

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19>

Надежность оценки внутрикоркового торможения с применением методики «отслеживания порога»

И.С. Бакулин, А.Х. Забирова, А.Г. Пойдашева, Д.О. Синицын, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Илья Сергеевич Бакулин bakulinilya@gmail.com

Введение. Транскраниальная магнитная стимуляция парными стимулами позволяет оценивать внутрикорковое торможение. Применение данной методики ограничено высокой вариабельностью амплитуды вызванных моторных ответов (ВМО). Большой интерес представляет методика «отслеживания порога» (threshold tracking), при которой определяется не изменение амплитуды, а требуемое изменение интенсивности тестового стимула для получения ВМО заданной амплитуды.

Цель исследования – оценка абсолютной и относительной надежности определения короткоинтервального внутрикоркового торможения (short-interval intracortical inhibition, SICI) с применением методики «отслеживания порога» на выборке здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Каждому включенному в исследование здоровому добровольцу ($n = 12$) в 2 последовательных дня проводилась диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция парными стимулами, включающая определение пассивного моторного порога, регистрацию 30 ВМО при надпороговой стимуляции и определение SICI с применением «отслеживания порога». В 1-й день обследование по данному плану проводилось дважды (T1, T2), во 2-й день – однократно (T3). Для оценки абсолютной надежности (reliability) определяли стандартную ошибку измерения (standard error of the measurement, SEM) и SEM%, для оценки относительной надежности – коэффициент внутриклассовой корреляции.

Результаты. Выявлена хорошая или отличная относительная надежность усредненного значения SICI для интервалов 1,0–3,0 и 1,0–7,0 мс при оценке в один день и в разные дни. Относительная надежность оценки SICI для отдельных межстимульных интервалов варьировала в широких пределах. Показатель SEM% был >10 % как для усредненного значения SICI, так и для SICI при всех межстимульных интервалах. Определение моторного порога характеризовалось отличной надежностью при оценке в один день и в разные дни, а также низкими значениями SEM (5,6 % для T1–T2 и 4,39 % для T1–T3). Для средней амплитуды ВМО выявлены высокие показатели SEM и SEM%, средняя относительная надежность при оценке в один день и плохая – при оценке в разные дни.

Выводы. В дальнейших исследованиях может быть рекомендовано использование усредненного значения SICI, для которого характерны наиболее высокие показатели надежности.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, стимуляция парными стимулами, внутрикорковое торможение, «отслеживание порога», надежность

Для цитирования: Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г. и др. Надежность оценки внутрикоркового торможения с применением методики «отслеживания порога». Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):10–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19>

Reliability of intracortical inhibition measured using threshold tracking technique

I.S. Bakulin, A.Kh. Zabirowa, A.G. Poydasheva, D.O. Sinitsyn, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Ilya Sergeevich Bakulin bakulinilya@gmail.com

Background. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation allows assessing intracortical inhibition. However, a high variability of motor evoked potential (MEP) amplitude is a limitation of its use. Therefore, a new threshold tracking technique became of particular interest, which is based on the measurement not of the amplitude, but of the change of test stimulus intensity required to induce a MEP of a given amplitude.

Aim. The assessment of absolute and relative reliability of short-interval intracortical inhibition (SICI) using threshold tracking technique in healthy volunteers.

Materials and methods. All healthy volunteers included into the study ($n = 12$) underwent diagnostic paired-pulse transcranial magnetic stimulation in two consecutive days. The procedure included registration of passive motor threshold; the registration of 30 MEPs with supra-threshold intensity and determination of SICI using threshold tracking technique. At the first day the procedure was performed twice (T1, T2), at the second day – once (T3). Standard error of the measurement (SEM) and SEM% were calculated to assess absolute reliability, and intra-class correlation coefficient – for the assessment of relative reliability.

Results. A good or excellent relative reliability were observed for SICI averaged at intervals 1.0–3.0 ms and 1.0–7.0 ms when assessed within a day or at different days. Relative reliability of SICI at separate interstimulus intervals varied in a wide range. SEM% was more than 10 % both for averaged SICI and SICI at all interstimulus intervals. Motor threshold had excellent reliability both assessed within a day and at different days, and low SEM values (5.6 % for T1–T2 and 4.39 % for T1–T3). High SEM and SEM% were observed for average MEP amplitude, it also had a moderate relative reliability when assessed within a day and a poor one – at different days.

Conclusion. Calculation of averaged SICI can be recommended in further studies because of its high reliability values.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, paired-pulse stimulation, intracortical inhibition, threshold tracking, reliability

For citation: Bakulin I.S., Zabirowa A.Kh., Poydasheva A.G. et al. Reliability of intracortical inhibition measured using threshold tracking technique. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):10–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19>

Введение

Различные методики транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) предоставляют уникальные возможности изучения физиологии моторной коры в норме и при развитии различных заболеваний [1, 2]. Одной из востребованных методик является стимуляция парными стимулами для оценки внутрикоркового торможения и возбуждения [3]. В наиболее распространенном протоколе, впервые предложенном Т. Kujirai и соавт. в 1993 г. [4], при предъявлении подпорогового кондиционирующего стимула (S1) за 1–6 мс до надпорогового тестового стимула (S2) наблюдается снижение амплитуды вызванного моторного ответа (ВМО) по сравнению со стимуляцией только тестовым стимулом. Это явление называется короткоинтервальным внутрикорковым торможением (short-interval intracortical inhibition, SICI). При увеличении межстимульного интервала (interstimulus interval, ISI) до 8–20 мс, напротив, наблюдается увеличение амплитуды ВМО при парной стимуляции по сравнению с одиночной стимуляцией надпороговым стимулом (внутрикорковое облегчение, intracortical facilitation) [1–3].

Убедительно показано, что феномен SICI имеет внутрикорковое происхождение и связан с тормозной нейротрансмиссией через рецепторы гамма-аминомасляной кислоты [2, 3]. Наиболее весомые доказательства были получены в фармако-ТМС-исследованиях, выявивших усиление SICI на фоне введения бензодиазепинов [5]. Считается, что подпороговый стимул активирует тормозные интернейроны неокортекса, при этом при последующем предъявлении через короткий интервал тестового стимула наблюдается уменьшение количества и амплитуды поздних нисходящих волн возбуждения и, как следствие, уменьшение амплитуды ВМО [3].

Транскраниальная магнитная стимуляция парными стимулами с регистрацией феномена SICI нашла широкое применение в исследовательской практике для оценки внутрикоркового торможения, баланса торможения и возбуждения, а также разработки биомаркеров гипервозбудимости моторной коры. У здоровых лиц оценка SICI используется для изучения моторного контроля и нейрофизиологических механизмов двигательного обучения [6, 7]. Достаточно широко проводятся исследования по оценке SICI при различных заболеваниях нервной системы. При боковом амиотрофическом склерозе (БАС) вследствие дегенерации тормозных интернейронов неокортекса в рамках гипервозбудимости моторной коры регистрируется снижение SICI, которое является одним из наиболее перспективных биомаркеров поражения верхнего мотонейрона [8–10]. Оценка SICI, наряду с афферентным торможением, изучается для дифференциальной диагностики деменций [11]. Оценка SICI представляет большой интерес с точки зрения изучения патофизиологии и разработки новых биомаркеров и при целом ряде других заболеваний [12].

Активное внедрение оценки SICI в клиническую практику ограничено высокой вариабельностью амплитуды ВМО [13, 14]. Для преодоления данного ограничения предложен альтернативный подход к оценке SICI – так называемая методика «отслеживания порога» (threshold tracking) [15]. При использовании этого подхода определяется требуемое изменение интенсивности тестового стимула для получения ВМО амплитудой >200 мкВ при разных ISI. В литературе данный подход также обозначается как T-SICI (T – threshold) в отличие от стандартного подхода (A-SICI), основанного на анализе изменений амплитуды ВМО

при разных ISI [16, 17]. В серии работ, проведенных группой авторов из Сиднея под руководством S. Vucic, показано, что оценка SICI с применением методики «отслеживания порога» является наиболее информативным маркером поражения моторной коры при БАС, который может применяться для дифференциальной диагностики и ускорения установления диагноза [9, 18].

Внедрение любого метода в исследовательскую и клиническую практику требует обязательного изучения его надежности (reliability), под которой понимают способность давать точные последовательные измерения в стабильных условиях. Для этого, в частности, анализируют показатели, полученные в сходных условиях в разное время (так называемая test-retest reliability). Выделяют абсолютную и относительную надежность. Абсолютная надежность определяет, насколько различаются повторные измерения в стабильных условиях. Одной из мер абсолютной надежности является стандартная ошибка измерения (standard error of the measurement, SEM) [19]. Относительная надежность показывает, насколько значения параметра для отдельных субъектов сохраняют положение друг относительно друга при повторных измерениях, и выражается коэффициентом внутриклассовой корреляции (intra-class correlation coefficient, ICC) [20].

До настоящего времени опубликованы лишь единичные работы с оценкой надежности определения SICI у здоровых лиц, в которых были получены противоречивые результаты. Показано, что T-SICI обладает более высоким показателем ICC, чем A-SICI [14], хотя эти данные не были подтверждены другими работами [16, 17]. В рамках оценки T-SICI получены данные о различии чувствительности в отношении выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС при последовательном и параллельном тестировании разных ISI [17]. Таким образом, до настоящего времени вопрос об оптимальном подходе к оценке SICI остается открытым.

Целью настоящего исследования стала оценка абсолютной и относительной надежности определения SICI с применением методики «отслеживания порога» на выборке здоровых добровольцев.

Материалы и методы

Характеристика добровольцев и дизайн исследования.

Включение в исследование осуществлялось после ознакомления добровольца с информационным листком участника исследования и подписания информированного согласия. Все участники заполняли опросник для выявления противопоказаний к проведению ТМС. Во всех случаях осуществлялся сбор анамнеза и демографических данных. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 2-8/23 от 15.02.2023).

Критерии включения:

- 1) наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- 2) возраст от 18 до 45 лет.

Критерии исключения:

- 1) отказ от участия;
- 2) противопоказания к проведению ТМС (наличие металлических устройств в голове, кохлеарных имплантов, эпилептические приступы в анамнезе и др.);
- 3) прием лекарственных препаратов, влияющих на возбудимость коры;
- 4) наличие соматических заболеваний в период обследования или декомпенсации;
- 5) наличие неврологических или психических заболеваний;
- 6) наличие хронических соматических заболеваний.

В рамках исследования каждому включенному добровольцу в 2 последовательных дня в одно и то же время суток проводилась диагностическая ТМС, состоящая из следующих основных этапов: 1) определение пассивного моторного порога (МП) ВМО; 2) регистрация 30 ВМО при надпороговой стимуляции; 3) определение SICI с применением методики «отслеживание порога». В 1-й день обследование по данному плану проводилось дважды (T1, T2) без перерыва, во 2-й день — однократно (T3). Длительность исследования составляла 50–60 мин в 1-й день и 20–30 мин во 2-й день.

Диагностическая ТМС с оценкой SICI с применением «отслеживания порога». Диагностическая ТМС проводилась на магнитном стимуляторе «Нейро-МС» для парной стимуляции (ООО «Нейрософт», Россия) с применением восьмеркообразной катушки и монофазной формой стимулов. Регистрация ВМО выполнялась с первой тыльной межкостной мышцы кисти (first dorsal interosseus, FDI) справа с помощью накожных электродов. Во время исследования испытуемые удобно располагались в нейрофизиологическом кресле, руки держали в расслабленном состоянии. На протяжении всего исследования проводился визуальный контроль регистрируемой накожной электромиографии.

Пассивный МП определялся в «горячей точке» для мышцы-мишени по общепринятому алгоритму Rossini–Rothwell [2]. Для поиска «горячей точки» проводилась предварительная стимуляция (не менее 20 стимулов) области потенциальной локализации коркового представительства мышцы-мишени с интенсивностью, необходимой для регистрации ВМО с амплитудой 500–1000 мкВ. Локализацию «горячей точки» у каждого добровольца отмечали маркером на индивидуальной шапочке. За МП принимали минимальную интенсивность стимуляции, при которой ВМО амплитудой >50 мкВ с мышцы-мишени регистрировались более чем в половине случаев (>5 из 10 стимулов; далее данный показатель обозначен как МП50). Длительность поиска

МП составляла 5–10 мин. Для оценки возбудимости моторной коры предъявляли 30 последовательных стимулов с интенсивностью 120 % от индивидуального МП50. Первый ВМО во всех случаях исключали из анализа вследствие возможной стартл-реакции. Интервал между стимулами был случайным и составлял не менее 2 с.

Для оценки SICI с применением методики «отслеживания порога» использовался алгоритм, встроенный в программное обеспечение «Нейро-МВП.NET» (ООО «Нейрософт», Россия). Использовался параллельный оптимизированный алгоритм с интенсивностью кондиционирующего стимула 70 % от МП для получения ВМО с амплитудой около 200 мкВ (далее обозначен как МП200). В случайном порядке наносились парные стимулы со следующими значениями ISI: 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0; 7,0; 10,0; 15,0; 20,0 и 30,0 мс. При каждом ISI алгоритм находил порог, т.е. минимальную интенсивность стимуляции, необходимую для получения ВМО с амплитудой >200 мкВ. Торможение для каждого ISI определялось по следующей формуле: (МП200 при парной стимуляции – МП200 при одиночной стимуляции)/МП200 при одиночной стимуляции × 100 %. На основании данных литературы [13] также рассчитывали среднее торможение для сделанных измерений в диапазонах ISI от 1,0 до 3,0 мс и от 1,0 до 7,0 мс.

Анализ данных. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Matlab R2022a (MathWorks, США). Для описательной статистики рассчитывались медиана, верхний и нижний квартили (Me [UQ; LQ]).

Анализ надежности параметров проведен по алгоритму из работы [19]. Для оценки абсолютной надежности определялась стандартная ошибка измерения по формуле: $SEM = \sqrt{MSE}$, где MSE – средний квадрат ошибки (mean squared error) из дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных измерений. SEM также выражалась в процентах (SEM%) от среднего абсолютных значений параметра из всех сессий для всех испытуемых. Для оценки относительной надежности использовался ICC типа 2,1, соответствующего двухфакторной модели со случайными эффектами [20]. Относительная надежность считалась отличной при $ICC \geq 0,81$, хорошей при ICC от 0,6 до 0,8, средней при ICC от 0,41 до 0,6, удовлетворительной при ICC от 0,21 до 0,4 и плохой при $ICC < 0,2$ [13]. Показатели надежности для SICI (измерения при ISI от 1,0 до 7,0 мс), а также для средней амплитуды ВМО и для МП50 определялись отдельно по измерениям в один день (T1–T2) и между днями (T1–T3). Для сравнения вариабельности измерений в один день и между днями рассчитывался парный критерий Уилкоксона.

Результаты

В исследование было включено 12 здоровых добровольцев (7 мужчин, 5 женщин), средний возраст – 27,5 [27,0; 31,5] года, все правши. Все добровольцы полностью завершили исследование. Нежелательных явлений и случаев отказа от продолжения участия в исследовании зарегистрировано не было.

Показатели МП50, амплитуд ВМО и SICI приведены в табл. 1. Следует отметить, что колебания МП50 между сессиями у большинства добровольцев (10/12)

Таблица 1. Медианы значений МП50, ВМО и SICI

Table 1. Medians of MT50, MEP and SICI values

Показатель Measure		T1	T2	T3
МП50, %* MT50, %*		35 [32,5; 38,0]	36 [31,8; 38,0]	35,5 [29,5; 39,3]
ВМО, мкВ MEP, μV		904,5 [501,3; 1312,5]	580,5 [318; 758]	557 [347,8; 636,5]
SICI, %	1 мс 1 ms	21,2 [14,7; 27,0]	11,5 [3,1; 25,6]	12,4 [7,5; 28,0]
	1,5 мс 1,5 ms	10,2 [5,1; 14,2]	1,4 [–3,5; 6,5]	9,1 [–2,2; 14,4]
	2 мс 2 ms	15,4 [3,3; 26,8]	7,05 [–4,0; 14,7]	11,8 [3,4; 23,7]
	2,5 мс 2,5 ms	21,55 [14,1; 34,5]	18,7 [7,5; 26,0]	16,7 [11,1; 21,8]
	3 мс 3 ms	8,75 [–2,1; 19,3]	3,1 [–1,8; 12,7]	14 [4,8; 15,5]

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Measure		T1	T2	T3
SICI, %	3,5 мс 3,5 ms	7,25 [–4,3; 18,1]	3,9 [–1,7; 8,2]	5,55 [0,2; 12,1]
	4 мс 4 ms	1,85 [–2,2; 4,1]	2,0 [–3,7; 9,5]	7,1 [–2,1; 9,7]
	5 мс 5 ms	–1,73 [–8,6; 7,8]	1,7 [–1,9; 4,1]	1,75 [–1,3; 6,1]
	7 мс 7 ms	0,4 [–7,3; 7]	–2,3 [–9,0; 0,2]	–4,5 [–8,5; 3,78]
	1–3 мс 1–3 ms	18,6 [10,3; 17,8]	12,3 [7,9; 11,9]	16,3 [10,1; 16,2]
	1–7 мс 1–7 ms	14,5 [11,1; 13,7]	11,96 [6,8; 10,5]	12,6 [9,8; 12,5]

*Процент от максимальной мощности стимулятора.

Примечание. ВМО – вызванный моторный ответ, МП50 – моторный порог для ВМО амплитудой не ниже 50 мкВ, SICI – короткоинтервальное внутрикорковое торможение.

*Percentage of maximal stimulator output.

Note. MEP – motor evoked response, MT50 – motor threshold for MEP with an amplitude 50 μ V and more, SICI – short-interval intracortical inhibition.

были незначительными и составляли 1–2 %; значительное изменение МП50 в день на 9 % зарегистрировано в 1 случае. Феномен SICI при усреднении значений в диапазоне ISI 1–7 мс зарегистрирован у 10 (83 %) из 12 добровольцев. Значения медианы SICI для всей выборки в зависимости от ISI показаны на рис. 1. Пример индивидуальных кривых торможения приведен на рис. 2. Для дальнейшего анализа использованы толь-

ко данные, полученные при ISI 1,0–7,0 мс и характеризующие феномен SICI.

Показатели абсолютной надежности (SEM%) для SICI варьировали для разных ISI от 1 до 7 мс в диапазоне от 29,1 до 141,4 % при измерениях в один день (T1–T2) и от 41,5 до 93,3 % для показателей, полученных в разные дни (табл. 2). Усредненные показатели SICI (1–3 и 1–7 мс) характеризовались меньшей абсолютной вариабельностью по сравнению с отдельными показателями для каждого ISI. Минимальное значение SEM% при измерениях в один день получено для ISI 2,5 мс, в разные дни – для ISI 1 мс. SEM% для ВМО составила 49,7 % в один день и 54,9 % в разные дни, соответствующие показатели для МП50 составили 5,7 и 4,4 %.

Коэффициент внутриклассовой корреляции для разных ISI от 1 до 7 мс варьировал в диапазоне от –0,15 до 0,84 для измерений в один день и от 0,17 до 0,76 для измерений в разные дни (см. табл. 2). При этом максимальные значения показаны для ISI 2,5 мс для измерений в один день и для ISI 4 мс для измерений в разные дни. Как и в случае с абсолютной надежностью, более высокие значения ICC показаны для усредненных в интервалах 1–3 и 1–7 мс показателей. В отношении амплитуд ВМО относительная надежность оказалась низкой и составила 0,55 для измерений в один день и 0,19 для измерений в разные дни. МП50, напротив, характеризовался отличной относительной надежностью (0,89 и 0,95 соответственно).

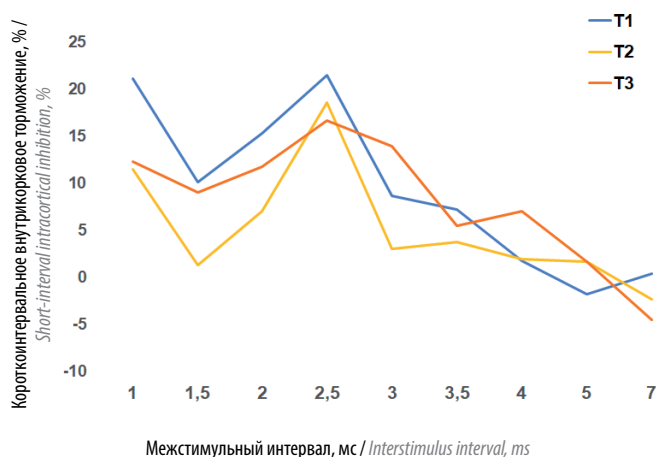


Рис. 1. Медианы показателя короткоинтервального внутрикоркового торможения в зависимости от межстимульного интервала

Fig. 1. Medians of short-interval intracortical inhibition value in relation to interstimulus interval

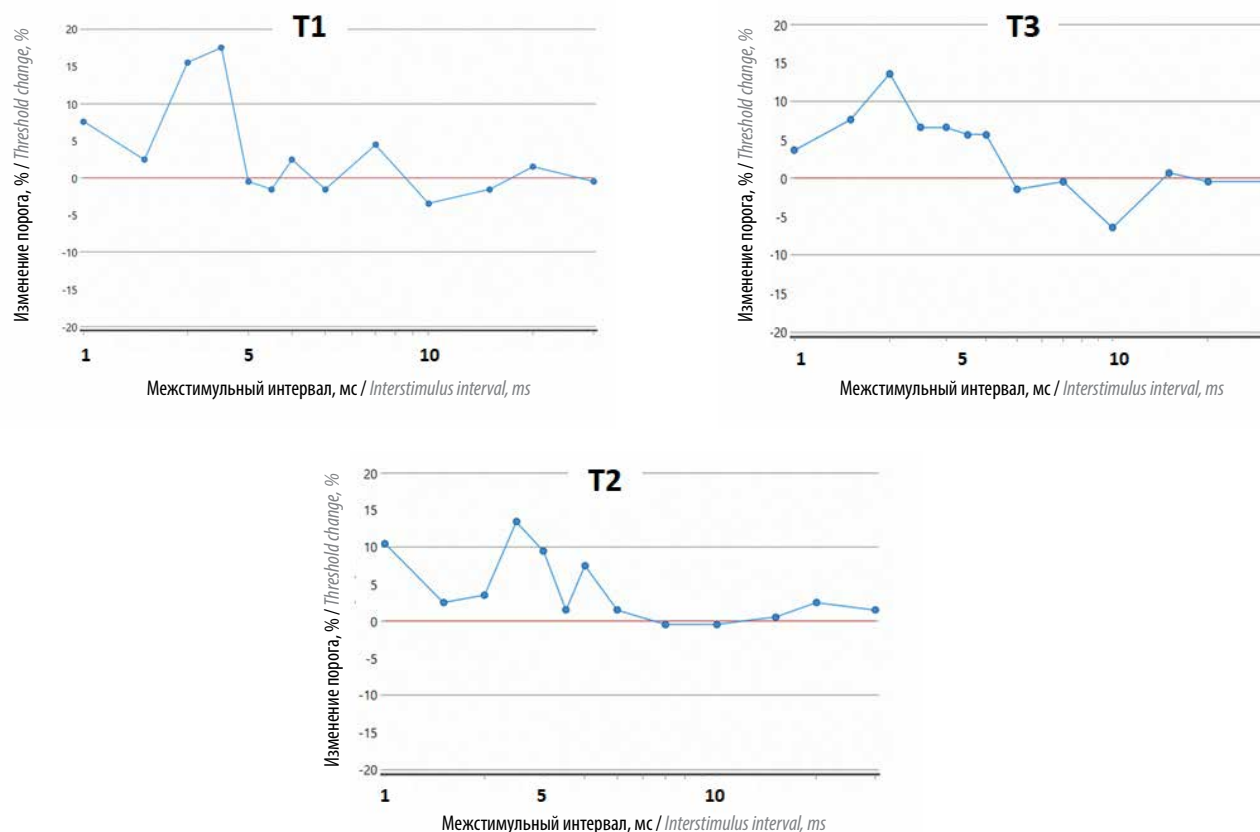


Рис. 2. Примеры индивидуальных кривых торможения и облегчения

Fig. 2. Examples of individual inhibition and facilitation curves

Таблица 2. Абсолютная (SEM, SEM%) и относительная (ICC) надежность измерений в один день и в разные дни

Table 2. Absolute (SEM, SEM%) and relative (ICC) reliability of measurements within a day and at different days

Переменная Variable		SEM		SEM%		ICC	
		T1–T2	T2–T3	T1–T2	T2–T3	T1–T2	T2–T3
МП50 MT50		1,99	1,56	5,65	4,39	0,89	0,95
ВМО MEP		501,34	480,38	49,73	54,89	0,55	0,19
SICI	1 мс 1 ms	8,84	8,36	45,96	41,51	0,63	0,71
	1,5 мс 1,5 ms	9,26	10,60	88,04	91,13	0,32	0,17
	2 мс 2 ms	11,89	10,60	75,30	70,22	0,48	0,40
	2,5 мс 2,5 ms	6,23	10,52	29,09	53,34	0,84	0,34
	3 мс 3 ms	8,30	9,41	61,39	67,63	0,76	0,63

Окончание табл. 2

End of table 2

Переменная Variable		SEM		SEM%		ICC	
		T1–T2	T2–T3	T1–T2	T2–T3	T1–T2	T2–T3
SICI	3,5 мс 3,5 ms	8,17	9,76	75,74	84,56	0,56	0,39
	4 мс 4 ms	7,42	4,98	97,63	56,93	0,45	0,76
	5 мс 5 ms	11,00	6,01	141,36	76,05	–0,15	0,66
	7 мс 7 ms	9,60	5,93	132,55	75,72	–0,04	0,56
	1–3 мс 1–3 ms	4,65	3,89	33,57	28,39	0,74	0,80
	1–7 мс 1–7 ms	3,91	2,60	40,76	27,97	0,76	0,87

Примечание. ВМО — вызванный моторный ответ, МП50 — моторный порог для ВМО амплитудой не ниже 50 мкВ, ICC — коэффициент внутриклассовой корреляции, SEM — стандартная ошибка измерения, SEM% — стандартная ошибка измерения в процентах от среднего абсолютных значений параметра из всех сессий для всех испытуемых, SICI — короткоинтервальное внутрикорковое торможение.

Note. MEP — motor evoked response, MT50 — motor threshold for MEP with an amplitude 50 μ V and more, ICC — intra-class correlation coefficient, SEM — standard error of measurement, SEM% — standard error of measurement in percent of mean of absolute values for all sessions in all participants, SICI — short-interval intracortical inhibition.

При сравнении вариабельности показателей при измерении в один день и в разные дни с помощью критерия Уилкоксона показаны статистически значимые различия для усредненного показателя торможения для 1–7 мс ($p = 0,027$;

надежность меньше при оценке показателей в один день, чем при оценке в разные дни), в то время как для усредненного по 1–3 мс показателя, а также ВМО и МП50 статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение показателей надежности при оценке в один день и в разные дни

Table 3. Comparison of reliability assessed within a day and between different days

Переменная Variable	Медиана разности модулей изменений показателей в T1–T2 и T1–T3 Median difference of measurement change modules at T1–T2 and T1–T3	p, критерий Уилкоксона p, Wilcoxon signed rank test
МП50 MT50	0	0,74
ВМО MEP	25,29	0,91
SICI 1–3 мс SICI 1–3 ms	1,43	0,97
SICI 1–7 мс SICI 1–7 ms	–2,04	0,03

Примечание. ВМО — вызванный моторный ответ; МП50 — моторный порог для ВМО амплитудой не ниже 50 мкВ; SICI — short-interval intracortical inhibition.

Note. MEP — motor evoked response; MT50 — motor threshold for MEP with an amplitude 50 μ V and more; SICI — short-interval intracortical inhibition.

Обсуждение

В рамках настоящей работы проведено изучение относительной и абсолютной надежности оценки SICI с применением методики «отслеживания порога». Мы оценивали надежность оценки показателей при повторном измерении в один день и в разные дни. При оценке абсолютной надежности для всех ISI показатель SEM% был $>10\%$. В то же время была показана хорошая или отличная относительная надежность усредненного SICI для интервалов 1,0–3,0 и 1,0–7,0 мс. Относительная надежность оценки SICI для конкретных ISI варьировала в широких пределах (см. табл. 2), хотя для ряда интервалов (1,0 и 3,0 мс) она также была хорошей при оценке как один день, так и в разные дни. В целом полученные нами данные показывают, что в дальнейшем при оценке SICI целесообразно использовать усредненные значения. Это согласуется с результатами, полученными J.M. Matamala и соавт. [13].

В ранее проведенных исследованиях с оценкой SICI стандартным методом (A-SICI) была показана умеренная или хорошая относительная надежность данного показателя [14, 21]. По данным работы G. Samusyte и соавт. [14], ICC для A-SICI при ISI 2,5 мс составляет 0,17–0,42 при оценке в один день (в зависимости от интенсивности кондиционирующего стимула) и 0,37–0,51 при оценке в разные дни. Применение методики «отслеживания порога» (T-SICI) в данной работе позволило увеличить ICC до 0,81–0,92 и 0,61–0,88 соответственно. Следует отдельно отметить, что с учетом выраженной гетерогенности проведенных исследований в контексте методологии проведения ТМС прямое сравнение их результатов представляется не совсем корректным.

В рамках настоящего исследования мы использовали оптимизированный параллельный алгоритм «отслеживания порога», при котором оценка торможения проводится в случайном порядке для разных ISI (в диапазоне 1–30 мс). Мы использовали данный алгоритм, учитывая результаты работы Н. Tankisi и соавт. (2021), в которой была выявлена более высокая чувствительность при параллельном «отслеживании порога» по сравнению с последовательным в отношении выявления нарушения торможения при БАС без признаков поражения верхнего мотонейрона [17]. Тем не менее необходимо отметить, что для уточнения надежности, чувствительности и специфичности различных алгоритмов оценки SICI с применением «отслеживания порога» необходимо проведение дальнейших исследований.

Интерпретацию показателей абсолютной надежности оценки SICI (SEM и SEM%) необходимо проводить с учетом понимания степени количественного изменения изучаемых показателей при конкретных заболеваниях. Например, при БАС показано отсутствие торможения для большинства ISI [9], в связи с чем

высокие показатели SEM и SEM% могут не иметь принципиального значения для дифференциации нормы и патологии.

Нами была выявлена отличная надежность определения МП50 при повторной оценке в один день и в разные дни, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [13, 21–23]. По нашим данным, МП50 характеризуется минимальными показателями SEM и SEM% и максимальным показателем ICC среди всех изучаемых показателей. Средняя амплитуда ВМО, напротив, характеризуется очень высокими показателями SEM и SEM%, средней относительной надежностью при оценке внутри дня и плохой – при оценке в разные дни. Это согласуется с данными о высокой вариабельности и низкой надежности амплитуды ВМО [13, 21–23].

Одной из интересных находок настоящего исследования является выявленная нами меньшая абсолютная надежность усредненного SICI для интервала 1,0–7,0 мс при оценке в один день по сравнению с оценкой в разные дни. Для большинства ISI показатель как относительной, так и абсолютной надежности между днями был также больше, чем внутри дня. В исследовании, проведенном J.M. Matamala и соавт. [13], также было показано, что надежность оценки SICI выше для оценки в разные дни по сравнению с оценкой в один день. Авторы предположили, что данный феномен может быть связан с циркадными колебаниями опосредованного гамма-аминомасляной кислотой внутрикоркового торможения (повторное измерение проводилось через 3 ч после первого) [13]. В настоящем исследовании повторная оценка в тот же день проводилась непосредственно после первой, что позволяет исключить роль циркадных колебаний торможения. С нашей точки зрения, более низкая надежность оценки SICI внутри дня по сравнению с оценкой между днями может быть связана с утомлением испытуемых при повторном проведении исследования в связи с заметным увеличением его общей продолжительности.

Основным ограничением данного исследования является небольшой размер выборки здоровых добровольцев. Кроме того, мы не контролировали ряд факторов, которые могут потенциально влиять на показатели возбудимости коры и внутрикорковое торможение при оценке в разные дни (прием кофеиносодержащих напитков, продолжительность сна, курение и т.д.). Еще одним потенциальным источником снижения надежности определяемых показателей могут быть колебания позиционирования койла (как внутри одной сессии, так и между сессиями). В рамках настоящего исследования положение катушки определялось с помощью маркеров на специально надетой на голову испытуемого шапочке, однако в будущих работах целесообразно изучение надежности при проведении ТМС с использованием нейронавигации, а также роботизированных систем позиционирования и удержания катушки.

Выводы

Таким образом, в рамках настоящей работы показано, что оценка SICI с помощью методики «отслеживания порога» характеризуется средней или хорошей относительной надежностью (по данным ICC) при определении как в один день, так и в разные дни для большинства ISI. Наиболее высокие показате

тели относительной надежности можно получить при усреднении значений SICI. В будущих исследованиях целесообразно дальнейшее изучение чувствительности и специфичности оценки SICI с применением методики «отслеживания порога» для разработки новых биомаркеров различных заболеваний (БАС, деменции и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Valero-Cabr  A., Amengual J.L., Stengel C. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:381–404. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006
2. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001
3. Di Lazzaro V., Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 2013;7:18. DOI: 10.3389/fncir.2013.00018
4. Kujirai T., Caramia M.D., Rothwell J.C. et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501–19. DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019912
5. Ziemann U. Pharmacotranscranial magnetic stimulation studies of motor excitability. *Handb Clin Neuro*. 2013; 116:387–97. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00032-2
6. Liao W.W., Whitall J., Barton J.E. et al. Neural motor control differs between bimanual common-goal vs. bimanual dual-goal tasks. *Exp Brain Res* 2018;236(6):1789–800. DOI: 10.1007/s00221-018-5261-z
7. Coxon J.P., Peat N.M., Byblow W.D. Primary motor cortex disinhibition during motor skill learning. *J Neurophysiol* 2014;112(1):156–64. DOI: 10.1152/jn.00893.2013
8. Ziemann U., Winter M., Reimers C.D. et al. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;49(5):1292–8. DOI: 10.1212/wnl.49.5.1292
9. Vucic S., Pavey N., Haidar M. et al. Cortical hyperexcitability: Diagnostic and pathogenic biomarker of ALS. *Neurosci Lett* 2021;759:136039. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136039
10. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю. и др. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(2):45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7
Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu. et al. Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018;12(2):45–54. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7
11. Benussi A., Grassi M., Palluzzi F. et al. Classification accuracy of transcranial magnetic stimulation for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Ann Neurol* 2020;87(3):394–404. DOI: 10.1002/ana.25677
12. Silvennoinen K., Balestrini S., Rothwell J.C., Sisodiya S.M. Transcranial magnetic stimulation as a tool to understand genetic conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2020;61(9):1818–39. DOI: 10.1111/epi.16634
13. Matamala J.M., Howells J., Dharmadasa T. et al. Inter-session reliability of short-interval intracortical inhibition measured by threshold tracking TMS. *Neurosci Lett* 2018;674:18–23. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.02.065
14. Samusyte G., Bostock H., Rothwell J., Koltzenburg M. Short-interval intracortical inhibition: Comparison between conventional and threshold-tracking techniques. *Brain Stimul* 2018;11(4):806–17. DOI: 10.1016/j.brs.2018.03.002
15. Vucic S., Kiernan M.C. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain* 2006;129(Pt 9):2436–46. DOI: 10.1093/brain/awl172
16. Nielsen C.S., Samusyte G., Pugsdahl K. et al. Test-retest reliability of short-interval intracortical inhibition assessed by threshold-tracking and automated conventional techniques. *eNeuro* 2021;8(5): ENEURO.0103-21.2021. DOI: 10.1523/ENEURO.0103-21.2021
17. Tankisi H., Pia H., Strunge K. et al. Three different short-interval intracortical inhibition methods in early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(1–2):139–47. DOI: 10.1080/21678421.2022.2101926
18. Vucic S., van den Bos M., Menon P. et al. Utility of threshold tracking transcranial magnetic stimulation in ALS. *Clin Neurophysiol Pract* 2018;3:164–72. DOI: 10.1016/j.cnp.2018.10.002
19. Lexell J.E., Downham D.Y. How to assess the reliability of measurements in rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84(9):719–23. DOI: 10.1097/01.phm.0000176452.17771.20
20. Shrout P.E., Fleiss J.L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86(2):420–8. DOI: 10.1037//0033-2909.86.2.420
21. Schambra H.M., Ogden R.T., Martínez-Hernández I.E. et al. The reliability of repeated TMS measures in older adults and in patients with subacute and chronic stroke. *Front Cell Neurosci* 2015;9:335. DOI: 10.3389/fncel.2015.00335
22. Hermesen A.M., Haag A., Duddek C. et al. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *J Neurol Sci* 2016;362:209–16. DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.039
23. Tedesco Triccas L., Hughes A.M., Burridge J.H. et al. Measurement of motor-evoked potential resting threshold and amplitude of proximal and distal arm muscles in healthy adults. A reliability study. *J Rehabil Assist Technol Eng* 2018;5:2055668318765406. DOI: 10.1177/2055668318765406

Вклад авторов

И.С. Бакулин: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обзор литературы, написание и редактирование статьи;

А.Х. Забирова, А.Г. Пойдашева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;

Д.О. Синицын: анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;

Д.Ю. Лагода: сбор данных, редактирование статьи;

Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: разработка концепции исследования, общее руководство коллективом, редактирование статьи.

Authors' contributions

I.S. Bakulin: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, literature review, writing and editing the article;

A.H. Zabirowa, A.G. Poydasheva: development of the design of the study, collection, analysis and interpretation of data, editing the article;

D.O. Sinitsyn: analysis and interpretation of data, editing the article;

D.Yu. Lagoda: data collection, editing the article;

N.A. Suponeva, M.A. Piradov: development of the concept of the study, study supervision, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

А.Х. Забирова / A.Kh. Zabirowa: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Д.О. Синицын / D.O. Sinitsyn: <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 2-8/23 от 15.02.2023). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee of Research Center of Neurology (protocol No. 2-8/23 dated 15 February 2023). All participants signed written informed consent to participate in the study.