

Спектральные характеристики электроэнцефалограммы (ЭЭГ) – потенциальные биомаркеры эффективности терапии транскраниальной магнитной стимуляции при резистентных депрессиях

Т.С. Мельникова, Э.Э. Цукарзи, А.В. Ковалев, С.Н. Мосолов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал

«Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Цель. Цель исследования состояла в поиске возможных биомаркеров эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при резистентных депрессиях с помощью сравнительного анализа спектральных характеристик ЭЭГ у респондеров (Р) и нонреспондеров (НР) терапевтического курса ТМС.

Методика. В исследование включены 32 пациента с терапевтически резистентными депрессиями с тяжестью симптоматики по шкале Гамильтона (17 пунктов) не менее 20 баллов (в среднем $24,7 \pm 3,6$ балла). ТМС проводилась на магнитном стимуляторе «Нейро-МС» на проекцию левой дорзолатеральной префронтальной коры, 12 сеансов 15 Гц 100 %-ной пороговой интенсивностью. После окончания курса ТМС 20 пациентов (редукция общего балла по шкале Гамильтона 50 % и более) были распределены в группу респондеров (Р), остальные ($n = 12$) составили группу нонреспондеров (НР).

Результаты. Различия между ЭЭГ Р и НР выявились при сравнении коэффициентов асимметрии (КА) альфа-активности. Наиболее выраженные различия в структуре основного ритма у Р и НР при сравнительном анализе фоновых ЭЭГ при квантовании по 1 Гц выявлены в правой затылочной области. У Р тета-активность не только имела более низкую представленность во всех областях коры, но также не обнаруживала значительного нарушения межполушарного баланса как во фронтальных зонах коры, так и в височных областях. У НР более выражена редукция основного ритма при усилении медленноволновой активности дельта- и тета-спектров, а также высокочастотной активности бета-диапазона. Проведение дискриминантного анализа показало, что различия структуры ЭЭГ у Р и НР больше различаются не при анализе показателей отдельных ритмов ЭЭГ, а при их комбинациях, в частности соотношений альфа-ритма и тета-полосы, причем наибольший вес имеет отношение СМ-альфа к СМ-тета в отведениях Т3 и Т5. Чем больше это отношение, тем выше вероятность попадания пациента в группу респондеров и, соответственно, благоприятнее прогнозируемый эффект ТМС. Положительные значения ($Y > 0$) дискриминантных баллов являются маркером эффективности ТМС при резистентной депрессии.

Заключение. Полученная формула (функция классификации) позволяет по специально вычисляемому показателю фоновой ЭЭГ пациента прогнозировать эффект курса ТМС. Вместе с тем эти данные нуждаются в уточнении в дальнейших исследованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), биомаркеры, электроэнцефалография (ЭЭГ), терапевтически резистентные депрессии, спектральный анализ ЭЭГ.

КОНТАКТ: tsukarzi@gmail.com

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является первым после электросудорожной терапии (ЭСТ) методом стимуляции мозга, активно развивающимся в последние два десятилетия. До настоящего времени открытым остается вопрос о вероятных механизмах действия ТМС, прежде всего нейрофизиологических. Основной гипотезой является предположение о том, что ТМС позволяет «навязывать» мозгу ритм, непосредственно изменяя функциональную активность нейрональных сетей [5, 6, 17, 21]. Единой теории, объясняющей механизм влияния ТМС на нервный субстрат, пока не существует. Исследования действия ТМС на животных выявили поведенческие и нейрохимические эффекты, напоминающие действие антидепрессантов, а также «ЭСТ-подобные» изменения в мозговых мономинах. Нейровизуализационные исследования показали, что биологические эффекты ТМС выявляются как в тканях непосредственно под катушкой, так и в отдаленных участках – вероятно, за счет межсинаптических связей. Показано,

что эффекты даже однократной стимуляции сохраняются в течение определенного времени, а при проведении курса ТМС «последствие» существенно пролонгируется и закрепляется [14, 21]. Предполагается, что при применении ТМС у больных депрессиями мишенью являются левые передние области мозга, в которых наблюдаются характерные изменения в виде снижения функциональной активности коры и нарушения не прямых функциональных нейрональных связей [4, 14].

Исследования ТМС с применением нейронавигации и современных функциональных нейровизуализационных технологий способны не только внести определенную ясность в этот вопрос, но и, возможно, дать больше, в том числе предоставить уникальную информацию о различных аспектах реактивности (нейронального возбуждения) и функциональных связей мозга, являющихся основными характеристиками состояния нейрональных сетей. Очевидно, что персонализация методик ТМС с поис-

ком индивидуальных клинических и нейрофизиологических предикторов ее эффективности, например, с использованием методов количественной электроэнцефалографии и магнитоэнцефалографии, может позволить существенно оптимизировать терапию [13]. Кроме того, исследования в данной области являются своеобразным катализатором для изучения пластичности мозговых структур при депрессиях и других психических расстройствах.

Безусловно, прогноз течения и эффективности терапии при рекуррентной депрессии является определяющим аспектом в разработке стратегий терапии. Процесс изучения и возможного решения данной проблемы во многом связан с поиском биомаркеров. Для терапии ТМС особое значение могут иметь возможные ЭЭГ-маркеры в качестве предикторов эффективности различных методик ТМС.

Цель настоящего исследования – поиск возможных биомаркеров эффективности ТМС при резистентных депрессиях с помощью сравнительного анализа спектральных характеристик электроэнцефалограмм (ЭЭГ) у респондеров и нонреспондеров терапевтического курса ТМС.

Материал и методы исследования

В исследование включены 32 пациента со следующими диагнозами: депрессивный эпизод (F32), рекуррентное депрессивное расстройство (F33), депрессия при биполярном аффективном расстройстве (F31). Возраст больных от 18 до 46 лет (в среднем $32,5 \pm 7,1$). Тяжесть депрессии по шкале Гамильтона (17 пунктов) не менее 20 баллов (в среднем $24,7 \pm 3,6$ балла). Длительность депрессивной симптоматики не менее четырех месяцев при отсутствии эффекта от двух последовательных курсов терапии (не менее четырех недель каждый) антидепрессантами различных фармакологических групп в адекватных дозах.

В период проведения курса ТМС пациенты продолжали получать ранее неэффективную терапию антидепрессантами, однако дозы препаратов не превышали средние терапевтические значения и постепенно снижались на 30–50 % относительно исходного уровня. ТМС проводили на магнитном стимуляторе «Нейро-МС» (Россия). Катушку фиксировали в префронтальной зоне коры левого полушария. Курс ТМС состоял из 12 ежедневных процедур (за исключением выходных). Процедура включала 20 циклов, каждый длительностью 6 с с частотой стимуляции 15 Гц и 100 %-ной пороговой интенсивностью. Интервалы между отдельными циклами составляли 60 с, общая продолжительность сеанса 20 мин.

После повторной оценки тяжести депрессии по шкале Гамильтона по окончании курса ТМС у 20 пациентов наблюдалась редукция общего балла на 50 % и более от исходного уровня. Таким образом была сформирована группа респондеров (Р) ($n = 20$), остальные больные ($n = 12$) вошли в группу нонреспондеров (НР).

Контрольная группа (норма) включала 50 практически здоровых лиц.

Исходя из данных о различных профилях нейрофизиологических показателей у правой, амбидек-

стров и левой, по опроснику латеральных признаков в группы испытуемых отбирали правой [2].

ЭЭГ регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» с полосой пропускания 0,5–45 Гц и постоянной времени 0,3 с. Запись ЭЭГ осуществляли монополярно от симметричных лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), передневисочных (F7, F8), средневисочных (T3, T4) и задневисочных (T5, T6) корковых зон (схема 10–20 %, четные каналы – отведения от корковых зон правого полушария, нечетные – левого). Референтным электродом служили объединенные ушные клипсы. Частотно-амплитудные характеристики и топографическое распределение ритмов ЭЭГ определяли с помощью спектрального анализа ЭЭГ методом быстрого преобразования Фурье с усреднением не менее 30 эпох по 2 с с последующим картированием по системе Brainsys. При межгрупповом сравнении спектральной мощности (СМ) ЭЭГ использовали приведение значений к «нормализованному» типу через логарифмические показатели величины ($\ln \text{СМ}$) с последующим вычислением различий по t -критерию Стьюдента, а также дискриминантный анализ ЭЭГ с использованием пакета программ «Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга» с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных Brainsys.

Результаты

До проведения сеансов ТМС при визуальном анализе ЭЭГ больные групп Р и НР характеризовались большим полиморфизмом. ЭЭГ были преимущественно дизритмичного типа при нивелировании регионарных различий по альфа-индексу, в разной степени выраженности редукции альфа-ритма, на фоне которой более четко выявлялась диффузная медленноволновая активность. Однако спектральный анализ ЭЭГ показал, что среди усредненных значений структуры ЭЭГ больных, также как и здоровых испытуемых, наиболее высокие значения имел параметр спектральной мощности (СМ) альфа-ритма, который в различных корковых зонах варьировался в диапазоне 70,5–11,6 мкВ². Фокус альфа-ритма определялся в затылочных областях. На рис. 1 показаны результаты сравнительного анализа доли СМ в отдельных корковых зонах, т. е. процентное содержание альфа-ритма в зависимости от совокупности СМ всех спектральных полос ЭЭГ в данной области коры. Доля СМ альфа-ритма у больных во всех зонах коры значительно ниже, чем у здоровых испытуемых. При сравнении групп Р и НР очевидно различие – у НР редукция основного ритма резче выражена. В затылочных областях доля СМ у здоровых испытуемых 70,8 и 70,6 % (в левом и правом полушарии соответственно), у Р – 54,4 и 54,6 %, а у НР – 39,8 и 40,3 %. Генерация альфа-ритма во фронтальных зонах также повторяет эту зависимость: в норме – 37,5 и 38,3 %, у Р – 34,1 и 32,6 %, а у НР – 24,5 и 26,6 %. Эту зависимость подтверждают усредненные данные доли СМ по всем корковым зонам. В контрольной группе этот показатель равен 49,6 %, у Р – 39,7 %, а у НР – 30,1 %.

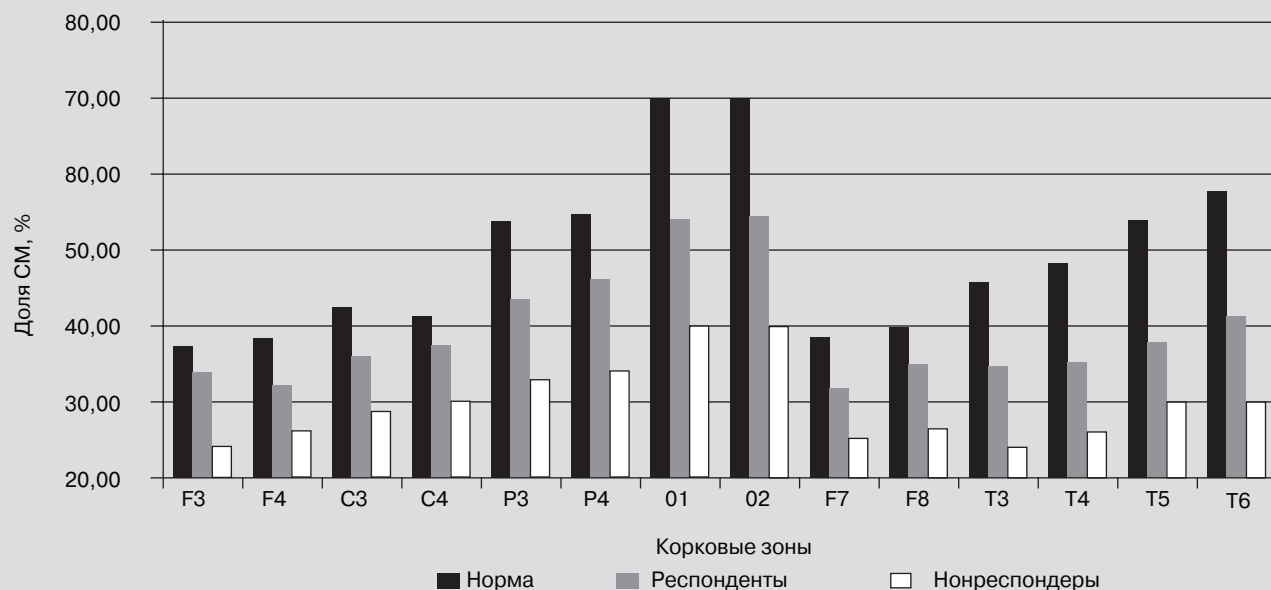


Рисунок 1. Сравнительный анализ доли СМ альфа-ритма у испытуемых контрольной группы (Норма), у респондентов и нонреспондентов

Различия между ЭЭГ у Р и НР выявились и при сравнении коэффициентов асимметрии альфа-активности (рис. 2). Коэффициент асимметрии, представленный как частное от деления разности СМ симметричных зон правого и левого полушария на их сумму, выявил наибольшие различия в височных и передних отделах коры.

С целью выявления возможных различий в структуре основного ритма у Р и НР был проведен сравнительный анализ фоновых ЭЭГ при квантовании по 1 Гц (см. рис. 2). Наиболее выраженные различия выявлены в правой затылочной области. У Р распре-

деление СМ одногерцовых полос альфа-ритма одно-модальное со значительным превосходством полосы 9–10 Гц над остальными альфа-диапазонами. У НР СМ этой полосы в два раза меньше, чем у Р, распределение бимодальное, второй пик отмечался в полосе 8–9 Гц. При этом нельзя определить доминантный и субдоминантный пик, так как значения обоих пиков по СМ одинаковы. Следовательно, спектральный анализ ЭЭГ с узкополосной фильтрацией сигнала показал, что у Р доминирует альфа-ритм частотой 9–10 Гц, а у НР отмечен более широкий диапазон – от 10 Гц с замедлением до 8 Гц, что указывает на более



Рисунок 2. Квантированный анализ альфа-ритма до ТМС у респондентов и нонреспондентов

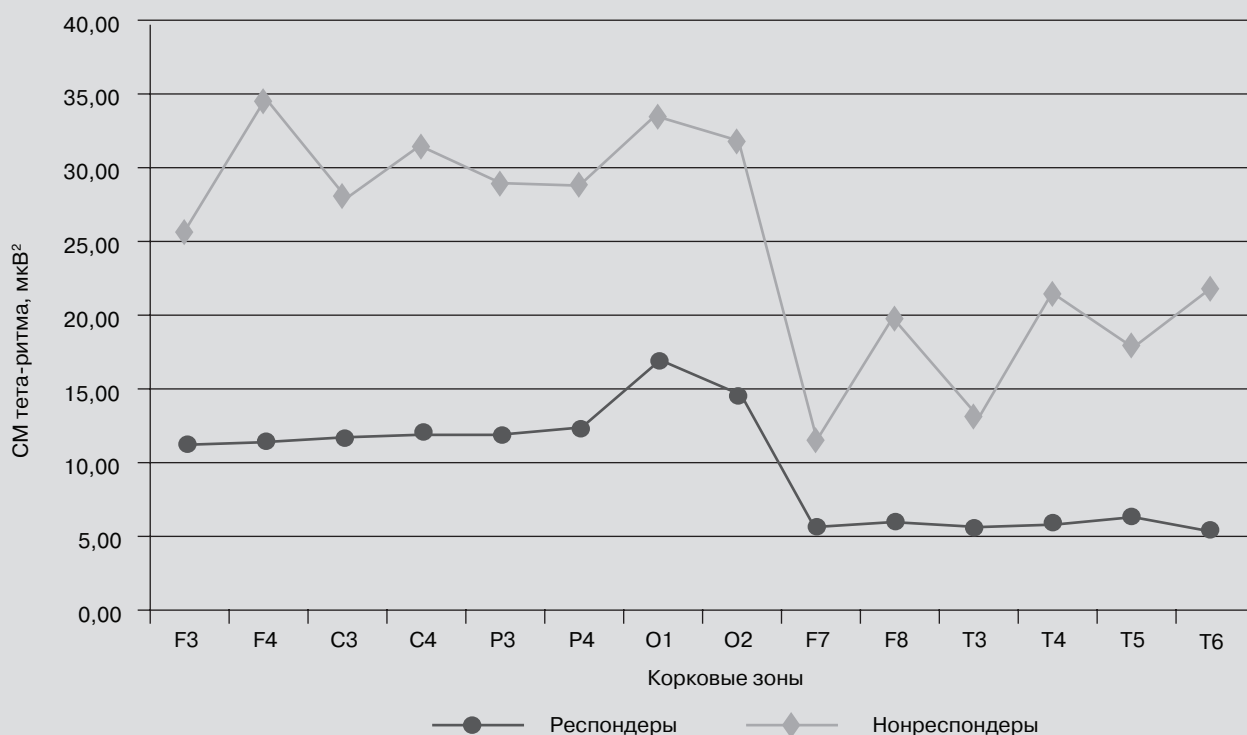


Рисунок 3. Сравнительный анализ СМ тета-ритма у респондеров и нонреспондеров

низкий уровень функциональной активности корковых отделов головного мозга. В передних корковых зонах (фронтальные и центральные области) у пациентов обеих групп модальные пики спектрограмм расширяются, захватывая полосы шириной 8–10 Гц, указывая на низкий функциональный уровень. Но в височных зонах как в правом, так и в левом полушариях в группе Р на спектрограммах доминировали более высокие пиковые значения, чем у НР. Высокочастотные полосы альфа-ритма (11–14 Гц) в обеих группах ни в одном из отведений ЭЭГ на спектрограммах не достигают модальных значений. Однако сравнение этих полос с использованием *t*-критерия показало, что у НР отмечается большая представленность высокочастотного альфа-ритма по сравнению с ЭЭГ у Р.

Снижение синхронизации в альфа-полосе у больных по сравнению с «нормой» ведет к дизритмии с усилением других частотных диапазонов, в частности, медленноволновой активности. Диапазон значений СМ тета-ритма в различных корковых зонах у Р варьировался в диапазоне 5,73–16,97 мкВ², у НР этот диапазон был значительно шире – в диапазоне 11,85–34,75 мкВ² (рис. 3). СМ тета-ритма у НР была выше, чем у Р во всех областях коры, но наибольшее различие показателя наблюдалось во фронтальной зоне правого полушария. Правосторонняя асимметрия тета-ритма выявлена у НР и в височных зонах – справа значение параметра на 23–63 % выше, чем в симметричных зонах слева, что отражает резко выраженное нарушение межполушарного баланса в височных областях с более низкой функциональной активностью правого полушария. У Р тета-активность не только имела более низкую представленность во всех областях коры, но

значительного нарушения межполушарного баланса не обнаруживала как во фронтальных зонах коры, так и в височных областях.

Абсолютные значения СМ дельта-ритма у Р и НР ниже, чем тета-полосы, но сравнительный анализ дельта-активности у Р и НР повторил распределение тета-ритма. У Р значения абсолютной СМ дельта-ритма во всех корковых зонах ниже, чем у НР (рис. 4). Индекс абсолютной СМ дельта-ритма у Р в разных корковых зонах варьировался в диапазоне 4,56–11,61 мкВ², а у НР – 5,52–14,5 мкВ². Также как при анализе тета-активности, у НР отмечалась межполушарная асимметрия с большей представленностью дельта-волн в правой гемисфере.

Бета-активность, также как медленноволновые диапазоны тета- и дельта, по абсолютной СМ у НР имели более высокие значения во всех отделах коры (рис. 5). Наиболее выраженные различия выявлены в лобных, центральных и теменных областях. Различия по абсолютным значениям СМ прослеживались при анализе диапазонов этого ритма – у Р диапазон ниже, чем у НР. Особо выраженного нарушения межполушарного баланса бета-ритма, который был выявлен при анализе медленноволновой активности у НР, не обнаружено.

Таким образом, структура ЭЭГ у Р и НР до проведения ТМС имела существенные различия. У НР более выражена редукция основного ритма при усилении медленноволновой активности дельта- и тета-спектров, а также высокочастотной активности бета-диапазона. Это обуславливает большую дизритмию ЭЭГ по сравнению с нормой.

Проведение дискриминантного анализа показало, что различия структуры ЭЭГ у Р и НР больше

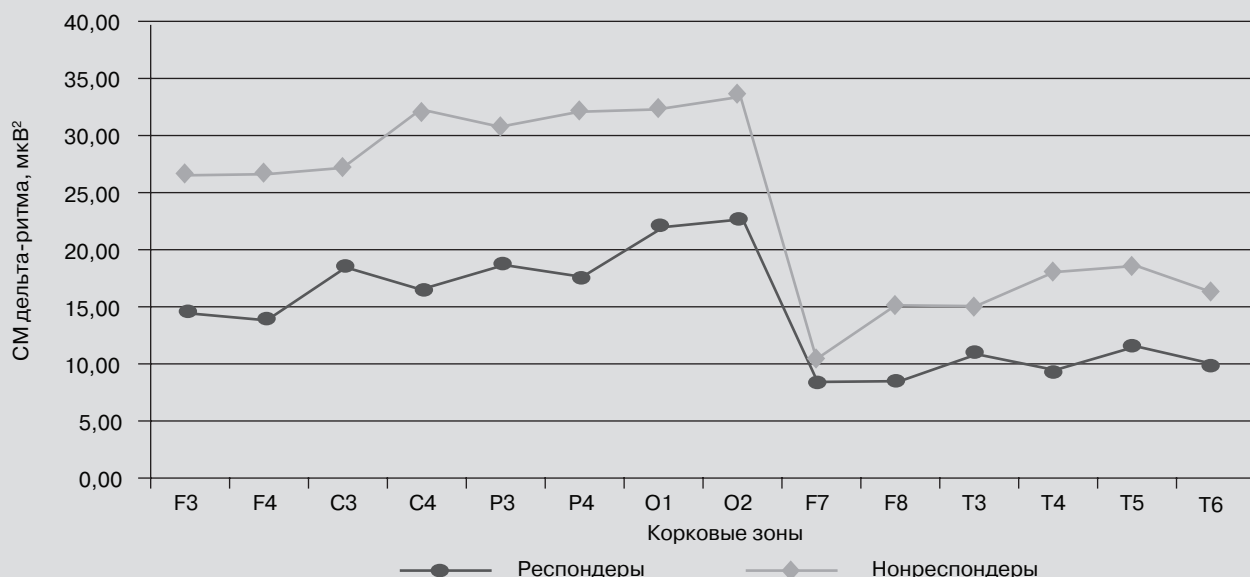


Рисунок 4. Сравнительный анализ СМ дельта-ритма у респондеров и нонреспондеров

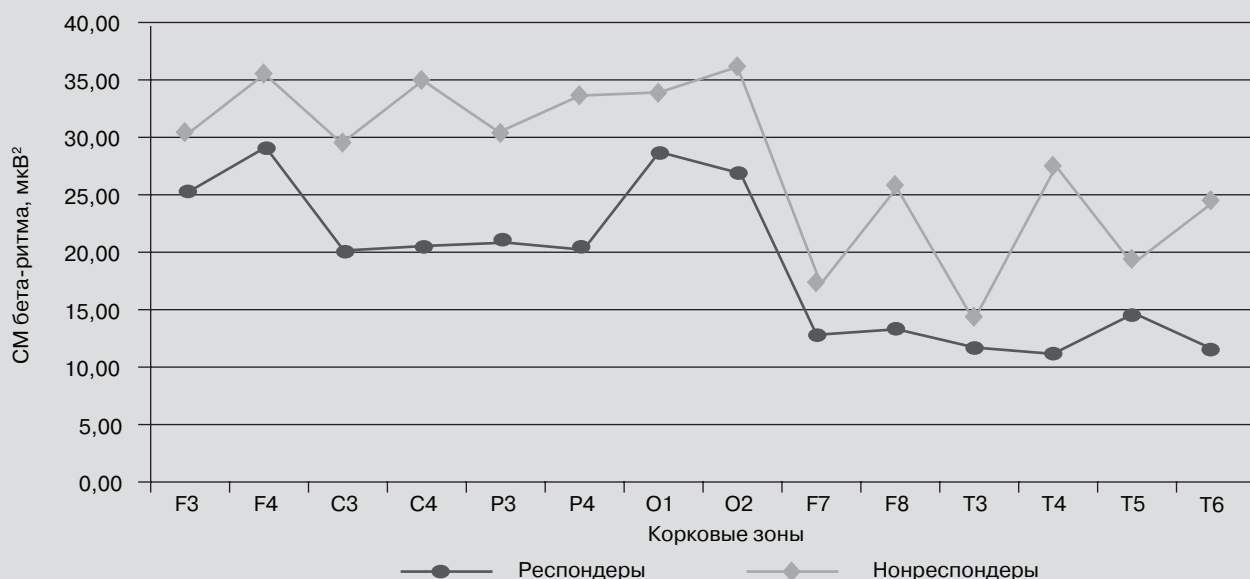


Рисунок 5. Сравнительный анализ СМ бета-ритма у респондеров и нонреспондеров

различаются не при анализе показателей отдельных ритмов ЭЭГ, а при их комбинациях, в частности соотношений альфа-ритма и тета-полосы.

При дискриминантном анализе функция классификации выглядит так:

$$Y = 0,808 \cdot x_1 - 0,407 \cdot x_2 + 0,853 \cdot x_3 - 0,270 \cdot x_4 - 1,555,$$

где $x_1 = \ln(\text{Power(Альфа)}/\text{Power(Тета)})(T3);$

$x_2 = \ln(\text{Power(Альфа)}/\text{Power(Тета)})(P3);$

$x_3 = \ln(\text{Power(Альфа)}/\text{Power(Тета)})(T5);$

$x_4 = \ln(\text{Power(Альфа)}/\text{Power(Тета)})(O1);$

Y – дискриминантные баллы для тестируемого наблюдения (фоновая ЭЭГ пациента, снятая перед курсом ТМС).

При подстановке средних значений предикторов каждой группы полученное значение Y для группы Р равно +0,347, а для группы НР значение Y составляет –0,578. Если при подстановке в дискриминантную функцию значения тестируемого наблюдения $Y > 0$, то это наблюдение следует отнести к классу Р, если $Y < 0$, то к классу НР. Таким образом, положительные дискриминантные баллы являются маркером эффективности ТМС при резистентной депрессии.

Функция классификации показывает, что наибольший вес имеют предикторы x_1 и x_3 , т. е. отношение СМ-альфа к СМ-тета в отведениях T3 и T5. Чем больше это отношение, тем выше вероятность попадания пациента в группу респондеров и, соответственно, благоприятнее прогнозируемый эффект ТМС.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных резистентными депрессиями до проведения ТМС у Р и НР структурно-топографические характеристики ЭЭГ были различны. У НР по сравнению с Р более выражены изменения всех частотных диапазонов, а также нарушения межполушарного баланса.

Нарушение межполушарного баланса с более высокими индексами СМ в правом полушарии в нашем исследовании более значимо выявлялась у НР. Асимметрию мощности альфа-ритма в передних корковых зонах многие исследователи рассматривают в качестве основного показателя нарушения эмоциональной сферы. На протяжении многих лет при построении нейрофизиологической модели депрессий ведущим фактором считали снижение тонуса корковых зон левого полушария, а степень выраженности межполушарного дисбаланса связывали с особенностями структуры депрессивной симптоматики [7, 8, 18, 20]. Такой подход основан на представлении о связи фронтальных отделов левого полушария с мотивационной системой приближения, а правого – с системой избегания. Латерализация активности передних отделов коры, возможно, связана с особенностями баланса между этими системами и определяет характеристики мотивационной сферы. В качестве механизма развития депрессивного аффекта рассматривается недостаточность функции левой префронтальной коры, которая регулирует процессы, ведущие к укорочению негативной эмоции и продвижению позитивной. Это процессы поддержания репрезентаций сигналов, связанных с наградой, в рабочей памяти и торможения активации миндалины [7].

Анализ характера полученных в исследовании результатов может быть использован не только для уточнения данных о системных аномалиях структуры и функций определенных нейронных сетей и взаимодействия между ними при депрессивных расстройствах, но также в качестве предикторов эффективности ТМС. Полученная формула (функция классификации) позволяет по специально вычисляемому показателю фоновой ЭЭГ пациента прогнозировать эффект курса ТМС. Положительные значения ($Y > 0$) дискриминантных баллов являются маркером эффективности ТМС при резистентной депрессии, а отрицательные ($Y < 0$) предполагают отсутствие прогнозируемого клинического ответа на терапию. Эти данные представляются практически важными, поскольку попытки выделения определенных клинических маркеров эффективности ТМС в предыдущих исследованиях оказались безуспешными.

К методическим недостаткам работы относится недостаточная неоднородность исследованной группы пациентов по ряду параметров, способных оказать влияние на некоторые показатели нейрофизиологической активности. В первую очередь это относится к сопутствующей фармакотерапии, которая сильно различалась, а также к возрастным показателям. Наконец, вопрос о специфичности выделенных спектральных характеристик ЭЭГ также остается открытым. Данное исследование не позволяет в полной мере определить, связаны ли данные ЭЭГ-маркеры с предикцией эффекта ТМС либо они определяют в целом более благоприятный прогноз течения депрессивной симптоматики у конкретного пациента с потенциально лучшим реагированием на любую терапию. Получить возможные ответы, вероятно, позволят дальнейшие специально спланированные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варламов А.А., Стрелец В.Б. Анализ когерентности ЭЭГ при депрессивных расстройствах: современное состояние и перспективы клинического применения // Высшая нервная деятельность. – 2013. – Т. 63, № 6. – С. 613–624.
2. Мельникова Т.С., Цукарзи Э.Э., Ковалев А.В., Мосолов С.Н. Динамика спектральных характеристик ЭЭГ при применении транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у больных резистентными депрессиями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – № 8. – С. 59–65.
3. Мельникова Т.С., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Митрофанов А.А., Ковалев А.В. ЭЭГ-предикторы эффективности лечения депрессивных расстройств // Сб. мат. Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». 23–26 сентября 2015 г., г. Казань / Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. – СПб.: Альта Астра, 2015. – С. 457–459.
4. Мосолов С.Н., Алфимов П.В., Костюкова Е.Г. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 438–473.
5. Цукарзи Э.Э., Ильин С.А., Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при терапевтически резистентных депрессиях // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 4. – С. 25–33.
6. Цукарзи Э.Э. Современные методы стимуляции мозга: достижения и перспективы применения // Журнал социальной и клинической психиатрии. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 93–99.
7. Davidson R.J. Affective Style and Affective Disorders: Perspectives from Affective Neuroscience // Cognition & Emotion. – 1998. – Vol. 12 (3). – P. 307–330.
8. Debener S., Beauducel A., Nessler D., Brocke B., Heilemann H., Kayser J. Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients // Neuropsychobiology. – 2000. – Vol. 41. – P. 31–37.
9. Dunlop B.W., Mayberg H.S. Neuroimaging-based biomarkers for treatment selection in major depressive disorder // Dialogues Clin Neurosci. – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 479–490.
10. Chen B., Dowlatsahi D., MacQueen G.M. et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treatment with antidepressant medication // Biol Psychiatry. – 2001. – Vol. 50. – P. 260–265.
11. Farzan F., Barr M., Fitzgerald P. Transcranial magnetic stimulation on the modulation of gamma oscillations in schizophrenia // Annual N Y Acad Sci. – 2012. – Vol. 1265. – P. 25–35.

REFERENCES

1. Varlamov A.A., Strelets V.B. Analiz kogerentnosti EEG pri depressivnykh rasstroistvakh: sovremennoe sostoyanie i perspektivy klinicheskogo primeneniya // Vysschaya nervnaya deya-tel'nost'. – 2013. – T. 63, No 6. – S. 613–624.
2. Melnikova T.S., Tsukarzi E.E., Kovalev A.V., Mosolov S.N. Dinamika spektral'nykh kharakteristik EEG pri primenenii transkraniyal'noi magnitnoi stimulyatsii (TMS) u bol'nykh rezistentnymi depressiyami // Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2015. – No 8. – S. 59–65.
3. Melnikova T.S., Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Mitrofanov A.A., Kovalev A.V. EEG-prediktory effektivnosti lecheniya depressivnykh rasstroistv // Sb. mat. Vseros. nauchno-prakt. konf. s mezhduunar. uchastiem «Psikiatriya na etapakh reform: problemy i perspektivy». 23–26 sentyabrya 2015 g., g. Kazan' / Pod obshch. red. N.G. Neznanova. – SPb.: Al'ta Astra, 2015. – S. 457–459.
4. Mosolov S.N., Alfimov P.V., Kostyukova E.G. Sovremennyye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri rekurrentnoi depressii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / Pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012. – S. 438–473.
5. Tsukarzi E.E., Il'in S.A., Mosolov S.N. Primenenie transkraniyal'noi magnitnoi stimulyatsii i elektrosudorozhnoi terapii pri terapevticheskii rezistentnykh depressiyakh // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2015. – No 4. – S. 25–33.
6. Tsukarzi E.E. Sovremennyye metody stimulyatsii mozga: dostizheniya i perspektivy primeneniya // Zhurnal sotsial'noi i klinicheskoi psikiatrii. – 2013. – T. 23, No 1. – S. 93–99.
7. Davidson R.J. Affective Style and Affective Disorders: Perspectives from Affective Neuroscience // Cognition & Emotion. – 1998. – Vol. 12 (3). – P. 307–330.
8. Debener S., Beauducel A., Nessler D., Brocke B., Heilemann H., Kayser J. Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients // Neuropsychobiology. – 2000. – Vol. 41. – P. 31–37.
9. Dunlop B.W., Mayberg H.S. Neuroimaging-based biomarkers for treatment selection in major depressive disorder // Dialogues Clin Neurosci. – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 479–490.
10. Chen B., Dowlatsahi D., MacQueen G.M. et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treatment with antidepressant medication // Biol Psychiatry. – 2001. – Vol. 50. – P. 260–265.
11. Farzan F., Barr M., Fitzgerald P. Transcranial magnetic stimulation on the modulation of gamma oscillations in schizophrenia // Annual N Y Acad Sci. – 2012. – Vol. 1265. – P. 25–35.

12. Fu C.H., Steiner H., Costafreda S.G. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies // *Neurobiol Dis.* – 2013. – Vol. 52. – P. 75–83. – doi: 10.1016/j.nbd.2012.05.008.
13. Jin Y., Phillips B. A pilot study of the use of EEG-based synchronized Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS) for treatment of Major Depression // *BMC Psychiatry.* – 2014. – Vol. 14. – P. 13. Published online Jan 18, 2014. – doi: 10.1186/1471-244X-14-13.
14. George M.S., Taylor J.J., Short E.B. The Expanding Evidence Base for rTMS Treatment of Depression // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26 (1). – P. 13–18. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835ab46d.
15. Hasan A., Strube W., Palm U., Wobrock T. Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes // *Schizophrenia Bulletin.* – 2016. – Vol. 42, suppl. 1. – P. S95–S109. – doi: 10.1093/schbul/sbv158.
16. Higgins E.S., George M.S. Brain Stimulation Therapies for Clinicians. – Washington: American Psychiatric Press, 2008.
17. Kellner C.H. Brain stimulation in psychiatry: ECT, DBS, TMS and other modalities. – NY: Cambridge University Press, 2012.
18. Marshall P.J., Fox NA: Emotion regulation, depression, and hemispheric asymmetry, in *Stress, Coping, and Depression* / Edited by Johnson S.L., Hayes A.M. – Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2000. – P. 35–50.
19. Martinot P.M.L., Galinowski A., Ringuelet D., Olié J.P. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [(18)F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2010, Feb. – Vol. 13 (1). – P. 45–59.
20. Tomarken A.J., Keener-Miller A.D. Frontal brain asymmetry and depression: a self-regulatory perspective // *Cognition Emotion.* – 1998. – Vol. 12. – P. 387–420.
21. Speer A.M., Kimbrell T.A., Wassermann E.M., Repella J. et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients // *Biological Psychiatry.* – 2000. – Vol. 48 (12). – P. 1133–1141.

The spectral characteristics of the electroencephalogram (EEG) is the potential biomarkers of efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in resistant depression

T.S. Melnikova, E.E. Tsukarzi, A.V. Kovalev, S.N. Mosolov

Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of health of the Russian Federation

SUMMARY

Objectives. The purpose of the study was to find possible biomarkers of TMS effectiveness in resistant depression patients through comparative analysis of the spectral characteristics of EEG in responders (R) and nonresponders (NR) on TMS.

Methods. The study included 32 patients with treatment-resistant depression with the severity of symptoms, according to the Hamilton scale (17 items) of at least 20 points (mean 24.7 ± 3.6 points). TMS was performed on a magnetic stimulator "Neuro-MS" on the left dorsolateral prefrontal cortex, 12 sessions of 15 Hz, 100 % of the threshold intensity. To the end of TMS course 20 patients (> 50 % reduction of HAM-D total score) were assigned to the group of R, and the rest ($n = 12$) consisted of a group of NR.

Results. Differences between EEG of R and NR revealed when comparing the value of the asymptotic-symmetry of alpha activity. Pronounced differences in the structure of the main rhythm in R and NR in comparative analysis of background EEG in the quantization to 1 Hz was found in the right occipital region. Theta activity of R not only had a lower representation in all areas of the cortex, but also did not show a significant breach of hemispheric balance both in the frontal areas of the cortex, and in the temporal areas. At NR more pronounced reduction of the alpha rhythm mainly in the amplification of slow-wave activity of delta and theta spectrum, as well as the high activity of the beta range. Discriminant analysis of obtained data show that differences in EEG patterns R and NR no longer differ in the analysis of individual indicators of EEG rhythms, and in their combinations, in particular ratios of the alpha rhythm and theta bands. Moreover, the greatest weight is related to the ratio of spectral power (SP) of alpha and theta rhythms in leads T3 and T5. The higher this ratio, the higher the probability of a hit in the responder group of patients and, therefore, predict favorable effect of TMS. Positive values ($Y > 0$) of discriminant scores are efficiency biomarker of TMS treatment in resistant depression.

Conclusion. Obtained formula (classification function) allows to predict the effect of TMS with specially-computed index of patient's EEG. At the same time these data need to be clarified in future researches.

KEY WORDS: transcranial magnetic stimulation (TMS), biomarkers, electroencephalography (EEG), spectral analysis of the EEG, therapy-resistant depressions.

CONTACT: tsukarzi@gmail.com