

Динамика межполушарных связей симметричных корковых зон по данным когерентного анализа ЭЭГ у фармакорезистентных больных депрессивными расстройствами при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией

Т.С. Мельникова, Э.Э. Цукарзи, С.Н. Мосолов

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Механизмы терапевтического действия транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС), включая нейрофизиологические закономерности, остаются до конца не ясными. Наиболее обоснованным инструментом выявления нейрофизиологических изменений при депрессиях могут считаться показатели когерентного анализа (КОГ) ЭЭГ, отражающие взаимосвязи между определенными зонами коры в интегративной деятельности мозга.

Цель исследования – определение динамики взаимосвязей межполушарных симметричных корковых зон у больных депрессивными расстройствами по данным КОГ ЭЭГ при 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 проводили на магнитном стимуляторе «Нейро-МС» на проекцию левой дорзолатеральной префронтальной коры, 12 сеансов при частоте 15 Гц пороговой интенсивностью 100 %. ЭЭГ регистрировали монополярно с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия) по международной системе 10–20 %. Контрольную группу «нормы» составили 50 практически здоровых лиц.

Результаты. После окончания курса ТМС 20 пациентов (50 % и более редукция общего балла по шкале Гамильтона) были распределены в группу респондеров (Р), остальные ($n = 12$) составили группу нонреспондеров (НР). Сравнение значений КОГ ЭЭГ симметричных корковых зон правого и левого полушария больных с контрольной группой испытуемых показало, что у пациентов значение параметра ниже во всех парах отведений (кроме затылочных), особенно между симметричными височными областями.

По отношению к контрольной группе испытуемых средний показатель КОГ между исследуемыми парами симметричных корковых зон выявил снижение КОГ у Р и, еще в большей степени, у НР. После курса ТМС среднее значение КОГ у Р увеличивалось, а у НР еще больше снижалось.

Заключение. 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.

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

КОНТАКТ: tmel777@rambler.ru

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является методикой, привлекающей большой исследовательский интерес, и одновременно терапевтической опцией, повседневно применяемой все большим числом практикующих врачей – психиатров и неврологов [1–5]. Основной массив контролируемых исследований ТМС, в том числе мультицентровых, проведен при терапевтически резистентных депрессиях [6–11].

При депрессиях ТМС по стандартному протоколу применяется чаще всего в двух модификациях: высокочастотными сериями импульсов левой префронтальной области коры, что позволяет достигать активации мозговых структур под влиянием индукционных токов в зонах локализации стимулирующих электродов, и в низкочастотном режиме воздействия на правую префронтальную область коры, при которой достигается подавление функциональной активности ипсилатеральной и повышение работы контралатеральной корковой зоны [12–18]. Транскраниальная магнитная стимуляция непосредст-

венно «навязывает» клеточным структурам мозга ритмично подаваемые стимулы, минуя периферические отделы сенсорных систем, что обеспечивает изменения функциональной активности нейронных сетей. Вместе с тем механизмы действия ТМС, включая нейрофизиологические закономерности, остаются до конца не ясными [19–21].

В современных моделях расстройств аффективного спектра в качестве ключевого механизма заболевания рассматривают функциональное разобщение мозговых структур [22]. Поэтому наиболее обоснованным инструментом выявления нейрофизиологических изменений при депрессивных расстройствах могут считаться показатели когерентного анализа электроэнцефалографии (ЭЭГ), отражающие взаимосвязи между определенными зонами коры в интегративной деятельности мозга [23–26]. Когерентность электрических сигналов мозга представляет собой количественный показатель синхронности вовлечения различных корковых зон при их взаимодействии. Высокая когерентность

означает, что в двух точках регистрации электрических потенциалов активность совпадает по частоте и является стабильной по соотношению фаз. Поскольку электрическая активность мозга тесно связана с его функциональной деятельностью, показатели когерентного анализа (КОГ) в определенной мере указывают на вовлеченность разных зон коры в обеспечение реализации тех или иных функций мозга, т. е. являются количественным выражением уровня интегративной деятельности мозговых структур [27, 28]. Для оптимального выполнения определенных функций уровень интеграции корковых областей должен быть адекватным задаче. Но при изменении функциональной активности областей коры он может оказаться сниженным или избыточным, что отражает измененный уровень взаимодействия мозговых структур, часто наблюдаемый при различных психических расстройствах [29–31].

Значение КОГ варьируется в диапазоне от 0 до 1: чем выше значение КОГ, тем согласованнее активность данной области с другой, выбранной для измерения. Одной из основных особенностей когерентного анализа является независимость показателей КОГ от амплитуды колебаний сигналов ЭЭГ. Это позволяет выявлять средние значения показателей КОГ для группы испытуемых, в которую входят лица с различными типами ЭЭГ. Метод КОГ позволяет выявить роль межполушарной интеграции, в частности, проследить синхронность работы симметричных корковых зон.

Цель работы состояла в определении динамики взаимосвязей межполушарных симметричных корковых зон по данным когерентных характеристик ЭЭГ при использовании ТМС для купирования депрессивных расстройств.

Материал и методы исследования

Обследование и лечение больных проводили в отделении нелекарственных методов терапии Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Все пациенты давали информированное согласие на включение их в исследование.

Отбор больных проводили на основании следующих критериев:

1. Наличие депрессивной симптоматики не менее 20 баллов по шкале Гамильтона (17 пунктов).

2. Соответствие течения заболевания критериям диагностики депрессивного эпизода по МКБ-10: единственный депрессивный эпизод (F32); униполярная (рекуррентная) депрессия (F33); депрессия при биполярном расстройстве (F31).

3. Отсутствие эффекта от двух последовательных курсов терапии адекватными дозами антидепрессантов, различными по механизму действия (не менее 4 недель каждый) [32].

До начала исследования больные продолжали получать ранее неэффективную терапию антидепрессантами.

В исследование включены 32 пациента с диагнозами «депрессивный эпизод» (F32), «рекуррентное депрессивное расстройство» (F33), «депрессия при биполярном аффективном расстройстве» (F31).

Длительность течения депрессивного эпизода до начала проведения ТМС составляла от 3 месяцев до 2,5 лет и в среднем по группе была более одного года ($14,73 \pm 2,1$ месяцев). Выраженность общего балла по шкале Гамильтона 17 пунктов (HAM-D) составила $26,08 \pm 3,1$ балла.

После курса ТМС к респондерам (Р) были отнесены пациенты, у которых к окончанию курса лечения отмечалась редукция симптоматики по шкале Гамильтона не менее чем на 50 % ($n = 24$). Остальные больные ($n = 8$) вошли в группу нонреспондеров (НР).

ТМС проводили стимулятором «Нейро-МС» (Нейрософт, Иваново). Для терапевтических процедур применяли двухколевую катушку типа «бабочка». Катушку фиксировали на кожных покровах головы в зоне проекции левой префронтальной коры. Курс лечения состоял из 12 ежедневных процедур (за исключением выходных) интенсивностью 100 % значений для регистрации вызванных моторных потенциалов. За время одной процедуры больной получал 20 циклов стимулов частотой 15 Гц длительностью 6 с и интервалами между отдельными циклами 60 с. Продолжительность сеанса составляла 20 мин.

Электроэнцефалографию регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия) 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. 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 (Россия).

Вычисляли значение КОГ между парами симметричных корковых областей в диапазоне 0,5–45 Гц и отдельно для каждого ритма ЭЭГ. Для сравнения параметров КОГ отдельных групп испытуемых использовали приведенные к нормализованному типу значения КОГ через логарифмические показатели – «нормализованную» КОГ:

$$\text{КОГ} = \ln \frac{\text{КОГ}^2}{1 - \text{КОГ}^2},$$

где КОГ^2 – квадрат модуля КОГ с последующим вычитанием различий по t -критерию Стьюдента.

Контрольную группу «нормы» составили 50 практически здоровых лиц.

Результаты исследования

Структура ЭЭГ больных до проведения ТМС характеризовалось большим полиморфизмом. В изучаемой группе больных ЭЭГ были преимущественно дизритмичного типа с тенденцией к низкоамплитудной полиритмией при нивелировании регионарных различий по альфа-индексу. Отмечалась

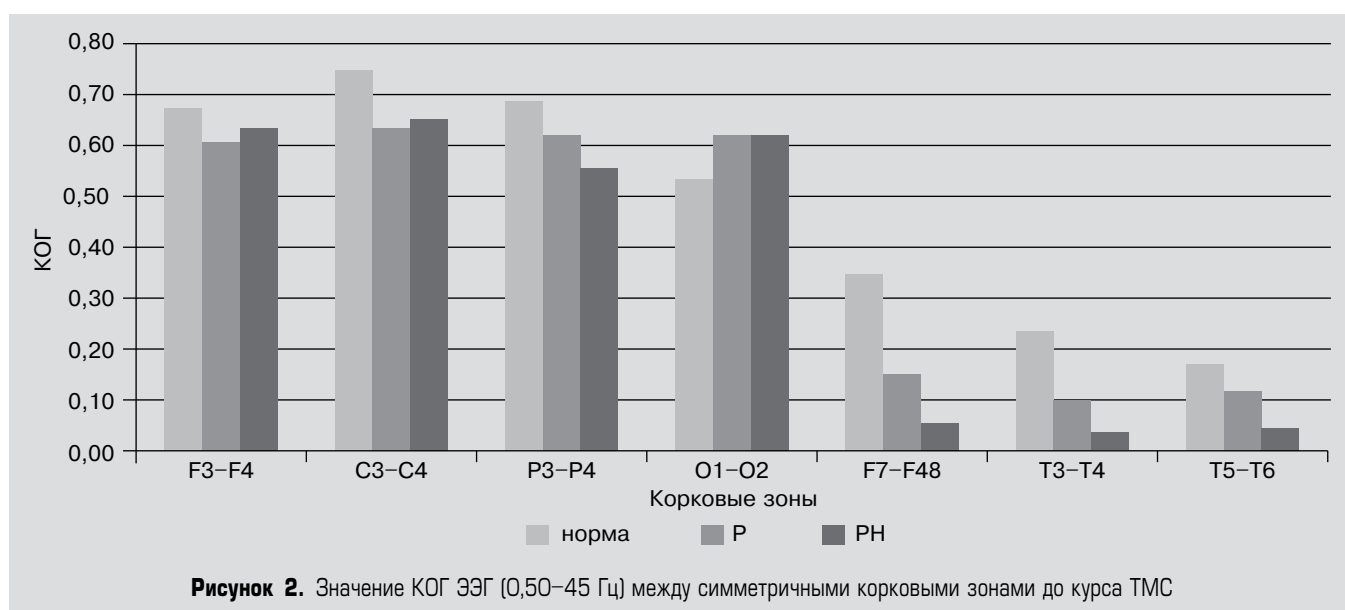
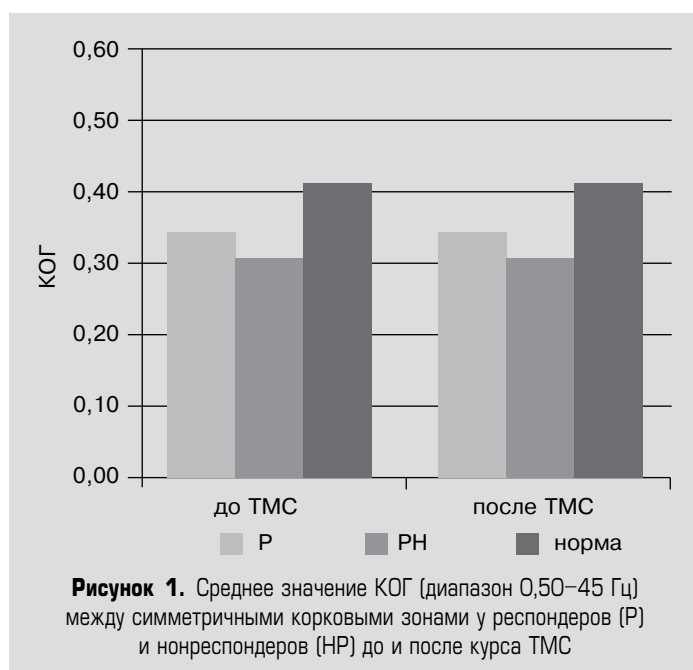
в разной степени выраженности редукция альфаритма, на фоне которого более четко обозначалась диффузная медленноволновая активность с наложением высокочастотных волн. При визуальном анализе нельзя было выявить какие-либо различия между ЭЭГ Р и НР.

Значение КОГ ЭЭГ в диапазоне 0,5–45 Гц у испытуемых контрольной группы между симметричными корковыми зонами варьировалось в диапазоне 0,77–0,17. У больных до проведения сеансов ТМС диапазон был иной: у Р – 0,65–0,09, у НР – 0,67–0,03. Если ранжировать последовательность пар корковых зон по значению КОГ от наиболее высокого до низкого, то у Р эта последовательность представлена так: С3–С4, Р3–Р4, О1–О2 (равные значения с F3–F4), F7–F8, Т5–Т6, Т3–Т4. У НР ряд немного другой: С3–С4, F3–F4, О1–О2, Р3–Р4, F7–F8 (равные значения с Т5–Т6 и Т3–Т4). Как у Р, так и у НР наибо-

лее высокая межполушарная взаимосвязь выявлена между центральными областями (С3–С4). Эти области имеют наиболее тесные морфофункциональные связи с подкорковыми структурами мезодиэнцефального уровня. Вероятно, повышенная активность верхнестебельных структур определяла наиболее высокий тонус теменно-центральных областей по сравнению с остальными зонами коры. Самый низкий показатель у Р был между средневисочными (Т3–Т4), а у НР – между всеми парами височных отведений: F7–F8, Т3–Т4, Т5–Т6.

По отношению к контрольной группе испытуемых средний показатель КОГ между исследуемыми парами симметричных корковых зон (рис. 1) выявил снижение КОГ у Р и, еще в большей степени, у НР. После курса ТМС среднее значение КОГ у Р увеличивалось (с 0,41 до 0,46), а у НР – еще больше снижалось (с 0,37 до 0,35).

Анализ динамики значений КОГ ЭЭГ отдельных симметричных корковых зон правого и левого полушария больных с показателями контрольной группы испытуемых (рис. 2) свидетельствует о том, что у пациентов значение параметра ниже в большинстве пар отведений как у Р, так и НР. У Р достоверное снижение ($p < 0,05$) наблюдалось между передневисочными (F7–F8), средневисочными зонами (Т3–Т4) и задневисочными зонами (Т5–Т6). У НР уменьшение уровня взаимосвязи ($p < 0,05$) по отношению к «норме» отмечалось не только между всеми парами височных зон, но также между теменными (Р3–Р4) областями. Но в целом отклонения от «нормы» всех пар симметричных областей у Р и НР носили односторонний характер в виде снижения взаимосвязей между ними. Исключение составляли значения КОГ между затылочными зонами (О1–О2): взаимосвязь между этими зонами была выше у больных по сравнению с контрольной группой испытуемых – в «норме» 0,56, а у Р – 0,63 и НР – 0,62. Этот феномен, отмеченный при различных психических расстройствах, можно рассматривать как компенсаторный механизм в ответ на снижение функциональной активности ростральных отделов мозга [27, 32].



После курсовой терапии ТМС (рис. 3) значение КОГ у Р увеличивается между всеми симметричными корковыми зонами, при этом между парами фронтальных и теменных областей достигает показателя контрольной группы ($p < 0,05$), а между затылочными областями превышает «норму» почти на 20 %. У НР увеличение отмечено только между фронтальными зонами (F3–F4) – показатель почти достигал «нормы», а также между передневисочными (F7–F8) и средневисочными (Т3–Т4), но оставался значительно ($p < 0,05$) ниже «нормы». Между остальными парами наблюдалась тенденция к еще большему снижению КОГ.

Сравнительная динамика КОГ у Р и НР до и после ТМС в диапазоне 0,50–45 Гц представлена на рис. 4. Наиболее значимое усиление взаимодействия между фронтальными зонами было обнаружено у Р, а снижение функционального взаимодействия – у НР между центральными, а также затылочными областями.

Для ответа на вопрос о роли отдельных ритмов в перестройке межполушарного взаимодействия проведен анализ параметров КОГ между симметричными зонами по отдельным частотным диапазонам. Сравнение перестроечной динамики отдельных частотных полос показало, что наиболее динамичен основной ритм человека – альфа-ритм ЭЭГ.

На рис. 5, а и б представлена динамика альфа-ритма в интегральной активности полушарий у больных под влиянием ТМС. Показаны сравнительные данные КОГ альфа-диапазона ЭЭГ у Р и НР до и после ТМС, а также соотношение этих показателей с показателями контрольной группы испытуемых. У Р отмечено увеличение межполушарной интеграции по альфа-диапазону во всех корковых зонах, а у НР – только между фронтальными (F3–F4), передневисочными (F7–F8) и средневисочными (Т3–Т4) парами. Сравнительный анализ динамики альфа-ритма при квантовании по 1 Гц показал, что изменения происходили преимущественно за счет полосы 9–10 Гц.

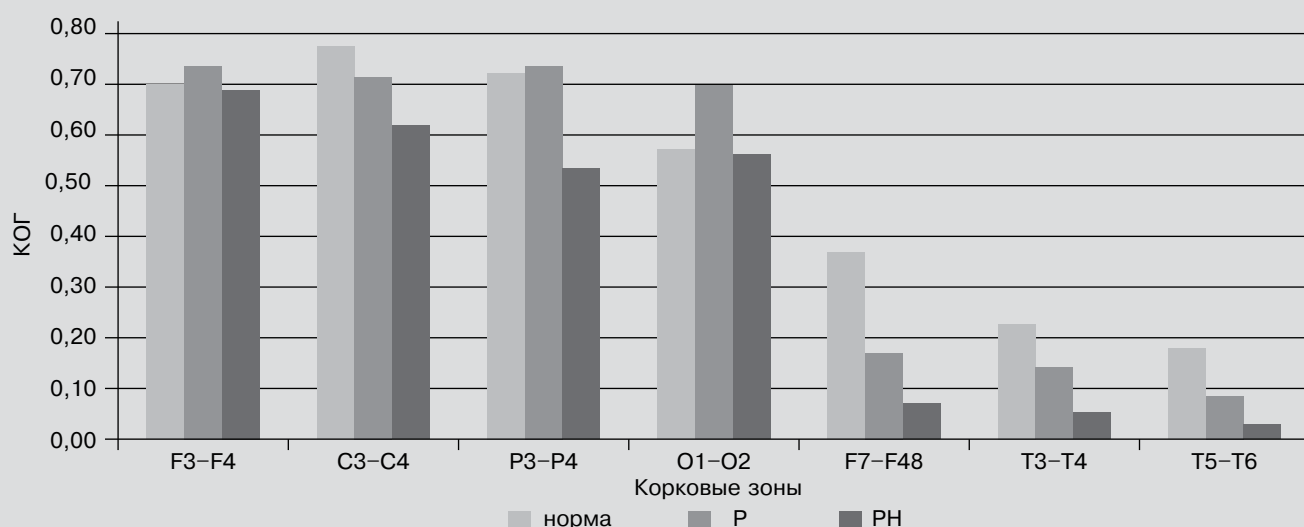


Рисунок 3. Значение КОГ ЭЭГ (диапазон 0,50–45 Гц) между симметричными корковыми зонами после курса ТМС

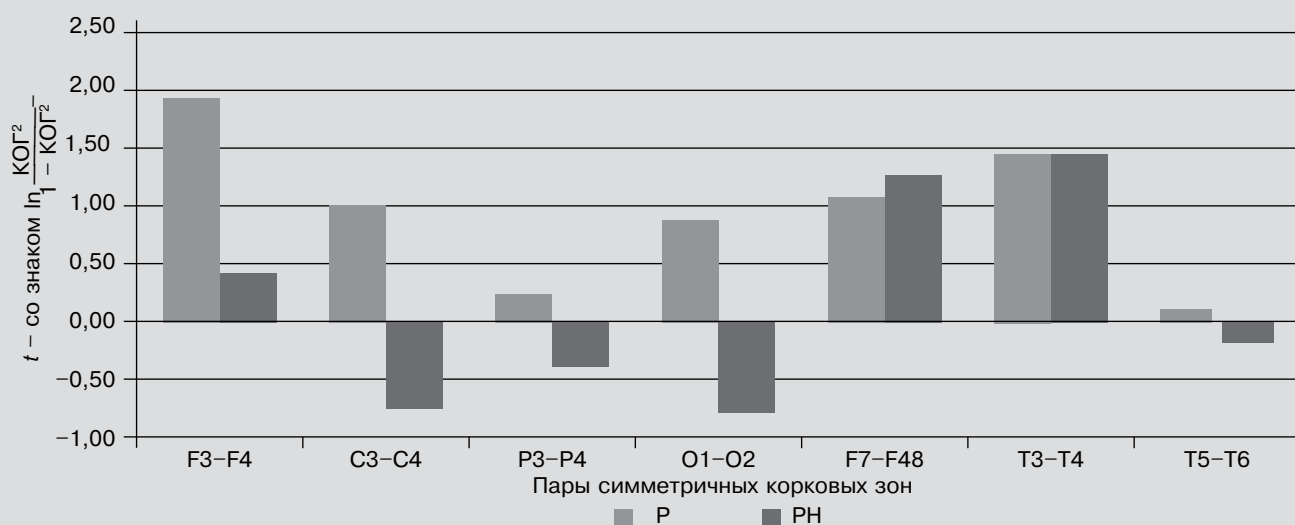


Рисунок 4. Динамика «нормализованной» КОГ (диапазон 0,50–45 Гц) при проведении ТМС у респондеров (Р) и нонреспондеров (НР) ($p < 0,05$ при модуле 0,75)

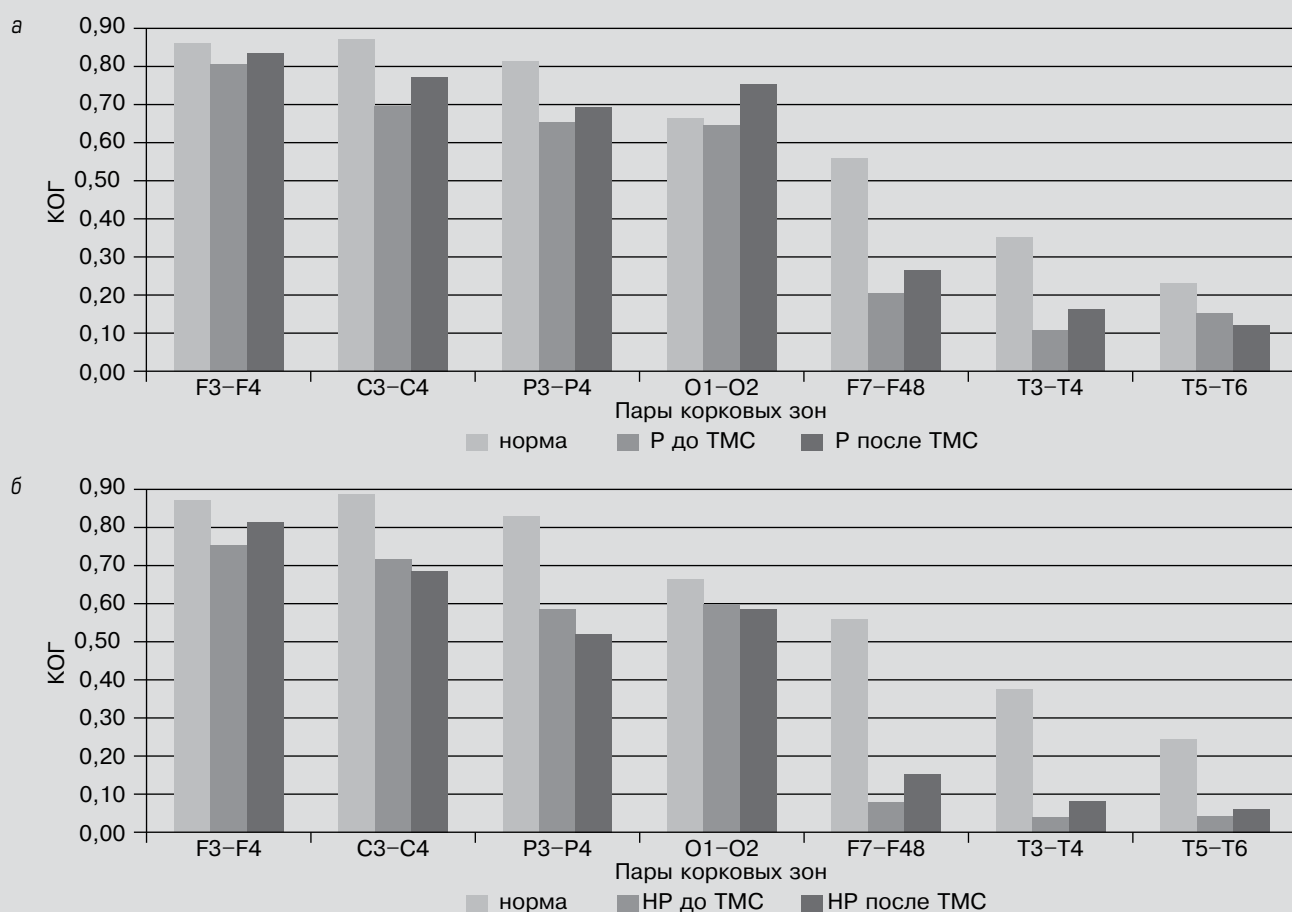


Рисунок 5. Динамика КОГ между симметричными корковыми зонами альфа-диапазона при проведении ТМС:

а — у респондеров (P); б — у нонреспондеров (HP)

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с резистентными депрессиями синхронность генерации потенциалов всех симметричных корковых зон (кроме затылочных) значительно снижена, особенно височных отделов, но у Р и HP межполушарный баланс различен. Возможно, этот феномен является одним из факторов сложной многозвеньевой патологической системы при депрессии, обуславливающих развитие нарушений аффективного спектра. Исследование проблемы межполушарного взаимодействия является важнейшей задачей для современной клинической нейрофизиологии [33, 34].

Полученные в работе данные о снижении функциональных связей между симметричными корковыми зонами при резистентных депрессиях отражают изменение состояния проводящей системы между этими зонами. Как известно, работа мозга как парного органа осуществляется с помощью комиссур — мозолистого тела, гиппокампальной комиссуры, уздечки и других структур [35]. Основная роль этих образований мозга — передача информации из одного полушария в другое. При комиссуротомии отмечен комплекс нарушений, который получил название «расщепленного» мозга. Клинические особенности этого синдрома включают двигательные, сенсорные, речевые и конструктивно-пространственные расстройства, в част-

ности, выявляют изменения реципрокных двигательных актов, аномии (нарушения способности давать словесный отчет об информации, поступающей в правое полушарие), дископии — дисграфии (нарушения способности писать и рисовать обеими руками) [29].

Результаты исследований последних лет показывают, что мозолистое тело связано с таким сложным процессом, как формирование и воспроизведение поведенческих типов деятельности [30]. Э.А. Костанов [36] назвал этот процесс «самодетерминация», т. е. процесс, «...обеспечивающий на основе частичной информации начальную быструю селекцию из памяти представления или понятия определенного класса, которое в наибольшей степени соответствует образу действующего стимула. Этим осуществляется предварительный анализ и интерпретация поступающей информации в высших речевых и когнитивных центрах фронтальных и префронтальных областей уже на самых ранних стадиях процесса восприятия и создается возможность быстрой передачи результатов обработки информации в нижележащие корковые структуры, принимающие участие в опознании словесного или несловесного стимула». Таким способом формируются новые поведенческие навыки на основе ранее приобретенного опыта. Следовательно, приспособительные реакции в ответ на меняющиеся факторы среды формируются и закрепляются мозгом при включении в работу обоих полу-

шарий мозга при поочередной активации гемисфер. Новизна стимулов определяется структурами левого полушария, затем происходит сравнение полученной информации с прошлым опытом структурами правого полушария. Такой тип межполушарного взаимодействия ведет к созданию и запоминанию новой последовательности реакций, которая сохраняется и контролируется передними отделами левого полушария головного мозга [30].

Транскраниальная магнитная стимуляция вызывает перестройку взаимодействия между симметричными корковыми областями, при этом динамика и глубина изменений у респондеров и нонреспондеров различна. В этой перестройке принимают участие все частотные диапазоны ЭЭГ, но ведущую роль играет основной ритм человека – альфа-ритм.

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.

К методическим недостаткам работы относится достаточная неоднородность исследованной группы пациентов по ряду показателей, способных оказывать 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 некоторые ответы, возможно, позволят последующие специально спланированные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
2. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и ЗСТ при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 2. – С. 73–80.
3. Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в терапии обсессивно-компульсивных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 1. – С. 42–47.
4. Мосолов С.Н., Егоров А.Ю., Скородец Т.А., Цукарзи Э.Э., Горелик А.Л., Нарышкин А.Г., Анчиков А.Д., Поляков Ю.И. Нелекарственные методы биологической терапии в психиатрии // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 952–995.
5. Dunner D., Aaronson S., Sackeim H., Janicak P. et al. A Multisite, Naturalistic, Observational Study of Transcranial Magnetic Stimulation for Patients With Pharmacoresistant Major Depressive Disorder: Durability of Benefit Over a 1-Year Follow-Up Period // J Clin Psychiatry. – 2014. – Vol. 75 (12). – P. 1394–1401.
6. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций в динамике в процессе лечения транскраниальной магнитной стимуляцией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 5–11.
7. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при депрессиях у больных шизофренией // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2009. – № 4. – С. 38–45.
8. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии и негативной симптоматики при шизофрении // Психическое здоровье. – 2011. – № 1. – С. 39–44.
9. Потапов И.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при резистентном вербальном галлюцинозе // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2014. – № 1. – С. 23–34.
10. Пуговкина О.Д., Цукарзи Э.Э., Холмогорова А.Б., Мосолов С.Н. Динамика когнитивных функций у пациентов с резистентными депрессиями при применении электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – № 2. – С. 47–52.
11. Berlim M.T., van den Eynde F., Tovar-Perdomo S., Daskalakis Z. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // J Psychopharmacology. – 2014. – Vol. 44 (2). – P. 225–239.
12. Мельникова Т.С., Капилетти С.Г., Мариненко К.Е., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Динамика вегетативной регуляции при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией больных эндогенными депрессиями // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – № 2. – С. 72–75.
13. Graf T., Engeler J., Achermann P. et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep // Psychiatry Research. – 2001. – Vol. 107. – P. 1–9.
14. Jin Y., Rotkin S., Kemp A. et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency TMS on the negative symptoms of schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. – 2006. – Vol. 32. – P. 556–561.
15. 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.
16. Klimesh W., Sauseng P., Gerlow P. Enhancing cognitive performance with rTMS at human individual alpha frequency // European J of Neuroscience. – 2003. – Vol. 17. – P. 1129–1133.
1. Biologicheskie metody terapii psixicheskix rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaya my'sl', 2012. – 1073 s.
2. Il'in S.A., Czukarzi E.E., Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' ciklicheskoy transkriyal'noj magnitnoj stimulyacii i E'ST pri zatyazhny'x, terapevticheskiki rezistentny'x depressiyax // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2008. – № 2. – S. 73–80.
3. Kapiletti S.G., Czukarzi E.E., Mosolov S.N. Transkraniyal'naya magnitnaya stimulyaciya v terapii obsessivno-kompul'sivny'x rasstrojstv // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2008. – № 1. – S. 42–47.
4. Mosolov S.N., Egorov A.Yu., Skoromecz T.A., Czukarzi E.E., Gorelik A.L., Nary'shkin A.G., Anichkov A.D., Polyakov Yu.I. Nелекарственные методы биологической терапии в психиатрии // Psixiatriya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GE'OTAR-Media, 2018. – S. 952–995.
5. Dunner D., Aaronson S., Sackeim H., Janicak P. et al. A Multisite, Naturalistic, Observational Study of Transcranial Magnetic Stimulation for Patients With Pharmacoresistant Major Depressive Disorder: Durability of Benefit Over a 1-Year Follow-Up Period // J Clin Psychiatry. – 2014. – Vol. 75 (12). – P. 1394–1401.
6. Maslennikov N.V., Czukarzi E.E., Mosolov S.N. Depressii pri shizofrenii: ocenka kognitivny'x funkcij v dinamike v processe lecheniya transkraniyal'noj magnitnoj stimulyacii // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2013. – T. 23, № 1. – S. 5–11.
7. Maslennikov N.V., Czukarzi E.E., Mosolov S.N. Effektivnost' transkraniyal'noj magnitnoj stimulyacii (TMS) pri depressiyax u bol'ny'x shizofreniej // Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Bextereva. – 2009. – № 4. – S. 38–45.
8. Maslenikov N.V., Czukarzi E.E., Mosolov S.N. Transkraniyal'naya magnitnaya stimulyaciya v lechenii depressii i negativnoj simptomatiki pri shizofrenii // Psixicheskoe zdorov'e. – 2011. – № 1. – S. 39–44.
9. Potapov I.V., Czukarzi E.E., Mosolov S.N. Primenenie transkraniyal'noj magnitnoj stimulyacii pri rezistentnom verbal'nom gallyucinoze // Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Bextereva. – 2014. – № 1. – S. 23–34.
10. Pugovkina O.D., Czukarzi E.E., Holmogorova A.B., Mosolov S.N. Dinamika kognitivny'x funkcij u pacientov s rezistentny'mi depressiyami pri primenenii e'lektrosudorozhnoj terapii i transkraniyal'noj magnitnoj stimulyacii // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2006. – № 2. – S. 47–52.
11. Berlim M.T., van den Eynde F., Tovar-Perdomo S., Daskalakis Z. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // J Psychopharmacology. – 2014. – Vol. 44 (2). – P. 225–239.
12. Mel'nikova T.S., Kapiletti S.G., Marinenko K.E., Czukarzi E.E., Mosolov S.N. Dinamika vegetativnoj regulyacii pri lechenii transkraniyal'noj magnitnoj stimulyacii bol'ny'x e'ndogen'ny'mi depressiyami // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2001. – № 2. – S. 72–75.
13. Graf T., Engeler J., Achermann P. et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep // Psychiatry Research. – 2001. – Vol. 107. – P. 1–9.
14. Jin Y., Rotkin S., Kemp A. et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency TMS on the negative symptoms of schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. – 2006. – Vol. 32. – P. 556–561.
15. 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.
16. Klimesh W., Sauseng P., Gerlow P. Enhancing cognitive performance with rTMS at human individual alpha frequency // European J of Neuroscience. – 2003. – Vol. 17. – P. 1129–1133.

17. Schutter D., vanHonk J., d'Alfonso A. et al. Effect of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12. – P. 445–447.
18. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, 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.
19. Цукарзи Э.Э. Современные методы стимуляции мозга: достижения и перспективы применения // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 93–99.
20. 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.
21. Widge A., Avery D., Zarkowski P. Baseline and Treatment-Emergent EEG Biomarkers of Antidepressant Medication Response Do Not Predict Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation // *Brain Stimul*. – 2013. Vol. 6 (6). – 10.1016/j.brs.2013.05.001. – Published online May 28, 2013. – DOI: 10.1016/j.brs.2013.05.001
22. Сви́дерская Н.Е. Синхронная электрическая активность мозга и психические процессы. – М.: Наука, 1987. – 155 с.
23. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Доброхотова Т.А. Отражение разных уровней регуляции мозговой деятельности человека в спектрально-когерентных параметрах ЭЭГ // Журнал высшей нервной деятельности. – 1992. – Т. 42, вып. 3. – С. 439–449.
24. Гриндель О.М. Автоматический математический анализ ЭЭГ человека при очаговых поражениях головного мозга // Клиническая электроэнцефалография / под ред. В.С. Русина. – М.: Медицина, 1973. – С. 286–319.
25. Данилова Н.Н. Роль высокочастотных ритмов электрической активности мозга в обеспечении психических процессов // Психология. Журн. ВШЭ. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 62–72.
26. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография. – М.: МБН, 2005. – 346 с.
27. Мельникова Т.С., Лапин И.А., Саркисян В.В. Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – № 1. – С. 90–94.
28. Мельникова Т.С., Лапин И.А. Когерентный анализ ЭЭГ при депрессивных расстройствах различного генеза // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 3. – С. 27–32.
29. Herrmann C.S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders // *Clin Neurophysiology*. – 2005. – Vol. 116. – P. 2719–2733.
30. Inui K., Motomura E., Okushima R., Kaige H., Inoue K., Nomura J. Electroencephalographic findings in patients with DSM-IV mood disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43. – P. 69–75.
31. Noda Y., Nakamura M., Saeki T., Inoue M., Iwanari H., Kasai K. Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression // *J Neurosci Res*. – 2013. – Vol. 77 (1–2). – P. 70–77.
32. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – С. 209–410.
33. Chen A.C., Rappelsberger P. Brain and human pain: topographic EEG amplitude and coherence mapping // *Brain Topog*. – 1994. – Vol. 7, No. 2. – P. 129–140.
34. Dunkin J.J., Leuchter A.F., Newton T.F. et al. Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? // *Biol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 35, No. 11. – P. 870–879.
35. Ford M.R., Goethe J.W., Dekker D.K. EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects // *Biol Psychiatry*. – 1986. – Vol. 21. – P. 1175–1188.
36. Костандов Э.А. Психофизиология сознания и бессознательного. – СПб.: Питер, 2004. – 176 с.
17. Schutter D., vanHonk J., d'Alfonso A. et al. Effect of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12. – P. 445–447.
18. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, 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.
19. Czukarzi E. E. 'Sovremennyye metody' stimulyacii mozga: dostizheniya i perspektivy primeneniya // Social' naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2013. – T. 23, № 1. – S. 93–99.
20. 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.
21. Widge A., Avery D., Zarkowski P. Baseline and Treatment-Emergent EEG Biomarkers of Antidepressant Medication Response Do Not Predict Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation // *Brain Stimul*. – 2013. Vol. 6 (6). – 10.1016/j.brs.2013.05.001. – Published online May 28, 2013. – DOI: 10.1016/j.brs.2013.05.001
22. Sviderskaya N.E. Sinxronnaya e'lektricheskaya aktivnost' mozga i psixicheskie processy'. – M.: Nauka, 1987. – 155 c.
23. Boldy' reva G.N., Sharova E.V., Zhavoronkova L.A., Dobroxotova T.A. Otrazhenie razny' x urovnej regulyacii mozgovoy deyatel' nosti cheloveka v spektral' no-kogerentny' x parametrax E' E' G // Zhurnal vy' sshej nervnoj deyatel' nosti. – 1992. – T. 42, vy' p. 3. – S. 439–449.
24. Grindel' O.M. Avtomaticheskij matematicheskij analiz E' E' G cheloveka pri ochagovy' x porazheniyax golovnogogo mozga // Klinicheskaya e'lektroencefalografiya / pod red. V.S. Rusinova. – M.: Medicina, 1973. – S. 286–319.
25. Danilova N.N. Rol' vy' sokochastotny' x ritmov e'lektricheskoy aktivnosti mozga v obespechenii psixicheskix processov // Psixologiya. Zhurn. VShE'. – 2006. – T. 3, № 2. – S. 62–72.
26. Ivanov L.B. Prikladnaya komp'yuternaya e'lektroencefalografiya. – M.: MBN, 2005. – 346 s.
27. Mel' nikova T.S., Lapin I.A., Sarkisyan V.V. Obzor ispol' zovaniya kogerentnogo analiza E' E' G v psixiatrii // Social' naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2009. – № 1. – S. 90–94.
28. Mel' nikova T.S., Lapin I.A. Kogerentny' j analiz E' E' G pri depressivny' x rasstrojstvax razlichnogo geneza // Social' naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2008. – № 3. – S. 27–32.
29. Herrmann C.S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders // *Clin Neurophysiology*. – 2005. – Vol. 116. – P. 2719–2733.
30. Inui K., Motomura E., Okushima R., Kaige H., Inoue K., Nomura J. Electroencephalographic findings in patients with DSM-IV mood disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43. – P. 69–75.
31. Noda Y., Nakamura M., Saeki T., Inoue M., Iwanari H., Kasai K. Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression // *J Neurosci Res*. – 2013. – Vol. 77 (1–2). – P. 70–77.
32. Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremenny' x antidepressantov. – SPb.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1995. – S. 209–410.
33. Chen A.C., Rappelsberger P. Brain and human pain: topographic EEG amplitude and coherence mapping // *Brain Topog*. – 1994. – Vol. 7, No. 2. – P. 129–140.
34. Dunkin J.J., Leuchter A.F., Newton T.F. et al. Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? // *Biol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 35, No. 11. – P. 870–879.
35. Ford M.R., Goethe J.W., Dekker D.K. EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects // *Biol Psychiatry*. – 1986. – Vol. 21. – P. 1175–1188.
36. Kostandov E. A. Psixofiziologiya soznaniya i bessoznatel' nogo. – SPb.: Piter, 2004. – 176 s.

Interhemispheric Connections Dynamics of Symmetric Cortical Areas According Coherence Analysis of EEG in Therapy-resistant Depressive Patients in Transcranial Magnetic Stimulation

T.S. Melnikova, E.E. Tsukarzi, S.N. Mosolov

National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

The mechanisms of the therapeutic action of TMS, including neurophysiological patterns, remain unclear. The most reasonable tool for identifying neurophysiological changes in depression can be considered as indicators of coherent analysis (CA) of EEG, reflecting the relationship between certain areas of the cortex in the integrative activity of the brain.

Objectives. The purpose of the study was to determine the dynamics of hemispheric symmetric cortical zones connections in resistant depression patients according to EEG coherent analysis in TMS course. **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. Monopolar EEG was recorded on "NEURO-KM" (Russia) EEG device for topographic mapping of brain electrical activity using the international system of 10–20 %. The control group consisted of 50 healthy individuals.

Results. To the end of TMS course 20 patients (> 50 % reduction of HAM-D total score) were assigned to the group of responders (R), and the rest ($n = 12$) consisted of a group of non-responders (NR). Comparison of coherent analysis (CA) EEG data values of symmetric cortical zones of the right and left hemispheres of patients with a control group showed that patients parameter value is lower in all pairs of leads (except occipital), especially between symmetric temporal areas. In relation to the control group of subjects, the average index of coherent analysis data between the studied pairs of symmetric cortical zones revealed a decrease in the value of CA in P and, even more so, in HP. After TMS course, the magnitude of the average CA value of P increased, while that of HP decreased even more.

Conclusion. Analysis of the nature of the results obtained in the study can be used not only to clarify data on systemic anomalies of the structure and functions of certain neural networks and the interaction between them in depressive disorders, but also as predictors of TMS effectiveness.

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

CONTACT: tme1777@rambler.ru