

R  
008.8  
1024

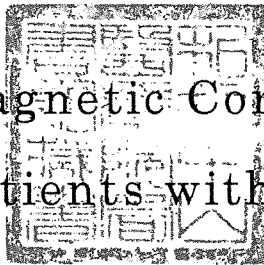
中 山 醫 學 院 醫 學 研 究 所 碩 士 論 文

Master Thesis, Institute of Medicine,  
Chung Shan Medical and Dental College

指導老師：江炳焱 副教授 (Ping-Yan Chiang)

接受血液透析治療之尿毒症患者  
經頭骨磁電刺激之研究

Transcranial Magnetic Cortical Stimulation  
in Uremic Patients with Hemodialysis



研究生：丁化 (Hwa Ting) 撰



中華民國八十二年六月  
(June, 1993)

本論文為中山醫學院授予醫學碩士學位之  
必備條件之一，經中山醫學院醫學研究所碩  
士論文考試委員會審查合格及口試通過。

口試委員

林口長庚醫院

黃美娟 教授

黃美娟

私立中山醫學院醫學系

李孟智 副教授

李孟智

私立中山醫學院復健醫院

江炳焱 教授(論文指導教授)

江炳焱

中華民國八十二年六月

## 誌謝

本論文之撰寫，蒙李所長宣佑殷殷啓迪，江師炳焱、公衛系蔡師崇弘、台大張權維醫師多方剖析凝滯，疏通疑慮，始底於成，師恩浩瀚，非可言宣。畢主任柳鶯、陳律文醫師、省新周偉倪醫師及葉純好、詹騏璟、胡超羣、蔡健星、李佳蓉、周希誠諸位同事友人從旁襄助之功，尤不可沒，於此併致謝意。

寫作期間，余雖專心致志，然駑鈍孤陋，瑕疵必多，尚祈學者前輩，賜予匡正，不勝企願。

丁化 謹誌於  
中山醫學院醫學研究所

中華民國八十二年六月

## 摘要

尿毒患者周圍神經病變致運動及感覺神經傳導速度降低，這種情形早先於臨床症候發生，已見於許多神經電生理學的研究，而對於其中樞神經的研究，卻顯得十分缺乏。

在這研究裡，我們利用前置誘發的方法，對27位正常人及20位業已接受不同時間的血液透析的尿毒症患者，作經頭骨的磁電刺激，以便於評估上下肢的運動傳導路徑，並記錄患者透析前3個月之腎析前生化數據，作為比較參考之用。

結果發現，有6名患者之上肢或下肢運動電位無法誘發出，而有2位患者之F波有變異的情形，這些狀況均不在對照組內發生。

若與對照組比較，則發現尿症患者之上下肢運動誘發電位及F波的傳導時間及正中神經的傳導速度，明顯地，較長較慢；而除了血比容之外，腎析前的簡單生化值和血液透析的時間長短，均與正中神經傳導速度無關。

也許我們可以猜測，尿毒患者之運動誘發電位異常的情況，可能緣因於中樞或周圍運動神經傳導路徑及相關之突觸，在結構或功能的異常所致。

---

## Abstract

Many neuroelectrophysiological studies for uremic peripheral neuropathy revealed decreased motor and sensory nerve conduction velocities prior to significant clinical symptoms occurring, but a few done for central neuropathy.

In this study, transcranial magnetic stimulations with prefacilitation for motor evoked potential to investigate motor pathways of upper and lower extrimities were done for 27 normal subjects and 20 uremic patients received various long hemodialytic course; the patients' simple prehemolytic biochemical data 3 months prior to this study were recorded, as well.

Absence of motor evoked potentials in upper and/ or lower extrimities was found in 6 uremic patients and abnormality of F waves in 2 patients, which were not noticed in normal subjects.

Compared with normal subjects, uremic patients were significantly delayed in central motor conduction time of lower extrimity (CCTp) and in latencies of motor evoked potentials and F waves in both upper and lower extrimities (MC/APB, MC/AT, Fm, Fp, respectively) and declined in motor nerve conduction velocity of median nerves (MNCV) .

Biochemical data as well as duration of hemodialytic course were not correlated with severity of decreased MNCV, but hematocret.

The abnormalities of motor evoked potentials in uremic patients may be caused by structural and/ or functional lesions in central and peripheral motor pathways and relative synaptic area.

# 目 錄

## 第一章 緒論

一、總論 .....	1
二、腎臟病的神經學上的併發症 .....	4
1. 尿毒性腦部病變 .....	4
2. 尿毒性神經病變 .....	8
3. 透析失調症 .....	11
4. 透析所致的痴呆症 .....	12
三、經頭骨磁電刺激的臨床使用	
1. 運動神經激發電位 .....	15
2. 運動神經束的中樞傳導時間 .....	20

第二章 實驗材料及方法 .....	24
-------------------	----

第三章 實驗結果 .....	28
----------------	----

第四章 討論 .....	30
--------------	----

圖表 .....	45
----------	----

參考文獻 .....	71
------------	----

## 第一章 緒論

### 一、總論

慢性腎衰竭導致神經方面的症狀，是十分多樣性的，它可以侵犯運動神經，感覺神經及自主神經<sup>5,6</sup>等周圍神經，亦可能波及視神經，聽神經和其它腦神經<sup>7</sup>。而發生尿毒性神經病變，在臨床上卻不易確定，究其原因，主要是其臨床症狀與電生理的異常，往往無明顯的相關<sup>8,9</sup>。一般可以見到的徵候，如深部肌腱反射降低、周圍神經傳導速度降低和其他電生理的異常現象。有學者就利用sural nerve的活體切片及屍體解剖而將上述現象歸因於神經髓鞘脫鞘的結果，而脫鞘乃是次發的現象，其主要的發現是神經細胞軸突的Wallerian degeneration<sup>10,11,12,13</sup>。

倘若這些病患能及時接受有效的血液透析治療，或成功的腎臟移植手術，短短數天內可以見到在顯微鏡底下的變化及神經電學檢查的結果，皆有明顯的進步。因此認為：尿毒症病患周圍神經的病變，除可能來自結構上的改變外，功能上的改變亦應在考慮之列。

除了周圍神經易遭波及外，中樞神經系統亦無法倖免，而導致的症狀為振顫、肢體失張性抖動、顛癇及運動和一些智力方面的障礙<sup>18,19,20,21</sup>。這些病患在接受腦電圖檢查時，常可以見到明顯的緩波現象<sup>14</sup>。如同周圍神經病變的病患，若能給予

及時而有效的血液透析治療，或是成功的腎臟移植手術，則這些症狀將能有效且迅速地改善<sup>21,22,23</sup>。有一些學者對病患及尿毒狗的腦部作切片檢查，發現腦皮質中鈣的含量明顯增加<sup>15,16,17</sup>。這個現象亦見於周圍神經之檢查，是否因此而影響到神經細胞的滲透性仍待進一步研究。

目前，許多電生理學的評估方法，早已應用於慢性腎衰竭患者周圍神經的檢查，這些方法包括：F波、H波<sup>46,47</sup>，運動神經傳導速度、感覺神經傳導速度和聽覺誘發電位<sup>48</sup>，而對於中樞神經如運動和感覺神經的傳導的研究，卻不多見。而周圍神經的傳導異常是否能平行地反應中樞神經的病變程度，目前尚未明朗。

1980年Merton and Morton首先發展出非侵犯性腦部運動神經傳導的檢查，即利用置於頭皮上的電極經頭蓋骨的電刺激，測量自運動皮質經脊髓前角細胞及周圍神經至相關肌肉的運動神經傳導速度<sup>24</sup>。1985年Barker更利用磁電效應原理，發明電磁刺激器，有效地解決因高壓電對病患帶來的不適之感。目前已成為大腦運動神經系統研究的利器。過去的幾年裡，它已被利用於神經脫鞘性疾病的檢查<sup>27,28,29</sup>，脊髓手術時對運動路徑的監測<sup>30</sup>，以及有關脊髓神經根病變的評估。



利用磁電刺激檢查，可以得到極具價值的神經生理的知識，除了可以應用於正常運動系統的研究外，對於任何波及運動系統的疾病，如多發性硬化症 27,28,29,31、運動神經元疾病 32,33、退化性張力異常 (degenerative ataxic disorder) 34、腦部缺氧 (cerebral ischemia) 35、腰椎神經根病變 36、腰薦椎神經叢病變 37 及頸椎病變 38 均具診斷價值。

有關於慢性腎衰竭的病患所遭受神經系統的障礙程度，與生化物質的關聯性，至目前已有多位學者 2,39,40,41,42 經研究發現：副甲腺素加入或去除 42，與腦中鈣含量及腦電圖的變化有明顯相關；神經組織中 Transketolase 降低 43，血清中 myoinositol 增加 44，均可能使周圍神經傳導速度減慢；外加的副甲狀腺素，亦可導致自主神經病變 45。對於發生血液透析性腦部病變 (dialysis encephalopathy) 的病患，死後作腦組織切片，發現平均 GABA (γ-aminobutyric acid) 量下降 30~35%，choline acetyltransferase 活性亦降低 25~35% 49。對於接受血液透析的病患，其血清中 hippuric acid, LDH 和鈣與 Hoffmann reflex 有平行相關。而 r-hydroxyhippuric acid 與運動神經傳導速度有逆相關性 50。urea, creatinin, urate 及磷與神經生理的變化均無相關性。

## 二、腎臟病的神經學上的併發症

1921 因昏迷而來醫院之患者，死亡後接受大體解剖而發現正確診斷為尿毒症者，有 43%。同樣地診斷為尿毒性周圍神經病變的病人，事實上並非尿毒症的，亦十分多<sup>53</sup>。

雖然，目前我們對上述二種因腎衰竭，而發生的併發症，了解程度明顯增加許多。然而，它們是否來自尿毒症，抑或是來自造成腎病的病因，若想要作進一步鑑別診斷，至目前為止，仍十分困難<sup>10</sup>。就此，我們針對在治療腎衰竭的過程，所可能發生的併發症，如：尿毒性腦病變，尿毒性神經病變及其它神經併發症，作進一步的討論。

### 1 尿毒性腦部病變

理學檢查一些症狀：

包括尿毒病在內的代謝性腦病變，均有智力上的改變，由於主控意識狀態的網狀激發系統(reticular activating system)及與意識相關的新皮質活性(neocortical activity)，均有受侵犯的可能。在神經功能受抑制的情形之下，將導致反應遲鈍或昏迷，亦可能連帶發生 Twitching 等現象。意識障礙發生時，可能十分迅速，亦可如同慢性腎衰竭般地持續發生。早期腦病變的病徵常包括：注意力不集中<sup>54</sup>，無法完整思想<sup>55</sup>，精神渙散及記憶力障

力障礙等。一般以注意力無法集中，思慮障礙，可能為最常見的早期異常症狀。

一般臨床上的檢查，腦神經常是正常的，眼睛轉動，瞳孔的光反射，及角膜反射均無異狀，除非病患處於嚴重昏迷狀態。聽神經檢查，可能發現中頻或高頻的聽力障礙<sup>56</sup>，而這些障礙極可能因治療而明顯改善。

Asterixis 常發生於患有尿毒症腦病變的病患。所謂Asterixis 即突然喪失姿勢張力，這種情況可見於雙手，即所稱的拉手陣顫。除此，尚有無法維持用力閉眼及突舌等失能狀態。當姿勢失調時，收縮肌上的肌電圖反呈現靜止狀態，Tyler<sup>57</sup>歸因於脊髓之上的異常。除此之外，如多發性肌肉陣顫及肌肉痙攣亦不少見。

#### 病理生理學：

導致尿毒性腦病變的真正原因，至今尚未完全了解。曾有人發現：尿毒患者的腦血流量及代謝率明顯降低<sup>58, 59</sup>，這種非特定的現象與意識狀態有平行關係。而在尿毒性動物的研究中發現腦部能量的代謝是正常的，這似乎說明基礎腦能量代謝狀況與意識障礙的程度無關<sup>60</sup>。

幾乎所有尿毒症的病患均有水、電解質及酸鹼失衡的現象，而這些因子已為多位學者所重視，尿毒患者腦脊髓液的酸鹼值是正常的<sup>61</sup>，而同樣的結果亦見於尿毒狗的研究<sup>62</sup>。其血液，腦及腦脊髓液酸鹼值均在正常的範圍<sup>63</sup>。亦有學者發現在十個死於尿毒症的病患作屍解，發現腦中水分、鉀、氯、鎂均在正常範圍。而在這些患者中，鈉離子偏低，而腦灰質中鈣的含量為正常值的兩倍。動物實驗中，處於急性腎衰竭的動物，並無腦水腫的現象<sup>64</sup>。而從尿毒鼠中得來的 synaptosomes，發現水及尿素的擴散仍是正常的<sup>65</sup>。

由於尿素是一種滲透活性高的物質，而尿毒症病患血中尿素明顯偏高，於是所產生的血液及腦組織間的滲透差異，就曾受到進一步評估<sup>66</sup>。目前証實，血液中腦脊髓液及腦組織中的尿素的濃度幾乎相同，也因此無所謂滲透層階發生。然而，若進一步對尿毒患者腦部各種活性滲透物質作一番定性分析，目前為止，也只有半數的物質可以分析出來<sup>67</sup>，而其餘非特異性的滲透物質，對症狀的影響程度，仍須進一步的研究。

由於尿毒病患者有不正常腦鈣含量一經發表後，即引起多位學者對鈣及副甲狀腺的關注。實驗中發現尿毒患者的近乎兩倍正常量的腦鈣含量，與副甲狀腺素高低有平行相關，即從1.5至2倍以上。而這種狀況約在腎衰竭後兩天內即發生，亦引發腦電圖的異常。若就特定腦電圖研究分析，發現約40%的波頻低

波頻低於5 Hz，而僅有22%在9 Hz以上（正常值分別為2%及62%）。外來副甲腺素一旦加入，不僅提高腦中鈣的含量並且使腦電圖遲緩的程度更為明顯。而此狀態可因此激素中止，而停止。在對20個病患在接受透析治療後發生腦電圖遲緩現象，經研究，發現16%波頻低於5 Hz，而此遲緩的程度與血中鈣、磷、creatinin、病患年齡及透析期長短無相關性<sup>68</sup>，而明顯地與血清中副甲狀腺素的N端，而非C端的斷片濃度有正相關。利用1, 25-dihydroxyvitamin D治療後，N-端副甲狀腺素的含量從4283/ml降至1738/ml（正常 < 250），腦電圖亦明顯改善，副甲狀腺切除亦能有相同的結果<sup>69</sup>。

腦鈣含量異常可能導因於synaptosome內①鈉-鈣 antiporter 活性增高或②耗能量鈣吸收反應效率提昇，而這些情形可以在倒轉的細胞膜中証實<sup>70</sup>。另外更有一些腦鈣代謝與副甲腺緊密相關的証據<sup>71</sup>。雖然鈣對尿毒性腦病變的角色仍未完全明瞭，但其為神經傳遞的障礙最為可能的。Biasiol<sup>72</sup>曾下過一個假說，尿毒性腦病變就是導因於神經傳遞物質失衡所致，而這些物質包括glutamine, glycine, 及芳香族或支鏈的胺基酸。這些物質被認為與一些神經介質如：GABA, Dopamine, 及serotonin有關。尿毒症所致的神經病理異常，是非特異性的，所以無法就此推演腦病變的必然性<sup>73</sup>。

## 2 尿素性神經病變

從開始有尿毒性神經病變之描述時，即對尿毒本身、導致腎衰竭的病程及血液透析治療等，三種可能致病的誘因，有著極大的未確定感<sup>74, 75</sup>。而這種疑惑在病患接受血液透析及腎移植所得到改善而漸趨明朗化<sup>76</sup>。目前認為：腎衰竭的程度及時間長短，為決定未來是否有神經病變的最重要因子。

在腎衰竭嚴重至必須接受透析或腎移植不可的病患，大部分均有神經病變。而這些病患的2/3，可能有神經病變的症狀或神經受傷的電生理異常的變化。

尿毒常導致較遠端對稱性的神經病變，並合併有運動及感覺的對稱性的障礙，而這種特性是十分重要的。如果在症狀發生時並非對稱；而且，可以用一條神經或是其分枝來解釋所有症狀的表現，此時，雖然尿毒性神經病變仍無法排除，但多發生神經病變將是較可能的診斷。許多疾病如：糖尿病或血管炎均可能造成腎衰竭，而這些疾病造成的神經病變可以對稱性或非對稱性的狀態表現。尿毒性神經病變常可以 *restless leg symptom* 為其早期症狀，之後，可能有更典型的症狀發生，如：異樣知覺、麻痛、及其他知覺性障礙，並可合併肌無力。由於具有較長軸突的神經最早遭到侵犯，故而症狀常以下肢開始；而隨著神經狀態的惡化，漸漸地侵犯至上肢及手。

Asbury 認為灼燒的異樣感覺並不多見<sup>74</sup>，發生的原因可能是神經受傷後，造成相關肌肉的痙攣性收縮。而此種肌肉痙攣性收縮，可能與廣泛水分及電解質的失衡相關。而這種現象卻常在血液透析的過程中發生。

理學檢查可以發現，尿毒性神經病變的患者，常表現出長襪及手套狀的感覺異樣的分布。隨著疾病的進行，這種症狀可能範圍愈形增加，並且有向上擴展的趨勢。一些反射漸漸消失一猶如感覺異常般，先喪失踝部跟腱反射，之後喪失單突觸反射，而這些均屬於較短的神經所支配。

尿毒性神經病變的真正病理生理學至今尚未十分明瞭，很多學者十分重視副甲狀腺素及鈣的代謝，在這方面所扮演的角色。這個曾被視為是尿素性腦病變的主要因子，目前認為可能與尿毒性神經病變亦脫離不了關係。再者 myoinositol<sup>77</sup>亦被提及，實驗室中，利用餵食 myoinositol 高含量的動物進行實驗，發現血漿中 myoinositol 的值與坐骨神經的傳導速度有著明顯逆相關。而真正原因的關係程度仍待進一步研究。

雖然尿毒性神經病變可以由臨床上觀察得知，但電氣生理學的檢查仍是十分重要的工具，尤其在運動及感覺神經傳導速度均變慢的狀況下。一般而言，血液肌酸的廓清率與神經傳導速度十分緊密相關<sup>78</sup>。當肌酸廓清率高於正常值後 10%，神經傳

導速度明顯下降<sup>78</sup>，當尿毒性神經病變一旦影響到樹突，而導致傳速度變得遲緩，此時可能是較後期的神經功能障礙。不正常H反射及無法誘發出F波，將可能已是神經受到傷害的早期証據。

Asbury及其學生，是第一位對尿毒症病患描述周圍神經病變的人。他們對一些有嚴重神經病變的病人死後屍解發現，有神經纖維喪失的情形。而這種狀況，在遠端的神經纖維中更是明顯，而在近處的神經就不如遠端嚴重，而這種現象與臨床上的評估十分吻合。雖然神經纖維上有去髓鞘的情形存在，而這些報告大部分來自 sural nerve 活體切片檢查，學者們相信，這種現象緣因於軸突的異常。

周圍神經定量及電子顯微鏡定性在尿毒性神經性病變的研究，亦有令人雀躍的發現。首先是神經軸突的橫徑明顯減少，而以橫徑較大的神經所受的影響更為明顯，而顯微結構的差異，亦有多起發現。神經髓鞘板層的開裂（這可能與早期神經軸突的脫鞘情形有關），神經軸突內肝醣的蓄積，及粒腺體的異常。而以上這些現象均為非特異性的，無法就所發現的情形指出這究竟是那一種神經病變。

目前為止，大家公認血液透析對尿毒性神經病變，有明顯療效。實驗中發現若能有效地將分子量300至2000道爾吞的分子





身體外，將使神經病變明顯地改善，而對於無神經病變的尿毒患者能達到預防的效果<sup>76</sup>。

### 3 透析失調症：

透析的目的，無疑地，是要排除多餘的水分，電解質及有機物質，如：尿素、肌酸及可能導致腦病變或神經病變的“毒素”。一般病患接受透析治療約每週三次，每次約3~4小時，使得原本腎臟持續性的工作，改變為有期間性地處理血中的代謝廢物，基於這樣理由，即可能造成失衡的現象。較為輕微的症狀如：噁心、不安、疲倦、肌肉痙攣性收縮及抖顫等，時有所聞。然而較重的症狀如顛癇，多以大發作的形式表現，而局部性的顛癇偶爾也可以見得到。由於透析技術進步，昏迷甚或死亡的透析併發症，在1970年之後已十分少見<sup>83</sup>。上述的症狀常發生在治療期，但亦可能在剛完成透析之後。

某些急性的症狀一旦發生，可能連帶腦電圖有緩波發生，或根本無典型波可以測知。如果此時作腰椎穿刺，可以發現腦脊髓液壓力明顯上升，較先進的研究報告指出：某些長期洗腎的病患，雖無明顯的臨床症狀，但仍有較次要的腦電圖異常的現象，而有一些輕微症狀的患者，如疲累，則腦電圖異常會更明顯<sup>84</sup>。

透析失調症可能緣因於腦浮腫，這是由於尿素及其他不明分子的增加，使尿毒症病患的血中及腦中電解質濃度亦增加所致。Arieff及其共事者<sup>85</sup>，就實驗室中尿毒症的狗，作快速及慢速的血液透析，而加以比較，發現，快速透析遠比慢速透析腦中水含量及滲透物質濃度，要高許多。而快速透析處理，常可能發展出血液與腦組織間滲透壓的差異及腦脊髓液的酸化現象，而這種血液與腦組織滲透壓差異將促使腦組織水分蓄積，而導致腦部浮腫及症狀發生。

Holliday與其徒眾<sup>86</sup>發現：相對於快速透析所導致腦容積的增加，如果透壓的差異變化形成的時間延長，則腦容積將不致改變。由此可以推測，快速血液透析只能有效地將血液中滲透活性物質移除，而對於腦中的不知名物質、尿素及其它滲透活性物質無法快速排除，於是發展出所謂血液及腦組織的滲透差異(Blood-brain-osmotic gradient)。由於水能自由進出血腦屏障(Blood-brain barrier)，於是便由血液中移入腦組織，致腦浮腫及發生病症。如能了解此一機轉，而利用增加透析次數，延長洗腎時間，將可避免相關症狀的發生。

#### 4 透析所致的痴呆症

透析所致的痴呆症很少發生，但症狀卻極為嚴重。

Alfrey描述其為亞急性的變化性質，如：記憶力降低、人格改變、口齒不清、肌肉痙攣或顛癇。而顛癇表現常為多焦點

(multifocal)的形態，多數病患甚至死亡，腦電圖異常以緩波為主，或中間綴有更遲緩的波<sup>87</sup>。

透析所致的痴呆性，目前認為，極可能是高濃度鋁所致——根據Alfrey的觀察<sup>88</sup>，此類病患血鋁的濃度，明顯高於無血液透析的尿毒症病患。口服結合磷的藥物，可能是外來鋁的主要來源<sup>89</sup>，然而流行病學報告指出：透析液反而是最有可能的鋁來源。基於此，目前各個透析中心都儘可能利用離子交換樹脂，來排除鋁離子，因而明顯降低此症狀的發生率。儘管如此，腎析中心仍發現一些零星病患的透析液中鋁含量低，卻亦發生這種病症<sup>89</sup>。有人報告副甲狀腺素及1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>亦能影響鋁的代謝，但目前尚未知是何種機轉導致透析性痴呆症<sup>90</sup>的發生。

### 三、經頭骨磁電刺激的臨床使用

至目前為止，臨床上已能對清醒的人的腦部皮質，作有效的刺激，也因此，使得中樞神經系統運動神經元的傳導評估，可以直接進行，這必須歸因於前人的努力。

約在1980年Mortin及Morton<sup>24</sup>二人，首先利用經頭皮的電流對大腦皮質作電刺激。而這種電流是一種高電壓，但以極短的電刺激時間為特性，而對頭皮作刺激，即今日我們所謂的雙焦

電刺激(bifocal electric stimulation)。而這種作法最大的缺點就是容易引起疼痛，也因此不易為病患接受，而不易普及。接下來的一些改善方式，如利用單極正電(unifocal anodic)頭蓋骨電刺激。這種方式所需的電壓較小，而使得electric stimulation較易為人接受。儘管如此，若並非絕對必要，經頭皮的電刺激，仍無法廣泛地為人接受。

這種狀況一直無法突破，直到1985 Barker及其徒弟<sup>25</sup>，首先發展一種磁的刺激器，這種刺激器在對皮質刺激的過程，並無疼痛產生。這真是空前的創舉，之後的一些針對腦部運動神經傳導的論文，陸陸續續的發表，截至目前，市面上已有許多各式各樣的電磁刺激器可以購得，不過其原理均是相似的，即利用電容器貯存電能至幾千瓦（即幾百焦耳的電能），一旦釋出至銅線圈，即會產生依時而異的磁場，依電生磁，磁生電的原理，而誘發另一電場，此時即可對頭骨下的腦組織作有效的刺激。

目前，大致認為：磁刺激對腦組織刺激的部位，應在突觸前的軸突或神經細胞本體。而因此可能在麻醉或腦部缺氧的過程而使刺激反應不良。

磁電刺激發明至今，這種幾乎不會造成疼痛的刺激線圈，已被歐洲及北美各國大量採用。臨床上的各種經驗也陸續出籠

，這些論文除了提及某些病患對磁刺激有不正常的反應外，亦對各種刺激器的利弊得失，及更新的使用技巧及刺激的位置，作更進一步的探索。不容否認地，即使磁刺激仍有其不及以往電刺激的優點，如電刺激的位置較為明確，但由於其較高的接受度及不易因經頭骨而有不穩定電刺激量，可為進一步了解中樞及周圍神經的奧密，作一番貢獻。

### 1、運動神經激發電位

依方法學的觀點：

用於未經麻醉病人身上，有兩種經由頭蓋骨的電刺激方法：一為雙焦電刺激 (bifocal transcranial stimulation)，有二個刺激電極，置於腦的運動區，而連接電刺激器。另一種為單焦電刺激，即在頭蓋骨外圍先貼上6-8個連接的電極，是為負極，而單一的正極置腦的運動區上，這二種電刺激，正極明顯地較負極底下的腦組織的激發，有較低的閾值<sup>91,92</sup>。這是因為負極以下的腦灰質或皮質以下的錐體束神經細胞 (pyramidal neuron) 的樹突發生過極化的現象，而使其神經元的 initial segment 去極化<sup>93</sup>。

雙焦電刺激的電場，幾乎均位於頭皮之上，由於頭骨為電的不良導體，雖其內外均為電的良導體，亦只有在較高的電量時，雙焦（極）電刺激的電場才可以真正深入Skull內，而激發內側的腦組織。而單極電刺激的電場在正極之下最大，而來自頭蓋骨附近的電流方向可垂直於腦的表面，此種放射垂直的

電流，易於激發腦灰質的大錐體細胞(large pyramidal cell)的樹突與軸突<sup>94</sup>。如果就經由頭蓋骨電刺激而產生的運動激發電位與對周圍神經作刺激的動作電位振幅大小作比較，下肢的運動激發電位的振幅約為直接在周圍神經刺激而產生動作電位的 $1/2\sim 1/5$ ，而上肢約為 $3/4\sim 1/4$ ，即明顯地大於下肢。

1985年發展出磁電經頭蓋骨的磁電刺激(Electromagnetic stimulation)<sup>26,28,92</sup>，即利用經由銅線圈的高電量，隨著極短時間內的產生及消退，而產生磁場，又轉換為電場，此電場強度有一定方向，且與磁場強度有平行關係，足以使神經細胞去極化。磁電刺激所誘發的電場為圓環形有如甜甜圈般，而強度最大處在刺激器外圍下方，也因此，對於較小的腦部刺激不易應用<sup>26</sup>。

目前可以利用電刺激或磁電刺激，來對大腦皮質作較精確的定位<sup>95</sup>。譬如：手部的肌肉其主控的皮質約在頭頂外側 $6.5\sim 7.5$ 公分及外耳道與頭頂聯線往前 $1.5$ 公分處。而前臂肌肉為頭頂外側 $5$ 公分及外耳道與頭頂聯線往前 $1$ 公分。基本上來說，手部肌肉的皮質範圍，明顯大於主控前臂及肩膀的肌肉的範圍<sup>96,97</sup>。另外，如果增加刺激的電量，即增加高於閾值的電量，或者是稍稍運動其要測量的肌肉，此時，可以發現能激發的皮質範圍明顯地增加。又對於下肢及骨盆腔附近的肌肉，其主控的皮質位置在頭頂處，或是大腦雙側半球之間。

如果電刺激位置向前或向後作試探性的移動，結果會發覺向前較向後移，所誘發出電位的振幅為小。這似乎說明，大腦皮質因不同的部位，其 giant pyramidal cell 的密度，將有所不同 98。事實上，此巨型錐體細胞(giant pyramidal cell)在 Area 4 (4S) 99。此 4S 經研究有非錐體束之皮質延髓網狀路徑(non pyramidal cortico-bulbar-reticular pathway)介入，將使運動區的興奮閾值明顯上升 100。

此外，primary sensory cortex 雖也有 pyramidal cell 存在，而這些相對較大的 Area 2 的 Betz cell，主要是產生 slow pyramidal tract neuron (SPTN)，而這些神經細胞常用來當作脊髓背角細胞向心傳導及向紅核處之離心傳導的調節細胞 101。

運動激發電位(motor evoked potential; MEP)在手部肌肉測得的振幅，明顯高於軀體或下肢的肌肉。其可能的原因為：

- 1) 不同的閾值使然。因為下肢及軀體肌肉之運動區位於大腦皮質較深層處，即雙側腦半球之間。在刺激的過程較不易徵召神經細胞 102,103。
- 2) 相對於腰部脊髓，頸部脊髓支配相同大小的肌肉細胞，必須利用更多的錐體束纖維，也因此可誘發更高的振幅。

3) 只有對手部及足部末端的肌肉，其支配的神經為單突觸（只經一個脊髓神經元），而軀體或大部分下肢的肌肉，其支配的神經是間接地經由脊髓的間接神經元，於是發生突觸遲滯 (synaptic relay)，使閾值上昇。

4) 在下肢或軀體的肌肉，其所支配的脊髓神經，其受徵召的一致性較差，以致使運動興奮波振幅變小，而時間延長。

若電刺激的當時或先前，受測肌肉進行自主運動，將明顯降低電刺激的閾值，且使運動激發電位的振幅增加 24,105。例如：手部肌肉收縮可比完全放鬆狀態之時差 (latency) 縮短 6 ms。可能在肌肉收縮過程中將激發一大羣的脊髓運動神經元。其間可能經由肌肉或肌腱接受體的興奮波傳遞給 group I 的向心神經纖維，另一種可能即對腦脊髓的傳導束的興奮度，有加強的作用。

有人在十分短的時間間隔中 (1 ms)，對腦部外重複性的電刺激，可以發現有兩種波存在，即：1) D-wave，2) I-wave，其特性如下：D-wave 為快速回復的波，對突觸間的中斷物質，如麻醉劑的耐受性高，並且較不為短暫的缺氧所影響。而 I-wave 較不穩定，除了易於受麻醉劑的干擾之外，是一種非直接的波，是要經由多個突觸才可傳遞的。當肌肉放鬆時，可見到較早的 D-wave 和之後的 I-wave，即少部份的脊髓運動神經元達到閾值。而在肌肉收縮時，運動神經細胞處於一個近於閾值的狀態，D



及 early I wave 足以激發一個 EPSP，而使大部份的脊髓運動神經元達到興奮的狀態<sup>104,107</sup>。

另外有所謂的運動神經元徵召的 "size principle"。即在主動收縮的過程，相對較慢的 pyramidal tract neuron，較小的 spinal  $\alpha$  MN 及較小的 motor unit，先受徵召。即只有小的 motor unit 受到激發，而一旦肌肉持續收縮，則在大腦皮質及脊髓處，原先的狀況漸為較大較快的 motor unit 取代<sup>108</sup>。這可以解釋：如此之肌肉收縮，可以增加運動激發電位的振幅強度，及縮短電位被激發的時差 (Latency)。此外，主動的肌肉收縮亦可以增加，可誘發運動激發電位的頭皮所佔的面積。

對於受測的肌肉作持續性震動刺激，在 30 秒後，可增加運動激發電位的振幅，及降低其 latency，這可能是震動誘發反射性張力收縮 (reflex tonic contraction) 的結果<sup>104,108</sup>。若比較自主性的肌肉收縮，震動的刺激所影響的運動激發電位之振幅較小，而時差則相同。若將二者相加，則振幅反較自主性收縮的狀態為低。這可能是振動妨礙來自 group I 向心神經纖維作用於突觸前的刺激性，這可以發生在大腦皮質或脊髓的運動神經元處<sup>109</sup>。

電刺激於腦皮質，而在相關的肌肉接受訊息，其間僅經由極少數的突觸，這個情形，目前已得到証實。即在相關的肌肉

利用單纖維肌電圖作記錄，結果發現：經皮質電刺激 (electric transcortical stimulation) 的 jitter 為 250~800 毫秒<sup>108, 110</sup>。相較於經皮質磁電刺激 (Magnetic transcortical stimulation) 的 300~2000 毫秒為簡單，如果在頸椎脊髓作電刺激，或磁電刺激其 jitter 為 150  $\mu$ s。約小於 H 波，及大於對周圍神經直接刺激，故頸髓的電刺激可視為突觸後的激化 (postsynaptically excited)。

磁電運動誘發電位有較長的時差，可能是在皮質，皮質下或脊髓處，有較多的突觸遲滯 (synaptic delay<sup>111</sup>) 所致。

有人在受記錄肌肉的同側頭部，作突觸遲延前刺激 (prestimulation)，可以增加由對側頭部刺激所激發的電位的振幅，而此二者刺激的時差，可以從 4 ms 一直增加到 20~30 ms。這可以說明 transcallosal facilitation<sup>112</sup>。而這種現象較常發生在前臂肌肉，而非手部肌肉，但也有人手部肌肉上發現。這說明一些未交叉的神經纖維業已達到閾值。

## 2 運動神經束的中樞傳導時間 (CCT):

即 (頭皮至受測肌肉的時間) 減 (脊髓至肌肉的時間)，若直接刺激脊髓的運動神經元，而其刺激的位置事上可能在 1) Axonal hillock，2) Ventral root 將出椎間小孔 (vertebral foramina) 的位置<sup>111, 113</sup>。故若如此計算中樞神經傳導時間，將可能受一小段周

圍神經傳導時間的污染。故可利用F-wave來計算spine至相關肌肉的傳導時間： $CCT = MEP - [(MAP+F-1)/2]$ <sup>113,109</sup>

其中的CCT與個人的身高明顯地正相關<sup>103,108</sup>。

利用硬腦膜上的電極作電刺激，及利用間接計算方式，可以算出中樞運動神經的傳導速度為50~70 m/sec<sup>92,108,114,115</sup>。故可以推論：經皮質刺激的電位變化，是經由快速錐體束神經元(fast pyramidal tract neuron)傳遞的。

快速錐體神經細胞(Fast pyramidal tract neuron)在靈長類動物上是十分常見的，那是一羣不中斷的皮質脊髓束神經元，其apical dendrite的末端，在皮質達到大腦的表層，發生去極化<sup>116,117,118</sup>。

電刺激的CCT較磁電刺激CCT短1.2毫秒<sup>119</sup>。這可能是：磁電刺激為間接刺激（大致在1~2突觸之後），作用在大腦皮質或脊髓處，這符合jitter所觀察到的結果。另外有人認為：磁電刺激之運動誘發電位，可能刺激較慢的神經，這可以利用碰撞技術(collision technique)，即在相同的相關肌肉的運動區及神經同時刺激，而明顯地，電刺激較磁刺激有更多的碰撞(collision)。

不管電刺激或磁刺激，在對頭蓋骨作刺激時，均要考慮其安全性。目前為止，尚無明顯的害處發現，以致全世界的各醫

療機構均能接受。而在刺激的過程，根據統計：約有10%可能發生短暫性的頭疼，這個狀況可能緣因於頭部肌肉的收縮。有些人在刺激後有想腫的現象，刺激之後血中cortisol值並無明顯改變，而在刺激之前，之後或當時腦電圖並無局部或全面的異常現象發生<sup>120,121</sup>。而對一些顛癇傾向的患者，腦電圖的spiking activity並無改變，這可能是，刺激的頻率遠低於所可能誘發顛癇的量。要評估中樞運動系統的”興奮度”是十分重要的，因為顛癇的神經細胞其閾值遠低於正常的細胞。而經頭骨電刺激可不經過腦部外的組織，腦部外的影響可以忽略不計，故可以用來評估經腦皮質刺激的閾值，如此在臨床上，可以選擇特定的肌肉及對側的頭部刺激，來鑑別上運動神經元的各種狀況，以便排除來自神經根或周圍神經的影響。

另外必須一提的是：對於有頭部開刀、有金屬夾子夾住血管瘤的病患，頭骨不全或攜帶有助聽器或心臟節律器的病人，不可接受磁刺激，以免發生不測。

本研究是先測量病患及對照組上肢正中神經神經傳導速度及上下肢F波和M波，並利用Robinson<sup>51</sup>發展出來的中樞運動神經傳導時間的測量方法，進而了解尿毒患者，在中樞神經傳導上與對照組間有何差別。且依照張權維醫師對脊髓傳導時間的方法，來分析其與上肢正中神經傳導速度，上肢下肢的中樞運

---

動神經傳導時間和F波間的關係；並比較接受血液透析者與對照組間，各個電學檢查結果的異同。同時將血液透析前的一般臨床生化數據及腎析時間的長短，與前述各項電生理學的結果，加以比較，以期可以利用簡單的臨床數據，即可預測血液透析治療的尿毒症患者，發生中樞神經或周圍神經病變的可能性，而有助於早期預防及治療。

## 第二章 Material and Method 實驗材料及方法

### 病患及對照組：

有 20 個業已接受血液透析治療的病患，成為研究的對象（13 個男性，7 個女性）。年齡從 26 歲至 43 歲（平均，標準差： $35.6 \pm 5.64$  歲）身高從 150 公分至 175 公分（平均，標準： $161.4 \pm 7.01$  公分），其接受血液透析的時間從 1.5 個月至 108 個月。除了一個病人為每週兩次血液透析治療外，其餘均為每週三次。而每次治療時間約為四小時。這些患者並無糖尿病或接受足以妨礙神經傳導的藥物治療，基於安全理由，這對病人均無顛癇的病史或曾經接受心臟節律器或治療用的金屬體內置放的手術。20 人中僅部份人有皮膚乾癢及肌肉較無力的主觀感覺，並沒有重大神經症狀及疼痛和麻木的抱怨。另外尋得 27 人為對照組，年齡從 21 歲至 60 歲（平均，標準差： $32.9 \pm 9.7$  歲），身高從 151 公分至 180 公分（平均，標準： $168 \pm 8.2$  公分）。

### 方法：

#### 一、正中神經的運動神經傳導速度 (medium n MNCV)

表面直徑 1 公分銀質電極置於受試者右手外展拇短肌 (Abductor pollicis brevis; APB) 之肌腹及其肌腱處，肌電圖的示波器

之影幕速度為10 ms/division，Amplifier的上下界值定為10 Hz和12 KHz。另外利用電刺激器分別在手腕及手肘之正中神經經過位置加以電刺激，並測量以上兩點間的距離，所得的長度除以兩點刺激後在APB記錄波形，時間的相差值。（兩點時差之差）即可求得正中神經之運動神經傳導速度。並以腕關節刺激所得的複合運動動作電位(compound motor action potential)的時差為Mm（正中神經運動神經電位之時差）。

## 二、Mp（腓骨神經運動神經電位的latency）

在相同的肌電圖示波器的條件下，將表面電極置於右下肢前腰肌(anti m.Tibialis；AT)的肌腹及肌腱處而在同側膝窩(popliteal area)腓骨神經通過的位置作電刺激記錄其時差視為Mp。

## 三、Fm and Fp（正中神經及腓骨神經的F波）

分別在手腕處和膝窩處作向心方向的電刺激(Antidromic stimulation)其電量應在可達到最大振幅之複合運動動作電位之電量以上（即supramaximal stimulation），同時在APB及TA之表面電極作記錄。並以10~20個F波中時差最短的視為Fm及Fp，而其中刺激間隔為1秒。（上述檢查及運動誘發電位的測試均利用Medelec S60）

#### 四、Motor Evoked Potential 運動誘發電位：

##### 1. Stimulator 電刺激器：

使用的電刺激器為 Magstim Model 200 (Novamatrix, U.K.) 主機配置直徑 90 毫米中空圓板型刺激器。其最大的磁場量在線圈中心為 1.5 tesla，而在中心以下 25 毫米處為 1 tesla。刺激時其持續時間約為 1 msec，而其強度以最大輸出功率的百分比 (%) 表示。

##### 2. sites of stimulation 刺激部位：

由於病患皆已接受動靜脈瘻管的手術，而手術部位皆在左側，故而將接受訊號的表面電極置於右手，而磁電刺激器應置左側，其中心應在 C<sub>3</sub>，C<sub>z</sub> 位置 (EEG 10-20 system) 控制上肢及下肢運動的，以便能對腦部運動區皮質，作有效的刺激。刺激時應以 A 面 (counterclockwise) 朝上，平貼於頭蓋骨上方。

##### 3. MEP Recordings 運動激發電位的記錄：

如同記錄 M 波及 F 波般，表面電極分別置於右手 APB 及右腿 AT 的肌腹及肌腱處，而 Filter 為 10 Hz~10 KHz 影幕速度為 5~10 msec/division。

##### 4. Transcranial stimulation 經頭骨的電刺激：



要求受試者接受記錄的肌肉，在磁電刺激前，儘可能運動，而後放鬆至示波器達基準線時 (Amplitude scale 為 1 mv)，予以電刺激。以可以重複 3 次最大的肌肉反應作標準，並測量其時差及振幅。刺激器的位置可在 C<sub>3</sub> 及 C<sub>z</sub> 處作上下前後的移位，以求達到最有效的刺激位置。而刺激的電量亦從 70% 到 100%，每刺激 5 下遞增 10% 一直至達到目的為止。所有受試者均以坐姿接受檢查，而實驗室中溫度控制在 22°C 左右。

#### 五、臨床一般生化數據及透析時間長短之記錄：

將接受透析之病患的一般生化數據，如：BUN, Creatinin, K, Ca, P, Na, Cl 等離子，血球容積比 (Hematocrit) 及透析時間長短一一記錄。生化值以接受透析前的數據為準，取病患接受電學檢查前三個月之數據並求其平均值。

#### 六、數據之分析與統計：

所得之數據，均利用 SAS-SYSTEM 作電腦統計分析。由於檢測數量不大，且無法確定為正常分佈，故以 Wilcoxon 2-sample Test 來分析各組間的相關性。

### 第三章 結果

尿毒症患者及對照組的基本資料（年齡，性別，身高）；上肢正中神經傳導速度(MNCV)；上肢正中神經，下肢腓骨神經分別至外展拇短肌(APB)及前脛肌(AT)的運動動作電位；F wave (Fm, Fp)；大腦皮質至APB和AT的運動神經傳導時間(MC/APB; MC/AT)；經由Robinson formula 演算出的中樞運動神經傳導時間(CCTm, CCTp)；脊髓運動神經傳導時間(CCTp-m)和病患一般生化檢查的數據及接受血液透析時間的長短，分別標示於表一及表三。其中尿毒症患者有一個(case 13)其Fm, Fp, MC/APB和MC/AT無法誘發出結果；另有五名患者，其電學檢查中不是MC/APB就是MC/AT明顯延後，然其測出的波形，振幅不及500  $\mu\text{V}$ ，而duration明顯延長；另兩名患者Fp出現頻率低於20%。而以上這些異常現象並未見於對照組的受試者。

本實驗患者的主觀及客觀之神經學症徵(見於表二)，而無明顯嚴重神經障礙。其日常生活及行動均能完全獨立自主，並且均有職業或家庭工作。

患者身高明顯低於對照組( $p < 0.01$ )，上肢正中神經傳導速度慢於對照組( $p < 0.001$ )；相對於對照組，患者在Fm, MC/APB, Mp, Fp, MC/AT, CCTp及CCTp-m誘發出的時間均明顯延長。而兩組之

間的年齡及CCT<sub>m</sub>無明顯差異存在，而其詳細資料見於表四，及圖一～圖六。

而表五說明：尿毒症患者之正中神經傳導速度，與生化值及血液透析時間長短的相關性。結果發現，除血比容外( $p=0.0106$ )，均無有意義的相關性存在。

若將無法激發MC/APB或MC/AT的患者，就生化值及血液透析時間的長短與其它病患比較，並無明顯意義存在（見於表六）。

就上下肢之運動神經傳導時間(MC/APB, MC/AT)，中樞神經傳導時間(CCT<sub>m</sub>, CCT<sub>p</sub>)與身高作相關性的比較，發現MC/APB-CCT<sub>m</sub>及MC/AT-CCT<sub>p</sub>在尿症患者及對照組均有明顯相關，而CCT<sub>m</sub>-Height間在兩組均無相關性存在。而CCT<sub>p</sub>-Height及MC/AT-Height在對照組均明顯正相關，而在尿症患者皆無明顯相關。

在對照組中，正中神經傳導速度與Height, CCT<sub>p</sub>, MC/AT均有明顯正相關，而這種情形並不發生在尿毒症的患者。對兩組而言，MNCV與CCT<sub>m</sub>及CCT<sub>m</sub>與CCT<sub>p</sub>，均無有意義的相關，而對於MC/APB-MC/AT與CCT<sub>p</sub>-CCT<sub>p</sub>-m在兩組中均有明顯正相關性存在（見表七及圖七～十九）。

#### 第四章 討論

對於經頭骨的磁電刺激而言，若能在電刺激的同時，作自主性的肌肉收縮，將可明顯地增加運動誘發電位 (motor evoked potential) 的振幅，並能縮短誘發電位發生與電刺激間的時差 (latency)。Day<sup>122</sup> 與共事者發現相關磁電刺激的肌肉 (target muscle) 在刺激的同時有無自主的肌肉收縮，則誘發出的電位與電刺激間時差之差異可達 2 至 6 毫秒。並且 Merton 發現在自主肌肉收縮時，經頭骨電刺激而誘發出的運動電位，其所需的電量明顯較肌肉靜止時為低<sup>123</sup>。原因可能是增加脊髓運動神經元池 (motor neuron pool) 或在更高的中樞 (如運動皮質) 的興奮度亦或兩者皆而有之。這些現象可以從磁電刺激與電刺激 (electric stimulation) 在腦組織中產生誘發電位之位置的差異得到支持。Day 認為電刺激的作用部份在皮質運動神經元的初始部位 (initial segment)。而 Boy<sup>126</sup> 利用硬腦膜上的電極測知經頭骨電刺激的早期波與動物實驗的 D 波 (direct wave) 相似，為直接誘發皮質運動神經元軸突而來的；而較遲的波如同 I 波 (indirect wave) 為間接使錐體細胞興奮而產生的波<sup>127</sup>。至今雖未能確定那一部位為磁電刺激所興奮的部位，但目前較合理且易被接受的是：在較低電量下其刺激方式為間接地；然而在高電量下亦能直接刺激錐體細胞<sup>128</sup>。由於磁電刺激可較電刺激，誘發更多的錐體細胞重覆放電 (可從誘發電位波之持續性得知)，因此對一些皮質脊髓運動細胞喪失的疾病，磁電刺激更具有診斷的價值<sup>129</sup>。而且磁

場不會因為經過人體組織，而發生磁力減退的現象，故可以以刺激閾值的大小來作診斷疾病的指數。而要測知閾值的大小，常常必須在運動神經元處於“休息”狀態下，才可以測得，儘管此時仍有部份神經元已接近閾值。Rossini曾經在磁電刺激前150ms作肌肉自主性收縮(premovement facilitation)，亦能降低刺激電位之閾值130，這說明在電刺激當時或之前的某段時間（應短於150ms），均可因自主性的肌肉收縮提高神經元的興奮度，使其接近閾值而易於激發。本研究之方法是要求受試者在未接受電刺激前，即儘可能收縮外展拇短肌及前脛肌，待示波器之肌電圖已回至基準線時，再給予頭骨外之磁電刺激，這種作法是期望：(1)較易激發出動作電位，因為先前的部份尿毒症患者在肌肉處於“靜止”狀態十分不易激發出動作電位；(2)不易發生遮閉效應(masking phenomenon)，因為某一些輕微的突觸間的問題不易由肌肉自主運動的方法(voluntary facilitation)察覺。在此種方法下，可能僅誘發出I波，而無法或僅少部份整合(summation)到D波。故可以用來評估神經元間和突觸的興奮狀態，儘管如此，但仍有其不可避免的缺點，如不易標準化，刺激時機的掌握不易及易失之主觀。1975, Jankowska<sup>171</sup>利用頭骨內之重覆電刺激，作用於動物上，使I波的大小逐漸增高，亦能有效了解突觸的狀態，如果能利用重覆頭骨外的磁電刺激，也許更能了解突觸間的狀態與疾病的關係。

在肌肉處在”休息”狀態下（即無自主性收縮），在某些神經疾病的患者，縱然仍保有自主收縮肌肉的能力，但其運動誘發電位卻可能喪失。一般中樞運動神經傳導時間在一些脫鞘疾病(demyelination)患者，常有延遲的狀況發生<sup>132</sup>。相反地，一些運動神經元疾病(motor neuron disease)的病患，其中樞運動神經傳導時間通常是正常的，但其運動誘發電位不是振幅過小就是根本無法誘出。事實上，這種情形亦見於正常的幼兒<sup>134, 135</sup>。Koh和Eyre發現在八歲以前之幼兒，必須要在等長之肌肉收縮狀態下，才可誘發出運動電位，這說明相較於成人，小孩誘發電位有較高的閾值。由於大腦皮質脊髓束在三歲時即已成熟，故此高閾值的原因在於大腦皮質或脊髓之神經元間突觸的成熟度不足<sup>136</sup>。不同上述這般情形的是在雷氏症(Rett syndrome)<sup>137</sup>及僵直型巴金氏症(parkinson's disease)<sup>16</sup>的患者，在接受磁電刺激的檢查，明顯地可以發現其刺激強度閾值降低，電刺激與誘發出運動電位的時間差(latency)變短及誘發出的運動電位延續的時間(duration)延長。作者認為：這可能歸因於上游(upstream)腦部組織的變異，使運動皮質內Betz細胞興奮度增加，或是有更多興奮波介入，導致D波的閾值降低，且誘發出多叢I波的可能性大增，而有縮短誘發出運動電位之時差及延長運動電位延續時間的結果。本實驗之尿毒症患者在接受頭骨外磁電刺激，即發現在六位病患或上肢或下肢之運動誘發電位無法誘出，且尚有兩位患者其上肢運動電位之振幅明顯降低( $<500\mu\text{V}$ )，這種狀態令人不禁懷疑：尿毒症患者中樞（大腦皮質及脊髓運動神經元）

神經系統之神經元間突觸是否亦遭尿毒毒素(uremic toxin)波及。1985 Cosmo<sup>139</sup>即在尿毒鼠腦部synaptosomes發現鈣運輸明顯異常—即經Na-Ca交換的方式運輸，使Ca大量蓄積於腦的synaptosomes中；而在翻轉的尿毒鼠的漿膜研究上，亦發現Ca進入這些胞囊內，究其原因，可能經由耗能的(ATP dependent)運輸機轉，亦可能經由上述兩種機轉，如此一來，使得尿毒症疾病患腦細胞外Ca濃度明顯增高。

Goldstem D.A.<sup>140</sup>曾敘述隨著血中副甲狀腺素上昇，導致腦中Ca含量增加，而使腦電圖發生改變。一旦尿毒症動物若接受副甲狀腺去除手術，或正常動物停止外加副甲狀腺，則腦電圖的情況將回復正常，這說明副甲狀腺素與中樞神經組織之Ca的沈積明顯相關。由於細胞內Ca有擔任胞內訊息傳導的角色，對胞內各種代謝功能，如溶合體(lysosome)酵素的釋放，細胞的分裂，產能作用(thermogenesis)，葡萄糖代謝，類固醇的生成及神經傳導化學物質的傳遞<sup>141</sup>，均有舉足輕重的地位。基於上述的說明，也許不難解釋，為何部份尿症患者雖能自主地運動任何自身的肌肉，但在回復至肌電圖基準線時（即肌肉處於“休息”狀態），所誘發之運動電位之振幅降低，甚或無法誘出。較為遺憾的是，在實驗進行時，對於尿症患者未能以自主運動促進法(voluntary facilitation)，誘發出運動電位，並計算出各個電生理指數，且與本實驗之數據相互比較，並記錄各組電位誘發

時所需之電量(intensity of threshold)並比較之，如此一來，更能對尿毒患者中樞系統突觸異常，提供更強的証據。

F波為支配某條肌肉之神經在接受電刺激之後，所引起的遲發性反應(late response)<sup>142</sup>。這種反應可以在肌電圖記錄時發現。雖然，以往它曾被認為是一種反射(reflex)，不過後續的研究則幾乎均認定其為運動神經經逆向激發(antidromic activation)，使運動神經元再次去極化，而產生的電波。F波在臨床上除用來測定運動神經傳導速度外，亦可用來測量運動神經元的興奮度(excitability)。Mc Coma<sup>146</sup>發現正常人作自主性收縮時，可增加運動神經元的興奮度，此時F波的振幅因而增加。Trontelj<sup>147</sup>亦報告在輕微對運動神經元作電刺激，可加強記錄於單肌纖維F波的訊號。很多報告均指出在痙攣性(spasticity)的疾病患者，F波的振幅及波的持續時間明顯增加<sup>148, 149</sup>，而相反地，在一些低肌張力的狀態下，F波的大小明顯減小。雖然F波可以單純是來自運動神經元的再發性去極化，然而，有些研究指出：事實上F波或多或少亦包括有反射的部份，尤其在運動神經元較興奮的狀態下更是如此<sup>152, 153</sup>。利用單纖維肌電圖作研究，Schiller和Stalberg<sup>154</sup>在比較痙攣性的患者及正常人後，發現在個別運動單位(motor unit)，F波發生的頻率與前角運動神經細胞體之去極化情況，有明顯的相關性。而這種結果亦見於Eccles<sup>155</sup>在對前角運動神經細胞直接作記錄所得的結論。Ackil<sup>156</sup>指出：17%的尿毒症患者的遲發性反應有異常現象（波之振幅及出現



低，甚或完全無法誘出)。作者將此情形歸之於運動神經或感覺神經的病變，併神經脫鞘及軸突壞死所造成的結果。本實驗亦發現有三名尿毒症患者(佔13%)，其中兩名下肢F波出現頻率不足20%，另外一名在上下肢均無F波可以誘發出來，這個結果進似Albert的實驗，但本人認為雖然尿症患者周圍運動神經纖維的病理及臨床變化可以解釋此現象，倘若考慮前述經頭骨外的磁電刺激結果，並與周圍神經傳導速率相互比較，不禁令人懷疑：前角運動神經元或是上運動神經元的興奮度不足，亦或二者兼而有之，足以影響此次實驗的結果。而此情形與周圍神經的傳導速度不必有一定的相關性。

本研究之尿症患者目前均在就業，且無嚴重之主觀或客觀之神經學症候，但在各項之神經電學檢查均明顯差於常人，這似乎意謂：神經電學檢查的變化，在尿症患者，較臨床上的檢查或主觀的感受，之敏感度要高許多。事實上，相關於這方面的報告已有許多，Nielsen<sup>157</sup>認為如同一般代謝性的疾病，尿毒症患者的臨床病徵較常表現於下肢，尤其在遠端處。然事實上，上下肢的神經傳導速度並無明顯差異，故認為臨床上所見的情況與周圍神經傳導的速度之相關性，可能較之前的想法複雜許多。另外，有些學者認為尿毒症的周圍神經病理變化常是隨機式的軸突退化加上次發性的脫鞘(demyelination)<sup>158-160</sup>反應。但是尿毒性周圍神經病變的發生率卻很難確定，主要是因為臨床症狀與電生理學異常程度的相關性很低<sup>157, 161</sup>。

Appenzeller 162 再次認為尿毒患者周圍神經病理變化的嚴重程度，與臨床上功能喪失的程度無法配合。McGemigle 163 解釋上述這些情況，可能是徵召部份尚未遭波及的神經或肌肉，成功的代價的結果，不過目前尚未得到証實。上述這些作者所提及的，均是周圍神經的電學檢查及病理變化，而本研究似乎暗示不僅周圍神經，中樞神經系統（雖然本研究未觸及中樞感覺系統）之病理學或電生理學之診斷亦可能較臨床症候敏感，且多無相關。若要更肯定此結論，可以考慮對病患進行體感覺誘發電位 (somatosensory evoked potential) 檢查，這亦是本人未來的計劃之一。

病理學的研究發現：尿毒患者周圍神經的病變，較易發生於遠端的部位；而相對地，近於前角運動神經的部位往往較為正常。Tyler 164 解釋這種現象，可能是前角運動細胞體必須運送某些重要物質至軸突末端，以維持整個運動神經元的正常功能。一旦發生運輸不足的現象，則可以預見軸突末端的病變程度將益形明顯。而 Schwann 細胞必須依存在健康的神經纖維之下才能進行正常功能，亦可能因此在遠端處更易受到傷害。Rossini 165 在對尿毒患作腦幹聽覺誘發反應 (Brain-stem auditory evoked responses; BAERs)，發現在腎衰竭早期，背根神經節細胞 (dorsal root ganglion cells) 在周圍離心及中心向心的伸展，均可見到可逆性之遠端軸突病變 (axonopathy)，這種現象更見於擁有較長神經突的細胞（如 fasciculus gracilis 之神經細胞 166）。作者將之歸因

於：有愈長神經突的神經細胞，必須為其軸漿循環(axonoplasmic flow)提供更多能量。而軸漿循環為適當的代謝物交換所必需，故長神經突的神經細胞將較短神經突的細胞，有較多的能量消耗。Spencer<sup>167</sup>在尿毒狗的研究中亦發現，這種代謝性" dying back"的情形，不但發生於周圍神經，亦可在脊髓的背束(dorsal colume)及脊髓小腦束(spino-cerebellar tract)發現，且均有原發性的軸突退化合併次發的脫鞘現象<sup>167</sup>。從上述種種的發現，似乎已可以支持本實驗中尿毒症患者，從運動皮質至第七頸髓之運動神經束的中樞傳導時間(CCTm)，相較於對照組，並無有意義的差別，即使在周圍神經傳速度(MNCV)減慢或運動皮質至第四腰髓之運動束之中樞傳導時間延長下，亦是如此。在比較兩組各個神經生理指數(表四)，約略可以發現，造成運動皮質至外展拇短肌傳導時間延遲的主要病變部位，不在下運動神元上游處，而在前角細胞以後的周圍神經病變。相反地，對於運動皮質至前脛肌之傳導延遲，可能要歸因於前角細胞以上及周圍神經的病變。而從運動皮質至頸髓神束之傳導時間並不延長的情形，並不能說明此段的中樞神經系均無任何病理變化，只能說，尚未達到磁電刺激可以診斷的敏感度而已。另外必須一提的是，尿毒症患者的身高較對照組的為矮。這個事實若單從身高的觀點來看，對照組電生理學的各项指數與身高相關的，如Fm, Fp, MC/APB, MC/AT, CCTp及CCTp-m(容後詳述)，對照組應較尿毒組延長(即反應須時較長)。而本研究發現，上述的指數在尿毒患者非但未縮短反倒有明顯延長的趨勢。這說明：倘若

兩組在身高並無差異的情形下，則尿毒症患者之各項電生理指數延遲的程度，可能較本研究所見更要明顯得多。

截至目前，在眾多相關於急性及慢性腎衰竭的研究中，均發現中樞或周圍的神經病變，與過多的副甲狀腺素有明顯的相關。Mohammad A. 和 Shanl G.M. 168 利用慢性腎衰竭的狗作實驗，結果發現周圍神經傳導速度明顯變慢，且周圍神經內鈣的含量明顯上昇，但此一現象在事先已切除副甲狀腺的尿毒狗身上卻未發生；如果對先前已患尿毒症的狗在52週後切除副甲狀腺，之後再經52週，則發現周圍神經的鈣含量及神經傳導速度均恢復正常。Avram 169 發現周圍神經之傳導速度與血液中副甲狀腺的濃度成逆相關，但這種情形並不見於Schaefer<sup>170</sup>的研究中，其原因尚不清楚。不過有關於血液中磷、鈣、鎂、鉀、鈉及重碳酸根離子，目前均証實，與周圍神經傳導速度無關。另外有學者發現周圍感覺及運動神經傳導速度與肌酸廓清率(Creatinin clearance rate)有平行之線性相關，但與血液中肌酸及尿素含量無關<sup>171</sup>。Saini J.S. 與同事<sup>172</sup>在對尿毒症所致視神經病變患者作研究，病患在幾次血液透析之後，視力明顯好轉，因而認為血液中一些可以經透析而排除的代謝物，與尿毒性神經病變相關。這些可能為guanidine化合物，副甲狀腺素，myoinositol及一些中型分子（分量在300~2000道耳吞）<sup>173, 174</sup>。這些化合物藉著抑制與乙型維生素相關酵素（如：transketolase）的活性，而抑制周圍神經的功能。本研究亦發現正中神經傳導速度與血液中尿

素、肌酸、鉀、鈣、磷、鈉、氯及接受血液透析的時間長短無關，而與血比容有線性相關（見表五）。另外亦就是否能激發出MC/APB及MC/AT的尿毒患者，就一般生化值及腎析時間長短作比較亦未發現有任何指數可以簡單地預知中樞或周圍神經系統的病變，至於血比容與神經傳導速度的相關性或許可以說明：尿毒患者貧血的程度與神經功能是否正常，較有決定性的影響。

Eyre及其同事<sup>175</sup>對457正常人作運動及感覺神經傳導的研究，發現上肢的中樞神經傳導的時間（如同本研究的CCT<sub>m</sub>），在3歲時已達到成年人的標準；而下肢之中樞神經傳導的時間，卻隨著年齡而漸漸延長。作者認為此一現象是因為中樞的運動及感覺路徑的長度與身高相關，許多作者均發現有如上述的結果<sup>176-177</sup>。Booth<sup>178</sup>更發現運動誘發電位在上下肢記錄到時差（latency）與身高有關，但周圍神經之傳導速度（如同本研究之MNCV），則與上下肢之中樞神經傳導時間及身高無相關，相同的結果亦見於D. Claus<sup>177</sup>。本研究對照組之MC/APB, CCT<sub>p</sub>, MC/AT均與身高有明顯相關，CCT<sub>m</sub>無關於身高的現象亦與以往作者結果相同，而尿毒症病患在上述各個電生理指數均與身高無關，可能的解釋是自運動皮質至記錄電極所放置的肌肉之運動路徑，因尿毒症而遭到的傷害程度與身高並無明顯的相關性。

在研究身高與神經傳導速度的關係上，Soudmand 及其同事<sup>179</sup>發現下肢的運動及感覺神經傳導速度與身高有逆相關的現象。作者認為此情形可能是在下肢的神經因分枝(branching)和漸漸變細(taper)的結果，使得愈近末端之神經傳導速度降低。但是，作者並未發覺身高與上肢之神經傳導速度有任何相關性。而本研究是以上肢正中神經之運動傳導速度與身高相互對比，卻發現對照組的身高與之有正相關性存在，這個情形，目前尚無法解釋，不過可以就CCTp、MC/AT與身高的相關，進而使此二個電生理指數與正中神經傳導速度有相關性；然而對於尿毒症之MC/APB, MC./AT, CCTp及MNCV均與身高無關性，可以說明患者的高矮，與尿毒症之中樞或周圍神經所造成神經傷害的嚴重程度，無任何關聯。而CCTm與CCTp在尿毒病患及對照組均無有意義的相關存在，可能是CCTm與身高幾無關係，而CCTp又與身高的相關性促使兩種電生理指數的無關聯，二者若各自加入周圍神經傳導的時間（即成為MC/APB與MC/AT），即發現在此二組中的比較即成為有意義的相關，因此我們可以猜測加入周圍神經傳導時間的因子，即加入身高的相關因子，而使得對照組上肢與下肢之磁電刺激誘發電位的時差呈有意義的線性相關。另外，若就尿毒症病患之CCTm, CCTp, MC/APB與MC/AT與對照組比較也許可以推論認為：尿毒症患者發生神經病變，若就運動路徑受侵犯的程度以電生理學檢查的觀察來看，上下肢大體上是相似的<sup>180</sup>，雖然臨床上的症狀仍以在下肢發生的比率為高。

張權維醫師<sup>52</sup>利用經頭骨電刺激的方法，對正常人及脊髓損傷病患之大腦運動皮質作刺激，並經由周圍神經F波的測量可以計算出脊髓的傳導速度。其計算公式是緣自於Robinson及同事測量中樞運動傳導時間的方法（即運動皮質誘發電位的時差減去利用F波演算出的周圍神經傳導時間<sup>53</sup>），即在大腦皮質作電刺激，分別在上肢外展拇短肌 (APB) 及下肢前脛肌 (AT) 記錄其誘發之電位。於是，就可以得皮質至第七頸髓及皮質至第四腰髓（解剖學而言，分別位於第七頸椎及第十二胸椎之脊椎處）的中樞運動神經傳導時間。由皮膚外測量出第七頸椎脊椎至第十二胸椎脊椎的距離，除以上述兩項中樞運動神經傳導時間的差，即可得到脊髓運動傳導速度 (spinal cord motor conduction velocity; SCMCV)，其值為  $63.6 \pm 8.6$  m/s。儘管因身高不同，第七頸椎脊椎至第十二胸椎脊椎的距離差異不大（我們測得約30~35公分）。由此，可以推測出張醫師所測正常人的C7-L4之脊髓傳導時間約為4.7~5.6 ms（本實驗得到的結果卻是  $3.30 \pm 1.43$  ms）若從運動皮質至上肢外展短肌及下肢前脛肌之誘發電位與刺激的時間差來看，張醫師的MC/APB, MC/AT分別為  $17.6 \pm 1.4$  ms 及  $25.7 \pm 2.3$  ms（身高  $164.8 \pm 7.6$  cm）而Dvorak及同事<sup>181</sup>所得的數據分別  $19.7 \pm 0.5$  ms 及  $28.1 \pm 2.3$ （身高150~174 cm；研究方法為磁電刺激外加輕微自主收縮肌肉以加強效果）。相同於Dvorak的方法Eisen及同僚<sup>182</sup>測出的上下肢時差為  $20.4 \pm 1.5$ ,  $27.7 \pm 2.4$  ms 作者並未提及身高的問題；Ingrm (1988)<sup>183</sup>亦用相同方法從APB及AT的

時差為  $20.6 \pm 1.2$  及  $27.4 \pm 1.2$  ms。而本人測得的結果分別為  $23.35 \pm 1.33$  及  $29.24 \pm 2.58$  ms。明顯地，較上述各個作者得到的數值延長許多。這可能緣因於實驗方法不同，上述各個研究均利用自主肌肉收縮促進的方法，可能因此而縮短了上下肢經由磁電刺激而得的時差。另外，Booth及同僚<sup>184</sup>無法利用振動的方法來促進記錄於前脛肌運動誘發電位，而1988 Claus<sup>185</sup>卻能成功地促進記錄於外展小指肌的運動誘發電位，使其振幅變大，且縮短其時差。因此Booth認為這可能與頸髓及腰髓部位的 $\alpha$ 運動神經元大小不同和皮質脊髓傳導束到達頸髓及腰髓運動神經元互異有關。依照1957 Henneman<sup>186</sup>的運動神經元大小學說(size principle)，運動系統的神經元依大小順序受到徵召，即較小的神經元較易達到閾值。故不同大小的運動神經元有著不一的興奮閾值，這種情形又與其支配的肌肉纖維的種類及大小相關<sup>187</sup>。支配前脛肌運動神經元有較大神經細胞本體；且到達頸髓的錐體束纖維較腰髓為多。基於上述的說法，本實驗的C7-L<sub>4</sub>的脊髓神經傳導時間，明顯短於張醫師的數據（1.87~4.73 ms vs. 4.7~5.6 ms），除了因為磁電刺激與電刺激原本有所不同外，由於到達頸髓的錐體束明顯多於腰髓，頸髓的最快錐體束較腰髓更不易尋得。由此我們可以推測有無自主性肌肉收縮，而得到時差(latency)變異，上肢將較下肢更為明顯—即在自主性肌肉收縮的情形下，將使CCTp-m（即張醫師認定之C7-L<sub>4</sub>的脊髓神經傳導時間）延長，這仍有待於另一研究來証實。



本研究收集的尿毒症患者及對照組的年齡約在 30~40 歲間，未能廣被於各年齡層，主要是考量中樞或周圍神經因尿毒症所導致的病變，是否會因為年老的因素而模糊其相關性；另外，老年患者及對照組由於觀念較為保守，且不易合作，這點是未來從事相關研究必須克服的。研究中，電生理學的指數未提及每個誘發運動電位，振幅的變化及到達閾值的電刺激強度 (stimulation intensity in threshold) 可能因此而喪失許多有價值的訊息，我們認為：這兩種指數在經頭骨磁電刺激而誘發運動電位的研究上將日形重要。

#### 結論

- 1) 在磁電刺激之前，先作自主性的肌肉收縮，待肌肉恢復“休息狀態”時，進行刺激，較易在尿毒症病患激發出動電作電位，且不易發生遮閉效應。
- 2) 部份尿毒症患者無法誘發出運動誘發電位和 F 波，可以歸因於：位於大腦皮質或脊髓的運動神經元，其突觸發生病變，以致閾值明顯上昇。
- 3) 神經電生理學的檢查，對於尿毒症的病患，不管在中樞或周圍的病變，均較臨床之理學檢查或自覺病徵，要敏感許多。

- 4) 除了 CCT<sub>m</sub> 外，其他電生理指數 (MNCV, F<sub>m</sub>, F<sub>p</sub>, CCT<sub>p</sub>, CCT<sub>p-m</sub>)，尿毒症患者均較對照組為差，顯示尿毒症不但侵犯周圍運動神經，亦侵犯中樞神經束；且亦符合尿毒病患者軸突愈長的神經愈易遭侵犯的說法。
- 5) 對於中樞及周圍運動神經的病變程度，無法利用簡單的生化數據或接受透析的時間長短來預測其嚴重程度。
- 6) 尿症患者之中樞或周圍的神經傳導速度或時間的異常，與身高無關，且在上下肢並存發生。不同的是皮質至上肢的運動神經束之病變位置，明顯地，位於下運動神經元後的周圍運動神經；而下肢運動神經束則在上下神經元之神經突上。
- 7) 本研究中，皮質至上下肢肌肉的刺激與誘發電位的時差，長於其他作者的結果，且 C7-L<sub>4</sub> 的脊髓傳導時間較先前之研究為長，可能是實驗方法不同，及頸髓和腰髓之前角運動神經元，誘發的狀況互異所致。
- 8) 誘發運動電位的振幅及達到閾值的電刺激強度，將是經頭骨磁電刺激之檢查和研究上，分辨是否正常的重要指標。

No.	Age	Sex	Height	MNCV	Mm	Fm	MC/APB	CCTm	Mp	Fp	MC/AT	CCTp	CCTp-m	BUN	Cre	K	Ca	P	Na	Cl	Hct	Dur
1	30	2	165	58.6	3.70	26.9	24.4	9.60	3.30	28.9	29.6	13.50	3.55	88.3	12.90	5.40	9.1	8.2	133.0	98.7	24.0	12.0
2	38	1	158	58.1	3.80	27.9	24.0	8.65	3.20	32.0	30.3	13.20	4.55	54.0	09.40	3.70	11.0	4.6	134.0	99.3	26.5	36.0
3	40	1	160	51.3	4.20	30.2	#25.3	8.60	3.15	37.4	-	-	-	78.0	15.00	4.60	10.8	5.3	133.3	99.0	24.0	27.0
4	43	1	163	49.4	3.60	29.0	#26.8	11.00	3.80	35.3	-	-	-	74.3	13.70	4.80	9.9	4.9	135.6	103.2	29.4	51.0
5	40	2	158	42.5	4.70	27.0	25.2	9.85	3.70	41.4	30.9	08.85	-1.00	67.7	10.10	3.90	10.1	3.3	137.0	101.0	24.1	8.0
6	30	2	152	50.0	3.30	28.7	-	-	3.00	30.4	41.8	25.60	-	76.0	11.70	5.30	9.9	4.5	138.0	99.0	27.0	40.0
7	35	2	160	51.2	4.50	29.8	24.2	7.55	3.70	36.5	-	-	-	75.3	10.30	5.90	9.7	4.3	139.3	99.5	27.0	36.0
8	35	1	165	52.4	3.80	29.3	28.2	12.15	4.50	*40.9	53.5	31.60	18.70	93.0	13.20	4.50	8.1	5.8	134.3	101.0	24.4	60.0
9	27	1	175	54.5	4.70	33.4	26.2	7.65	3.60	37.4	36.0	16.00	8.35	73.3	13.20	5.80	9.4	5.1	138.0	97.0	32.1	33.0
10	40	1	175	47.7	4.00	30.0	23.9	7.40	3.80	36.6	35.1	15.40	8.00	77.0	15.80	3.50	4.2	5.2	136.0	100.0	29.4	108.0
11	42	2	156	47.5	3.40	26.0	22.2	8.00	4.40	29.3	28.1	11.75	3.75	92.1	11.20	3.96	10.8	5.2	138.0	100.0	29.0	19.0
12	26	1	171	61.3	3.20	27.1	23.8	9.15	5.20	25.9	31.4	16.20	7.05	96.0	11.90	5.30	8.6	4.9	139.5	97.0	29.0	76.0
13	34	1	168	53.8	4.00	-	-	-	4.10	-	-	-	-	70.3	13.10	4.90	9.0	3.8	141.0	100.0	28.0	92.0
14	37	1	155	69.2	4.00	30.6	24.6	7.80	3.10	32.0	30.3	13.25	5.45	52.7	14.10	4.70	9.2	3.4	144.0	102.0	40.0	24.0
15	40	1	155	54.1	3.80	25.6	23.1	8.90	3.00	30.4	27.6	11.40	2.50	86.0	14.20	5.40	9.9	6.4	139.0	89.0	29.0	36.0
16	28	1	156	44.6	3.70	30.4	24.2	7.65	3.60	36.2	31.3	11.90	4.25	106.8	15.19	6.70	9.1	10.9	169.0	86.0	26.0	13.0
17	40	2	160	52.6	4.60	31.7	23.8	6.15	3.90	37.5	36.1	15.90	9.75	79.3	11.60	6.80	9.0	4.4	137.3	99.0	23.0	34.0
18	27	1	165	55.4	4.00	29.1	23.5	7.45	4.10	*38.0	31.3	10.75	3.30	92.9	11.09	4.90	9.6	8.0	141.0	91.0	27.0	1.5
19	39	2	161	48.7	5.60	26.2	25.8	10.40	3.40	32.3	30.5	13.15	2.75	72.3	11.80	5.00	10.6	5.0	134.0	103.0	26.7	46.0
20	41	1	150	52.9	3.50	26.3	23.1	8.90	2.60	29.5	-	-	-	80.0	9.80	4.60	7.5	7.0	135.0	95.0	26.0	1.5

Table 1 (表一) 上表為20個尿毒症病患年齡、性別、身高及電學檢查、一般臨床生化數據及接受電學檢查時業已接受血液透析的時間。

其單位如下：

Age	Sex	Height	MNCV	Mm	Fm	MC/APB	CCTm	Mp	Fp	MC/AT	CCTp	CCTp-m
yrs	1=男	cm	m/sec	ms	ms	ms	ms	ms	ms	ms	ms	ms
	2=女											

BUN, mg/dl; Crea, mg/dl; K, mmol/l; Ca, mg/dl; P, mg/dl; Na, mmol/l; Cl, mmol/l; Hct, %; Dur, month

其中#表運動電位波之振幅 < 500  $\mu$ V \*表Fp出現的頻率低於20%。

Table 2 (表二)

Sign and Sympton	Number
malaise	2
headache	3
dizziness	2
muscle cramping	2
skin itching	4
poor taste sensation	1
increased DTR	3
decreased DTR	2
Haffmann sign	2
Bil. capal tunnel syndrome	1
Babinski sign	1

尿毒症患者之主觀及客觀的神經學徵候之分佈。

No.	Age	Sex	Height	MNCV	Mm	Fm	MC/APB	CCTm	Mp	Fp	MC/AT	CCTp	CCTp-m
1	26	1	175	57.9	3.30	29.8	23.6	07.55	3.70	34.5	30.7	12.10	04.55
2	28	1	175	59.7	3.60	27.0	24.0	08.70	4.10	32.8	28.9	10.95	02.25
3	31	1	178	59.8	3.40	25.9	23.7	08.85	3.60	33.7	30.0	11.85	03.00
4	31	1	169	59.5	3.60	26.1	22.2	07.85	3.60	30.0	29.4	13.10	05.25
5	34	1	173	57.7	3.80	26.7	24.3	09.95	3.60	32.8	30.3	12.65	02.70
6	33	1	170	59.0	3.60	29.3	24.7	08.75	3.60	33.5	29.5	11.45	02.70
7	28	1	180	57.9	3.25	28.5	24.0	08.62	3.35	34.5	30.9	12.45	03.83
8	32	1	174	59.5	4.30	30.2	25.7	08.95	4.30	38.0	33.0	12.35	03.40
9	28	1	166	59.2	2.80	27.9	22.3	07.45	3.30	32.5	31.0	13.60	06.15
10	22	1	162	60.5	3.10	26.7	23.0	08.60	3.20	34.4	29.6	11.30	02.70
11	22	1	180	66.7	4.20	28.8	26.0	10.00	3.90	33.0	32.8	14.85	04.85
12	21	1	170	59.5	3.60	26.0	24.0	09.70	3.10	33.4	37.0	12.25	02.55
13	34	1	173	58.3	3.20	20.7	20.9	09.45	4.40	30.9	28.7	11.55	02.10
14	56	1	163	55.6	3.90	28.7	23.5	07.70	3.70	32.2	28.0	10.55	02.85
15	28	1	169	65.7	2.90	25.9	22.7	08.80	3.50	32.1	29.1	11.80	03.00
16	27	1	170	63.9	3.40	25.1	23.4	09.65	3.30	27.5	26.7	11.80	02.15
17	24	1	170	64.5	3.30	26.5	22.9	08.50	3.60	33.0	31.7	13.90	05.40
18	23	1	172	56.8	3.70	27.9	21.1	05.80	3.40	29.6	27.6	11.60	04.80
19	27	2	166	55.6	3.20	25.9	23.2	09.15	3.30	27.9	27.7	12.60	03.45
20	60	1	165	56.1	3.60	26.3	22.5	08.05	3.20	29.7	28.6	12.65	04.60
21	34	1	179	64.3	3.40	26.5	24.9	10.45	3.30	26.4	29.3	14.95	04.50
22	39	2	151	55.1	3.60	22.9	21.6	08.85	3.20	25.8	25.6	11.60	02.75
23	39	1	170	60.0	4.30	31.9	25.6	08.00	3.50	30.8	27.1	10.45	02.45
24	37	2	152	50.0	3.80	24.6	23.4	09.70	4.30	27.6	25.3	09.85	00.15
25	47	2	154	58.8	3.40	23.7	23.0	09.95	3.20	27.0	25.1	10.50	00.55
26	34	2	155	56.0	3.00	23.3	21.7	09.00	5.00	27.5	26.8	11.05	02.05
27	43	2	160	60.6	4.80	25.2	22.5	07.50	4.80	30.2	29.0	12.00	04.50

Table 3 (表三) 為對照組 27 人之年齡、性別、身高及電學檢查的資料，其單位同 Table 1。

Table 4 (表四)

	Age (yr)	Height (cm)	MNCV (m/sec)	Mm (msec)	Fm (msec)	MC/APB (msec)	CCTm (msec)	Mp (msec)	Fp (msec)	MC/AT (msec)	CCTp (msec)	CCTp-m (msec)
Uremia												
N	20	20	20	20	19	18	18	20	19	15	15	15
range	26~43	150~175	42.5~69.2	3.2~5.6	25.60~33.04	22.2~28.2	6.15~12.15	2.6~5.2	25.9~41.4	27.6~53.5	8.85~31.60	8.85~31.60
Mean±SD	35.60±5.64	161.40±7.01	52.79±6.00	4.00±0.57	28.69±2.13	24.57±1.47	8.71±1.48	3.66±0.61	34.07±4.32	33.59±6.62	15.23±5.93	15.23±5.93
Normal												
N	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
range	21~60	151~180	50~66.7	2.8~4.8	20.70~31.90	20.4~26.0	5.80~10.45	3.1~5.0	25.80~38.00	25.1~37.0	9.85~14.95	0.15~6.15
Mean±SD	32.89±9.69	168.19±8.28	59.19±3.61	3.56±0.46	26.59±2.43	23.35±1.33	8.72±1.02	3.67±0.50	31.16±3.03	29.24±2.58	12.06±1.25	3.30±1.43
Uremia Patient	P 0.0549	0.0064**	0.0001***	--	0.0044***	0.0077**	0.6101	--	0.0434*	0.0034***	0.0224*	0.0331**
VS												
Normal Subject	T 0.0611	0.0090**	0.0002***	--	0.0066**	0.0100**	0.6127	--	0.0494*	0.0055**	0.0276*	0.0392**

§ MNCV: motor nerve conduction time in median n.  
Mm: motor action potential in median n. stimulated in wrist  
Fm: F wave in median n. stimulated in wrist  
MC/APB: motor conduction time detected in APB muscle by transcranial magnetic stimulation  
CCTm: central conduction time from motor cortex to C8 cord level  
Mp: motor action potential in peroneal n. stimulated in poplitea fossa  
Fp: F wave in peroneal n. stimulated in popliteal fossa  
MC/AT: motor conduction time detected in AT. muscle by transcranial magnetic stimulation  
CCTp: central conduction time from motor cortex to L4 cord level  
CCTp-m: CCTp-CCTm, which may present as central conduction time from C8 to L4 in cord level  
Statistic method: Wilcoxon 2-Sample test (Normal approximation)  
P: prob > |Z|            T: T-text approx. significance  
\*: P or T < 0.05        \*\*: P or T < 0.01        \*\*\*: P or T < 0.005

Table 5 (表五)

	BUN	Crea	K	Ca	P	Na	Cl	*Hct	Dur.
median. r <sup>2</sup>	0.0891	0.000	0.0015	0.0001	0.0242	0.0219	0.0056	0.3109	0.0004
MNCV P	0.2011	0.9920	0.8711	0.9694	0.5215	0.5331	0.7545	0.0106*	0.9355

本表表示尿毒症病患正中神經傳導速度與生化值及血液透析時間長短的相關性。

統計方法為線性回歸 \* 為P值 < 0.05

Table 6 (表六)

	BUN	Crea	K	Ca	P	Na	Cl	Hct	Dur.
P value	0.3865	0.7727	0.9671	0.8362	0.4091	0.8041	0.7095	0.9340	0.5630
T value	0.3973	0.7759	0.9675	0.8384	0.4194	0.8068	0.7136	0.9349	0.5698

本表為無法激發出MC/APB或MC/AT之尿毒症患的生化值及血液透析時間長短與其他病患間的比較；Dur.表病患接受血液透析的時間。

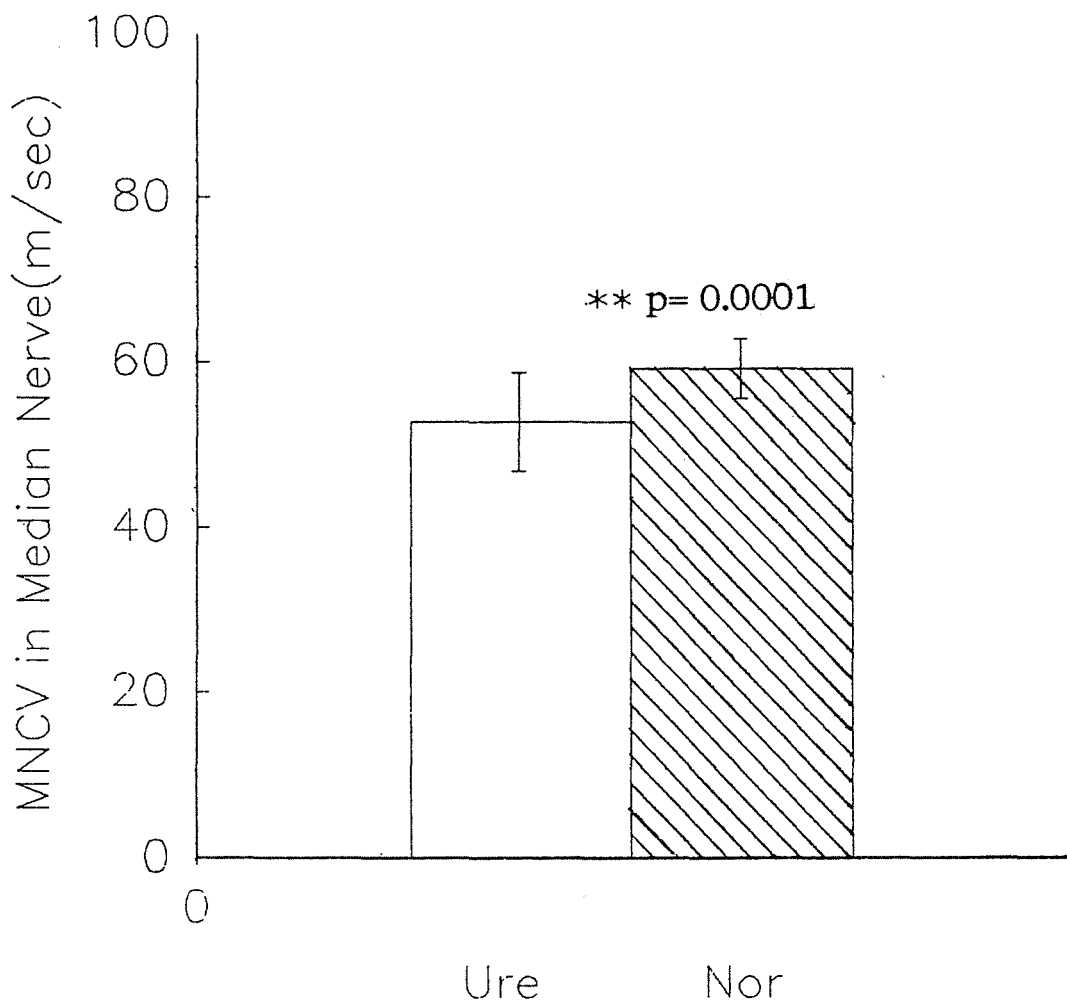


Table 7 (表七)

	Normal subject		Uremia patient	
	r <sup>2</sup>	P	r <sup>2</sup>	P
MC/APB-CCTm	0.1593	0.0392*	0.4330	0.030*
MC/AT-CCTp	0.3059	0.0028***	0.8836	0.0001****
CCTm-Height	0.0011	0.8682	0.0000	0.9947
MC/APB-Height	0.2344	0.0105*	0.1164	0.1658
CCTp-Height	0.2927	0.0036***	0.0110	0.7105
MC/AT-Height	0.3549	0.0010****	0.0331	0.5163
MNCV-Height	0.1725	0.0312*	0.0084	0.7004
MNCV-CCTm	0.0404	0.3150	0.0120	0.6654
MNCV-CCTp	0.3088	0.0016***	0.0016	0.8864
MNCV-MC/AT	0.1752	0.0312*	0.0133	0.6823
CCTm-CCTp	0.0242	0.4388	0.2520	0.0674
MC/APB-MC/AT	0.1594	0.0391*	0.5974	0.0012***
CCTp-CCTp-m	0.5928	0.0001****	0.9100	0.0001****

利用線性迴歸線 (linear regression test) 檢驗尿毒患者及對照組各個神經傳導取樣之間的相關性。

\*: P<0.05    \*\*: P<0.01    \*\*\*: P<0.005    \*\*\*\*: P<0.001



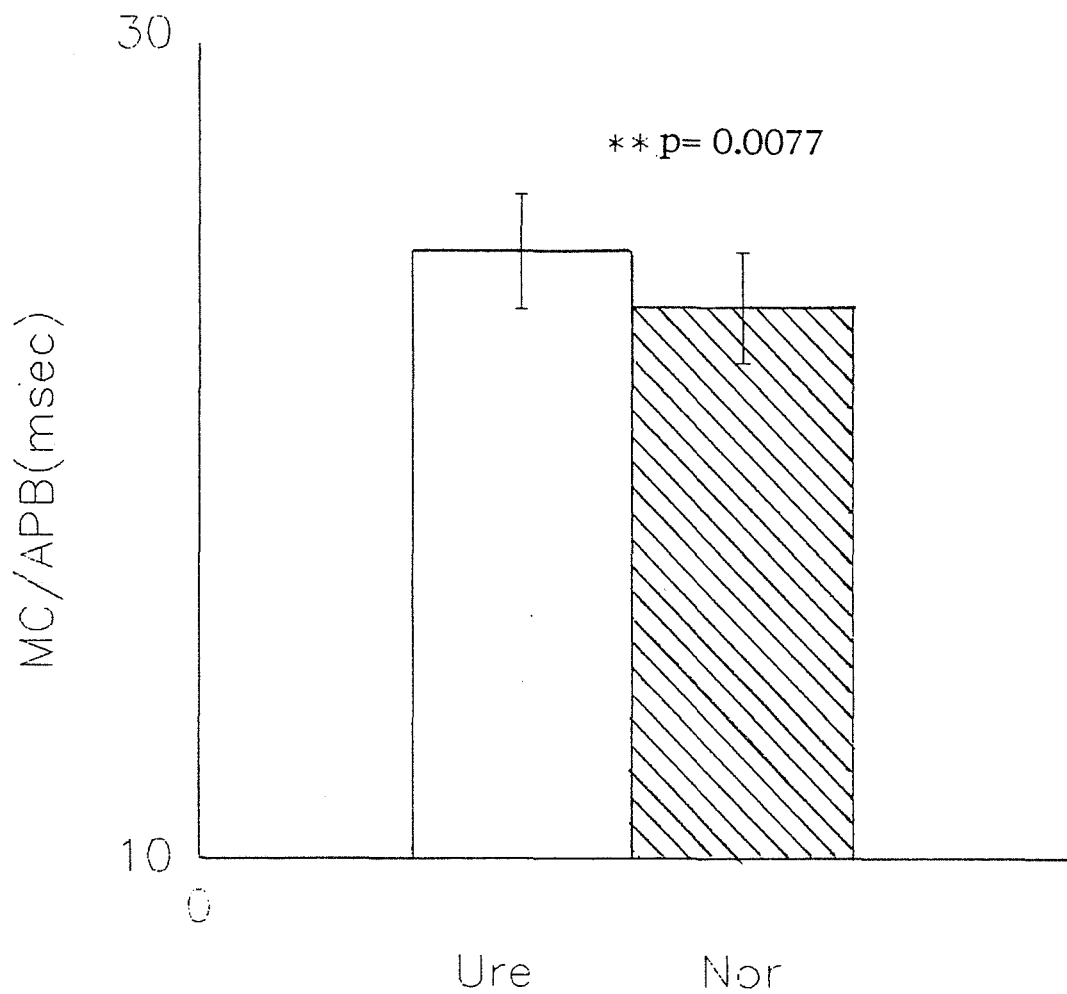
圖一(Fig 1)

為尿毒症病患與對照組正中神經運動傳導速度之比較

Ure: uremia patient      Nor: normal subject

MNCV: motor nerve velocity

┆: ± 1 Standard deviation



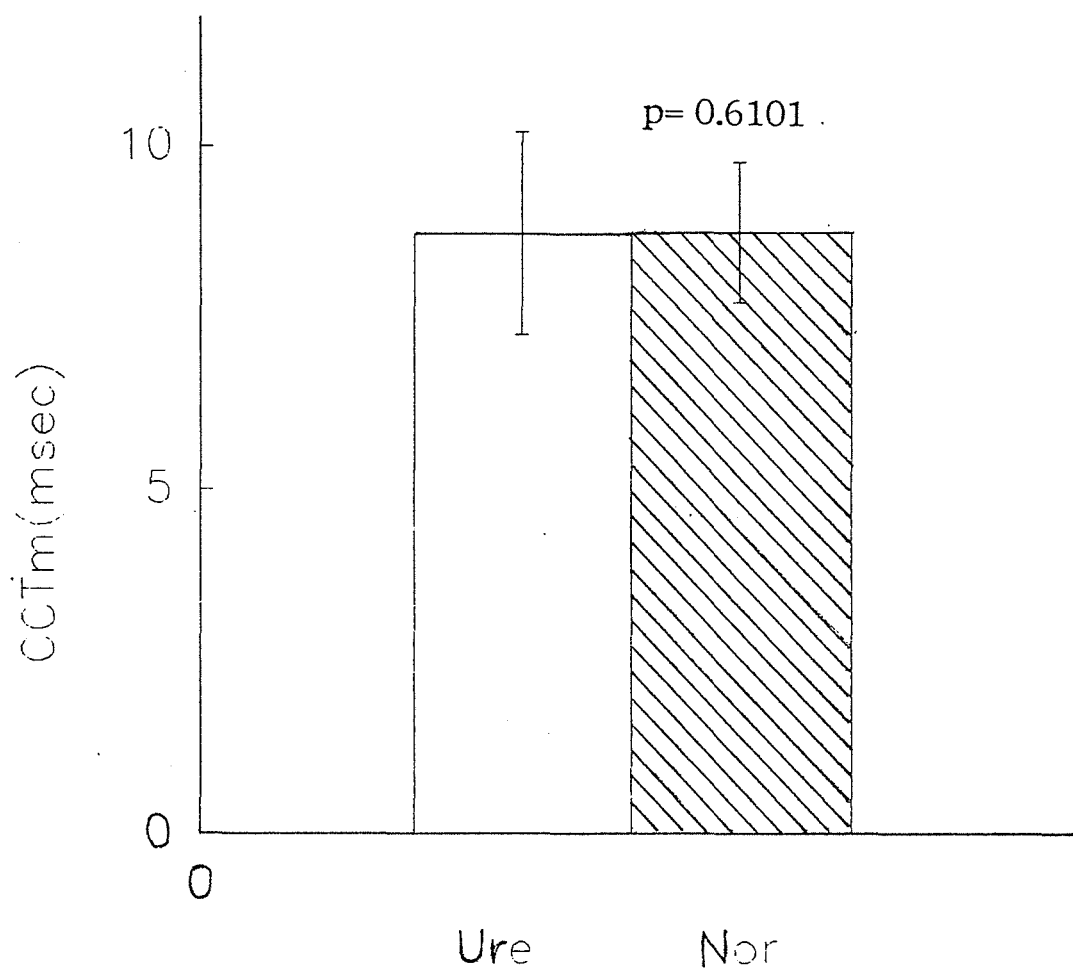
圖二 (Fig 2)

為尿毒症病患與對照組經骨磁電刺激至外展拇指肌時間之比較

Ure: uremia patient      Nor: normal subject

MC/APB: motor conduction time detected in APB

┆ : ± 1 Standard deviation



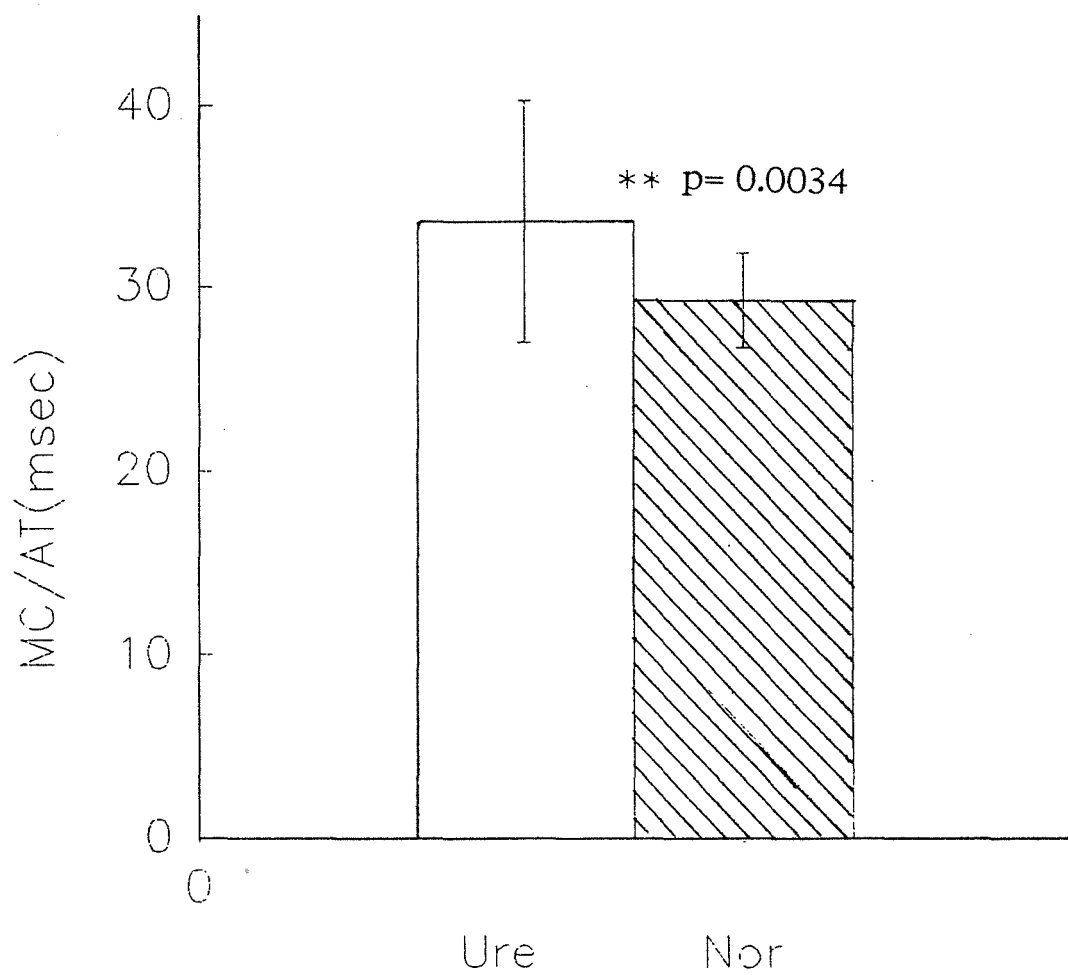
圖三 (Fig 3)

為尿毒症病患與對照組上肢中樞運動神經傳導速度之比較

Ure: uremia patient      Nor: normal subject

CCTm: Central conduction time detected by median nerve

┆: ± 1 Standard deviation



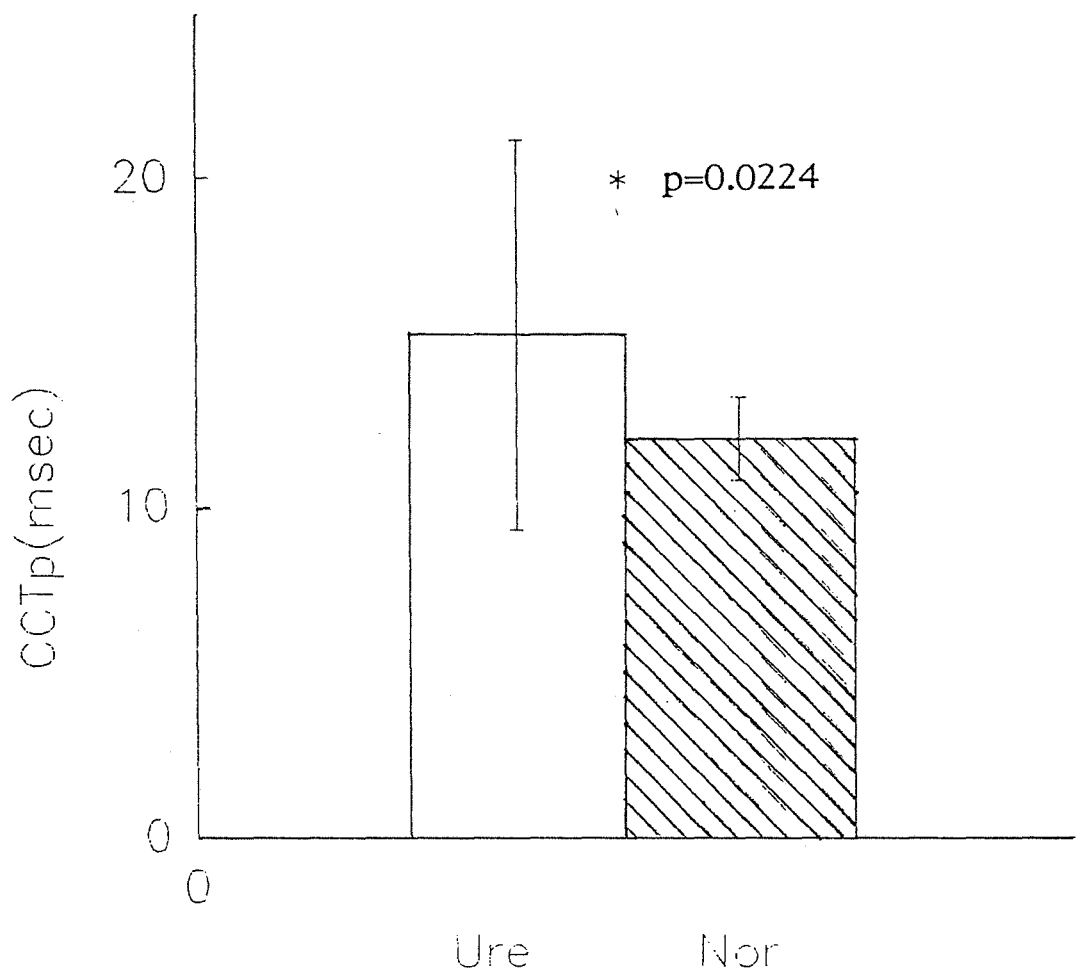
圖四 (Fig 4)

為尿毒症病患與對照組經頭骨磁電刺激至前脛肌時間之比較

Ure: uremia patient      Nor: normal subject

MC/AT: motor conduction time detected in AT

┆ : ± 1 Standard deviation



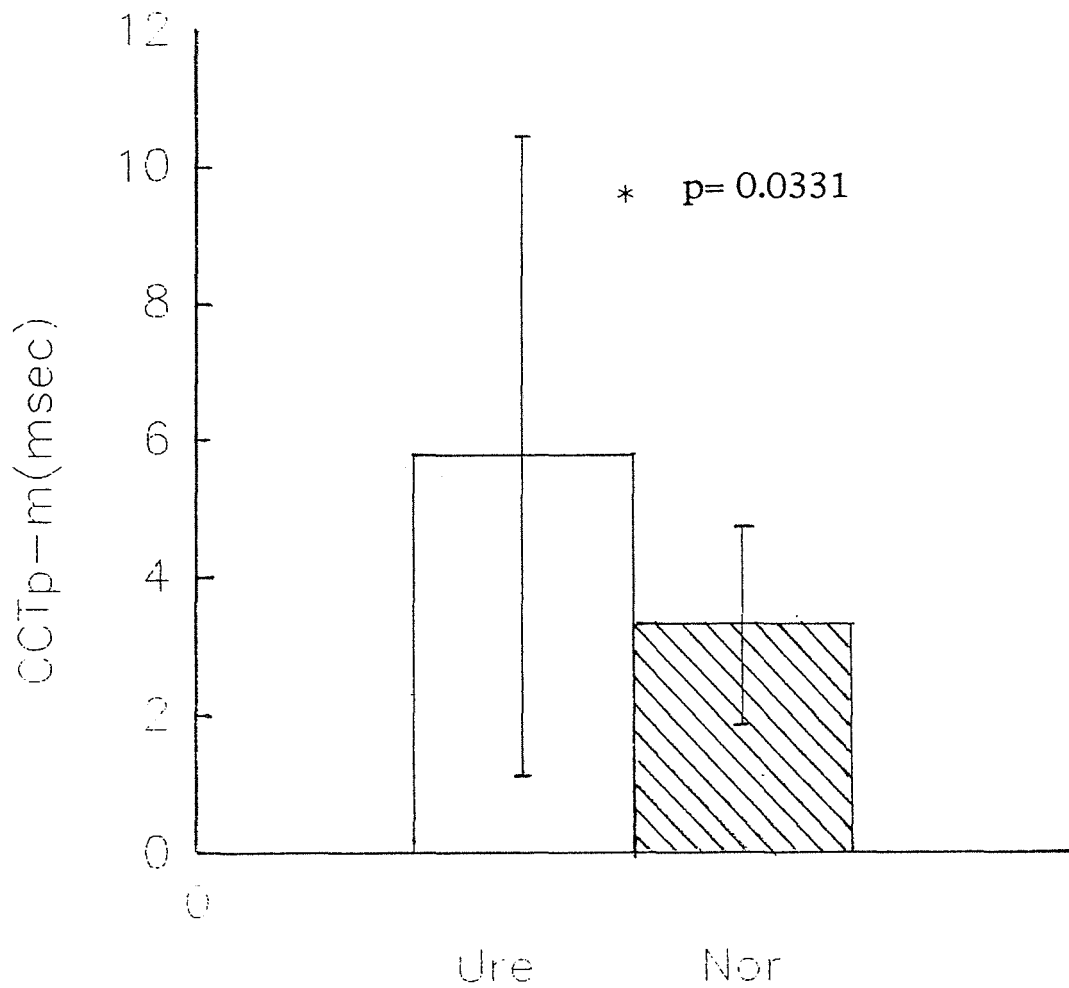
圖五 (Fig 5)

為尿毒症病患與對照組下肢中樞運動神經傳導速度之比較

Ure: uremia patient      Nor: normal subject

CCTp: Central conduction time detected by peritoneal nerve

I: ± 1 Standard deviation



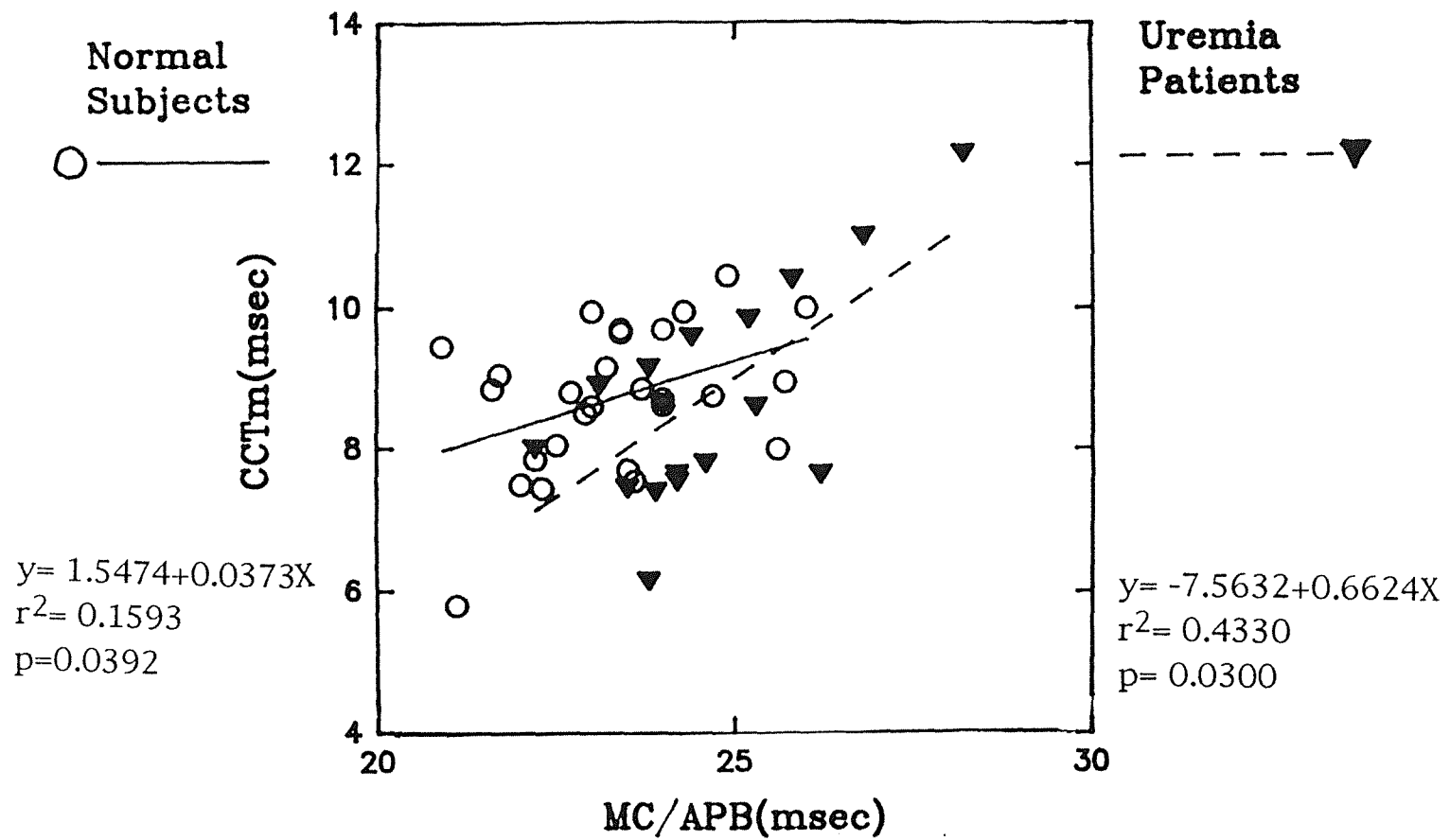
圖六 (Fig 6)

為尿毒症病患與對照組上下肢中樞運動神經傳導速度差之比較

Ure: uremia patient      Nor: normal subject

$CCTp-m = CCTp - CCTm$

⊥ : ± 1 Standard deviation

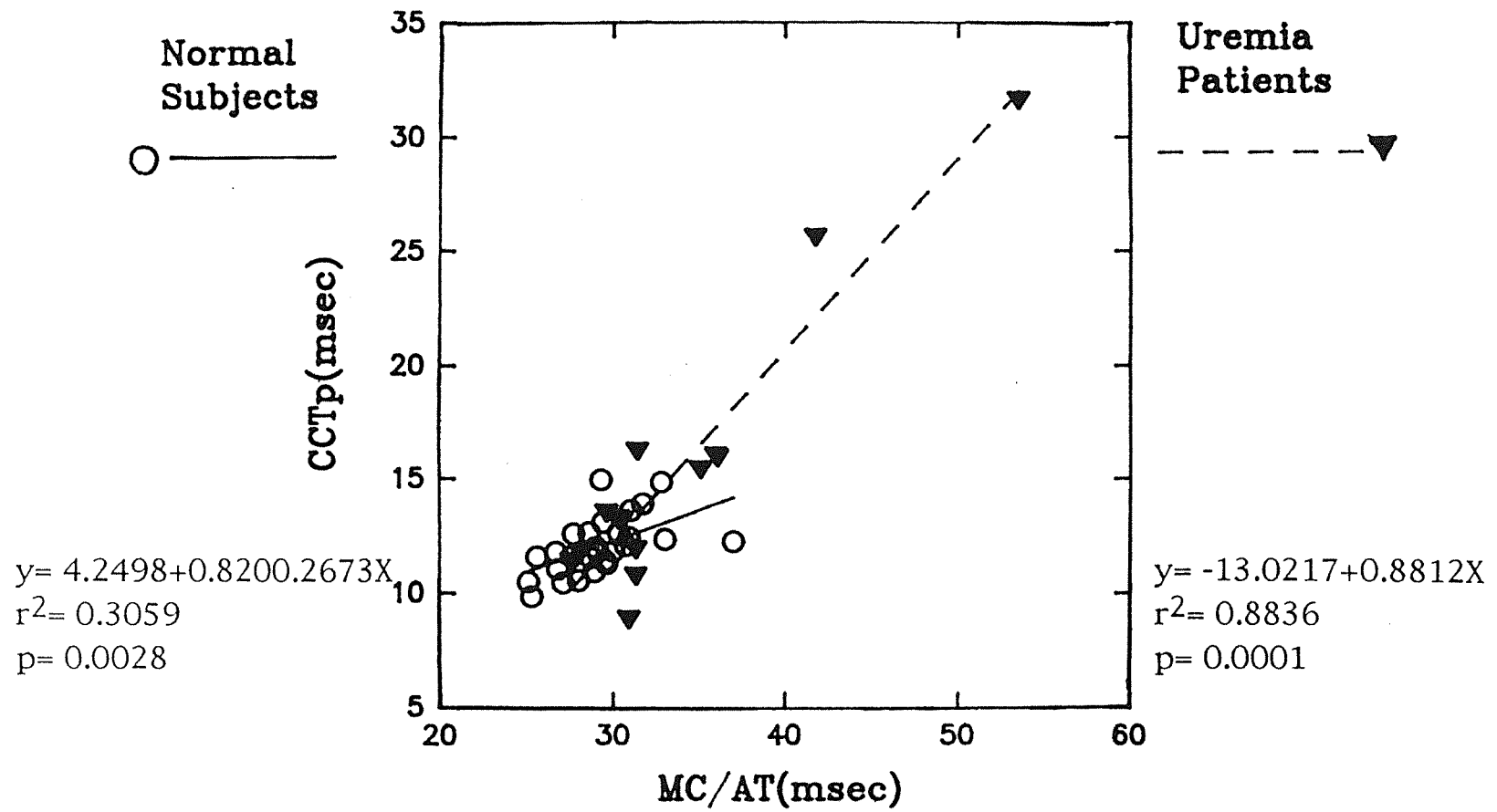


圖七 (Fig 7)

為尿毒症病患與對照組 MC/APB 與 CCTm 的相關性

統計方法為線性回歸

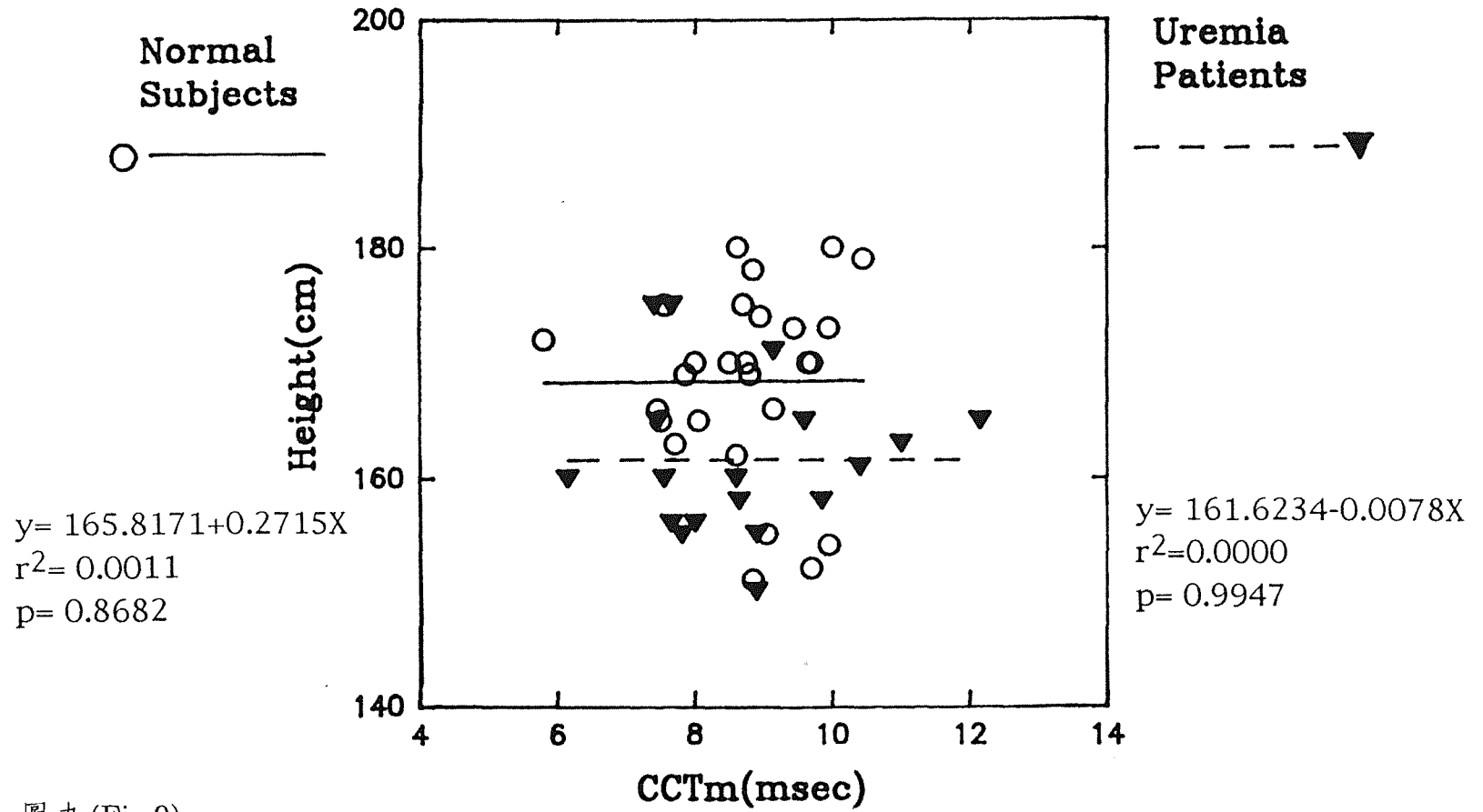




圖八(Fig 8)

為尿毒症病患與對照組MC/AT與CCTp的相關性

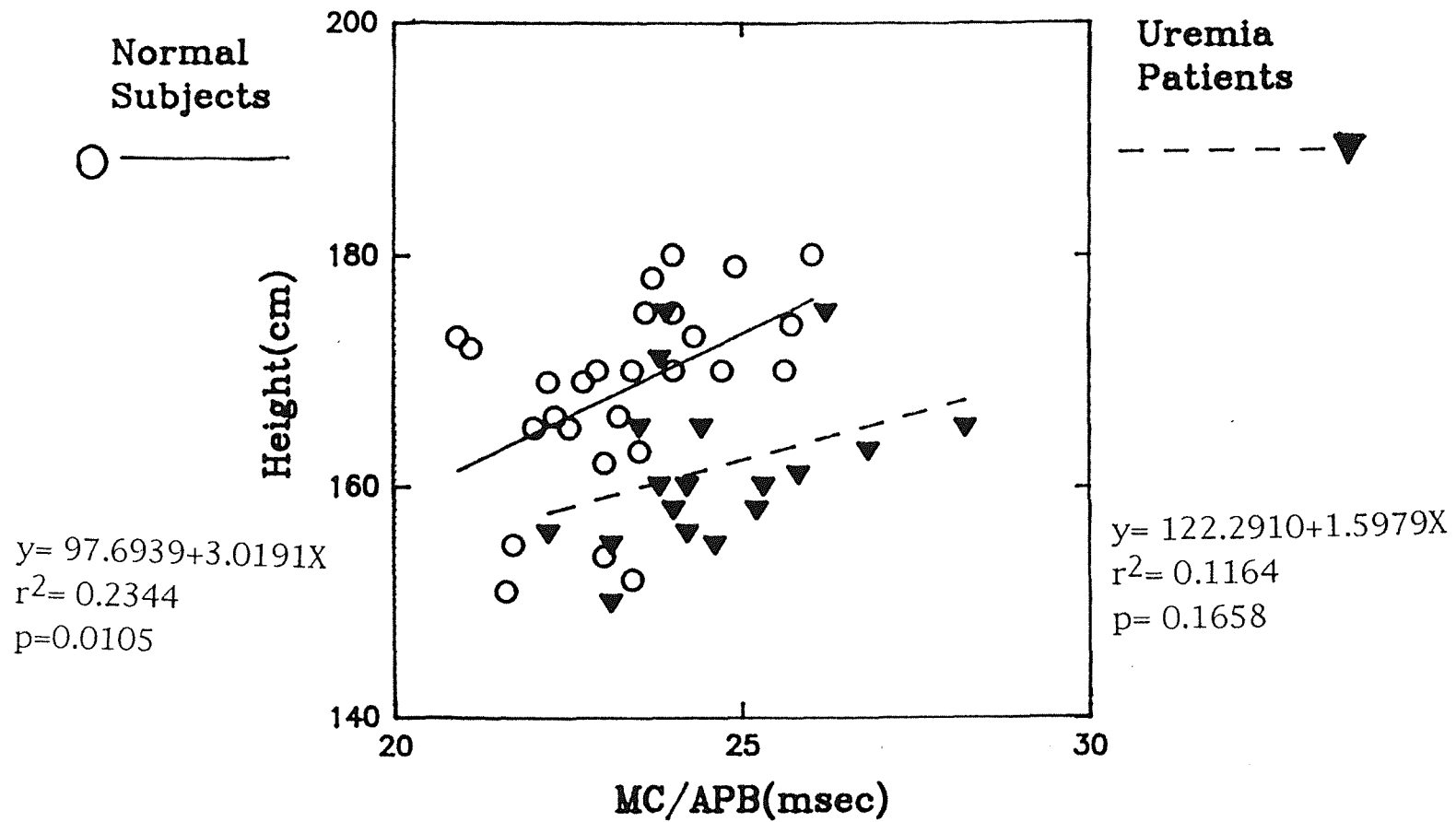
統計方法為線性回歸



圖九 (Fig 9)

為尿毒症病患與對照組 CCTm 與 Height 的相關性

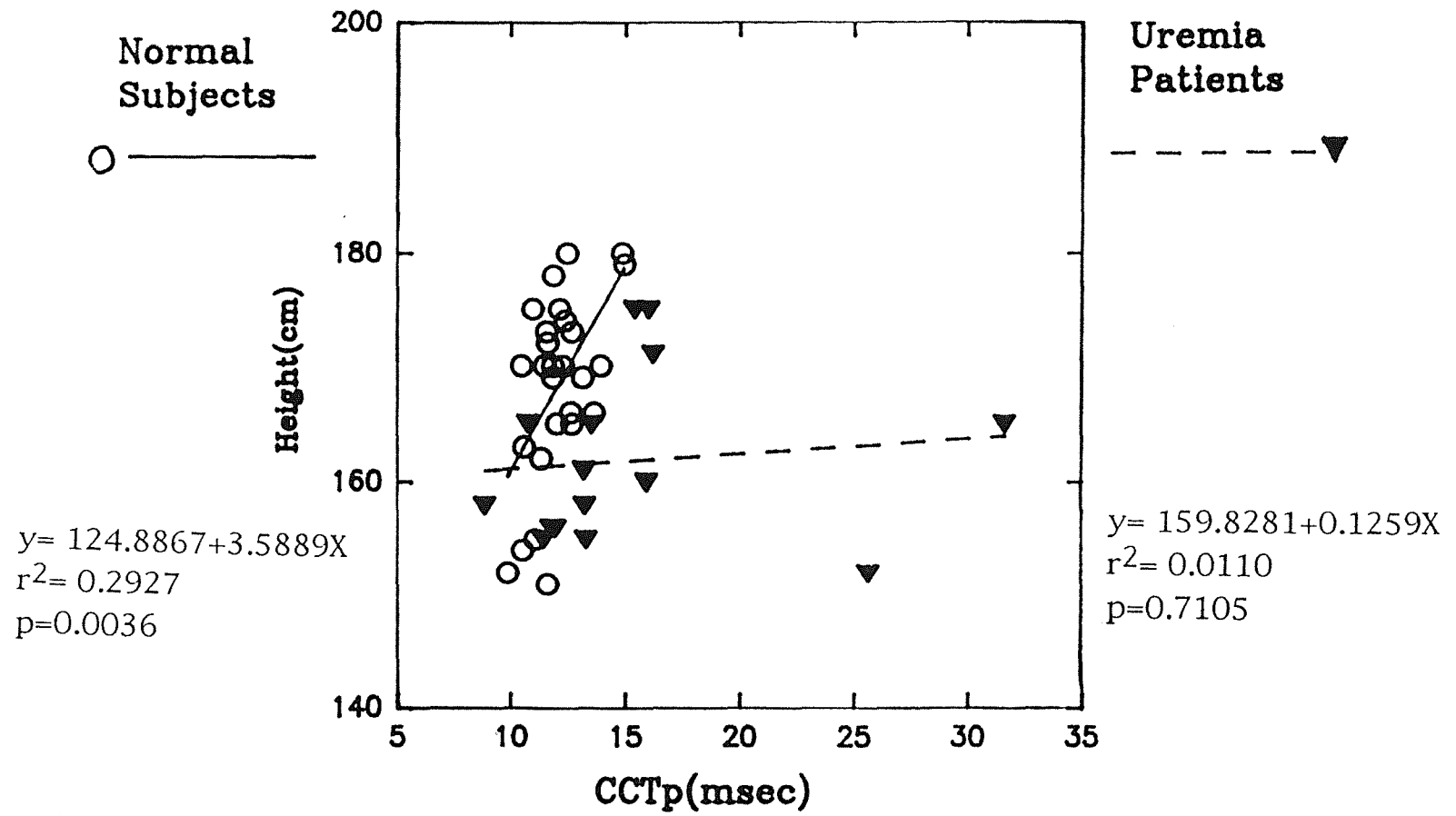
統計方法為線性回歸



圖十 (Fig 10)

為尿毒症病患與對照組 MC/APB 與 Height 的相關性

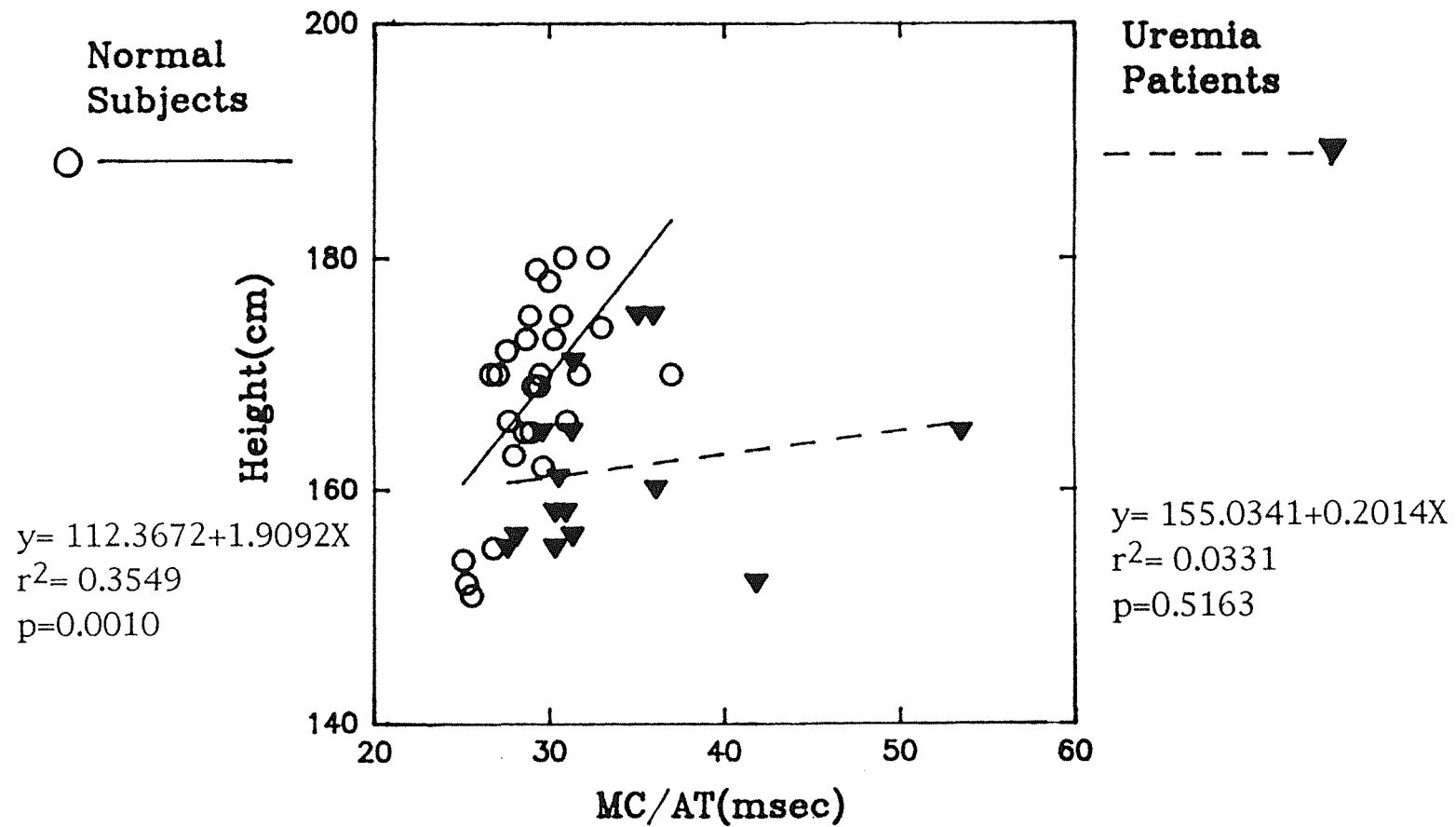
統計方法為線性回歸



圖十一 (Fig 11)

為尿毒症病患與對照組 CCTp 與 Height 的相關性

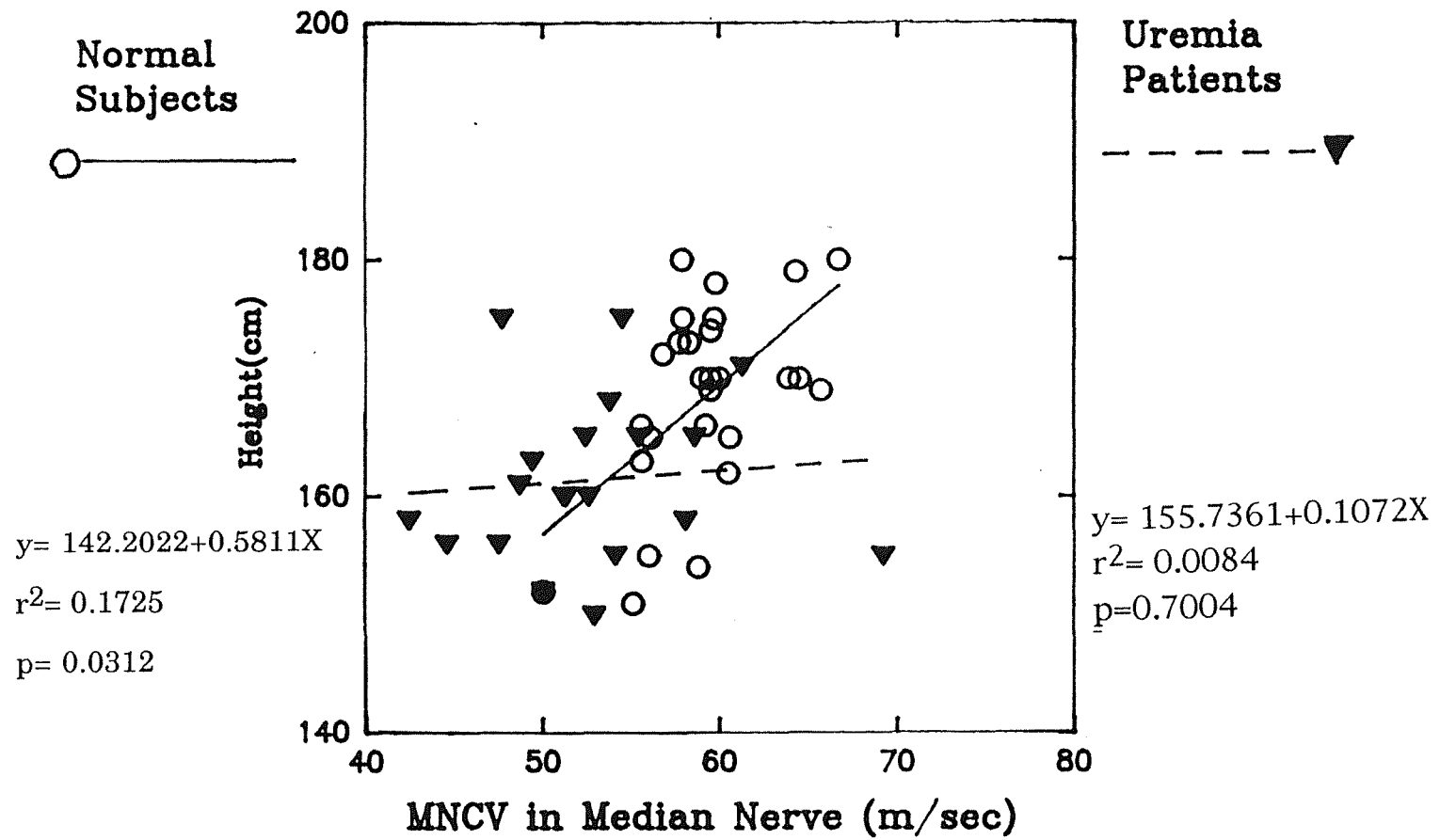
統計方法為線性回歸



圖十二 (Fig 12)

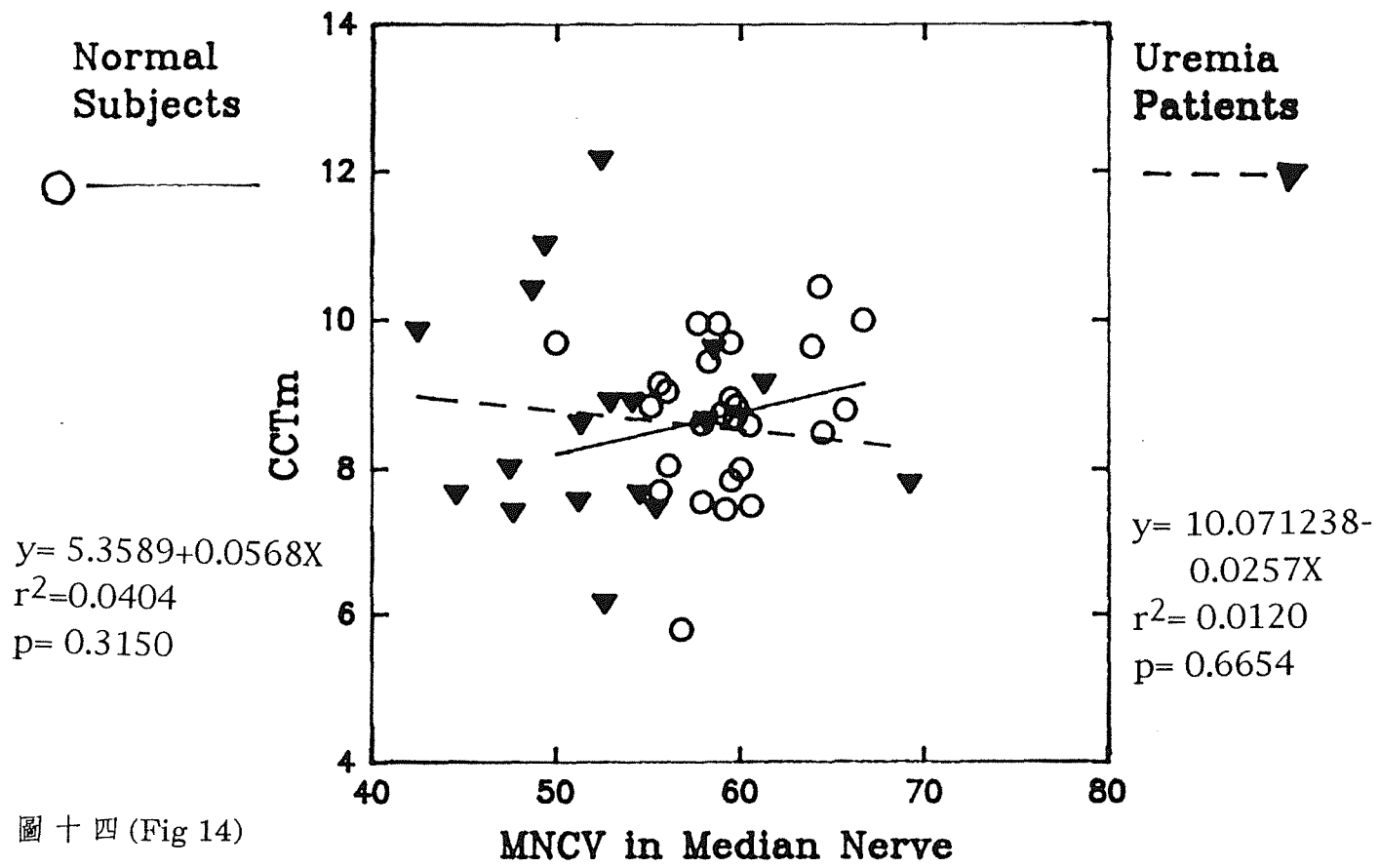
為尿毒症病患與對照組 MC/AT 與 Height 的相關性

統計方法為線性回歸



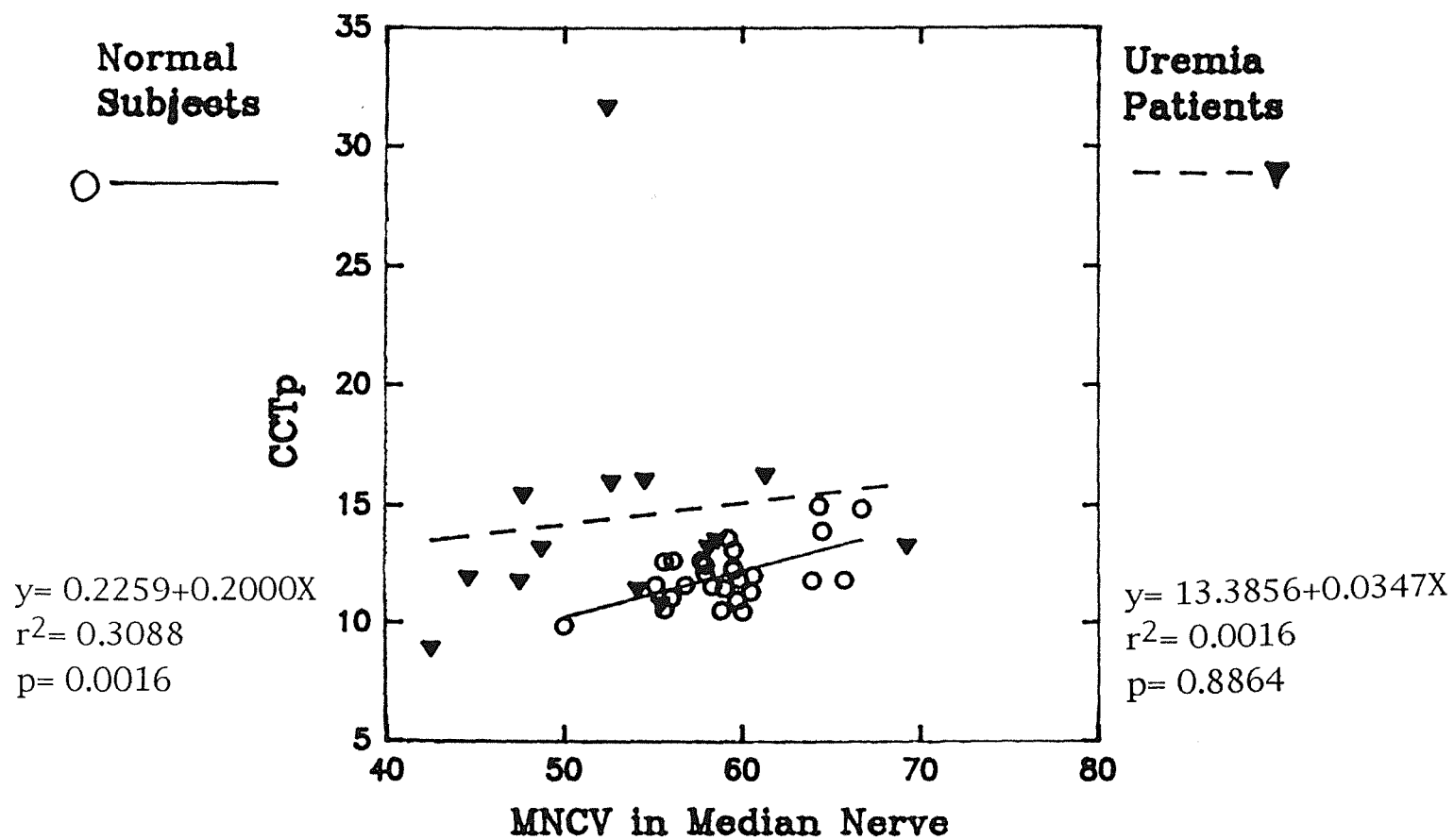
圖十三 (Fig 13)

為尿毒症病患與對照組 MNCV 與 Height 的相關性  
 統計方法為線性回歸



圖十四 (Fig 14)

為尿毒症病患與對照組 MNCV 與 CCTm 的相關性  
 統計方法為線性回歸

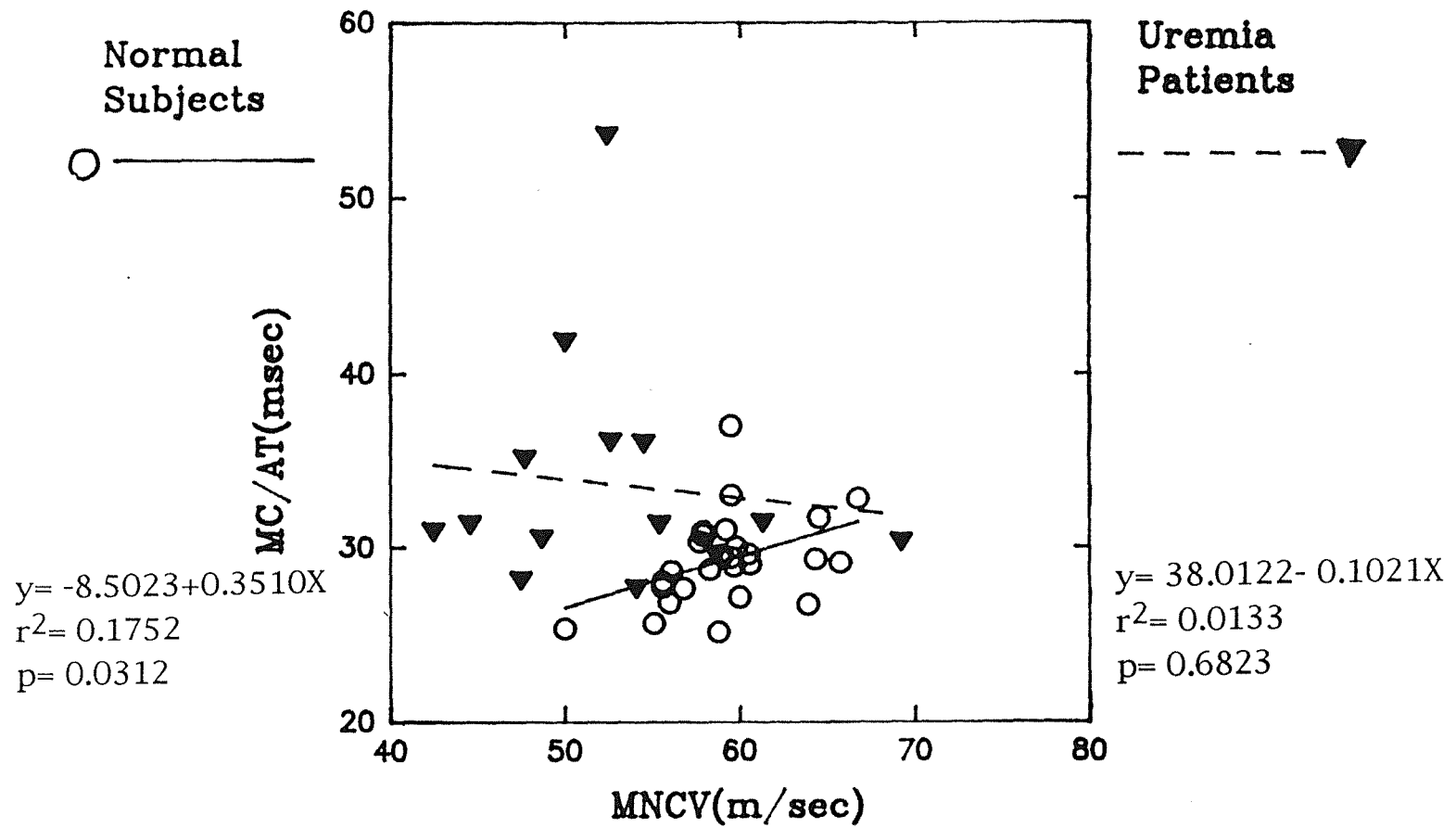


圖十五 (Fig 15)

為尿毒症病患與對照組MNCV與CCTp的相關性

統計方法為線性回歸

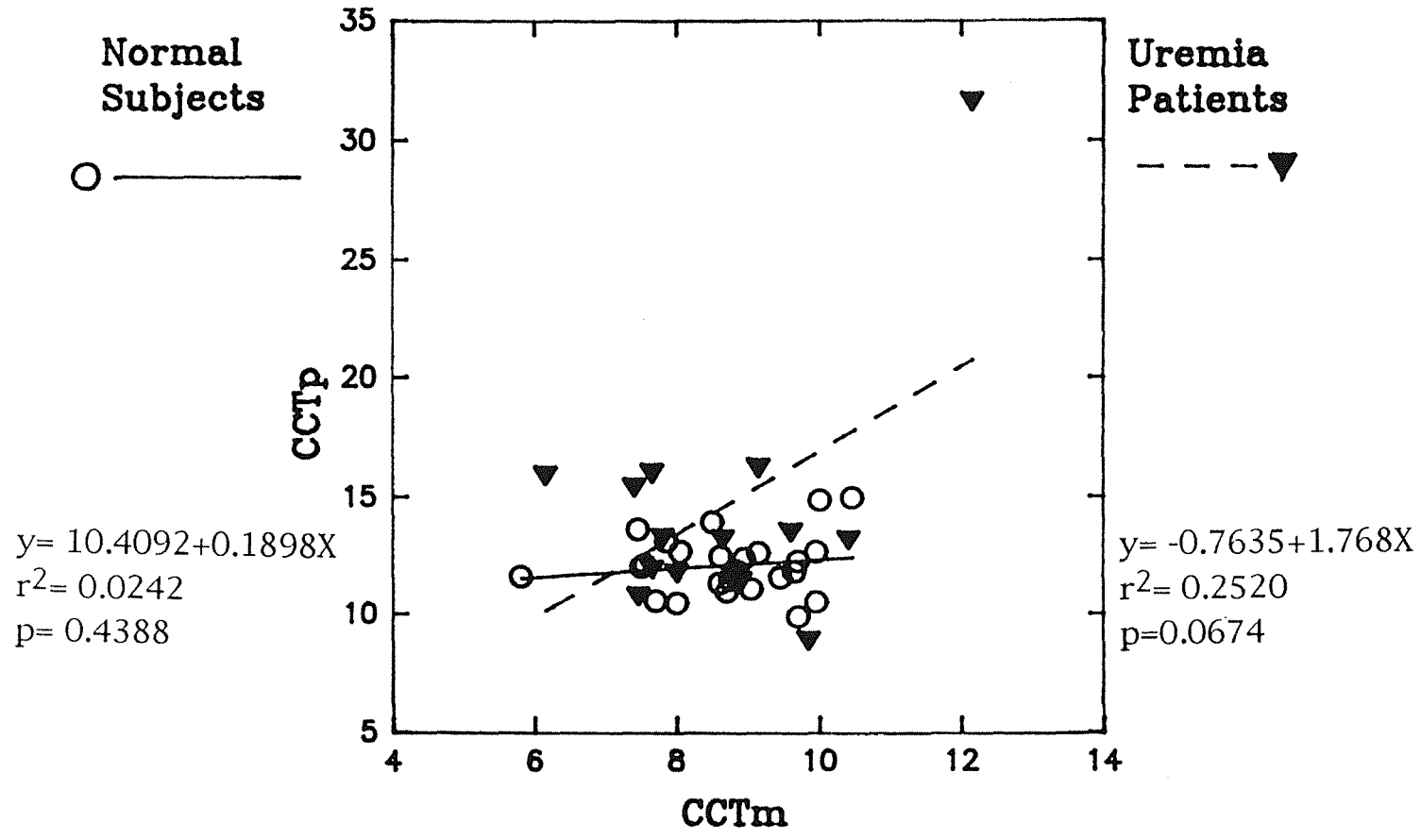




圖十六 (Fig 16)

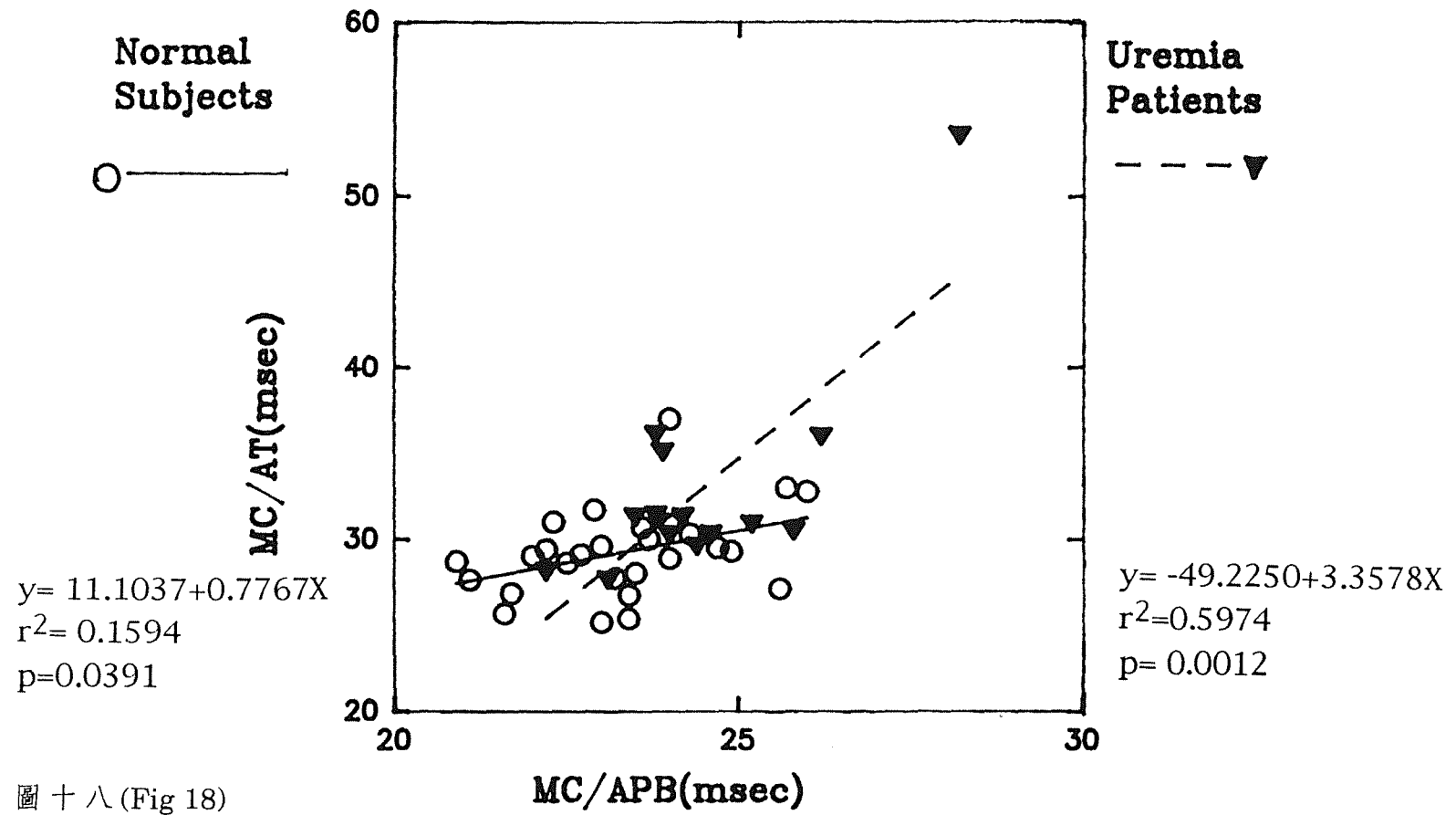
為尿毒症病患與對照組MNCV與MC/AT的相關性

統計方法為線性回歸



圖十七 (Fig 17)

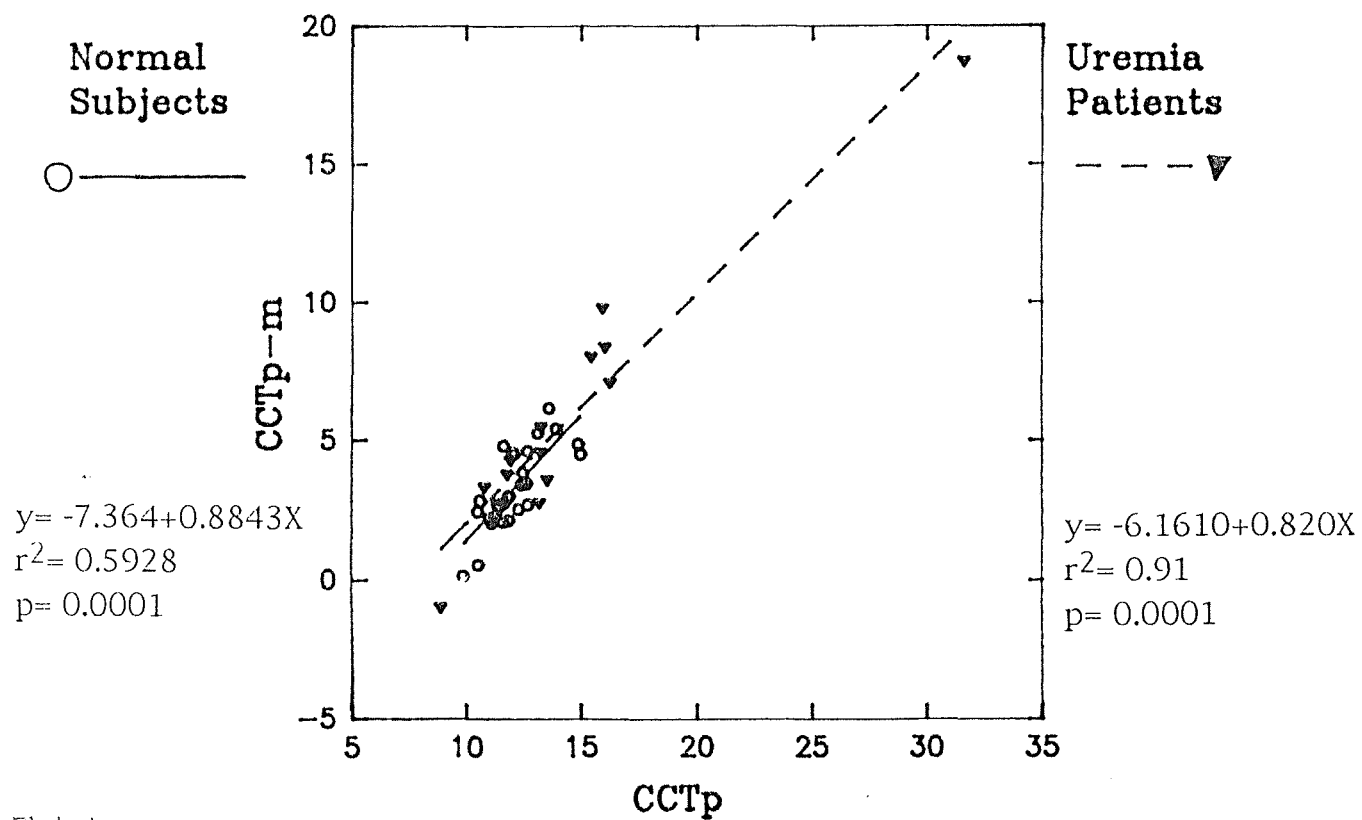
為尿毒症病患與對照組 CCTm 與 CCTp 的相關性  
統計方法為線性回歸



圖十八 (Fig 18)

為尿毒症病患與對照組 MC/APB 與 MC/AT 的相關性

統計方法為線性回歸



圖十九 (Fig 19)

為尿毒症病患與對照組 CCTP 與 CCTp-m 的相關性

統計方法為線性回歸

---

## Referance

1. J Clin Neuro-ophthalmol, vol 9, No. 2, 1989 p131-3
2. Arieff AI. Neurological Manifestations of Uremia. In: Bronner BM, Rector Jr Fc eds. The Kidney 3rd ed, philadephia:WB Saunders Co., 1986:1731-56
3. S. Jamas, C. Quereder Nephron 46:107-108(1987)
4. Goran Solders. The Lancet, Nov 28, 1987 P1232-5
5. Solder G. Autonomic function test in healthy controls and in terminal uremia. Acta Neurol Scanda 1986;73:638-9
6. Solder G: Autonomic system dysfunction and polyneuropathy in nondiabetic uremia. Transplantation vol 41, No. 5, May 1986 p616-9
7. R. J. S. Mcgonigle: Progressive, Predominantly motor, uraemic neuropathy. Acta Neurol Scand., 1985:71:379-84
8. Dyck PJ., Johnson WJ: Detection and evaluation of uremia peripheral neuropathy in patients on haemodialysis. Kidney Int Suppl 1975:7:201-205
9. Preswick G.: Subclinical polyneuropathy in renal insufficiency. Lancet 1964:11:731-732
10. Asburg AK: Uremic polyneuropathy. Arch Neurol 1963:8:413-28
11. Fornol.: Acta Neurol Scand 1967:43:640-54

- 
12. Dyck PJ.: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1971;46:400-31
  13. Thomas PK: The polyneuropathy of chronic renal failure. *Brain* 1971;94:761-80
  14. Cynthia, A.: *Kidney International*, vol 24:1983:p170-77
  15. Cooper JD: Neurodiagnostic abnormalities in patients with acute renal failure: Evidence for neurotoxicity of parathyroid hormone. *J Clin Invest* 61:1448-55, 1978
  16. Cogan AH: Central nervous system manifestation of hyperparathyroidism. *Am J Med* 65:963-70, 1978
  17. Guisado R.: Changes in the electroencephalogram in acute uremia. *J Clin Invest* 55:738-745, 1975
  18. Gatherin. M. Encephalopathy in infants and children with chronic renal disease. *Arch Neurol* vol 38, Oct 1981, p 656-58
  19. Arief AI: Uremic encephalopathy: Studies on biochemical alterations in the brain. *Kidney Int Suppl* 1975;7(8):194-200
  20. Dialysis, Lemantion, editorial. *Br. Med J* 1976;2:1213
  21. Dianapoli RP.: Experience with a combined hemodialysis-renal transplantation program: Neurologic aspects. *Mayo Clin Proc* 41:809-820, 1966
  22. Jebson R.H. Natural history of uremia polyneuropathy and effects of dialysis. *N Engl J Med* 277:237-333, 1967

- 
23. Bolton CF. Effects of renal trnasplantation on uremic neuropathy. N Engl J Med 284:1170-1175, 1971
  24. Merton PA, Morton HB: Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Nature 1980;285:227
  25. Barker, A.T.: Magnetic stimulation of the human brain. J.Physiol., 1985a,369:31
  26. Barker, A.T.: Non-invasive magnetic stimulation of the human motion cortex. Lancet, 1985 6, 1:1106-7
  27. Beraasdelli, A.: Stimulation of motor tract in the multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat; 1988, 51:677-83
  28. Hess, C.W.: Central motor conduction studies in multiple sclerosis. Ann. Neurol., 1987; 22:p744-52
  29. Ingram, D.A.: Central motor conduction in multiple sclerosis: evaluation of abnormalities revealed by transcutaneous magnetic stimulation of the brain. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat, 1988; 51:487-494
  30. Edmond, H.L.: Transcranial magnetic motor evoked potentials(tc MMEP) for functional monitoring of motor pathways during scoliosis surgery. Spine 1989; 14:683-6
  31. Britton, T.C.: Variability of cortically evoked motor responses in multiple sclerosis. Electroenceph. Clin. Neurophysiol, 1991, 81:186-194
  32. Berardelli, A.: Stimulation of motor tracts in motor tracts in motor neuron disease. J. Neurol. Neurosury. Psychiat., 1987, 50:732-737

- 
- 33.Ingram, D.A.: Central motor conduction is abnormal in motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiaty* 1987, 50;159-166
  - 34.Claus, D.: Central motor conduction in degenerative ataxic disorders: a magnetic stimulation study. *J. Neurol. Neurosury. Psychiat.*, 1988, 51:790-795
  - 35.Homberg, V.: Transcortical stimulation of motor cortex in the upper motor neuron syndrome: its relation to the motor deficit.*Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1991 (in press)
  - 36.Dvorak, J.: Magnetic stiumation of motor cortex and motor roots for painless evaluation of central and proximal peripheral motor pathways. Normal values and clinical application in disorders of the lumbar spine. *Spine*, 1991; 16:955-961
  - 37.Herdmann, J.: Conduction velocities of pyramidal tract fibers and lumbar motor nerve roots: normal values. *Zentralbl. Neurochir.*, 1992; 52:197-99
  - 38.Herdmann: Motor evoked potentials in patients with spinal discorders: upper and lower motor neuron affection. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 1992, 32:323-30
  - 39.Avram MM.: Search for uremic toxin: Decreased motor nerve conduction velocity and elevated parathyroid hormane in uremia. *N Engl J Med* 298:1000-1003, 1978
  - 40.Cooper JD.: Neurodiagnostic abnormalities with acute renal failure. *J Clin Invest* 61:1448-55, 1978
  - 41.Avrem MM.: New evidence for parathormane as a multi-system neurotoxin. *Clin Nephrol* 11:59-62, 1979



- 
42. Gnisdao R.: Changes in the electroencephalogram in acute uremia: Effects of parathyroid hormone and brain electrolytes. *J Clin Invest* 55:738-745, 1975
  43. Sterzel R.B.: Relationship of nervous tissue transketelase to the neuropathy in chronic uremia *J Clin Invest*:50:2295-2304, 1970
  44. Reznek R.H.: Plasma-myoinesimal concentrations in uremic neuropathy. *Lancet*; March 26, 1977, 675-6
  45. Vincenza Spallone.: Autonomic neuropathy and secondary hyperparathyroidism in uremia. *J Auto Nerve syst.* :30(1990):s149-s152
  46. Albert A. Ackil.: Late response and sural conduction studies: usefulness in patients with chronic renal failure. *Arch Neurol* 1981; 38:482-5
  47. Brigida Fierro.: F-wave study in patients with chronic renal failure on regular haemodialysis *J. Neurol* 1986;74:271-277
  48. Rossini P.M.: Brain-stem auditory evoked responses (BAERs) in patients with chronic renal failure. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1984, 57:507-14
  49. Vincent P. Srocency.: Brain r-aminobutyric acid deficiency in dialysis encephalopathy.: *Neurol* 1985;35:180-184
  50. Schoots A.C.: Biochemical and neurophysiological parameters in hemodialyzed patients with chronic renal failure. *Clinica Chimica Acta*, 1989;185:91-108
  51. Robinson LR: Central motor conduction times using transcranial stimulation and F wave; latencies. *Muscle Nerve* 1988;11:174-180

- 
- 52.Chang Chein-Wei.: Estimate of motor conduction in human spinal cord: slowed conduction in spinal cord injury. Muscle Nerve 14:990-996, 1991
  - 53.Holcomb B: Causes and diagnosis of various forms of coma. JAMA 47:2112, 1921
  - 54.Mesulam MM.: Disordered mental state in the postoperative period. Urol Clin North Am 3:199, 1976
  - 55.Liposki ZJ: Organic brain syndromes: A reformulation Compr Psychiatry 19:309, 1978
  - 56.Mitsihke H.: Reversible uremic deafness after successful renal transplantation. N Engl J Med 292:1062,1975
  - 57.Tyler HR: Neurologic disorders in renal failure. Am J Med 44:737,1968
  - 58.Heyman A.C. erebral circulation and metabolism in uremia. Circulation 3:558, 1951
  - 59.Scheinberg P: Effects of uremia on cerebral blood flow and metabolism. Neurology 4:101, 1954
  - 60.Van den Noort:Brain metabolism in experimental uremia. Arch Intern Med 126:831, 1970
  - 61.Posner JB: Acid-base balance in cerebrospinal fluid. Arch Neurol 12:479, 1965
  - 62.Arieff AI. Central nervous system p't in uremia. J Clin Invest 58:326, 1976

- 
- 63.Cooper JD: Neurodiagnostic abnormalities in patients with acute renal failure: Evidence for neurotoxicity of parathyroid hormone. J Clin Invest 61:1448, 1978
- 64.Fishman RA: Experimental uremic encephalopathy, permeability and electrolyte metabolism of brain and other tissues. Arch Neurol 17:10, 1967
- 65.Verkman AS: Water and nonelectrolyte permeability in brain synaptosomes isolated from normal and uremic rats. Am J Physiol 250:R306, 1986
- 66.Ariff AI: Brain water and electrolyte metabolism in uremia Kidney.Int 4:177,1973
- 67.Mahoney CA: Central and peripheral nervous system effects of chronic renal failure. Kidney Int 24:170, 1983
- 68.Goldsterin DA: The relationship between the abnormalities in electroencephalogram and blood levels of parathyroid hormone in dialysis patients. J Clin Endocrinol Metab 51:130, 1980
- 69.Goldstein DA: Effect of parathyroid hormone administration and its withdrawal on brain calcium and electroencephalogram. Min Electrolyte Metab 1:84, 1978
- 70.Fraser CL: Calcium transport abnormality in uremic rat brain synaptosomes. J Clin Invest 76:1789, 1985
- 71.Fraser CL:Parathyroid hormone mediates changes in calcium transports in uremic rat brain synaptosomes. Am J Physiol 254:837, 1988
- 72.Biasioli S: An updating. Clin Nephrol 25:57, 1986

- 
- 73.Olsen S: The brain in uremia. *Acta Psychiatr Scand*(suppl) 156:11, 1961
- 74.Asbury AK: Uremic polyneuropathy. *Arch Neurol* 8:413, 1963
- 75.Marin DSM: Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy. *Neurology* 11:999, 1961
- 76.Taylor N: Effects of renal transplantation on motor nerve conduction velocity *Arch Phys Med Rehabil* 53:227, 1972
- 77.Clements RS: Raised plasma-myoinositol levels in uremia and experimental neuropathy. *Lancet* 1:1137, 1973
- 78.Nielsen VK: The peripheral nerve function in chronic renal failure: Vi. The relationship between sensory and motor nerve conduction and kidney function, azotemia, age, sex and clinical neuropathy. *Acta Med Scand* 194:455, 1973
- 79.Knoll W.: Detection of uremic neuropathy by reflex response latency. *J Neurol Sci* 47:305, 1980
- 80.Lachman T.: Late response as aids to diagnosis in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:156, 1980
- 81.Dinn JJ: Schwann cell dysfunction in uremia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33:605, 1970
- 82.Dyck PJ: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin Proc* 46:400, 1971
- 83.Teschan PE: Uremic and dialysis encephalopathies. In McCandless DW: *Cerebral Energy Metabolism and Metabolic Encephalopathy*. NY, Plenum 1985, pp 263-285

- 
84. Bourne JR. Quantitative assessment of the electroencephalogram in renal disease. *Electroencephalogram Clin Neurophysiol* 39:377, 1975
  85. Arieff AI: Brain water and electrolyte metabolism in uremia: Effects of slow and rapid hemodialysis. *Kidney Int* 4:177, 1973
  86. Holliday MA: Factors that limit brain volume changes in response.
  87. Mahurkar SD. *Lancet* 1:142, 1973
  88. Alfrey AC: The dialysis encephalopathy syndrome: Possible aluminum intoxication. *N Engl Med* 294:184, 1976
  89. Alfreg AC: The toxicity of the aluminum burden. *Semin Nephrol* 3:329, 1983
  90. Hirschberg R: Organ distribution of aluminium in uremic rats: Influence of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Min Electrolyte Metab* 11:106, 1985
  91. Hassan NF: Unexposed motor cortex activated by low voltage stimuli: Evoked Potentials: Neurophysiological and Clinical Aspects. Amsterdam, Elsevier, pp 107-113, 1985
  92. Rossini PM: Nerve impulse propagation along central and peripheral fast conduction motor and sensory pathways in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60:320-334, 1985
  93. Hamada I: Morphological differences between fast and slow pyramidal tract neurons in the monkey motor cortex as revealed by intracellular injection of horseradish peroxidase by pressure. *Neurosci Lett* 22:233-238, 1981

- 
94. Jankowska E.: The mode of activation of pyramidal tract cells by intracortical stimuli. *J physiol* 249:617-636, 1975
  95. Rossini PM: Mechanisms of nervous propagation along central motor pathway: Non-invasive evaluation in healthy subjects and in patients with neurological disease. *Neurosurgery* 20:183-191, 1987
  96. Shinoda Y: Spinal branching of corticospinal axons in the cat. *Exp Brain Res* 26:215-234, 1976
  97. Shinoda Y: Divergent projection of individual corticospinal axons to moto- neurons of multiple muscles in the monkey. *Neurosci Lett* 23:7-12, 1981
  98. Tsubokawa T: Corticospinal D response in humans: Physiological characteristics and clinical value. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67:649, 1987
  99. Hines M: The motor cortex. *Bull Johns Hophins Hosp* 60:313-336, 1937
  100. McCulloch WC: Cortico-cortical connections. University of Illinois Press, pp 271-311, 1944
  101. Jones EC: Intracortical connectivity of architectonic field in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J Comp Neurol* 181:291-296, 1978
  102. Lassek AM: The pyramidal tract of the monkey. A Betz cells and pyramidal tract enumeration. *J Comp Neurol* 74:193-202, 1941
  103. Lassek AM: The human pyramidal tract II. *Arch Neurol Psychiatry* 44:718-24, 1940

- 
104. Rossini PM: Pre-movement facilitation of motor evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. *Brain Res*, 1988, 458:20-30
  105. Adrian ED: Impulses in the pyramidal tract. *J Physio* 97:153-199, 1939
  106. Patton HD: Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J. Neurophysiol* 17:345-363, 1954
  107. Rothwell JC: Some experiences of techniques for stimulation of the human cerebral motor cortex through the scalp. *Neurosurgery* 20:156-163, 1987
  108. Rossini PM: Central motor tract propagation in man: *Brain Res* 415:211-225, 1987
  109. Rossini PM: Mechanisms of nervous propagation on long central motor 20:183-191, 1987
  110. Zarola F: Single fiber EMG jitter analysis of motor responses to brain, roots and nerve stimulation with electric and magnetic impulses. *Abst Soc It EEG Neurophysiol Clin, Sirolo* 23-25, June 1980.
  111. Mills KR: Electrical stimulation over the human cerebral column: Which elements are excited? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63:582-589, 1985
  112. Eidelberg E: Callosal and non-callosal connections between the sensory-motor cortices in the cat and monkey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26:557

- 
112. Eidelberg E: Callosal and non-callosal connections between the sensory-motor cortices in the cat and monkey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26:557
113. Rossini PM: Noninvasive evaluation of input-output characteristics of sensori- motor cerebral areas in healthy humans, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61:272-286, 1985
114. Tsubokawa T: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67:649, 1987
115. Ulgawa Y: Physiologic analysis of the central motor pathways. *Electro- encephalogr Clin Neurophysiol* 67:649, 1987
116. Hamada I: Morphological differences between fast and slow pyramidal tract neurons in the monkey motor cortex as revealed by intracellular injection of horseradish peroxidase by pressure. *Neurosci Lett* 22:233-238, 1981
117. Landgren S: Cortical fields of origin of the monosynaptic pyramidal pathways to same alpha motoneurons of baboon's hand and forearm. *J Physiol* 161:112-125, 1962
118. Thach WT: Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of next movement in motor cortex and cerebellum. *J Neurophysiol* 41:654-676, 1978
119. Hess CW: Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388:397-419, 1987
120. Levy WJ: Motor evoked potential as a predictor of recovery in chronic spinal cord injury. *Neurosurgery* 20:138-142, 1987



- 
121. Levy WJ: Motor evoked potential from transcranial stimulation of the motor cortex in humans. *Neurosurgery* 15:287-302, 1984
122. Day BL, Dick JPR, Marsden CD, Thompson PD: Differences between electrical and magnetic stimulation of human brain. *J physiol (Lond)*, 1986;378:36
123. Merten PA, Hill DK, Morton HB, Marsden CD: Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord and muscle, *Lancet* 1982;2:597-600
124. Jankowska, E., Padel, A. and Tanaka, R: The mode of activation of pyramidal tract cell by intracortical stimuli. *J. physiol. (Lond)* 1975, 249:617-636
125. Benecke R, Meyer, B.U., Gohmann, M. and Conrad, B.: Analysis of muscle responses elicited by transcranial stimulation of the cortical spinal system in man. *Electroenceph Clin. Neurophysiol.*, 1988, 69:412-422
126. Boyd, S.G., Rothwell, J.C., Cowan, J.M.A.: A method of monitoring function in cortic-spinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat*, 1986, 49:251-257
127. Amassian, V.E. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*, 1987, 20:74-93
128. Day, B.U., Dressler, D.: Electric and magnetic stimulation of the human cortex: Surface EMG and single motor unit responses. *J. Physiol (Lond.)*, 1989, 412:449-473
129. Berardelli A., Inghilleri M.: Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke

- 
130. Paolo M. Rossini: Pre-movement facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways: *Brain Research*, 458(9188)20-30.
131. Jankowska E.: The mode of activation of pyramidal tract cell by intracortical stimuli. *J. Physiol. (Lond.)*, 1975, 249:617-636.
132. Cowan, J.M.A.: Abnormalities in central motor pathway conduction in multiple sclerosis. *Lancet*, 1984 ii:304-307
133. Thompson, P.D.: The interpretation of electromyographic responses to electrical stimulation of the motor cortex in diseases of the upper motor neuron. *J. Neurol. Sci.*, 1987, 80:91-110
134. Koh T.H.H.G., Eyre J.A. Maturation of corticospinal tracts assessed by electro-magnetic stimulation of the motor cortex: *Arch of Disease in childhood*, 1988 63, 1347-1352
135. Eyre J.A., Miller S.: Constancy of central conduction delays during development in man: investigation of motor and somatosensory pathways: *J. Physiol* 1991, 434, 441-452
136. Yakovlev PI, Lecours A.R.: The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain In: Minkowski A, ed. *Regional development of the brain in early life*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1967:3-70
137. Eyre J.A., Kerr A.M.: Neurophysiological observations on corticospinal projections to the upper limb in subjects with Rett syndrome: *J Neuro, Neurosurg, Psych.* 1990;53:874-879

- 
138. Cantello R.: Parkinson's disease rigidity: Magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology* 1991 sep;41,1449-1456
139. Cosmol. calcium transport abnormality in uremic rat brain synaptosomes: *J. Clin invest.* 76;Nov. 1985, 1789-1795
140. Goldstein D.A.: Effect of parathyroid hormone administration and its withdrawal on brain Calcium and electroencephalogram
141. Rasmussen, H. and D.B.P. Good man: Relationships between calcium and cyclic nucleotides in cell activation: cellular calcium metabolism and calcium mediated cellular processes. *Physiol. Rev.* 1977, 57:428-441
142. Magladary JW, McDougal DB. Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man: Identification of certain reflexes in the EMG and the conduction velocity of peripheral nerve fibers. *Bull John Hopkins Hosp* 1950; 86:265-90
143. Dawson GD, Merton PA. "Recurrent" discharges from motoneurons. 20th Inter- national Congress on Physiology. Brussels: Abstracts of communications 1956:221-2
144. Thorne J. Central responses to electrical activation of the peripheral nerves supplying the intrinsic hand muscles. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28:482-95
145. Mcleod JG, Wray SH. An experimental study of the F wave in the baboon. *J Neurol Neurosurg Psychoatry* 1966;29:196-200
146. McComas AJ, Sica REP, L'pton ARM. Excitability of human motoneuron during effort. *J physiol (Lond)* 1970;210:145-69

- 
147. Trontelj JV. A study of the F response by single fibre EMG. In: Desmedt JE, ed. *New Developments in EMG and Clinical Neurophysiology*. Basel: Karger, 1973;3:318-22
148. Liberson WT, Chen I-CY, Fork SK, Putel KK, Yu G-H. H reflexes and F waves in hemiplegics. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1977; 17:247-64
149. Eisen A, Odusote K. Amplitude of the F wave: a potential means of documenting spasticity. *Neurology* 1979;29:1306-9
150. Fisher MA, Shahani BT, Young RR. Assessing segmental excitability after acute rostral lesion.: The F response. *Neurology* 1978;28:1265-71.
151. Gassel MM, Weisendanger M. Recurrent and reflex discharges in the plantar muscles of the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1965;65:138-42
152. Hagbarch K-E. Post-tetanic potentiation of myotatic reflexes in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:1-10
153. Upton ARM, McComas AJ. Potentiation of late responses evoked in muscles during effort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:699-71
154. Schiller HH, Stalberg E. F responses studied with single fibre EMG in normal subjects and spastic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:45-53
155. Eccles JC. The central action of antidromic impulses in motor nerve fibres. *Pflugers Arch* 1955;260:385-415

- 
156. Ackil A.A.; Schahani BT; Young RR; Rubin NE: Late response and sural condition studies: usefulness in patients with chronic renal failure. *Arch Neurol* 1981; 38,482-485
157. Nielsen VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure: *Acta Med Scand* 1973;194;455-462
158. Asbury AK, Victor M, Adams RD: Uraemic polyneuropathy: *Arch Neurol* 1963;8:413-428
159. Forno L., Alston W. Uraemic polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1967;43:640-654
160. Dyck PJ, Johnson WJ, Lambeth EH: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uraemic polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1971;46:400-431
161. Preswick G, Jeremy D: Subclinical polyneuropathy in renal insufficiency. *Lancet* 1964;11:731-732
162. Appenzeller O., Kornfeld M. Neuropathy in chronic renal disease: A microscopic ultrastructural, and biochemical study of sural nerve biopsies: *Arch Neurol* 1971;24:449-461
163. McGonigle R.J.S., Bewick M., Weston J.: Progressive, predominantly motor, uraemic neuropathy: *Acta Neurol Scand.* 1985;71:371-384
164. Tyler H.R.: Neurologic Disorders in renal failure: *Am J Med* 1968;44:734-747
165. Rossini PM, Stefano EDi, Febbo A, Paolo BDi; Bascian; M.: Brain-stem auditory evoked responses (BAERs) in patients with

---

chronic renal failure: *Electroencephal Clin Neurophysiol*  
1984;57:507-514

166. Arezzo JC, Schaumburg HH, Vaughn Jr: Hind limb somatosensory evoked potentials in the monkey: The effects of distal axonopathy *Ann. Neurol* 1982;12:24-32
167. Spencer PS, Schaumburg HH: Central peripheral distal axonopathy: The pathology of dying-back polyneuropathies. *Prog Neuropathol* 1977;3:255-295
168. Mohammad A., Shaul G.M.: Role of parathyroid hormone in the decreased motor nerve conduction velocity of chronic renal failure. *P.S.E.B.M.* 1990;195:202-207
169. Avram MM, Lancu M, Morrow P.: Uremic syndrome in man: New evidence for parathor- mone as a multisystem neurotoxin. *Clin Nephrol* 1979;11:59-62
170. Schaefer k, Dffermann G, VonHerrath D. Failure to show a correlation between serum parathyroid hormone, nerve conduction velocity and serum lipids in hemo- dialysis patients. *Clin Nephrol* 1980;14:81-82
171. Nielsen V.K.: The peripheral nerve function in chronic renal failure: *Acta Med. Scand* 1973;194:455-462
172. Saini J.S., Jain I.S., Dhar S., Mohan K.: Uremic optic neuropathy: *J. Clin Neuro-ophthalmol* 1989;9(2):131-133
173. Asbury AK, Victor M, Adams RD. Uremic polyneuropathy. *Arch Neurol* 1963;8:413-28

- 
174. Fornol, Aslton W. Uremic polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1967;43:640-54
175. Eyre J.A., Miller S., Ramesh V: Constancy of central conduction delays during development in man: investigation of motor and somatosensory pathways. *J Physiol* 1991;434:441-452
176. Chu Nai-Shin: Motor evoked potentials with magnetic stimulation: correlations with height: *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1989;74:481-485
177. Claus D.: Central motor conduction: method and normal results: muscle. *Nerve* 1990; 13:1125-1132
178. Booth K.R., Streletz L.J., Raab V.E., Kerrigan J.J.: Motor evoked potential and central motor conduction: studies of transcranial magnetic stimulation with recording from the leg. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1991;81:57-62
179. Soudmand R., Ward LC., Swift,: Effect of height on nerve conduction velocity: *Neurology* 1982;32(Ny):407-410
180. Nielson V.K. : The peripheral nerve function in chronic renal failure *Acta Med Scand* 1973;194: 455-462
181. Dvora'k J., Herdmann J., Stanislav voha'nka: motor Evoked potential, by means of magnetic stimulation in disorders of the spine *Meth. Clin Neurophysiol* 1992; 3: 45-64
182. Eisen A.A. Shtybel W.: AAEM minimenography #35: clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 1990;13: 995-1011

- 
- 183 Ingram. D.A., Thompson A.J. and Swash M. Central motor conduction in multiple sclerosis: evaluation of abnormalities revealed by transcutaneous magnetic stimulation of the brain. *J. Neurol Neurosurg. Psychiat* 1988,51: 487-494
- 184 Booth K.R., Streletz L.J., Reab V.E., Kerrigan J.J., Alaime M.A., Motor evoked potentials and central motor conduction: Studies of transcranial magnetic stimulation with recording from the leg *EEG Clin Neurophysiol* 1991; 81: 57-62
- 185 Claus D, Mills K.R. and murray N.M.F. The influence of vibration on the excitability of alpha motor neurons. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1988, 69: 431-436
- 186 Henneman E. Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science*, 1957, 126: 1345-1346
- 187 Henneman. E. and Olson ID. : Relations between structure and function in the design of skeletal muscles. *J. Neurophysiol*, 1965; 28: 581-598