

ДИНАМИКА КОГЕРЕНТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЭГ ПРИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ

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

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

Терапевтические возможности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при депрессиях, в том числе резистентных, подтверждены в многочисленных контролируемых и наблюдательных исследованиях [6–10, 20, 23]. Вместе с тем, основные характеристики эффекта ТМС, а именно, его размер и глубина (уровень достигаемых ремиссий) до настоящего времени остаются закрыты завесой подчас противоречивых и взаимоисключающих результатов отдельных исследований. Также открытым остается вопрос о вероятных механизмах действия ТМС, прежде всего нейрофизиологических. Основной гипотезой является предположение о том, что ТМС позволяет «навязывать» мозгу ритм, минуя периферические отделы сенсорных систем и непосредственно меняя функциональную активность нейронов. Показано, что эффекты даже однократной стимуляции сохраняются в течение определенного времени, а при проведении курса ТМС «последствие» существенно пролонгируется и закрепляется. В основном, ТМС применяется в двух модификациях: низко – (1 Гц) и высокочастотной (10–20 Гц). Циклическая ТМС высокочастотными сериями импульсов позволяет достигать активации мозговых структур под влиянием индукционных токов в зонах стимуляции, тогда как при низкочастотной ТМС достигается подавление нейрональной активности ипсилатеральной коры [18]. К сожалению, консенсусное понимание механизмов действия ТМС на этом, в основном, заканчивается. Очевидно, что исследования ТМС-ЭЭГ способны не только внести определенную ясность в этот вопрос, но и, возможно, дать намного больше, в том числе, представить уникальную информацию о различных аспектах реактивности (нейронального возбуждения) и функциональных связей мозга, являющихся основными характеристиками состояния нейрональных систем. Известно, что в подавляющем большинстве работ по

комбинированному применению ТМС-ЭЭГ ставились узкие экспериментальные задачи, когда анализировалось влияние однократных либо серийных магнитных стимуляций на показатели нейронального возбуждения и его распространения [33]. Влияние курсового применения ТМС с анализом ЭЭГ изучалось лишь в отдельных работах, в том числе преимущественно на здоровых добровольцах, а также при некоторых психических расстройствах. Интересно, что в одном из первых исследований на небольшой группе депрессивных пациентов какие-либо эффекты ТМС на ЭЭГ вообще не выявлялись, за исключением слабого действия на ночное ЭЭГ [27]. Однако, в последующем, в отдельных работах были получены достаточно интересные данные. В частности, при терапии тревоги ТМС частотой 1 Гц на правую темпоропариетальную кору у респондеров наблюдалось усиление тета-ритма в левой гемисфере [37]. Причем развитие клинического и ЭЭГ-эффекта совпадало по времени, развиваясь через 30–60 минут после стимуляции. В другом ТМС-ЭЭГ исследовании оценивалась эффективность различных методик стимуляции по отношению к негативной симптоматике у больных шизофренией [28]. ТМС в режимах 3 и 20 Гц не вызывало существенных клинических эффектов и также не сопровождалось развитием значимых изменений на ЭЭГ. В группе пациентов, получавших стимуляцию в режиме собственного альфа-ритма больного через 2 недели наблюдалось усиление альфа-ритма в лобных отделах в среднем на 34% и ослабление негативной симптоматики.

В другом исследовании, где также мишенью ТМС являлась негативная симптоматика при шизофрении, клинический эффект коррелировал с усилением гамма-ритма ЭЭГ [30]. Эти данные позволили предположить авторам, что антинегативное действие ТМС реализуется непосредственно через усиление гамма-ритма.

Крайне интересной задачей является возможность персонализированного подбора режима ТМС с целью «улучшения» ЭЭГ-показателей пациента с одновременным опосредованным достижением клинических эффектов. В частности, предполагается, что стимуляция в режиме альфа-ритма либо с небольшим превышением этого показателя может обеспечить улучшение выполнения когнитивных тестов и сократить период восстановления после умственных нагрузок [32]. Эти эффекты сопровождаются уменьшением десинхронизации альфа ритма на ЭЭГ.

В недавнем исследовании у пациентов с депрессией впервые применялась так называемая персонализированная синхронизирующая ТМС (сТМС) [29]. Использовались 2 методики: с фиксированной частотой, определенной по индивидуальному альфа-ритму и с варьирующей частотой в широком диапазоне альфа-ритма. Интересно, что эффект терапии в обеих группах был примерно одинаков, наблюдаясь примерно у 50% больных, в то время как в группе плацебо его величина составила 19%.

В современных моделях расстройств аффективного спектра в качестве ключевого механизма заболевания рассматривают функциональное разобщение мозговых структур [14, 21, 31, 36]. Поэтому наиболее адекватным инструментом выявления психопатологических изменений при депрессивных расстройствах могут считаться показатели когерентного анализа (КОГ) ЭЭГ, отражающие взаимосвязи между определенными зонами коры в интегративной деятельности мозга. 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 имеет место активность, совпадающая по частоте и константная по соотношению фаз. Поскольку электрическая активность мозга тесно связана с его функциональной деятельностью, то КОГ, в определенной мере, указывает на вовлеченность разных зон коры в обеспечение выполнения тех или иных функций мозга, то есть является количественным выражением уровня интегративной деятельности мозговых структур. Для оптимального выполнения определенных функций уровень интеграции корковых областей должен быть адекватным задаче. Но при изменении функциональной активности определенных зон коры он может оказаться сниженным или избыточным, что отражает измененный уровень взаимодействия мозговых структур, часто наблюдаемый при различных психических расстройствах [1, 2, 4, 5, 11, 22, 26, 40]. Величина КОГ варьируется 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.

Цель настоящей работы состояла в изучении влияния ТМС на функциональную активность мозга при терапевтически резистентных депрессиях, оцениваемую по динамике когерентных характеристик ЭЭГ.

Материал и методы исследования

Отбор 32 больных для исследования проводился на основании следующих критериев.

1. Соответствие течения заболевания депрессивному эпизоду по МКБ-10 – единственный депрессивный эпизод (F32), униполярная (рекуррентная) депрессия (F33), депрессия при биполярном расстройстве (F31).

2. Выраженность депрессивной симптоматики на уровне более 20 баллов по шкале Гамильтона (17 пунктов).

3. Отсутствие терапевтического эффекта от двух последовательных курсов терапии (не менее 4 нед. каждый) адекватными дозами антидепрессантов, различными по механизму действия.

В период проведения сеансов ТМС больные продолжали получать ранее неэффективную терапию антидепрессантами, однако дозы препаратов не превышали средние терапевтические значения и постепенно снижались на 30–50% от исходного уровня. ТМС проводилась с помощью двухкольцевой катушки типа «бабочки» магнитного стимулятора «Нейро-МС» (Россия). Катушка фиксировалась на кожных покровах префронтальной зоны коры левого полушария. Курс лечения ТМС состоял из 12 ежедневных процедур (за исключением выходных). Процедура включала 20 циклов, каждый длительностью 6 секунд с частотой стимуляции 15 Гц. Интервалы между отдельными циклами составляли 60 секунд. Общая продолжительность сеанса – 20 минут.

ЭЭГ регистрировалась с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия) с полосой пропускания от 0,5 до 45 Гц и постоянной времени 0,3 с. ЭЭГ проводилась до и после курса ТМС. Запись ЭЭГ осуществлялась 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 определялось с помощью спектрального анализа ЭЭГ методом

быстрого преобразования Фурье с усреднением не менее 30 эпох по 2 сек с последующим картированием по системе «BRAINSYS» (Россия).

Величина КОГ вычислялась между всеми парами отведений корковых областей в диапазоне 0,5–45 Гц и по каждому ритму ЭЭГ. Также определялась величина средней когерентности (СрКОГ) каждой области со всеми остальными корковыми зонами – показателя активности выбранной зоны в интегративной деятельности мозга. Для сравнения параметров КОГ отдельных групп испытуемых использовали приведенные к нормализованному типу величины КОГ через логарифмические показатели – «нормализованная» $КОГ = \frac{КОГ^2}{1 - КОГ^2}$, где $КОГ^2$ – квадрат модуля

КОГ, с последующим вычислением различий по t-критерию Стьюдента.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых добровольцев.

Результаты

Согласно современным представлениям, ЭЭГ картина больных при депрессивных расстройствах характеризуется большим полиморфизмом. В изучаемой группе больных до начала проведения терапии ТМС ЭЭГ были преимущественно дизритмичного типа при нивелировании регионарных различий по альфа-индексу. Отмечалась в разной степени выраженности редукция альфа-ритма, на фоне которой более четко обозначалась диффузная медленно-волновая активность.

У пациентов до начала проведения ТМС наиболее высокая функциональная активность (по данным СрКОГ) отмечалась в теменно-центральных корковых зонах (рис. 1). В этих областях СрКОГ колебалась в диапазоне 0,40–0,42. Эти области имеют наиболее

тесные связи с подкорковыми структурами мезодизэнцефального уровня. Вероятно, повышенная активность верхнестволовых структур определяла наиболее высокий тонус теменно-центральных областей по сравнению с остальными зонами коры. СрКОГ фронтальных зон была немного ниже (0,34–0,35). Самый низкий показатель выявлен в задневисочных отведениях – 0,21–0,24. СрКОГ остальных областей колебалась от 0,31 до 0,26.

Сравнение значений СрКОГ ЭЭГ основной и контрольной группы здоровых испытуемых (рис. 2) показало, что у депрессивных пациентов величина основных параметров ниже во всех отведениях, кроме затылочных областей. Особенно снижена величина СрКОГ в передневисочных зонах и средневисочной зоне левого полушария.

Анализ параметров СрКОГ ЭЭГ больных симметричных областей правого и левого полушария выявил более высокие показатели правой гемисферы, особенно в височных зонах. Функциональная активность фронтальных зон обеспечивалась за счет межполушарных связей этих областей, а также связей с центральными корковыми зонами, то есть за счет коротких связей. Длинные связи фронтальных зон с затылочными (КОГ 0,1–0,08) и задневисочными (КОГ 0,05–0,09) областями слабые. Наиболее высокие значения КОГ коротких связей прослеживались при анализе активности центральных и теменных зон, а также задних отделов коры. Затылочные области, кроме высокой КОГ между собой (0,63), имели наибольшие значения КОГ с ипсилатеральными теменными зонами (0,58 слева и 0,6 справа).

КОГ височных зон Т3 и Т4 показана на рис. 3 и 4. Активность правой височной области выше, но видна общая закономерность – связи с ипсилатеральными зонами значительно больше, чем с зонами

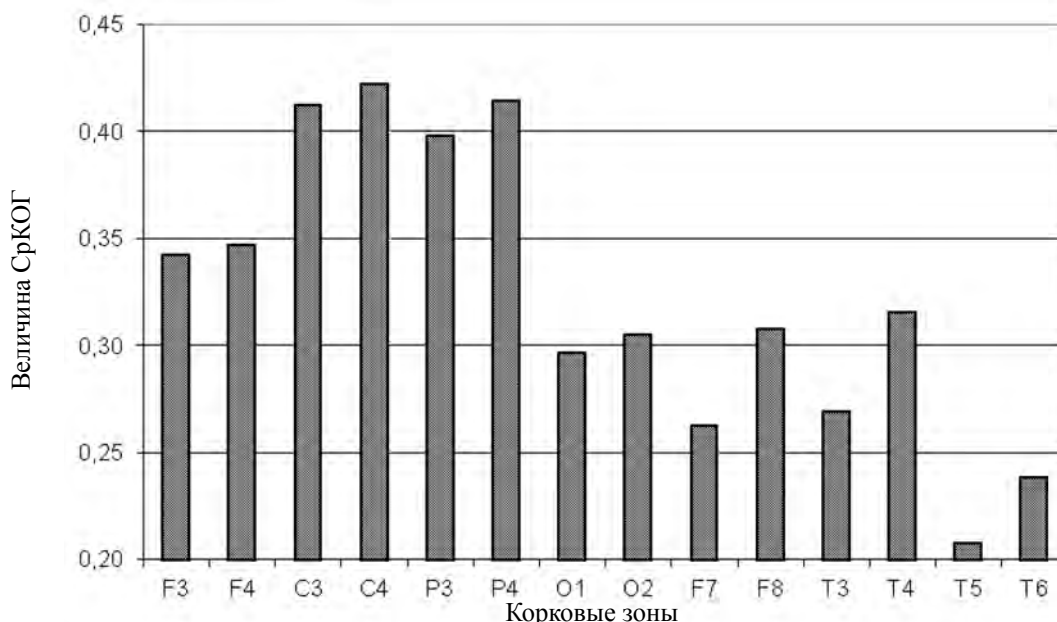


Рис. 1. Значения СрКОГ ЭЭГ (в диапазоне 0,5–45 Гц) до ТМС

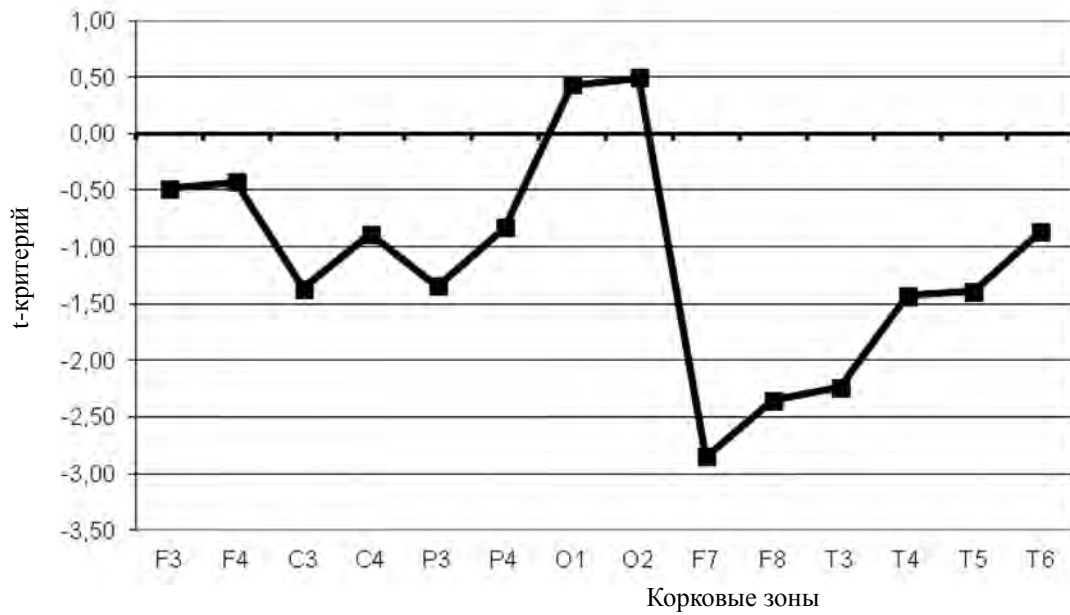


Рис. 2. Отклонения от «нормы» СрКОГ ЭЭГ (в диапазоне 0,5–0,45 Гц) у больных до ТМС ($p < 0,05$ при модуле $t > 1,8$)

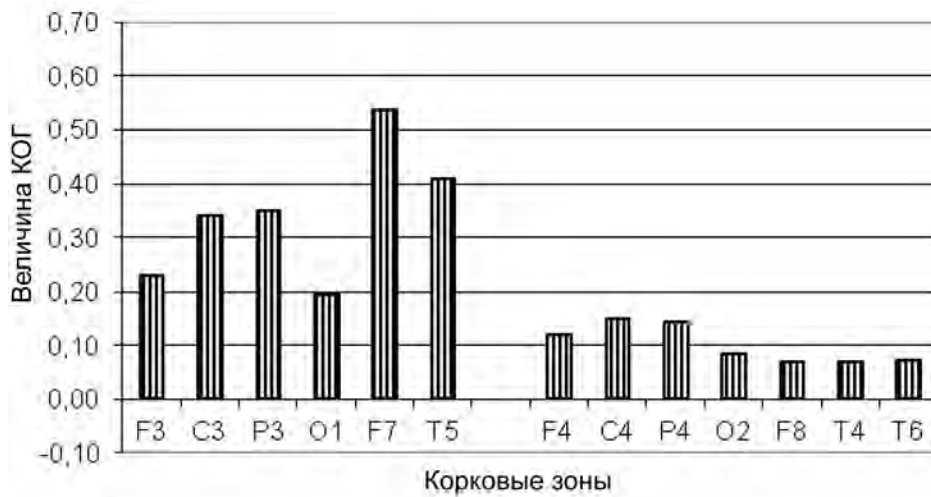


Рис. 3. Величина КОГ правой височной области (Т3) с корковыми зонами ипси- и контрлатерального полушария

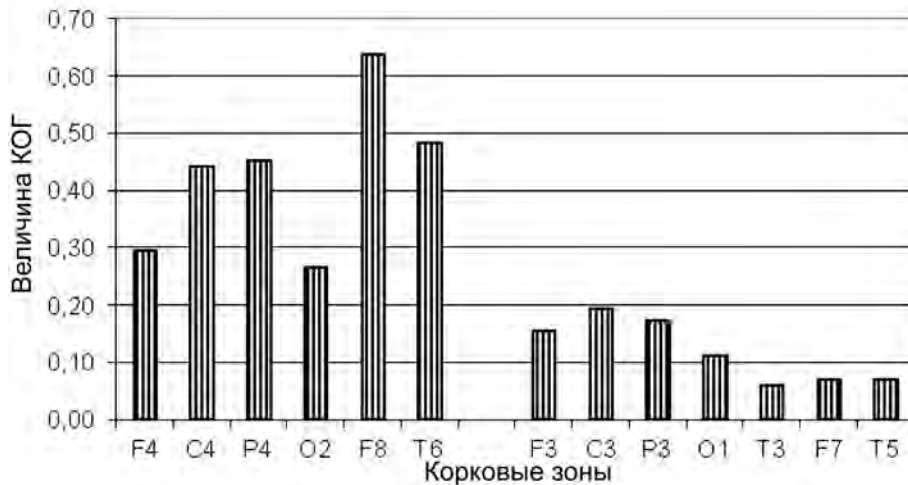


Рис. 4. Величина КОГ правой височной области (Т4) с корковыми зонами ипси- и контрлатерального полушария

контрлатерального полушария. Наиболее высокие значения КОГ Т3 и Т4 с рядом расположенными передне- и задневисочными областями, а также с теменно-центрльными зонами.

Для того чтобы ответить на вопрос о роли отдельных ритмов ЭЭГ в обеспечении связей между корковыми зонами у больных провели анализ участия отдельных ритмов ЭЭГ в суммарной СрКОГ в диапазоне 0,5–45 Гц. Результаты этого анализа представлены на рис. 5 и 6.

Ведущей в интегративной деятельности мозговых структур является медленноволновая активность. Диапазон варибельности СрКОГ дельта-ритма от 0,49 до 0,27, тета-ритма – от 0,48 до 0,23, альфа-

ритма – от 0,44 до 0,24. Быстроволновая активность играет второстепенную роль: СрКОГ бета1 полосы колеблется от 0,39 до 0,18, бета2 – от 0,35 до 0,20, гамма – от 0,28 до 0,17.

Сравнение параметров ЭЭГ больных после проведения курса ТМС с теми показателями, которые были зафиксированы до начала терапии, показало диффузное увеличение функциональной активности всех корковых зон, кроме правой затылочной области (рис. 7).

Наибольшее усиление активности отмечено в височных зонах левого полушария (F7, T3, T5). Повышение активности теменно-центральных и фронтальных областей наблюдалось без четко

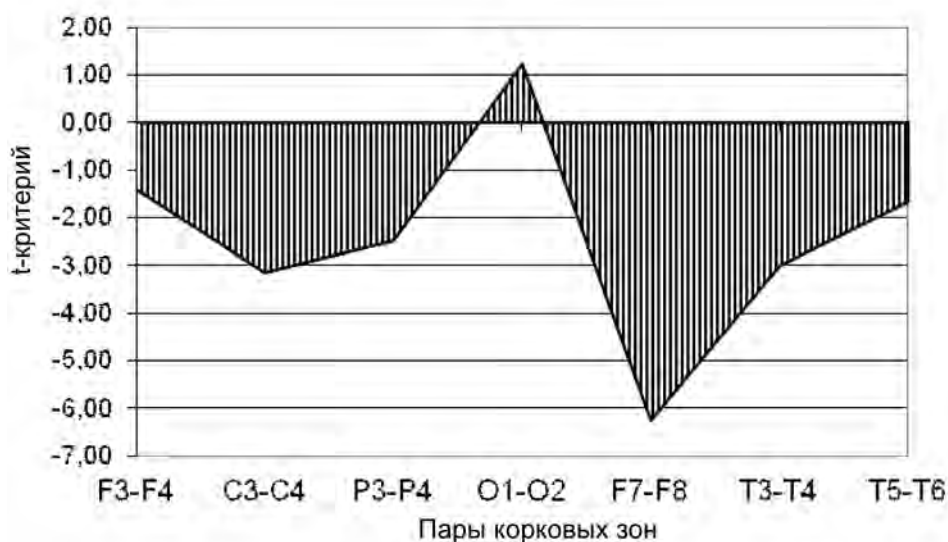


Рис. 5. Отклонения от «нормы» синхронности потенциалов ЭЭГ (в диапазоне 0,5–0,45 Гц) между симметричными корковыми зонами у больных до ТМС ($p < 0,05$ при модуле $t > 1,8$)

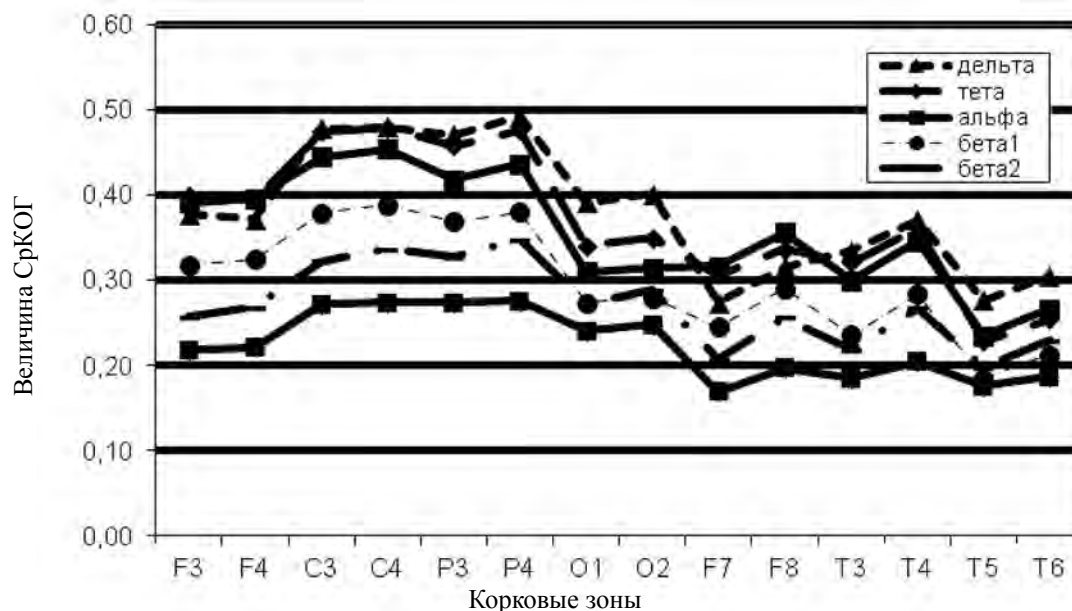


Рис. 6. Величина СрКОГ ЭЭГ (в диапазоне 0,5–0,45 Гц) отдельных ритмов ЭЭГ у больных до ТМС

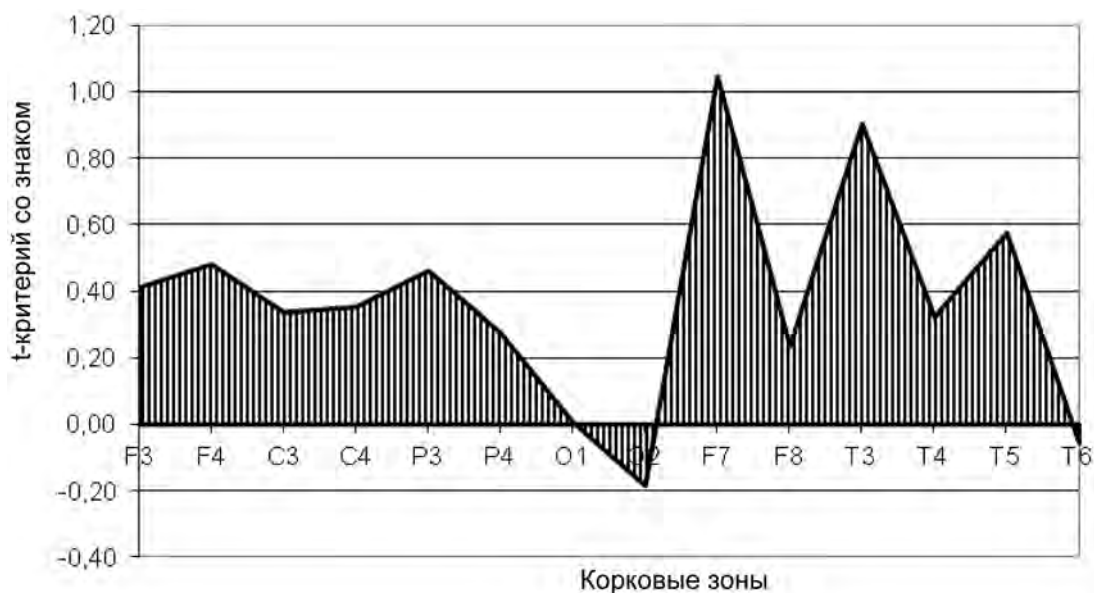


Рис. 7. Динамика величины СрКОГ ЭЭГ (в диапазоне 0,5–0,45 Гц) под влиянием ТМС ($p < 0,05$ при модуле $t > 1,8$)

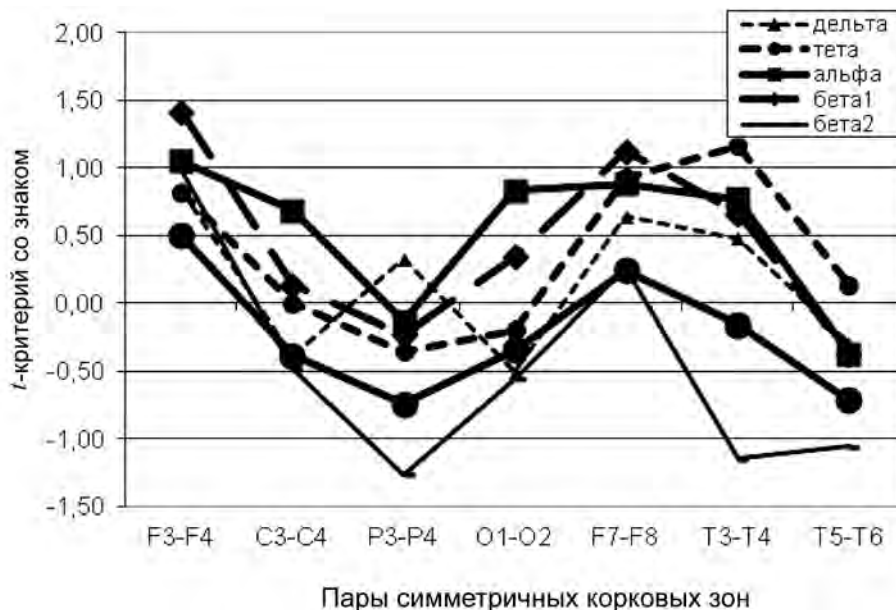


Рис. 8. Динамика величины КОГ отдельных ритмов ЭЭГ в изменении межполушарного взаимодействия между симметричными корковыми зонами после ТМС

обозначенного межполушарного превалирования. Анализ динамики КОГ между парами корковых зон в диапазоне 0,5–45 Гц выявил лидирующие пары в перестройке связей ($p < 0,05$): левый передний висок – левая фронтальная область (F7–F3), левый передний висок – правая фронтальная область (F7–F4), левый передний висок – левая центральная зона (F7–C3), левый передний висок – левая теменная область (F7–P3), средний левый висок – левая теменная область (T3–P3), левая и правая фронтальная зоны (F3–F4). Эти данные свидетельствуют о том, что наиболее усиливаются короткие связи тех областей, которые расположены вблизи зоны расположения стимулирующих электродов.

После ТМС менялась КОГ между симметричными корковыми зонами. Если ранжировать ряд симметричных зон, между которыми усилилась синхронность импульсной активности, последовательность такова – F3–F4, F7–F8, T3–T4, C3–C4. Следовательно, под влиянием ТМС увеличивается межполушарная взаимосвязь симметричных корковых областей преимущественно роstralных отделов коры. На рис. 8 представлена роль отдельных частотных диапазонов ЭЭГ в изменении межполушарных взаимовлияний симметричных корковых зон. Усиление взаимодействия во всех парах симметричных корковых областей отмечается преимущественно за счет альфа-, тета- и бета1-полос. Дельта-, бета2- и гамма-ритмы играют меньшую роль в этой динамике.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что ТМС оказывает влияние на синхронность генерации потенциалов всех корковых зон. По данным СрКОГ, наиболее значительно усиливается функциональная активность височных зон левого полушария, а также теменно-центральных и фронтальных областей обоих полушарий. ТМС вызывает значительное усиление функционального межполушарного взаимодействия симметричных фронтальных, центральных, передне- и средневисочных областей коры. В этом процессе большую роль играет не только основной ритм человека, альфа-ритм, но также низкочастотный тета-диапазон и высокочастотная полоса бета1. Эти данные подтверждают представление о том, что и медленноволновые, и быстро волновые диапазоны ЭЭГ участвуют в дистантном объединении мозговых систем в функци-

ональные динамические системы, а также обеспечивают взаимодействие внутри локальных нейрональных сетей [3, 21, 35]. Полученные результаты отчасти согласуются с данными о доминирующей предиктивной роли альфа-ритма, усиление которого в ЭЭГ-зонах F4 слева ассоциируется с развитием антидепрессивного эффекта [34]. Вместе с тем, непосредственно вклад других частотных ритмов, а также нейрональных симметричных межполушарных взаимодействий в развитие терапевтического эффекта остается неясным. Всё это требует проведения дальнейших исследований ТМС-ЭЭГ, включающих сравнительный анализ респондеров и пациентов, не ответивших на терапию. Эти данные могут предоставить дополнительную информацию о механизмах действия ТМС при депрессиях, а также позволят провести направленный поиск маркеров эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Гриндель О.М. Автоматический математический анализ ЭЭГ человека при очаговых поражениях головного мозга // Клиническая электроэнцефалография / Под ред. В.С.Русинова. М.: Медицина, 1973. С. 286–319.
3. Данилова Н.Н. Роль высокочастотных ритмов электрической активности мозга в обеспечении психических процессов // Психология. Журн. ВШЭ. 2006. Т. 3. № 2. С. 62–72.
4. Жаворонкова Л.А., Добронравова И.С. Специфика восстановительных процессов мозга у больных с дисэнцефальным и полушарным поражением (когерентный анализ ЭЭГ) // Журнал высшей нервной деятельности. 1993. Т. 43. Вып. 4. С. 748–756.
5. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография. МБН, Москва, 2005. 346 с.
6. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскриальной магнитной стимуляции и ЭСТ при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. № 2. С. 73–80.
7. 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.
8. 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.
9. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при депрессиях у больных шизофренией // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2009. №4.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Мельникова Т.С., Лапин И.А. Когерентный анализ ЭЭГ при депрессивных расстройствах различного генеза // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. № 3. С. 27–32.
14. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб, 1995. С. 209–410.
15. 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.
16. Свидерская Н.Е. Синхронная электрическая активность мозга и психические процессы. М.: Наука, 1987.
17. Цукарзи Э.Э. Современные методы стимуляции мозга: достижения и перспективы применения // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 1. С. 93–99.
18. Andreasen N.C. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly // Arch. Gen. Psychiatry. 1999. Vol. 56. P. 781–787.
19. Berlin 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. Psychol. Med. 2014. Vol. 44, N 2. P. 225–239.
20. Braff D.L. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia // Schizophr. Bull. 1993. Vol. 19. P. 233–259.
21. Chen A.C., Rappelsberger P. Brain and human pain: topographic EEG amplitude and coherence mapping // Brain Topog. 1994. Vol. 7, N 2. P. 129–140.
22. 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, N 12. P. 1394–1401.
23. 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, N 11. P. 870–879.
24. Farzan F., Barr M., Fitzgerald P. Transcranial magnetic stimulation on the modulation of gamma oscillations in schizophrenia // Ann. NY Acad. Sci. 2012. P. 25–35.
25. 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.
26. Graf T., Engeler J., Acherman P., et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep // Psychiatry Res. 2001. Vol. 107. P. 1–9.
27. Jin Y., Rotkin S., Kemp A., et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency TMS on the negative symptoms of schizophrenia // Schizophr. Bull. 2006. Vol. 32. P. 556–561.
28. 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; 14: 13. Published online Jan 18, 2014. doi: 10.1186/1471-244X-14-13
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. Klimesh W., Sauseng P., Gerlow P. Enhancing cognitive performance with rTMS at human individual alpha frequency // *Eur. J. Neurosci*. 2003. Vol. 17. P. 1129–1133.
32. Martinot P.M.L., Galinowski A., Ringuenet 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. Vol. 13, N 1. P. 45–59.
33. 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, N 1–2. P. 70–77.
34. Petsche H., Rappelsberger P. Is there any message hidden in the human EEG? *Induced Rhythms in the Brain* / E.Basar, T.H.Bullock (Eds.). Boston: Birkhauser, 1992. P. 103–116.
35. Sauseng P., Klimesch W. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2008. Vol. 32. P.1001–1013.
36. 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.
37. 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 // *Bio. Psychiatr*. 2000. Vol. 48, N 12. P. 1133–1141.
38. Szuba M.P., O'Reardon J.P., Evans D.L. Physiological effects of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in major depression // *Depression & Anxiety*. 2000. Vol. 12, N 3. P. 170–177.
39. Von Stain A., Sarntein J. Different frequencies for different scale of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization // *Int. J. Psychophysiol*. 2000. Vol. 38, N 3. P. 301–314.
40. Wang G., Takigawa M. Directed coherence as a measure of interhemispheric correlation of EEG // *Int. J. Psychophysiol*. 1992. Vol. 13, N 2. P. 119–128.
41. 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; 6(6): 10.1016/j.brs.2013.05.001. Published online May 28, 2013. doi: 10.1016/j.brs.2013.05.001

ДИНАМИКА КОГЕРЕНТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЭГ ПРИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ

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

Настоящее исследование посвящено изучению динамики когерентных характеристик ЭЭГ при проведении тМС при терапевтически резистентных депрессиях. В исследование было включено 32 пациента с депрессией с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство. ТМС, а также записи ЭЭГ проводились на фоне ранее неэффективной тимоаналептической терапии, дозы которой были снижены. ТМС осуществлялась на проекцию левой префронтальной коры. Курс лечения состоял из 15 процедур 100% пороговой интенсивностью. За время одной процедуры больной получал 20 циклов стимулов частотой 15 Гц с длительностью 6 секунд и интервалами в 60 секунд между отдельными циклами. ЭЭГ регистрировали на аппарате «НЕЙРО-КМ» (Россия) с полосой пропускания от 0,5 до 45 Гц и постоянной времени 0,3 с до и после окончания курса ТМС. Определялись величины КОГ и средней когерентности (СрКОГ) каждой области со всеми остальными корковыми зонами. Проведенное исследование показало, что ТМС оказывает влияние на

синхронность генерации потенциалов всех корковых зон. По данным СрКОГ, наиболее значительно усиливается функциональная активность височных зон левого полушария, а также теменно-центральных и фронтальных областей обоих полушарий. ТМС вызывает значительное усиление функционального межполушарного взаимодействия симметричных фронтальных, центральных, передне- и средневисочных областей коры. В этом процессе большую роль играет не только основной ритм человека, альфа-ритм, но также низкочастотный тета-диапазон и высокочастотная полоса бета1. Эти данные подтверждают представление о том, что и медленноволновые, и быстроволновые диапазоны ЭЭГ участвуют в дистантном объединении мозговых систем в функциональные динамические системы, а также обеспечивают взаимодействие внутри локальных нейронных сетей.

Ключевые слова: терапевтически резистентные депрессии, транскраниальная магнитная стимуляция, электроэнцефалография, когерентный анализ, нейронные сети.

DYNAMICS OF EEG COHERENCE CHARACTERISTICS IN TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION OF PATIENTS WITH THERAPY RESISTANT DEPRESSION

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

The aim of this investigation is to explore the dynamics of EEG coherence characteristics in transcranial magnetic stimulation (TMS) of patients with therapy resistant depression. Material: 32 patients diagnosed as having recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder. The TMS as well as EEG-recordings were performed in the situation of unsuccessful thymo-analeptic medication and decreasing dose of this medication. The TMS was applied to the left prefrontal cortex area. The course of treatment consisted of 15 sessions with 100% intensity. During one session, the patient received 20 series of stimuli, with frequency 15 Hz and duration 6 sec., and intervals 60 seconds between the series. The EEG was registered by means of a Russian device НЕЙРО-КМ, with bandwidth 0,5 to 45 Hz and the time constant 0,3 before and after the course of TMS treatment. The authors determined the coherence and average coherence values for every area in relation to all other cortical areas. The investigation shows

that TMS affects the synchronic generation of potentials in all cortical areas. According to average coherence values, significantly increased functional activity is found in left temporal cortex, as well as in parietal-central and frontal areas of both hemispheres. TMS significantly enhances functional hemispheric interaction between symmetrical frontal, central, fronto- and middle-temporal areas.

The authors associate it - besides alpha-rhythm - also with low frequency theta range and high frequency beta-1. These findings support the idea that both slow and rapid EEG ranges are involved in distant connection of the brain systems into functional dynamic systems, and they also contribute to interaction within local neural nets.

Key words: therapy resistant depression, transcranial magnetic stimulation, EEG, coherence analysis, neural nets

Мельникова Татьяна Сергеевна – доктор биологических наук, руководитель отдела нейрофизиологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: TMEL777@rambler.ru

Цукарзи Эдуард Эдуардович – кандидат медицинских наук, руководитель сектора интенсивной терапии и нелекарственных методов лечения Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: (tsukarzi@gmail.com)

Ковалев Алексей Владимирович – младший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России

Мосолов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России