интракортикалната инхибиция е по-силно изразена при по-възрастни лица. При прилагането на мускулна вибрация не се наблюдават възрастови

различия, което се свързва с адаптивни промени в механизмите на сетивно-двигателната интеграция. (Публикация № 81)

27. Показано е, че единична подпрагова магнитна стимулация на моторната кора повлиява тоничната импулсация на ДЕ, като тези промени са чувствителен индикатор за интракортикалните механизми на инхибиция и фасилитация. Установено е, че ефекта инхибиция е значително по-дълъг от този, който се предполагаше при изследвания с двойка магнитни стимули. Показано е, че ко-активността на мускулите антагонисти се съпровожда с повишена интракортикална инхибиция (Публикации №№ 84 и 85)

28. Транскраниалната магнитна стимулация (TMS) е използвана за първи път за изследване за ипсилатералните отговори и свързаните с тях интракортикална фасилитация (ICF) и интракортикална инхибиция (ICI) в покой и при едностранна мускулна активност. Получени са резултати в подкрепа на хипотезата, че кортикалните мотоневрони, активирани при евокиране на ипсилатерални отговори, се различават от тези, свързани с контралатералните кортикоспинални пътища. Установено е, че за разлика от контралатералните отговори ипсилатералните са съществено асиметрични по отношение на стимулираната хемисфера. Същото се отнася и за ICF и ICI. Това показва особената роля на ипсилатералните корови влияния при определяне на предпочитаната ръка за извършване на прецизни манипулативни движения. Получени са нови данни за коровите механизми обуславящи коактивацията на мускулите антагонисти, които показват че те се различават от тези, обуславящи реципрочната активация на антагонистите и че най-вероятно различни популации моторни неврони са свързани с коактивацията и реципрочната активация на мускулите. Установено е, че интракортикалната инхибиция с дълга латентност и кортикалният период на мълчание са значимо по-малки при коактивация на антагонистите. (Публикации №№ 95,108,114,124,126, 130, 132 и 133).

29. Намерено е, че повишаването на възбудимостта на моторната кора в период, предхождащ движението не е монотонно. След достигане на максимална стойност, възбудимостта намалява с приближаването си към волевия отговор. В периода предхождащ волевото движение промените на ICI започва по-късно от този на ICF, като са и по-слабо изразени (Публикации №№ 93 и 96)

30. Описан е интервал следващ TMS, в който движението не може да започне. При надпрагова стимулация, този интервал е най-дълъг при двойна TMS с 13 ms интервал. При подпрагова стимулация този интервал се наблюдава само, когато интензитета на стимула е по-висок от прага за ICF. Това доказва, че ICF допринася за задържането на изпълнението на волевото движение. Установени са промените на реакционното време от момента на прилагане на TMS. Показано е, че удължаването на реакционното време при прилагане на магнитна стимулация също е свързано с ICF. (Публикации №№ 93,96 и 108)

31. Показан е различния ефект на Золпидена и Диазепам върху възбудимостта на моторната кора, като са получени и резултати за специфичната роля на бензодиазепин рецепторите (BZ₁) за контрола на инхибиторните невронални вериги в първичната моторна кора. (Публикация № 91).

32. Установено е, че 4-аминоперидина при пациенти с множествена склероза понижава патологично високия праг при TMS, и повишава амплитудите на предизвикания отговор, въпреки че няма подобрене на клиничната картина. (Публикация № 94).

33. Нискочестотна вибрация на цялото тяло се използва през последните години при рехабилитации и в тренировъчни процеси. Използвайки TMS намерихме, че вибрацията повишава възбудимостта на кортикоспиналния тракт и повишава интракортикалната инхибиция с къс латентен период. (Публикация № 112)

34. Показано е, че TMS може да се използва за изследване на промените в коровата възбудимост при заучаването на нови двигателни задачи. (Публикация № 112)

Създадена е (с дарение на фондацията Александър фон Хумболт) единствената у нас лаборатория за изследване на човешкия мозък с метода на транскраниалната магнитна стимулация. Лабораторията е оборудвана и с компютъризирана система за управление на експеримента, събиране, съхранение и обработката на данни. Тя разполага и с комплект апаратура позволяващ стимулация с двойка импулси за изследване на интракортикалните механизми, контролиращи възбудимостта на двигателната кора. В лабораторията до момента са работили трима редовни докторанти, защитили успешно дисертациите си.

В този раздел са обобщени резултатите от 20 публикации, които имат забелязани общо 534 цитирания.

VII. Сетивно-двигателна интеграция в норма и патология.

35. Сравнявайки ефекта на мускулната вибрация (МВ) върху моторно предизвикания потенциал (МЕР) при транскраниална електрическа стимулация (TES) и транскраниална магнитна стимулация (TMS) е установено, че фасилитацията на МЕР предизвикана от МВ се дължи на супраспинални (най-вероятно корови) механизми. (Публикации №№ 63 и 76)

36. Установена е зависимостта на фасилитацията на моторната кора от честотата на мускулната вибрация. Описан е обратния ефект на инхибиция по отношение на антагониста на вибрирания мускул. Показано е, че реципрочните ефекти във вибрирания мускул и неговия антагонист имат различно развитие по време на вибрацията, като зависят по различен начин от честотата на мускулната вибрация. Това показва участието на различни невронални механизми, включително активирането на различни рецепторни входове. Фасилитацията на МЕР във вибрирания мускул се дължи на активиране на Ia влакната от мускулните вретена, докато в инхибицията на МЕР в антагониста се вълечат и други динамични механорецептори. (Публикации №№ 63,64 и 76)

37. Мускулната вибрация удължават действието на интракортикалната инхибиция, и нейното действие може да се прояви и при по-дълги междустимулни интервали, при които до сега е установено само влиянието на интракортикалнат фасилитация. Показано е, че при мускулната вибрация могат да се активират интракортикални механизми с различен ефект върху възбудимостта на пирамидните неврони. Този факт има важно методологично значение и е използван при изследвани в които мускулната вибрация предизвикват усещане за движение – т.н. „илюзорно движение“. Установено е, че при вибрация се модулира възбудимостта на моторната кора и ипсилатерално на вибрирания мускул, което показва транскалозални повлиявания от Ia влакната. (Публикации №№ 71,76,80,120 и 127)

38. Промяната в ефекта на мускулната вибрация при пациенти с цервикална дистония показват генерализирано нарушаване на контрола на входната проприоцептивна информация към моторната кора. Установени са и промени в преработката на проприоцептивната информация при болни от амиотрофична латерална склероза. Нарушенията на сетивно двигателната интеграция при мускулна вибрация при болни с Паркинсон синдром (ПС) и с мултисистемна атрофия от паркинсонов тип (МСА) съществено се различават. Тези различия са особено полезни за диференциалната диагностика между двете заболявания, които в началния етап на МСА имат еднаква клинична характеристика с тези при ПС. (Публикации №№ 77,80,90,105,106,110,118,119,122 и 129)

С горните изследвания се полага началото на изследванията на ефекта на проприоцептивната стимулация върху възбудимостта на двигателната кора. Получените резултати наред с фундаменталното си значение имат и голямо значение за развитие на рехабилитационните техники използващи стимулация на проприоцептивните аференти – процес развиващ се ускорено през последните няколко години

Използването **за първи път** на мускулна вибрация и транскраниална магнитна стимулация при ред невродегенеративни заболявания се оказва особено подходяща за изясняване на нарушените функции при преработката на проприоцептивна информация, както и за оценка на терапевтичния ефект на различни медикаменти.

В този раздел са обобщени резултатите от 16 публикации, които имат забелязани общо 499 цитирания.

VIII. Изследвания с използването на серия от транскраниални магнитни стимули (rTMS) и с метода на тройната стимулация.

39. Установено е, че инхибиращата rTMS (ниска честота и подпрагов интензитет) на дорсо-латералната префронтална кора повлиява церебралната хемодинамика, предизвиквайки преходно понижение на скоростта на кръвотока на ипсилатерална церебрална артерия, последвано от повишаване на скоростта в контралатералната церебрална артерия. Направена е оценка на ефекта на rTMS за терапия при хронична болка. Показано е, че rTMS няма терапевтичен ефект при пациенти с цервикална дистония и че в този случай не кортикални, а субкортикални механизми са отговорни за патологията. (Публикации №№ 78, 79,83 и 88)

40. Показано е, че метода на тройната стимулация е по-чувствителен от конвенционалната TMS при оценка на уврежданията на централните моторни неврони и може да бъде използван за диференциална диагностика между Паркинсон синдром и с мултисистемна атрофия от паркинсонов тип – две заболявания с еднакви клинични картини. (Публикации №№ 87 и 97).

В този раздел са обобщени резултатите от 6 публикации, които имат забелязани общо 337 цитирания.

IX. Компютърно моделиране и числени експерименти на процесите на генерация, провеждане и адаптация в човешките нервни влакна.

41. През последните години, с използването на мултиламеларен модел, са проведени изследвания на процесите свързани с провеждането и адаптационните процеси в норма и при симулиране на хронично възпалителна демиелинизираща полиневропатия и при различни типове амиотрофична латерална склероза (АЛС). Изследванията са проведени не само във физиологичния температурен диапазон, но и при хипотермия и хипертермия. Получените от нас резултати показват, че при симулиране на АЛС проследените от нас температурно-зависими параметри (време константа „сила-продължителност“, реобазисни токове и цикли на възстановяване), отразяват нарушената функция на нодалните и интернодалните йони канали и могат да бъдат използвани, като специфични индикатори за увреждането на моторните нерви. (Публикации №№ 121,123,125,128,129 и 131).