



VILNIAUS UNIVERSITETAS
GYVYBĖS MOKSLŲ CENTRAS
BIOMOKSLŲ INSTITUTAS
NEUROBIOLOGIJOS IR BIOFIZIKOS KATEDRA

Neurobiologijos magistro studijų programos II kurso studentė

GAJANE MARGARJANA

Magistro baigiamasis darbas

**GALVOS SMEGENŲ FUNKCINIO JUNGLUMO POKYČIAI DEPRESIJOS
GYDYMO ĮTAKOJE**

Darbo vadovas: doc. dr. Kastytis Dapšys

Vilnius, 2022

TURINYS

| | |
|---|----|
| SANTRUMPOS..... | 4 |
| ĮVADAS..... | 5 |
| 1. LITERATŪROS APŽVALGA..... | 7 |
| 1.1 Galvos smegenų funkcinis junglumas..... | 7 |
| 1.1.1 Smegenų junglumo matavimo būdai..... | 7 |
| 1.1.2 Granger priežastingumo koncepcija..... | 8 |
| 1.1.3 Elektroencefalografija..... | 8 |
| 1.1.4 Kryptingo perdavimo funkcija..... | 9 |
| 1.2 Depresija..... | 9 |
| 1.2.1 Neurobiologinis pagrindas..... | 9 |
| 1.2.2 Psichikos būklės vertinimas..... | 11 |
| 1.2.3 Depresijos medikamentinis gydymas..... | 11 |
| 1.2.4 Medikamentiniam gydymui atspari depresija..... | 13 |
| 1.2.5 DTF depresijos atveju..... | 14 |
| 1.2.6 Transkranijinė magnetinė stimuliacija..... | 15 |
| 2. TYRIMO METODIKA..... | 17 |
| 2.1 Tyrimo dalyviai..... | 17 |
| 2.2 Vartojamų medikamentų apžvalga..... | 18 |
| 2.3 TMS procedūros atlikimas..... | 18 |
| 2.4 Duomenų apdorojimas..... | 19 |
| 3. REZULTATAI..... | 21 |
| 3.1 Pacientų klinikiniai rezultatai..... | 21 |
| 3.2 Tiriamųjų grupių vidutinis funkcinis junglumas..... | 25 |
| 3.3 Funkcinio junglumo skirtumai tarp tiriamųjų grupių..... | 25 |
| 3.3.1 Skirtumai prieš ir po gydymo medikamentais..... | 26 |
| 3.3.2 Skirtumai tarp pacientų prieš gydymą medikamentais ir kontrolės grupės..... | 28 |
| 3.3.3 Skirtumai tarp pacientų po gydymo medikamentais ir kontrolės grupės..... | 31 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.3.4 | Skirtumai tarp pacientų prieš ir po TMS procedūrų..... | 34 |
| 3.3.5 | Skirtumai tarp pacientų prieš TMS ir kontrolės grupės | 37 |
| 3.3.6 | Skirtumai tarp pacientų po TMS ir kontrolės grupės | 40 |
| 3.4 | Funkcinio junglumo rezultatų apibendrinimas | 42 |
| 4. | REZULTATŲ APTARIMAS | 44 |
| | IŠVADOS | 46 |
| | SANTRAUKA | 47 |
| | SUMMARY | 48 |
| | LITERATŪRA..... | 49 |
| | PRIEDAI..... | 53 |

SANTRUMPOS

- AD – antidepresantai
- AP – antipsichotikai (neuroleptikai)
- dDTF – tiesioginė DTF (angl. *direct DTF*).
- DLPFŽ – dorsolateralinė prefrontalinė žievė
- DTF – kryptingo perdavimo funkcija (angl. *directed transfer function*)
- EEG – elektroencefalografija
- fMRT – funkcinio magnetinio rezonanso tomografija
- GC – Granger priežastingumas (angl. *Granger causality*)
- GCI – Granger priežastingumo indeksas (angl. *Granger Causality Index*)
- iTBS – protarpinė teta pliūpsnių stimuliacija (angl. *intermittent theta-burst stimulation*)
- kTMS – kartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS*)
- MAO-A – monoaminoksidazė-A
- MAO-B – monoaminoksidazė-B
- MAOI – monoaminoksidazės inhibitoriai
- MVAR – daugialypis autoregresinis modelis (angl. *multivariate autoregressive model*)
- nDTF – nenormalizuota DTF (angl. *non-normalized DTF*)
- PDC – dalinė kryptinė koherencija (angl. *partial directed coherence*)
- SNRI – serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI*)
- SPDC – kvadratinė dalinė kryptinė koherencija (angl. *squared partial directed coherence*)
- SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*)
- TCA – tricikliniai antidepresantai
- TMS – transkranijinė magnetinė stimuliacija
- VMPFŽ – ventromedialinė prefrontalinė žievė

ĮVADAS

Neurobiologiniu požiūriu depresija gali būti vertinama kaip smegenų funkcinio junglumo sutrikimas. Kai šia liga sergantis asmenys yra atsparūs medikamentiniam gydymui, siekiant atstatyti tam tikras jungtis (angl. *connections*), jiems gali būti taikoma transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) (Olejarczyk ir kt., 2020).

Junglumo sutrikimui vertinti taikomi Granger teorema pagrįsti funkcinio smegenų junglumo vertinimo metodai. Vienas iš tokių būdų yra kryptingo perdavimo funkcijos (angl. *directed transfer function*) nustatymas, kurio rezultatus galima pateikti pavaizduojant galvos smegenų modelį su pateiktais elektroencefalogramos (EEG) registravimo taškais, per kuriuos yra nurodomos EEG aktyvumo sritys ir informacijos sklidimo kryptys. Toks modelis apima visus EEG kanalus ir jų ryšius (Olejarczyk ir kt., 2020).

Smegenų junglumo duomenys apima smegenų regionų tinklus, sujungtus anatomiškai arba funkciškai (Rubinov ir Sporns, 2010).

Elektrofiziologinio junglumo analizės tikslas yra išnagrinėti neuronų ryšį: priežastinę įtaką, kurią neuroninės masės turi viena kitai. Galimybė naudoti EEG žemėlapių sistemas leidžia tirti smegenų elektrinio aktyvumo pasiskirstymą erdvėje ir laike, registruojant signalus neinvaziniu būdu, kas yra svarbu kognityvinių tyrimų, klinikinės neurologijos, psichiatrijos ir neurochirurgijos srityse (He ir kt., 2019).

Vertinant temos naujumą reikia atsižvelgti į tai, kad Olejarczyk ir kolegų 2020 tyrimas buvo pirmas, kai DTF metodika buvo taikoma vertinant funkcinį smegenų junglumą depresijos atveju naudojant EEG duomenis. Autoriai teigia, kad reikia tęsti tyrimus šioje srityje.

Kitas darbo ypatumas – atliekamas smegenų junglumo apskaičiavimas ir įvertinimas gali būti siejamas su dirbtinių neuroninių tinklų kūrimu ir tobulinimu, jų programavimui ir „apmokimui“ (*machine learning* principu), kad būtų įmanoma numatyti depresija sergančių pacientų junglumo pokyčius taikant įvairius gydymo būdus. Taip būtų numatoma, koks gydymas labiausiai paveiks smegenis ir kaip būtų įmanoma greičiau pasiekti remisiją.

Šio darbo **tikslas** yra ištirti galvos smegenų funkcinio junglumo pokyčius depresijos gydymo įtakoje.

Darbo **užduotys** buvo:

1. Surinkti skirtingų depresijos pacientų tiriamųjų grupių EEG užrašus ir paruošti juos funkcinio junglumo analizei.
2. Surinkti sveikų tiriamųjų (kontrolinės) grupės EEG duomenis ir paruošti juos funkcinio junglumo analizei.
3. Atlikti funkcinio junglumo analizę prieš ir po depresijos gydymo medikamentais ar TMS kurso.

4. Įvertinti funkcinio galvos smegenų junglumo pokyčius terapijos įtakoje ir atvaizduoti juos pasitelkus grafų teorijos principus.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Galvos smegenų funkcinis junglumas

1.1.1 Smegenų junglumo matavimo būdai

Terminas „smegenų junglumas“ (angl. *brain connectivity*) buvo parinktas kaip vertimo variantas pasitarus su anglų–lietuvių kalbų psichologijos žodyno autoriumi Albinu Bagdonu. Šiuo metu nėra tinkamo termino „konektyvumas“ atitinkmens, todėl siūloma daryti nuo žodžių „jungtis“ (angl. *connection*) ar „junglus“ – tas, kas gerai jungia. Atitinkamai, junglumas – tai, kas gerai sujungta.

Smegenų junglumas reiškia sąsajas ar sąveiką tarp funkciškai specializuotų smegenų sričių (Friston, 1994; Olejarczyk ir kt., 2020). Šios sąsajos/sąveikos gali būti paašškintos per įvairius matavimus, pavyzdžiui:

- Funkcinio junglumo matavimai, kaip koherentiškumas ar priežastinės kryptys. Jie buvo naudojami tiriant smegenų tinklus, kurie susiję su kognityvinėmis funkcijomis, spontaniniu aktyvumu ir neurologiniais sutrikimais.
- Neuronų populiacijų aktyvumo matavimai (neuronų sukurtų veikimo potencialų arba joninių srovių kiekis).
- Anatominio junglumo vertinimas, nagrinėjant aksoninį monosinaptinį susijungimą tarp dviejų neuroninių populiacijų.
- Neuroninis junglumas vertinimas apžvelgiant priežastinę vienos aktyvios nervų masės įtaką kitai (He ir kt., 2019).

Kai kurie matavimai pateikia tik statistikos informaciją apie priklausomybę tarp įvairių smegenų sričių, kiti – teikia informaciją apie priežastines sąveikas (kryptimis) tarp smegenų sričių. Tokių matavimų statistinis reikšmingumas gali būti vertinamas remiantis pavaizduotame smegenų modelyje pateikiamais taškais, kurie atvaizduoja smegenų sritis (arba EEG kanalus). Nubrėžtos linijos vaizduoja jungtis tarp šių taškų, pagal grafų teoriją (angl. *graph theory*), ir rodo smegenų sričių junglumą (Olejarczyk ir kt., 2020).

Junglumui apibūdinti buvo naudojamas daugelis įvairių matavimų, tokių kaip dvilypis ar daugialypis lyginimo metodai (angl. *bivariate and multivariate approaches*), linijiniai ir nelinijiniai vertinimai, nekryptiniai ir kryptiniai matavimai. Lyginant įvairius metodus vienas iš svarbiausių faktorių yra jautrumas matuojamų signalų triukšmui, kadangi triukšmas visada atsiranda tiriant organizmus. Kai kurie darbai pabrėžia, kad nelinijiniai metodai yra jautresni triukšmui (Blinowska ir Zygierevicz, 2011; Netoff ir kt., 2006; Pereda ir kt., 2005). Labiausiai ribojantis yra dvilypis lyginimo metodas, nes lyginant tik du iš daugelio kanalų sistemoje mes negalime pasakyti, ar tikrai

tie kanalai tarpusavyje yra susiję, ar juos veikia dar kitas, kuris nėra nagrinėjamas. Atitinkamai, reikia atsižvelgti į visus sistemos signalus.

Metodai, kurie vertina daugialypę duomenų struktūrą ir atsižvelgia sąveikos kryptingumą yra grindžiami Granger priežastingumo (angl. *Granger causality*, GC) koncepcija.

1.1.2 Granger priežastingumo koncepcija

Granger priežastingumas (GC) buvo įvestas neuromoksle, siekiant įvertinti kryptinį smegenų funkcinį ryšį. Metodas kyla iš priežastingumo apibrėžimo statistikoje, kurį pateikė Wiener 1956 metais. Pagal tą apibrėžimą laiko eilutė turi priežastinį (statistine prasme) poveikį kitai, jei galimybė prognozuoti antrąją laiko eilutę pablogėja, kai informacija apie pirmąją pašalinama iš visos kitos turimos informacijos. Granger įgyvendino Wiener apibrėžimą, naudodamas linijinius autoregresinius stochastinių procesų modelius. GC rodo kryptingumą, nes kintamasis „sukelia“ kitą kintamąjį, jei pirmajame yra informacijos, padedančios nuspėti pastarojo ateitį. Šis santykis nėra simetriškas pagal konstrukciją ir gali būti dvikryptis, taip leidžiantis aptikti kryptingą ir abipusį poveikį (kuris būdingas smegenų sujungime). Pirmasis ir labiausiai paplitęs Granger priežastingumo taikymas yra pagrįstas linijiniu autoregresiniu laiko eilučių modeliavimu, darant prielaidą, kad du kintamieji yra stochastiški ir plačiąja prasme stacionarūs (He ir kt., 2019).

Metodai, grindžiami Granger priežastingumu, yra šie:

- dalinė kryptinė koherencija (angl. *partial directed coherence*, PDC),
- kvadratinė dalinė kryptinė koherencija (angl. *squared partial directed coherence*, SPDC),
- kryptingo perdavimo funkcija (angl. *directed transfer function*, DTF) ir jos modifikacijos:
 - nDTF (nenormalizuota DTF; angl. *non-normalized DTF*) ir
 - dDTF (tiesioginė DTF, angl. *direct DTF*).

Matavimas, kuris gaunamas tiesiogiai iš Granger priežastingumo principo, yra Granger priežastingumo indeksas (angl. *Granger Causality Index*, GCI), kuris reikalingas junglumo vertinimui laiko atžvilgiu, tuo tarpu PDC ir DTF yra vertinami dažnių atžvilgiu (Blinowska ir kt., 2013).

1.1.3 Elektroencefalografija

Priešingai nei šaltinio vaizdavimas, kurio tikslas yra identifikuoti funkcinis skirtumus, junglumo analizė yra priemonė smegenų tinklams nagrinėti. Įvairių tyrimų eigoje buvo siūloma apibrėžti junglumą per anatomines jungtis, kurios yra grindžiamos smegenų struktūromis, bei funkcinį junglumą, kuris pagrįstas funkcinėmis įvairių žievės sričių savybėmis.

Funkcinio junglumo modeliai buvo įvertinti iš funkcinio magnetinio rezonanso vaizdinimo (He ir kt., 2019). Iš EEG skaičiuojamas junglumas yra vis dar santykinai nauja sritis palyginus su iš

funkcinio magnetinio rezonanso tomografijos (fMRT) apskaičiuoto junglumo analize. Šiuo metu reikia daugiau metodologinių veikalų, kurie išstobulintų metodą. Taip pat literatūroje yra rekomendacijų dėl EEG ir fMRT daugiamodalinio taikymo, kuris suteiktų aukštą erdvinę raišką iš fMRT ir aukštą laikinę raišką iš EEG, vertinant rezultatus gautus iš abiejų technikų (Hassan ir Wendling, 2018).

Taip pat yra įrodyta, kad EEG ir MEG vaizdinimo metodai yra veiksmingi smegenų funkciniam ryšiui tarp įvairių sričių matuoti. Smegenovaizdos tobulėjimas pavertė EEG ir MEG iš vienos ar dviejų dimensijų žemėlapių sudarymo technikos į 3 dimensijų vaizdinimo būdą, skirtą atvaizduoti smegenyse paskirstytą kintančią smegenų veiklą, kylančią pirmiausia iš žievės. Šie vaizdinimo būdai turi didelę laiko (ms) ir erdvinę (5-10 mm) skiriamąją gebą. Galimybė naudoti EEG žemėlapių sistemas leido tirti smegenų elektrinio aktyvumo erdvėje ir laike pasiskirstymą registruojant signalus neinvaziniu būdu. Tuo naudojasi tyrimai įvairiose srityse: kognityviųjų neuromokslų, klinikinės neurologijos, psichiatrijos ir neurochirurgijos.

Naujausi EEG smegenovaizdos pasiekimai žymiai pagerino smegenų veiklos lokalizavimą orientuojantis į su įvykiais susijusius potencialus sveikiems žmonėms ir tarprieuolinius bioelektrinio aktyvumo iškrūvius epilepsija sergantiems pacientams. Pažangios EEG vaizdinimo technologijos taip pat parodė gebėjimą įvairiais dažniais vaizduoti ritminę (angl. *oscillatory*) smegenų veiklą, pavyzdžiui, žmonėms, atliekantiems motorinį vaizdinimą smegenų-kompiuterio sąsajos programoms ir tiesiogiai pavaizduojantiems ritminį priepuolių aktyvumą pacientams, kenčiantiems nuo epilepsijos. Tai pagrindžia EEG vaizdinimo metodo naudingumą psichiatriniais ir neurologiniais tyrimams bei klinikinei praktikai (He ir kt., 2019).

1.1.4 Kryptingo perdavimo funkcija

1991 metais Kamiński ir Blinowska pateikė spektrinio matavimo būdą, kuris yra vadinamas kryptingo perdavimo funkcija (angl. *directed transfer function*, DTF).

DTF yra daugialypio matavimo būdas, pagrįstas daugialypiu autoregresiniu modeliu (angl. *multivariate autoregressive model*, MVAR). Toks modelis apima visus EEG kanalus ir jų ryšius. Taigi DTF matrica, apibrėžta dažniu, leidžia nustatyti EEG aktyvumo sritis ir aktyvumo sklidimo kryptis pasirinktose dažnių srityse (Olejarczyk ir kt., 2020).

Šis metodas buvo pritaikytas daugelyje neurobiologinių sistemų (Kamiński ir kt., 2001).

1.2 Depresija

1.2.1 Neurobiologinis pagrindas

Pagal psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovą (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, Fifth Edition, DSM-5*), kaip pagrindiniai depresijos simptomai yra

minimi liūdesys ir prislėgta nuotaika arba susidomėjimo ir malonumo praradimas veiklose, kurios teikdavo džiaugsmą. Tada seka bent keturi iš šių simptomų: apetito pokyčiai, svorio pokyčiai (nepriklausomai nuo mitybos), per mažai arba per daug miego, padidėjęs nuovargis, dažnas beprasmiškas fizinis aktyvumas arba sulėtėję judesiai ir kalba, bevertiškumo arba kaltės jausmas, mąstymo/koncentracijos/sprendimų priėmimo sunkumai, mintys apie mirtį arba savižudybę (American Psychiatric Association, 2013).

Yra įmanoma kiekvieną iš paminėtų simptomų nurodyti smegenų neurotransmiterių kelių (angl. *pathways*) žemėlapyje pagal tai, kuris simptomas su kuria sritimi susijęs. Taip prefrontalinė žievė yra susijusi su koncentracija, susidomėjimu, malonumu, suvokiamu psichomotoriniu nuovargiu, kaltės jausmu, suicidiškumu, menkavertiškumo jausmu, nuotaika; dryžuotasis kūnas – su fiziškai patiriamu psichomotoriniu nuovargiu; taip vadinamasis *nucleus accumbens* yra susijęs su malonumu, susidomėjimu, nuovargiu/energija; hipofizė – su miegu ir apetitu; migdolinis kūnas susijęs su kaltės išgyvenimu, suicidiškumu, menkavertiškumo pojūčiu, nuotaika; nugaros smegenys – su fiziniu nuovargiu; smegenėlės susijusios su psichomotorinėmis funkcijomis.

Emocinius simptomus, tokius kaip liūdesys ar laimė, reguliuoja ventromedialinė prefrontalinė žievė (VMPFC) ir migdolinis kūnas, du regionai, kuriuose depresija sergančių pacientų ramybės būsenoje aktyvumas yra didelis (kairėje pusėje). Įdomu tai, kad testai, kuriuose šios emocijos yra sukeltos, rodo, kad neuronų aktyvumas migdoliniame kūne yra pernelyg reaktyvus į sukeltą liūdesį (apačioje dešinėje), bet nepakankamai reaguojantis į sukeltą laimę (viršuje dešinėje).

Trumpai tariant, neuroninio aktyvumo ir informacijos apdorojimo efektyvumo pokyčiai kiekviename iš galvos smegenų regionų gali sukelti depresijos simptomus.

Gali būti nurodyta monoaminerginė reguliacija kiekvienos iš tų sričių. Atitinkamai, yra monoaminų neurotransmiterių grupė, kuri reguliuoja kiekvieną specifinį sutrikusį smegenų regioną. Depresijos monoaminų hipotezė teigia, kad vieno iš trijų ar daugiau monoaminų – dopamino, norepinefrino, serotonino – disfunkcija gali būti susijusi su depresijos simptomais.

Kažkurio vieno ar kelių monoaminų paskatinimas specifinėje smegenų srityje gali pagerinti informacijos apdorojimą toje vietoje. Tuo pačiu ir sumažinti simptomus, kurie buvo sukelti dėl srities sutrikimo.

Taikymasis į kiekvieną regioną vaistais, veikiančiais atitinkamą (-us) monoaminą (-us), įnervuojančius tuos smegenų regionus, gali sumažinti kiekvieno konkretaus paciento patiriamą simptomą, padidinant informacijos apdorojimo efektyvumą veikiant disfunkcinį kelią, kuriam priklauso esantys simptomai. Sėkmės atveju, šis monoaminų taikymas konkrečiose smegenų srityse netgi gali pašalinti simptomus ir sukelti depresijos epizodo remisiją (Stahl, 2013).

1.2.2 Psichikos būklės vertinimas

Kadangi depresijos sutrikimas nėra homogeniškas klinikinis reiškinys, tinkama skalė turi įvertinti įvairiausius simptomus, taip leidžiant gydytojams palyginti gydymo efektyvumą įvairiose depresiją turinčiose populiacijose.

Įvairių simptomų potipių netikslus arba neteisingas įvertinimas dažniausiai sukelia problemas gydymo metu. Todėl skalės, turinčios skirtingą istorinį pagrindą ir įvairų pagrįstumo lygį, turi skirtingas galimybes atvaizduoti depresijos heterogeniškumą ir užfiksuoti simptomų charakteristikas (Baer ir Blais, 2009).

1.2.2.1 Hamiltono depresijos vertinimo skalė

Hamiltono depresijos vertinimo skalė (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) yra klinikinis paciento psichinės būklės vertinimo instrumentas, kurį gydytojai naudoja depresinių sutrikimų sunkumui nustatyti. Ši skalė yra naudojama depresijos sunkumui ir kitimui vertinti gydant depresinius sutrikimus, tačiau nėra naudojama depresijos diagnostikai ar kaip skryningo instrumentas. Taikant HAM-D yra vertinamas įvairių nuotaikos ir su ja susijusių simptomų (pavyzdžiui, nemiga, nerimas, sujaudinimas, apetito, svorio kitimas) sunkumas. Egzistuoja įvairios šio klausimyno modifikacijos. Šiuo metu dažniausiai naudojama pirmųjų 17 teiginių rezultatų suma, kas yra žinoma kaip HAM-D-17, o kiti teiginiai, nuo 18 iki 21 yra papildomos informacijos apie simptomus, pavyzdžiui, apie paros ritmą, obsesijas, kompulsijas, paranoidinius simptomus, gavimui. HAM-D skalė yra kritikuojama dėl jos per didelio dėmesio somatiniams ir miego sutrikimų simptomams. HAM-D-17 rezultatų skalėje įvertis nuo 0 iki 7 taškų rodo normalius nuotaikos svyravimus; nuo 8 iki 19 - lengvą depresiją; nuo 20 - vidutinio sunkumo depresiją (Bunevičius, 2010).

1.2.2.2 Montgomery-Åsberg depresijos vertinimo skalė

Montgomery-Åsberg depresijos vertinimo skalė (angl. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS) buvo sukurta siekiant pastebėti mažiausius galimus pokyčius depresijos eigoje ir rėmėsi tiksliausiai juos atspindinčiais depresijos kriterijais. Šie kriterijai yra: objektyvus liūdesys, liūdesys, vidinė įtampa, suprastėjęs apetitas, suprastėjęs miegas, koncentracijos trūkumas, nuovargis, negalėjimas jausti, pesimistinės mintys ir mintys apie savižudybę. Skalės jautrumas buvo patvirtintas tyrimu, kurių metu buvo rasti skirtumai tarp individų, kuriems padėjo gydymas antidepresantais, nuo tų, kuriems gydymas tokiais vaistais nepadėjo (Montgomery ir Åsberg, 1979).

1.2.3 Depresijos medikamentinis gydymas

Depresijos epizodus rekomenduojama gydyti antidepresantais (AD). Tačiau, jei yra apsunkinančių aplinkybių, pavyzdžiui, kitokių vaistų vartojimas arba savižudybės rizika, pacientas pirmiausiai siunčiamas pas psichiatrą, kad gydytojas parinktų tinkamus vaistus simptomams

suvaldyti. Bet tik maža dalis pacientų, kuriems diagnozuota depresija, bus vertinami klinikinio psichologo ir dar mažesnė dalis bus nukreipta pas elgesio modifikavimo specialistą (Kanter ir kt., 2008).

Tam tikras antidepresantas turi būti parinktas pagal esamus simptomus, vaisto šalutinių poveikių profilį, paciento arba šeimos nario reakcijų į vaistus istoriją, taip pat pagal gydymo kainą.

Klasikinis AD poveikis yra užblokuoti vieną ar daugiau serotonino, norepinefrino ir/ar dopamino transporterių. Šis farmakologinis poveikis pilnai atitinka monoaminų hipotezę, kuri teigia, kad monoaminų kiekis yra sumažėjęs, ir kai jų transporteriai yra paveikiami antidepresantais – depresijos simptomai yra palengvinami. Gydant depresiją gali būti skiriami:

- tricikliniai antidepresantai (TCA), kurie inhibuoja norepinefrino reabsorbciją arba inhibuoja serotonino ir norepinefrino transporterius, ko pasekoje palengvėja depresijos simptomai ir pagerėja miegas;
- monoaminoksidazės inhibitoriai (MAOI), kurie slopina serotonino ir norepinefrino metabolizavimą (dėl monoaminoksidazės-A (MAO-A)), taip pat dopamino metabolizavimą (kuris atsiranda dėl MAO-A ir MAO-B). Manoma, kad aukštas MAO-A lygis gali būti susijęs su rezistentišku medikamentiniam gydymui;
- antros kartos antidepresantai. Jiems priskiriami selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), kurių klasei priklauso šeši vaistai su skirtingais papildomais poveikiais, neįskaitant pagrindinio – selektyvios serotonino reabsorbcijos slopinimo. Taip pat antros kartos antidepresantams priklauso serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), kurie ne tik padidina serotonino ir norepinefrino kiekius, bet ir padidina dopamino kiekį specifiskai prefrontalinėje žievėje;
- kitokius mechanizmus turintys vaistai (Stahl, 2013).

Daugelis vaistų skirtų gydyti depresiją pasižymi šalutiniais poveikiais. Pavyzdžiui, pastebimi triciklinių antidepresantų šalutiniai poveikiai yra aritmijos sukėlimas, sausa burna, vidurių užkietėjimas, šlapimo susilaikymas, taip pat sedacija ir svorio padidėjimas. MAOI šalutiniai poveikiai pasižymi hipertenzine krize, ir reikalauja dietos apribojimų. Šie vaistai tipiskai skiriami pacientams, kurie nereaguoja į kitus vaistus. Tyrimai, nagrinėjantys antros kartos antidepresantus parodė, kad dėl vienos veiklios medžiagos dažniau pykina ir vemiami, dėl kitos dažniau paveikiama lytinė sistema, gali būti skatinamas svorio augimas arba sukeliama diarėja (Little, 2009). Antros kartos antipsichotikai turi mažesnę tikimybę, nei kitų klasių vaistai, sukelti Parkinsono sutrikimo simptomus (Thase, 2002).

Kai atsiranda atsparumas gydymui, kartu su antidepresantais gali būti skiriami kitokie vaistai, įskaitant antipsichotikus (AP), dar vadinamus neuroleptikais (Nemeroff, 2005). Manoma, kad tipinių

antipsichotinių vaistų antidepresinis poveikis yra susijęs su receptorių D2/D3 slopinimu dopamino kelyje prefrontalinėje žievėje, kas padidina dopamino lygį prefrontalinėje žievėje. Atipinių neuroleptikų antidepresinis poveikis apima greitą dopamino receptorių nuslopinimą, dopamino receptorių aktyvavimo sumažėjimą, 5-HT1A receptorių aktyvavimo sumažėjimą, 5-HT2A/2C receptorių slopinimą, α 2 receptorių slopinimą, norepinefrino transporterio blokavimą, glutamato arba GABA sistemos reguliavimą, kortizolio kiekio sumažėjimą ir smegenų kilmės neurotrofinio faktoriaus (BDNF) kiekio padidėjimą (Wang ir Si, 2013).

Neigiamas poveikis fizinei sveikatai dažniausiai atsiranda vartojant neuroleptikus, taip pat nuotaikos stabilizatorius ir triciklinius antidepresantus. Tačiau reikia atsižvelgti į tai, kad nevartojant antipsichotikų, tarkime, šizofrenijos atveju, mirtingumas yra žymiai didesnis, taip pat, antidepresantų vartojimas sumažina savižudybės tikimybę (Correll ir kt., 2015).

Kitos klasės vaistai, kurie gali būti skiriami su antidepresantais, yra benzodiazepinai. Jie dažnai taikomi gydant depresiją, bet dar nėra pilnai iširta, ar tokia kombinacija yra efektyvesnė, nei tik antidepresantai. Yra prielaidų, kad jei vartoti benzodiazepinus ilgą laiką, jie gali prarasti savo efektyvumą ir jų dažnas vartojimas gali sukelti priklausomybę (Furukawa ir kt., 2001). Vienas iš šios klasės vaistų yra diazepam, kuris yra naudojamas kaip raumenų relaksantas. Jis pasižymi ilgalaikiu poveikiu, tačiau gali atsirasti priklausomybė, tad yra rekomenduojamas trumpalaikis naudojimas. Galimi benzodiazepinu šalutiniai poveikiai dažniau atsiranda pas vyresnio amžiaus žmones, sunkiai sergančius arba vartojant kitas sedatyvines medžiagas. Staiga nutraukus vartoti šios klasės vaistus gali atsirasti nerimas, nemiga, vėmimas, diarėja, traukuliai, tremoras (Netzel ir Abd-Elsayed, 2019).

Labiausiai dėmesis turi būti skiriamas tinkamam vaistų parinkimui tam tikram individui ir išankstiniam svarstymui dėl galimų šalutinių poveikių psichinei ir fizinei sveikatai. Reikia svarstyti tarp galimų rizikų, vartojant antidepresantus, antipsichotikus ir nuotaikos stabilizatorius, ir psichinių sutrikimų, kuriems jie skirti, ir kokią ilgalaikę naudą jie gali suteikti. Taip tinkamai stebint reakcijas į vaistus ir pagal poreikį keičiant strategiją galima pagerinti nepalankioje padėtyje esančio paciento dvasinę ir fizinę būklę.

1.2.4 Medikamentiniam gydymui atspari depresija

Gydymui atspari depresija yra sunki medicininė būklė, kuriai reikia kompleksinio gydymo. Ši patofiziologija yra vis dar nagrinėjama (Brakowski ir kt., 2017). Atsparumas yra apibrėžiamas kaip nereagavimas į gydymą vaistais po dviejų gydymo bandymų, pasireiškiantis apie 30% pacientų.

Tačiau vienas iš pavojų diagnozuojant medikamentams atsparią depresiją yra „pseudoreszistencija“, kuri gali apimti pacientų, kuriems buvo paskirtos mažiau nei optimalios antidepresantų dozės arba kuriems dėl įvairių priežasčių buvo anksčiau nutrauktas gydymas tuo vaistu. Pavyzdžiui, netoleruojamo šalutinio poveikio, paciento gydymo nesilaikymo arba per mažo

dozavimo. Taip pat gretutinės lygos, tokios kaip nerimo sutrikimai, asmenybės sutrikimai ar priklausomybės gali apsunkinti klinikinį profilį ir turėti žalingo poveikio atsakui į gydymą (Voineskos ir kt., 2020).

Apytikriai 50% pacientų, sergančių depresija, yra galimai netinkamai gydomi turimais/galimais būdais. Nors ir yra pasveikimo galimybė, daugeliui pacientų reikia taikyti bandymų ir klaidų metodą parenkant gydymo būdą, kadangi nėra tikslių instrukcijų, koks turi būti optimalus gydymas. Tai atsiranda dėl depresijos heterogeniškumo ir biomarkerių depresijos potipių išskyrimui trūkumo (Akil ir kt., 2018).

Gydymui atsparūs pacientai dažnai būna vyresni, nei neatsparūs, turi ilgesnę gydymo trukmę ir daugiau gydomi psichiatriniais politerapijos būdais, turi sunkesnius depresijos simptomus pagal Hamiltono depresijos skalę, gyvenimo bėgyje dažniau bando nusižudyti, dažniau hospitalizuojami (Buoli ir kt., 2022). Atitinkamai, reikia kuo daugiau naujų gydymo būdų, kurie būtų tinkami įvairiems depresijos potipiams.

Siekiant išspręsti šiuos iššūkius, straipsniuose yra siūlomas daugialypis fundamentinių tyrimų dėl depresijos pagrindas, kurio tikslas – nustatyti smegenų kelius, kurių disfunkcija pasireiškia keliuose gyvūnų depresijos modeliuose, taip pat nustatyti su šiais modeliais susijusius genų raiškos pokyčius. Derinant juos su žmonių genetinėmis ir smegenovaizdos tyrimais, preklininiai tyrimai pradeda identifikuoti smegenų kelius ir molekules, kurios keičiasi tiek ligos modelyje, tiek pacientų populiacijose. Dėmesio nukreipimas į šiuos tinklus ir mechanizmus gali sukurti naujas antidepresantų kartas, pritaikytas konkrečioms pacientų populiacijoms, pasižyminčioms savitais molekulinės ir neuroninių ryšių disfunkcijos tipais (Akil ir kt., 2018).

Transkranijinė magnetinė stimuliacija pažymima kaip efektyvus būdas gydyti medikamentiniam gydymui atsparią depresiją, sukeltiant funkcinio ryšio pokyčius smegenų keliuose, kurie susėja su depresija (Gold ir kt., 2022), tačiau optimalūs stimuliacijos parametrai dar nėra nustatyti (Zhou ir kt., 2022).

1.2.5 DTF depresijos atveju

Normalus smegenų tinklas (angl. *brain network*) turi sistemą, jis nėra chaotiškas. Yra įvairios charakteristikos, kurios jį apibūdina: *small-worldness* (pavyzdžiui, charakteringas kelio ilgio taškų susigrupavimas), hierarchija (fraktalinis tinklo organizavimas, save atkartojanti struktūra erdviniu ir laiko mastu, taip pat struktūriniai ir funkciniai organizaciniai lygiai). Tokia tinklo struktūra duoda galimybę optimaliam informacijos apdorojimui ir tinklo patvarumui, kuris sutrinka esant kai kuriems neuropsichiatriniais sutrikimams, pavyzdžiui, depresijai.

Kad geriau suprasti depresijos mechanizmus, turi būti atkreiptas dėmesys į kryptinius smegenų junglumo matavimus. Kai kurie autoriai analizavo sąveikas pusrutulių viduje ir tarp pusrutulių

naudojant dalinę kryptinę koherenciją. Buvo išsiaiškinta, kad depresija sergančių asmenų atveju kairiajam smegenų pusrutulyje buvo sumažėjęs bioelektrinis aktyvumas, taip pat buvo sumažėjęs junglumas tarp pusrutulių ir jų viduje (Olejarczyk ir kt., 2020).

Kryptingo perdavimo funkcija (DTF) leidžia įvertinti smegenų aktyvumo sritis ir kryptis. Teigiama, kad Olejarczyk ir kolegų 2020 tyrimas buvo pirmas, kai DTF metodika buvo taikoma vertinant funkcinį smegenų junglumą depresijos atveju naudojant EEG duomenis. Be to, anksčiau tik kai kurių straipsnių autoriai naudojo grafų teoriją analizuodami funkcinį junglumą esant depresijai. Tarp jų Sun ir kolegų 2011 tyrimas, Deng ir kolegų 2015 metų tyrimas.

DTF tyrimai rodo, kad depresijos ir bipolinio sutrikimo aktyvumo sričių jos sklidimo kryptys buvo skirtingos. Be to, šis metodas leidžia giliau suprasti smegenų junglumo pokyčių mechanizmą tų žmonių, kurie serga depresija arba turi bipolinį sutrikimą (Olejarczyk ir kt., 2020).

1.2.6 Transkranijinė magnetinė stimuliacija

Transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) yra neinvazinė neuromoduliacijos technika, kuri naudojama įvairių neurologinių ir psichikos sutrikimų, tarp jų depresijos, gydymui (Iglesias, 2020). TMS ir EEG kombinacija leidžia neinvaziniu būdu tirti neuroninio plastiškumo ir smegenų junglumo pokyčius (Tabarelli ir kt., 2022).

TMS metodika skirstoma į vieno pulso (angl. *single-pulse*), porinio pulso (angl. *paired-pulse*) ir pasikartojančių impulsų arba kartotinę TMS, dar vadinamą kTMS (angl. *Repetitive TMS, rTMS*). Pagrindė vieno pulso ir porinio pulso TMS naudojama smegenų funkcionavimo tyrimams (Klompjaj ir kt., 2015), dažniausiai klinikinėje praktikoje pritaikoma įvertinti smegenų sužadinamumo (pvz. motorinį) slenkstį.

TMS ritė lokalizuojama taip, kad sukurti elektrinį impulsą dorsolateralinės prefrontalinės žievės (DLPFŽ) vietoje (Chung ir kt., 2018). Gydomojo efekto mechanizmai iki šiol išlieka neaiškūs (Guo ir kt., 2021), tačiau įtariama, kad kasdien stimuliuojant šią smegenų sritį iki valandos kelių savaitių bėgyje, suaktyvėja įvairūs smegenų keliai, kas sukelia antidepresinį poveikį. Tokiu būdu aktyvinant smegenų kelią nuo DLPFŽ ir pereinant prie kitų smegenų sričių, pavyzdžiui, ventromedialinės prefrontalinės žievės (VMPFŽ) ir migdolinio kūno, sujungiant monoaminų neurotransmiterių sistemos smegenų kamieno centrus, galutinis rezultatas būtų monoamino reguliacija, ypač rezistentiškiems antidepresantais gydomiems pacientams. Tokiu būdu TMS veiktų per kitokius mechanizmus nei žinomi cheminiai antidepresantai. Tačiau TMS taip pat išlaisvina neurotransmiterius lokaliai, fokusuoto magnetinio lauko srityje. Neurotransmiteriai išlaisvinami iš jų aksonų terminalių DLPFŽ. Tai yra antrasis mechanizmas veikiantis kitaip nei cheminiai antidepresantai. Šie mechanizmai gali paaiškinti, kodėl TMS gali būti veiksmingas pacientams, kurie nereaguoja į gydymą cheminiais antidepresantais.

Medikamentiniam gydymui atsparių pacientų gydymo taikant TMS privalumas yra veiksmingas poveikis tik smegenims, tad neatsiranda tokių periferinių šalutinių efektų, kaip pykinimas, svorio priaugimas, kraujo slėgio pokyčiai, lytinio potraukio sutrikimas (Stahl, 2013). Bet, kadangi TMS vis dar nėra plačiai pasaulyje naudojamas gydant depresiją, vis dar reikalingi didelio masto klinikiniai tyrimai, patvirtinantys kTMS veiksmingumą gydymui (Lewis, 2018). Tai pat, TMS tyrimai dažniausiai apima depresija sergančius medikamentiniam gydymui atsparius pacientus, kuriems farmakoterapija nebe padeda. Keliama prielaida, kad atlikus tyrimų su vaistų nevartojančiais ir lengvo ar vidutinio sunkumo sutrikimą turinčiais pacientais, TMS galėtų tapti veiksminga depresijos gydymo alternatyva su minimaliais šalutiniais efektais (Schwippel ir kt., 2019)

Vertinant TMS poveikį junglumui, mokslininkai nustatė, kad ši procedūra gerina junglumą tarp dviejų sensimotorinių žievės regionų, vertinant alfa dažnių diapazoną sveikų tiriamųjų atveju (Tabarelli ir kt., 2022). Kitas tyrimas nustatė padidėjusį junglumą vertinant beta dažnių juostą Alzheimerio liga sergančių asmenų, kurie pasižymi didesniu junglumu delta ir teta juostose bei sumažėjusiu junglumu beta dažnių juostoje lyginant su sveikais tiriamaisiais (Guo ir kt., 2021).

Olejarczyk 2020 metų straipsnyje buvo paminėta, kad elektroencefalogramos gama diapazone dažniai gali būti naudojami kaip potencialūs biožymekliai, kurie yra susiję su TMS gydomuoju poveikiu. Buvo parodyta, kad depresija sergančių pacientų gama dažniai yra mažesni, palyginus su sveikais asmenimis. Tačiau gama diapazono galia padidėja frontalinėje ir smilkininėje srityse atliekant erdvines ir skaičiavimo užduotis, bet sumažėja priekinėje žievėje atliekant su emocijomis susijusias užduotis.

2. TYRIMO METODIKA

2.1 Tyrimo dalyviai

Tyrimas atliktas Respublikinėje Vilniaus Psichiatrijos ligoninėje. Buvo įtrauktos 4 tiriamųjų grupės – tik medikamentais gydyti pacientai, TMS procedūromis (ir medikamentais) gydyti pacientai ir dvi kontrolės grupės, atrinktos pagal pacientų demografinius duomenis – lytį ir amžių.

Pirmą kontrolės grupę sudarė 15 sveikų tiriamųjų nuo 23 iki 70 metų amžiaus (vidurkis – 46,5 metų \pm 17,1 metų), iš jų 7 vyrai ir 8 moterys, antrą kontrolės grupę – 10 sveikų tiriamųjų nuo 32 iki 70 metų amžiaus (vidurkis – 54,1 metų \pm 12,1 metų), iš jų 7 moterys ir 3 vyrai. Prieš atliekant tyrimą kiekvieno dalyvio buvo paklausta žodžiu, ar jis neturi nuotaikos sutrikimų, ar nebuvo gydytas dėl neurologinių sutrikimų. Duomenys pateikti 1 priede, lentelėse P.1.1 ir P.1.2.

Pacientų, gydomų tik medikamentais, grupę sudarė 10 žmonių nuo 29 iki 72 metų amžiaus (vidurkis 54,3 metų \pm 11,9 metų), iš jų 3 vyrai ir 7 moterys.

Kitai tiriamųjų grupei, kurią sudarė 15 pacientų (7 vyrai, 8 moterys), buvo taikyta TMS terapija. Jų amžius nuo 19 iki 70 metų (vidurkis 46,6 metų \pm 18,6 metų). Iš šios grupės 10 pacientų buvo gydomi iTBS protokolo stimuliacija ties kairiojo smegenų pusrutulio PFDLŽ, 3 – aukšto dažnio kTMS (10 Hz) ties kairiojo smegenų pusrutulio PFDLŽ, kiti 2 pacientai gydyti žemo dažnio kTMS (1 Hz) ties dešiniojo pusrutulio PFDLŽ. Naudojami stimuliacijos protokolai kiekvienam pacientui buvo parinkti psichiatro pagal vyraujančią simptomatiką. Paskirto protokolo procedūros buvo atliekamos iš viso nuo 20 iki 44 procedūrų kurso eigoje (vidutiniškai 32 procedūros \pm 6,6 procedūros). Visų pacientų gydymas medikamentais buvo tęsiamas pagal gydytojo nurodymus.

Kiekvienam pacientui nustatytas sutrikimas, atitinkantis TLK-10 nuotaikos sutrikimų spektrą – nuo F30 iki F39. Visai sergančiųjų imčiai (n = 25) buvo nustatytas sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų (F33.2). Diagnozių ir depresijos skalių įverčių informacija yra pateikta 1 priede, lentelėse P.1.3 ir P.1.4 – ši informacija buvo surinkta iš depresija sergančių pacientų ligos istorijų. Prieš kTMS kursą buvęs nepakankamai efektyvus medikamentinis gydymas buvo tęsiamas visos kTMS terapijos metu.

Naujų vaistų poveikiui bei kitų gydymo metodų poveikio palyginimui su standartiniu gydymu naudojamos psichikos būklės vertinimo skalės. Hospitalizavimo pradžioje pacientams paskirtas gydytojas psichiatras taikė Hamiltono depresijos (HAM-D) skalę ir/arba Montgomery-Asberg depresijos įvertinimo (MADRS) skalę. Klinikinius simptomus vertino gydantys gydytojai – psichiatrai. Visos teisės naudoti šiuos instrumentus buvo įgytos psichiatrijos klinikos, kurioje buvo atlikta praktika.

13 tiriamųjų buvo atmesti dėl sekančių kriterijų:

- Diagnozė (1 tiriamasis, turintis bipolinį afektinį sutrikimą, sunkią depresiją be psichozės simptomų (F31.4) – grupės vientisumui)
- EEG įrašų trūkumas (6 pacientai; nėra antro įrašo, po gydymo)
- Netinkamas EEG įrašas (6 tiriamieji)

EEG įrašymo metu buvo nustatoma, ar tiriamieji turi polinkį į epilepsiją, kuris yra matomas, kai registracijos metu pastebimi specifiniai epileptiforminio galvos smegenų aktyvumo elementai.

Psichiatrijos ligoninė turi Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą tokios tyrimo imties sudarymui pagal biomedicininį tyrimą „Gydymui atsparios depresijos fiziologinių požymių ir dinamikos tyrimas: biožymenų paieška“ (leidimo Nr. 158200-16-875-396).

2.2 Vartojamų medikamentų apžvalga

Pacientų grupės tiriamieji visą hospitalizacijos laikotarpį vartojo gydančiojo psichiatro paskirtus vaistus. Jiems buvo taikomas vadinamas gydymo papildymo (angl. *augmentation*) būdas, kai skiriama daugiau veikliųjų medžiagų, nei pirminiam gydymui parinktas antidepresantas (Buoli ir kt., 2022). Tai yra taikoma gydymo stacionare praktika. Atitinkamai, kiekvienam pacientui buvo skiriama nuo 2 iki 7 skirtingų vaistų psichikos būklės gerinimui. Detalesnis grafikas apžvalgai yra pateiktas rezultatuose (pav.3.1.1, pav.3.1.2).

Vienas iš vartotų vaistų tipų buvo antidepresantai ($n = 51$), priklausantys TCA ($n = 2$), SNRI ($n = 15$), SSRI ($n = 9$), atipiniams antidepresantams ($n = 25$). Kitokie vartoti vaistai buvo antipsichotikai ($n = 37$), priklausantys tipiniams neuroleptikams ($n = 3$), atipiniams neuroleptikams ($n = 27$), mažo potencialo (angl. *low potency*) neuroleptikams ($n = 2$). Buvo taip pat vaistinė medžiaga veikianti panašiu į antipsichotikus būdą ($n = 5$). Kitos vaistų tipų grupės buvo benzodiazepinai ($n = 18$) ir manijos priepuolius slopinantys vaistai, dar vadinami nuotaikos stabilizatoriais ($n = 2$).

Pacientai, vartojantys tik vaistus, vartojo antidepresantus ($n = 25$) panašiai kaip ir pacientai, gydomi TMS terapiją. Tačiau pastarieji vartojo daugiau antipsichotikų (TMS grupė $n = 23$, medikamentinė $n = 15$). Medikamentinės grupės pacientai dažniau vartodavo benzodiazepinus ($n = 10$), nei TMS grupės ($n = 8$). Bet tik TMS grupėje esantys pacientai vartojo manijos priepuolius slopinančius preparatus ($n = 2$).

2.3 TMS procedūros atlikimas

Transkranijinės stimuliacijos procedūros yra atliekamos respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės elektrofiziologinių tyrimų ir gydymo metodų skyriuje. Tokio pobūdžio neurostimuliacija yra skiriama gydančiojo gydytojo ir buvo atliekama nepriklausomai nuo tyrimo.

Procedūroms atlikti buvo naudojamas Medtronic Magpro X100 TMS stimulatorius su MagVenture Cool Coil B65 skysčiu aušinama aštuoniukės formos rite. Stimuliacijos metu buvo taikomi bifaziniai 280 μ s trukmės impulsai. Žemo dažnio kTMS procedūrą sudarė dvi 1 Hz dažnio impulsų serijos, truncančios po 60 sekundžių (iš viso 120 impulsų). Aukšto dažnio kTMS procedūrą sudarė dvidešimt 10 Hz dažnio impulsų serijų, truncančių po 8 sekundes (iš viso 1600 impulsų).

Kai atliekama atsikartojančios transkranijinės magnetinės stimuliacijos procedūra, pacientas sėdi. Pasitelkus Monrealio neurologijos instituto galvos smegenų modelį ir taikant neuronavigacinę įrangą, ant skalpo yra nuleidžiama ritė, generuojanti stiprius magnetinius impulsus, sukeliančius elektros sroves, sąlygojančias neuronų membranų depoliarizaciją po rite esančioje smegenų srityje (Hammond, 2014).

Pacientams buvo taikoma 1, 5 arba 10 Hz dažnio stimuliacija, nuo 31% iki 65% motorinio slenksčio intensyvumo. Vienam iš pacientų gydymo eigoje penkis kartus buvo keičiamas TMS procedūrų intensyvumas. Jo rezultatas pateikiamas vidurkio pavidalu atsižvelgiant į procedūrų su tam tikru intensyvumu kiekį ($31,6\% \pm 2,06\%$).

2.4 Duomenų apdorojimas

Duomenys tolimesniam apdorojimui buvo gauti naudojant pačios EEG sistemos programinę įrangą Galileo NT.

Duomenų apdorojimui ir analizei buvo taikomas atviros prieigos (angl. *open source*) programos Matlab paketas Brainstorm (Tadel ir kt., 2011), leidžiantis įvertinti kaip individus, taip ir grupes (Stropahl ir kt., 2018). Šis būdas leidžia įvertinti funkcinį junglumą iš užregistruoto EEG signalo (Tadel ir kt., 2019). Iš literatūros žinoma, kad Brainstorm grįstas funkcinis junglumas yra efektyviai nustatomas, su vidutiniu 89% tikslumu (Thu ir Aung, 2020). Galvos smegenų funkcinio junglumo analizei buvo naudojami 20 elektrodų (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, Oz, O2) duomenys.

Iš bendro EEG įrašo buvo parinkta 30 sekundžių atkarpa, neturinti artefaktų, kadangi 30 s yra pakankamai didelis laikotarpis, kuriame, jei ir bus nežymūs artefaktai, jie bus pakankamai menki ir nepaveiks bendro rezultato. Įrašo atkarpai buvo pritaikytas *notch*-filtras ir *band-pass* filtras, pašalinantis rezultatus iki 1 Hz ir virš 40 Hz.

Toliau buvo apskaičiuoti funkcinio junglumo stiprumo vidurkiai kiekvienai kryptčiai pacientų grupėse (medikamentus vartojančių ir TMS grupės) ir kontrolinėje grupėje taikant spektrinį junglumo vertinimą (funkcija *Connectivity*, kurioje parinktas *Bivariate Granger Causality (spectral) NxN* skaičiavimo būdas), kuris vertina EEG įrašus dažnių plotmėje. Metodas buvo pasirinktas remiantis tuo, kad skirtingos smegenų būsenos sutrikimų atveju yra priklausomos nuo dažnių, ir kiekviena dažnių juosta turi būti nagrinėjama atskirai (Olejarczyk ir Jernajczyk, 2017). Atitinkamai, buvo

vertinami delta (2-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (12-32 Hz) ir gama (32-40 Hz) juostų junglumo vidurkiai.

Smegenų funkcinio junglumo skirtumai tarp grupių ir grupių viduje buvo vertinami taikant permutacijų (neparametrinį) t-testą, paremtą Stjudento t-testo su pritaikytu Monte Carlo randomizacijos metodu (taikyta 1000 randomizacijų) (Maris ir Oostenveld, 2007). Grupių viduje buvo taikomas porinis t-testas, o tarp skirtingų grupių – neporinis. Pacientų grupės buvo vertinamos prieš ir po gydymo, taip pat lyginamos su kontrolės grupe. Buvo taikoma Bonferroni korekcija.

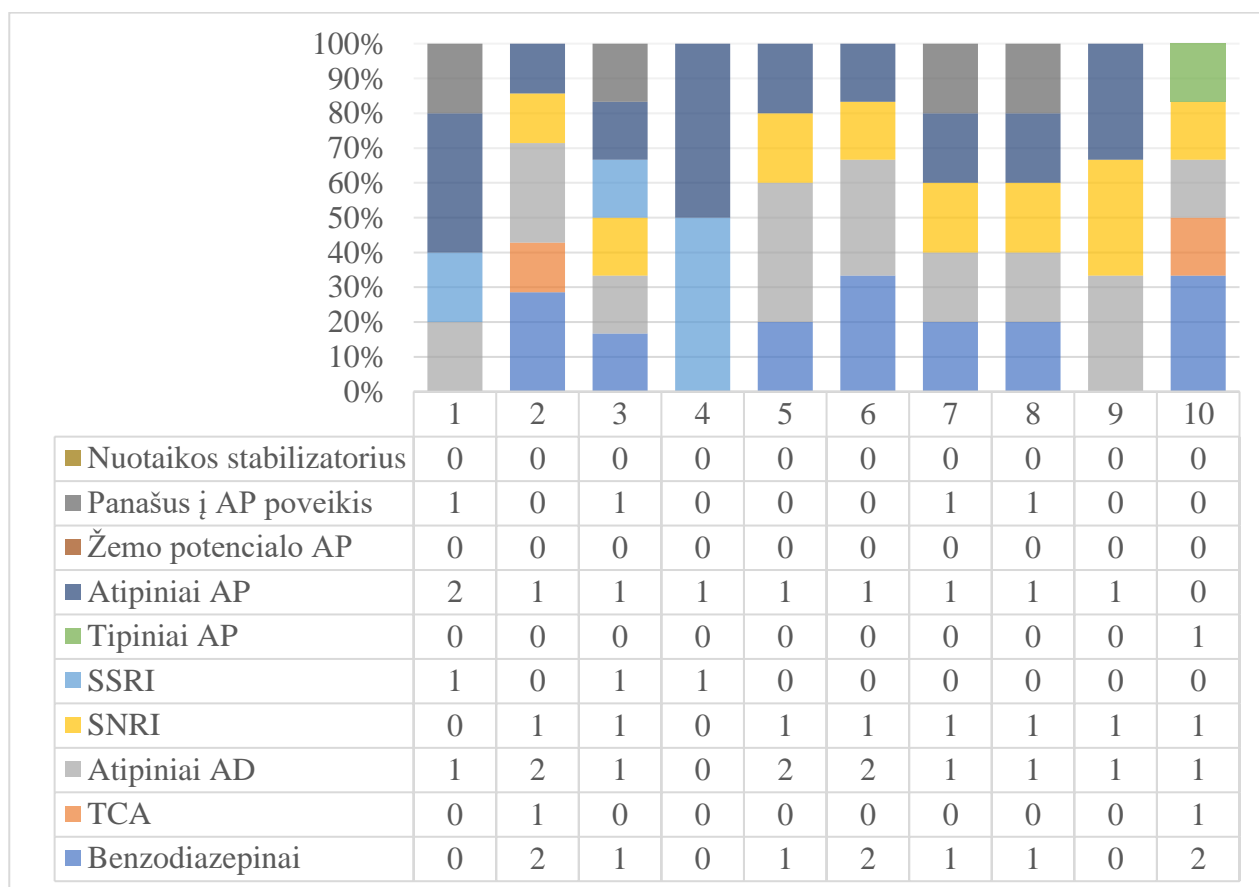
Duomenų skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p \leq 0,05$. Statistiškai nereikšmingi duomenys šiame darbe nepateikiami.

3. REZULTATAI

Šiame darbe buvo įvertintas funkcinis galvos smegenų junglumas trejose grupėse – depresija sergančių pacientų, kurie gavo tik medikamentinį gydymą, kurie gavo medikamentus ir TMS, kontrolinėje grupėje.

3.1 Pacientų klinikiniai rezultatai

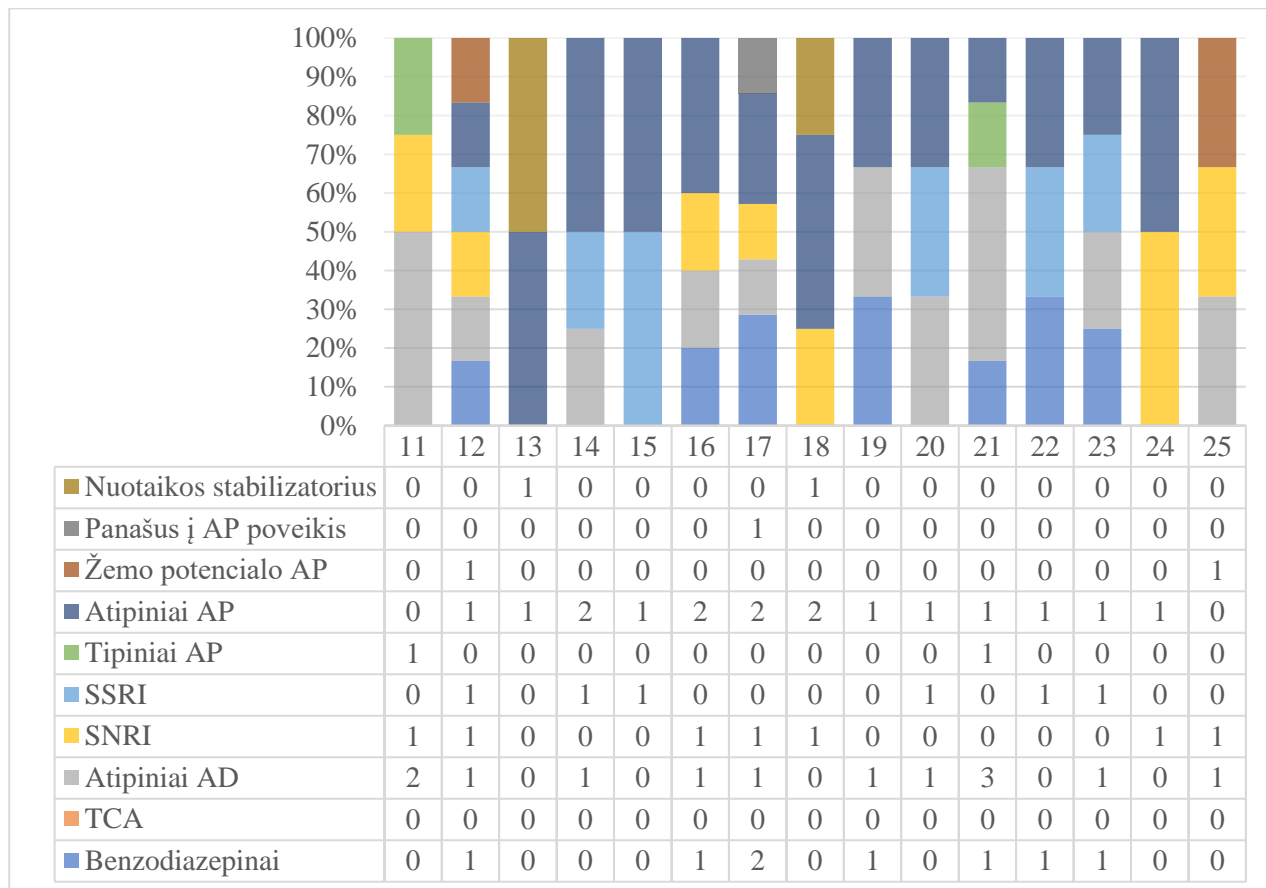
Paveikslėlyje 3.1.1 pavaizduotos vaistų klasės, kurios buvo skirtos medikamentinei grupei. Kiekvienai klasei priklausė nuo vieno iki penkių skirtingų vaistų. Kiekvienas šios grupės pacientas vartojo nuo 2 iki 7 skirtingų medikamentinių preparatų. Nebuvo skirti nuotaikos stabilizatoriai (litis), žemo potencialo antipsichotikai. Iš 10 pacientų 4 vartojo medikamentą, turintį panašų į antipsichotikus poveikį. 9 pacientai vartojo atipinius antipsichotikus bei tik 1 vartojo tipinį antipsichotiką. Vertinant antidepresantų vartojimą, tik 3 pacientai vartojo SSRI, 8 vartojo SNRI, 9 pacientai vartojo atipinius antidepresantus, 2 vartojo triciklinius antidepresantus. Benzodiazepinai buvo skirti 7 pacientams.



Pav. 3.1.1. Medikamentinės grupės pacientų vartoti vaistai, priklausantys tam tikrai klasei, kur grafiko x ašyje sunumeruoti pacientai (iš bendro pacientų sąrašo).

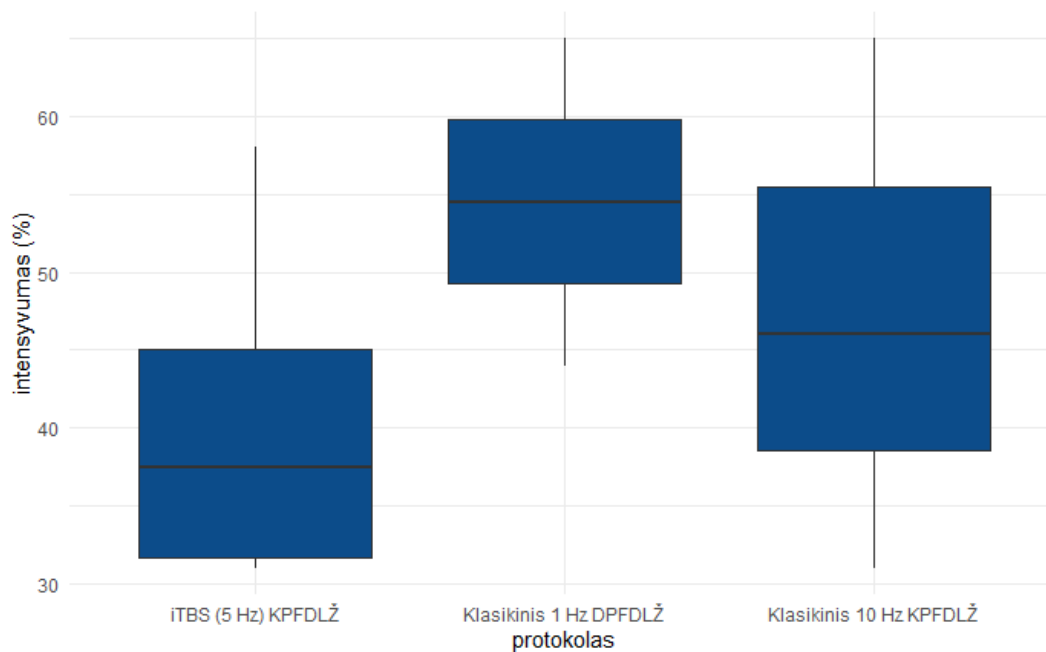
Paveikslėlyje 3.1.2 pavaizduotos vaistų klasės, kurias vartojo TMS grupė. Kiekvienai klasei priklausė nuo vieno iki penkių skirtingų vaistų. Kiekvienas šios grupės pacientas vartojo nuo 2 iki 6

skirtingų medikamentinių preparatų. Du iš penkiolikos pacientų vartojo nuotaikos stabilizatorių (litį), tik vienas – panašus į AP poveikį vaistą, o 2 – žemo potencialo neuroleptikus. Atipinius antipsichotikus vartojo 13 pacientų, o tipinius – tik 2. Antidepresantų atveju, 6 pacientai vartojo SSRI, 7 vartojo SNRI, 10 pacientų vartojo atipinius antidepresantus. TCA šioje grupėje paskirti nebuvo. Benzodiazepinai buvo skirti 7 pacientams.



Pav. 3.1.2. TMS grupės pacientų vartoti vaistai, priklausantys tam tikrai klasei, kur grafiko x ašyje sunumeruoti pacientai (iš bendro pacientų sąrašo).

TMS grupės rezultatų apžvalgai buvo pavaizduotas transkranijinės magnetinės stimuliacijos intensyvumas pagal tam tikrą protokolą (pav. 3.1.3). Buvo 10 pacientų, kuriems buvo taikyta kairiosios dorsolateralinės prefrontalinės žievės 5 Hz protarpinė teta pliūpsnių stimuliacija (angl. *intermittent theta-burst stimulation*, iTBS) (vidutinis taikytas intensyvumas (39,86 % ± 9,67 %), 2 pacientams buvo taikoma klasikinė žemo dažnio (1 Hz) dešinėsios DLPFŽ stimuliacija (vidutinis taikytas intensyvumas (54,5 % ± 14,84 %), 3 pacientams buvo taikoma klasikinė aukšto dažnio (10 Hz) kairiosios DLPFŽ stimuliacija (vidutinis taikytas intensyvumas (47,33 % ± 17,04 %).

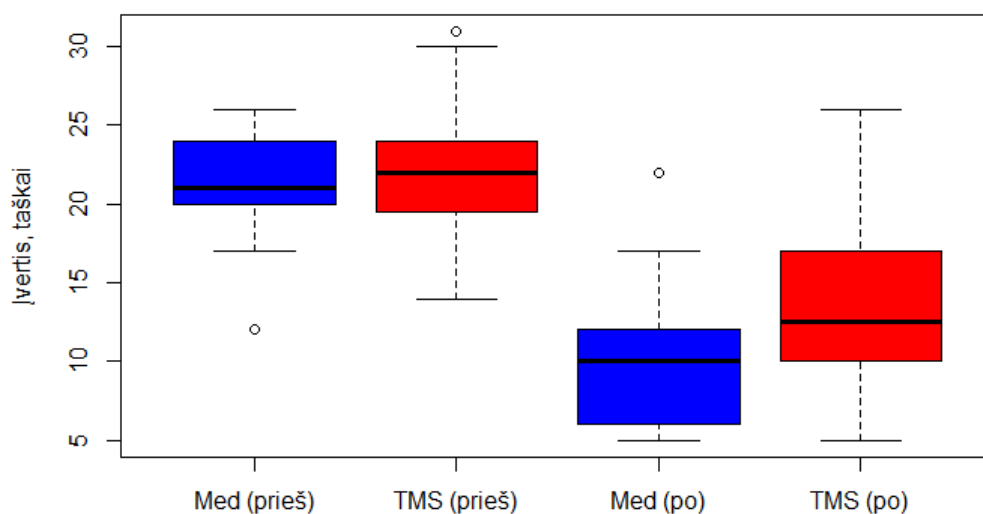


Pav. 3.1.3. TMS intensyvumas, taikytas atsparių pacientų grupei pagal gydymo protokolą

Buvo patikrintas klinikinių rezultatų skirtumas prieš medikamentinį gydymą ir po, prieš TMS ir po TMS. Hamiltono depresijos skalės rezultatai buvo vizualiai atvaizduoti paveikslėlyje nr. 3.1.4.

Atlikus statistinę analizę palyginti HAM-D įverčius prieš gydymą medikamentais (M = 20,9; SD = 4,2) ir vaistų terapijos pabaigoje (M = 10,7; SD = 5,3), buvo rasta, kad HAM-D įvertis reikšmingai sumažėjo po gydymo, $t = 4,78$; $df = 17,15$, $p < 0,001$.

Palyginus tos pačios skalės klinikinius įverčius prieš TMS (M = 22,1; SD = 4,7) ir po TMS (M = 13,4, SD = 5,6), nustatyta, kad įverčiai reikšmingai sumažėjo po TMS kurso, $t = 4,57$; $df = 24,95$, $p < 0,001$.

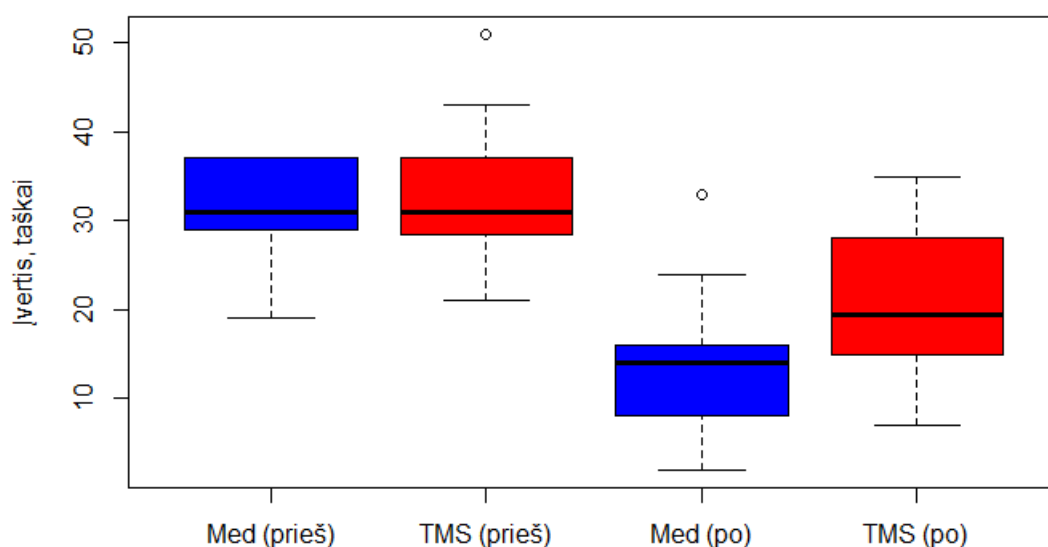


Pav. 3.1.4. HAM-D skalės įverčių kitimas parinkto gydymo kurso įtakoje

Taip pat buvo palygintos MADRS skalės įverčiai abiejose grupėse, kas atvaizduota paveikslėlyje nr.3.1.5.

Pasitelkus statistinę analizę palyginti MADRS įverčius prieš gydymą tik vaistais ($M = 31,2$; $SD = 5,9$) ir po tokio gydymo ($M = 14,6$; $SD = 8,8$), buvo rasta, kad MADRS įvertis reikšmingai sumažėjo po gydymo, $t = 4,98$; $df = 15,71$, $p < 0,001$.

Palyginus tos pačios skalės klinikinius įverčius prieš TMS ($M = 33,3$; $SD = 7,5$) ir po TMS ($M = 20,6$, $SD = 9,3$), nustatyta, kad įverčiai reikšmingai sumažėjo po TMS kurso, $t = 4,02$; $df = 25,06$, $p < 0,001$.



Pav. 3.1.5. MADRS skalės įverčių kitimas parinkto gydymo kurso įtakoje

Statistiškai reikšmingų koreliacijų tarp TMS procedūrų skaičiaus ir skalių įverčių po gydymo nebuvo rasta. Taip pat nebuvo reikšmingų koreliacijų tarp taikyto TMS intensyvumo ir skalių įverčių.

Toliau pateikiamos DTF matricos, apibrėžtos dažnių juostomis, kur yra išryškintos EEG aktyvumo sklidimo kryptys. Įvertintas junglumo stiprumas kiekvienoje kryptyje yra tiesinės priklausomybės matas (bematis vienetas, BMV), kuriuo tikrinama, ar signalo $x(t)$ numatymas (naudojant tiesinį autoregresinį modelį) pagerinamas pridendant signalą $y(t)$ (taip pat naudojant tiesinį autoregresinį modelį). Jei tai tiesa, signalas $y(t)$ turi Granger priežastingumo poveikį pirmajam signalui. Kitaip tariant, nepriklausoma informacija apie signalo $y(t)$ praeitį pagerina signalo $x(t)$, gauto naudojant vien signalo $x(t)$ praeitį, prognozę. GC yra neneigiamas ir lygus nuliui, kai nėra Granger priežastingumo. Kadangi atsižvelgiama tik į signalų praeitį, GC metrika yra kryptinga (Bressler ir Seth, 2011).

Buvo vertinami 30 sekundžių EEG įrašai, apdoroti su *notch* ir *band-pass* filtrais. Rezultatai yra išskirstyti pagal dažnių juostas.

3.2 Tiriamųjų grupių vidutinis funkcinis junglumas

Buvo gauti kontrolės grupių galvos smegenų funkcinio junglumo rezultatai. Priede nr.2 pateikiamas pirmos ir antros sveikų tiriamųjų grupių vidutinio funkcinio junglumo atvaizdavimas. Rezultatai buvo vertinami delta (pav. P.2.1 bei pav. P.2.6), teta (pav. P.2.2 bei pav.P.2.7), alfa (pav. P.2.3 bei pav. P.2.8), beta (pav. P.2.4 bei pav.P.2.9) ir gama dažnių juostose (pav. P.2.5 bei pav. P.2.10). Kiekvieno paveikslėlio (a) dalyje pateikiama matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas, o (b) dalyje – krypčių grafikas, kuriam buvo taikomas rezultatų rodymo slenkstis 0,2.

Buvo gauti pacientų grupės, gydytos tik medikamentais, galvos smegenų funkcinio junglumo rezultatai. Priede nr. 3 pateikiamas šių depresija sergančiųjų vidutinio funkcinio junglumo atvaizdavimas. Rezultatai buvo vertinami delta (pav. P.4.1), teta (pav. P.4.2), alfa (pav. P.4.3), beta (pav. P.4.4) ir gama dažnių juostose (pav. P.4.5). Kiekvieno paveikslėlio (1a ir 2a) dalyse pateikiamas matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas, kur (1) – rezultatai hospitalizacijos pradžioje, o (2) – rezultatai hospitalizacijos pabaigoje. Dalyse (1b) ir (2b) – krypčių grafikai, kur (1) apima rezultatus hospitalizacijos pradžioje, o (2) – pabaigoje. Kiekvienam krypčių grafikui buvo taikomas rezultatų rodymo slenkstis 0,2.

Buvo gauti pacientų grupės, kuriai buvo taikomos TMS procedūros, galvos smegenų funkcinio junglumo rezultatai. Priede nr. 4 pateikiamas šių medikamentiniam gydymui atsparių pacientų vidutinio funkcinio junglumo atvaizdavimas. Rezultatai buvo vertinami delta (pav. P.6.1), teta (pav. P.6.2), alfa (pav. P.6.3), beta (pav. P.6.4) ir gama dažnių juostose (pav. P.6.5). Kiekvieno paveikslėlio (1a ir 2a) dalyse pateikiamas matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas, kur (1) – rezultatai hospitalizacijos pradžioje, o (2) – rezultatai hospitalizacijos pabaigoje. Dalyse (1b) ir (2b) – krypčių grafikai, kur (1) apima rezultatus hospitalizacijos pradžioje, o (2) – pabaigoje. Kiekvienam krypčių grafikui buvo taikomas rezultatų rodymo slenkstis 0,2.

3.3 Funkcinio junglumo skirtumai tarp tiriamųjų grupių

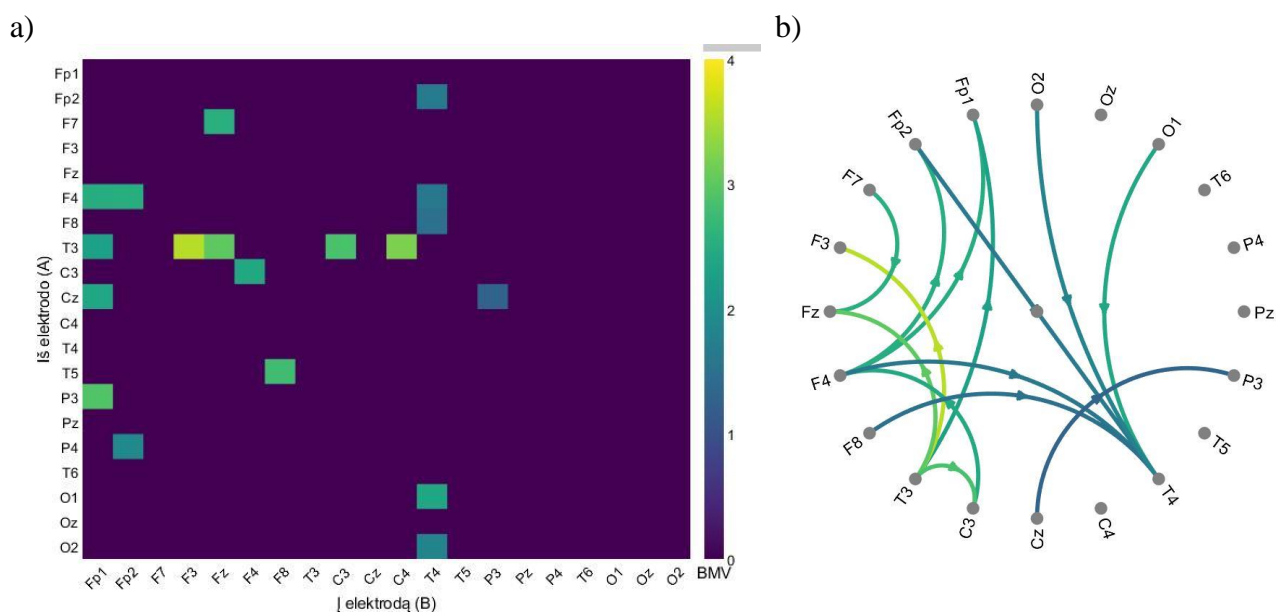
Funkcinio junglumo skirtumams įvertinti buvo taikomas permutacijų t-testas. Lyginant pacientų ir kontrolės grupes buvo taikomas neporinis testas, o lyginant rezultatus prieš ir po gydymo buvo taikomas porinis testas. Rezultatai tolimesniuose poskyriuose pavaizduojami kaip absoliučios vertės, siekiant įvertinti tik skirtumų kiekį ir krypčių tankį, siekiant vystyti šiame darbe siūlomą funkcinio junglumo pavaizdavimo analizės būdą.

3.3.1 Skirtumai prieš ir po gydymo medikamentais

Buvo gauti medikamentaisis gydomų pacientų grupės galvos smegenų funkcinio junglumo skirtumai lyginant būklę hospitalizacijos pradžioje ir pabaigoje. Rezultatai buvo vertinami delta, teta, alfa, beta ir gama dažnių juostose.

Paveikslėliuose 3.3.1.1 (a) ir 3.3.1.1 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą delta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.1.1 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.1.1 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

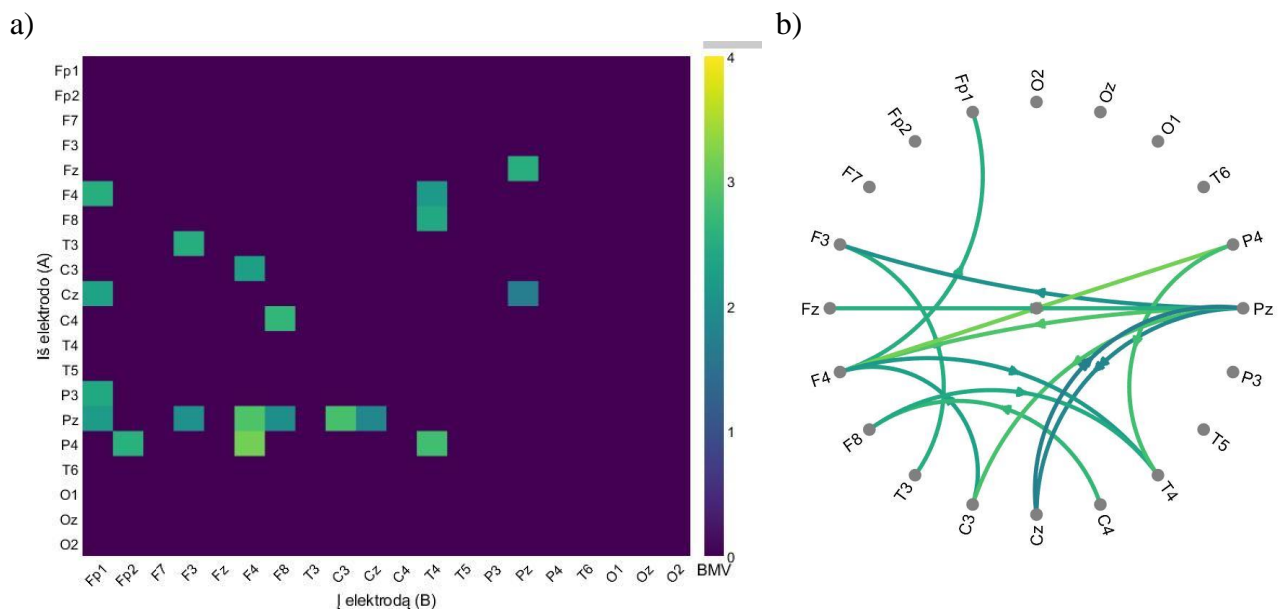
Buvo nustatyta 19 statistiškai reikšmingai pakitusių krypčių delta dažnyje.



Pav. 3.3.1.1. Tiriamųjų smegenų junglumo skirtumas prieš ir po medikamentinio gydymo delta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.1.2 (a) ir 3.3.1.2 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą teta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.1.2 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.1.2 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

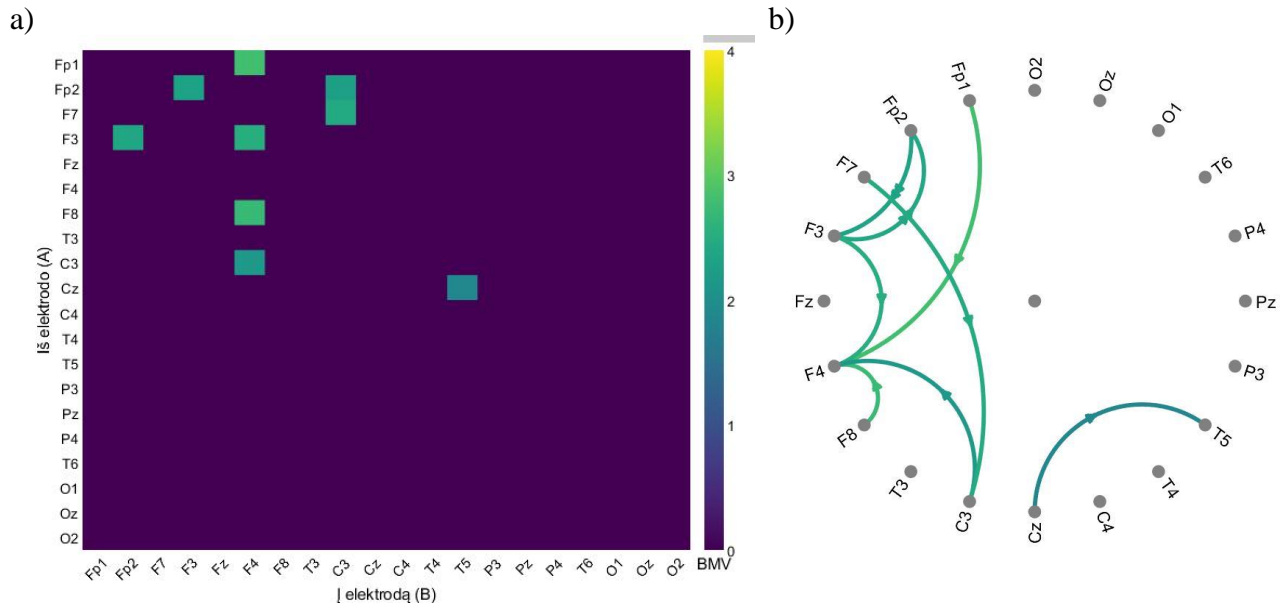
Buvo nustatyta 19 statistiškai reikšmingai pakitusių krypčių teta dažnyje.



Pav. 3.3.1.2. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš ir po medikamentinio gydymo teta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.1.3 (a) ir 3.3.1.3(b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą alfa dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.1.3 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.1.3 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

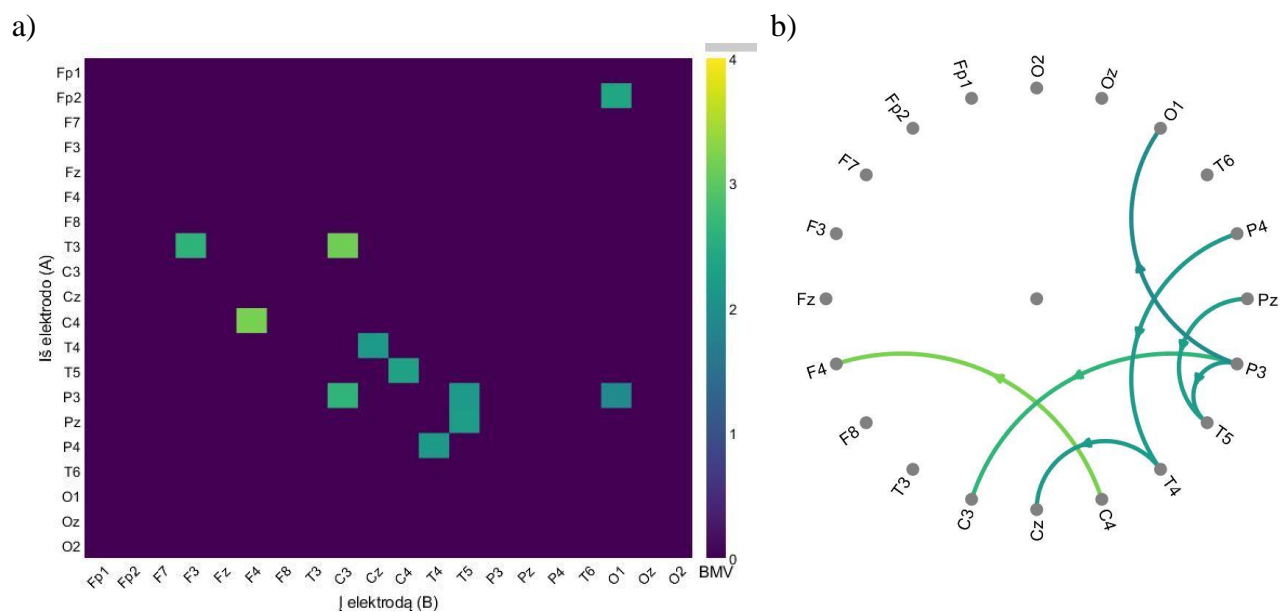
Buvo nustatytos 9 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys alfa dažnyje.



Pav. 3.3.1.3. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš ir po medikamentinio gydymo alfa dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.1.4 (a) ir 3.3.1.4 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą beta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.1.4 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.1.4 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

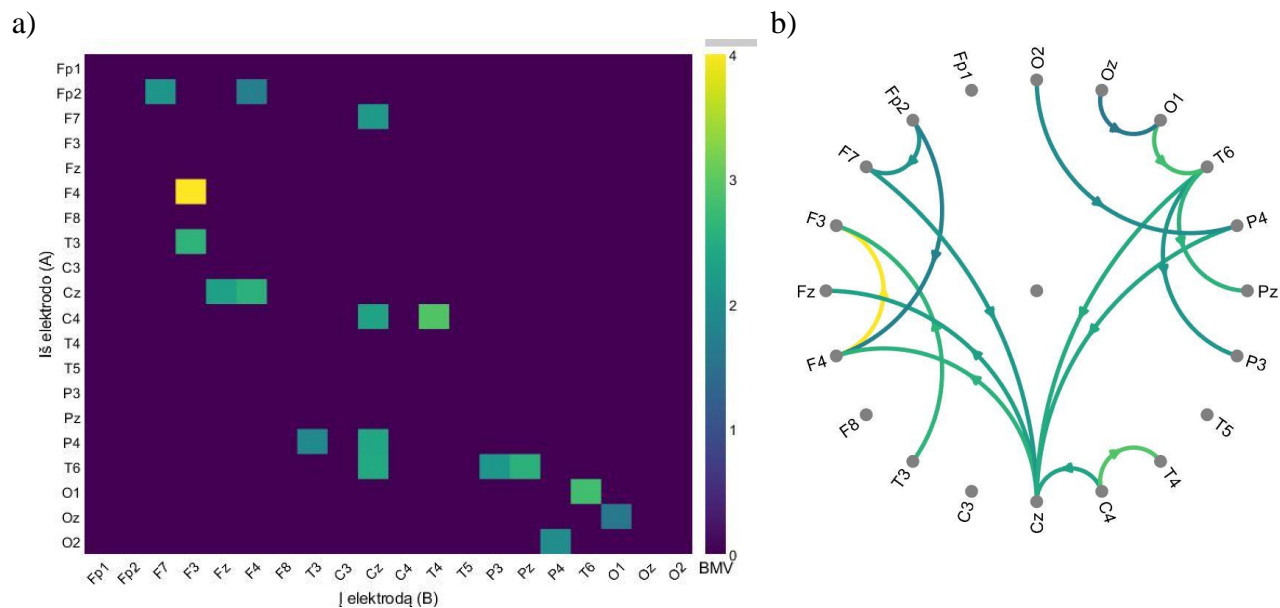
Buvo nustatyta 11 statistiškai reikšmingai pakitusių krypčių beta dažnyje.



Pav. 3.3.1.4. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš ir po medikamentinio gydymo beta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.1.5 (a) ir 3.3.1.5 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą gama dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.1.5 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.1.5 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

Buvo nustatyta 17 statistiškai reikšmingai pakitusių krypčių gama dažnyje.



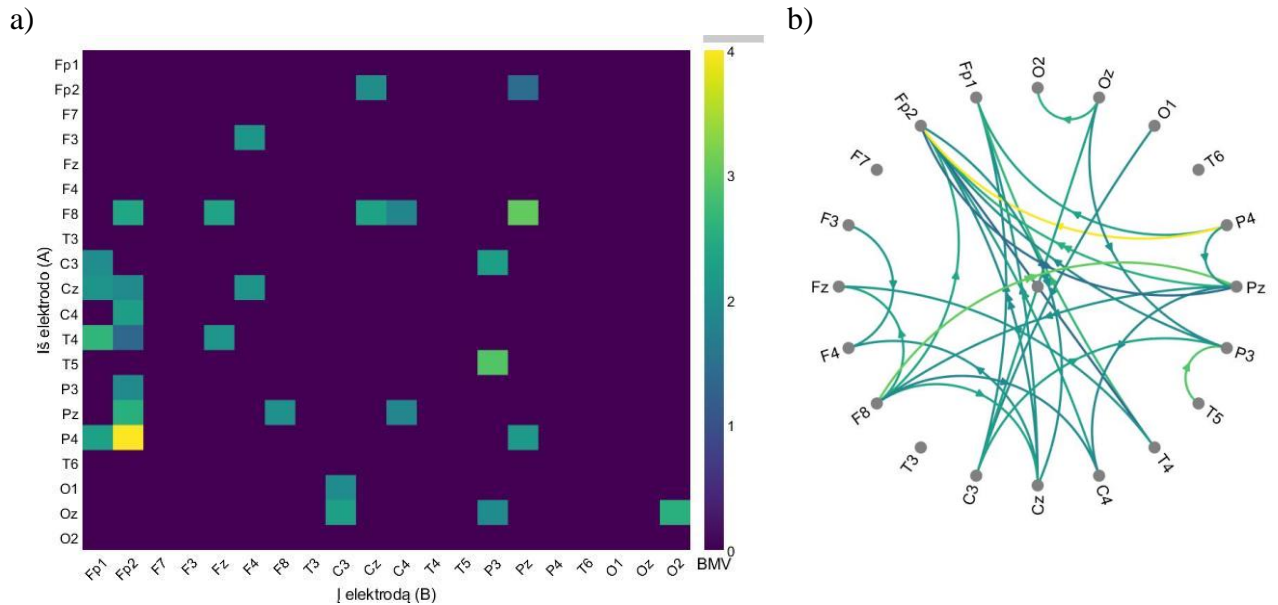
Pav. 3.3.1.5. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš ir po medikamentinio gydymo gama dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

3.3.2 Skirtumai tarp pacientų prieš gydymą medikamentais ir kontrolės grupės

Paveikslėliuose 3.3.2.1 (a) ir 3.3.2.1 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą delta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.2.1 (a) matomas

sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.2.1 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

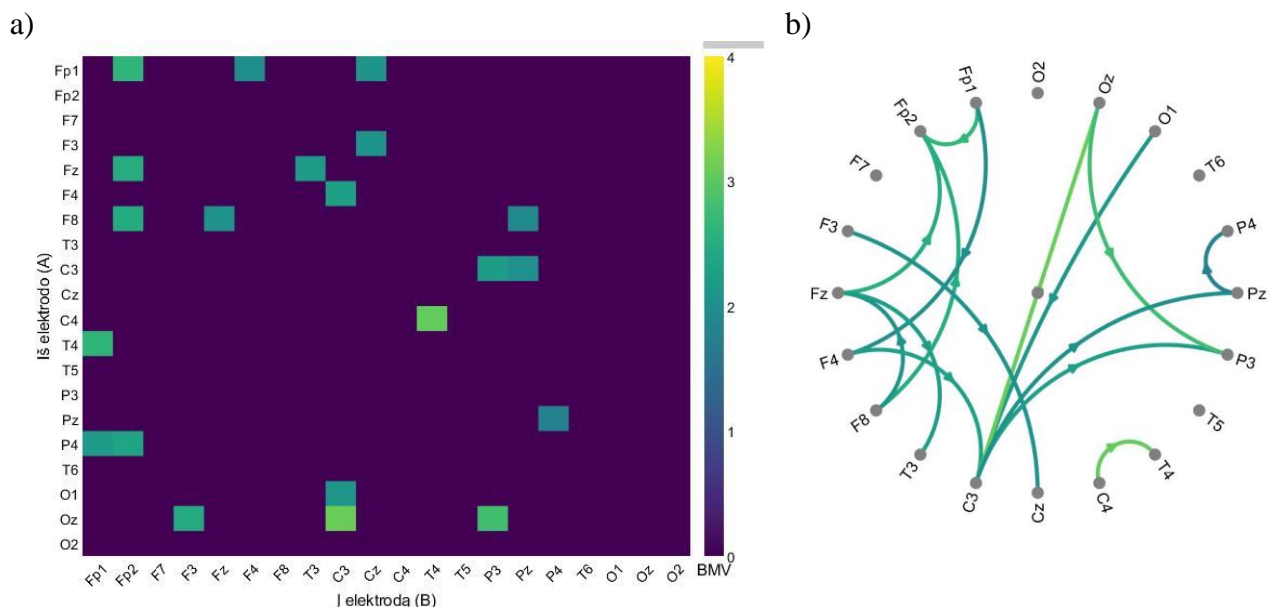
Buvo nustatytos 29 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys delta dažnyje.



Pav. 3.3.2.1. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš medikamentinį gydymą lyginant su sveikais delta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.2.2 (a) ir 3.3.2.2 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą teta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.2.2 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.2.2 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

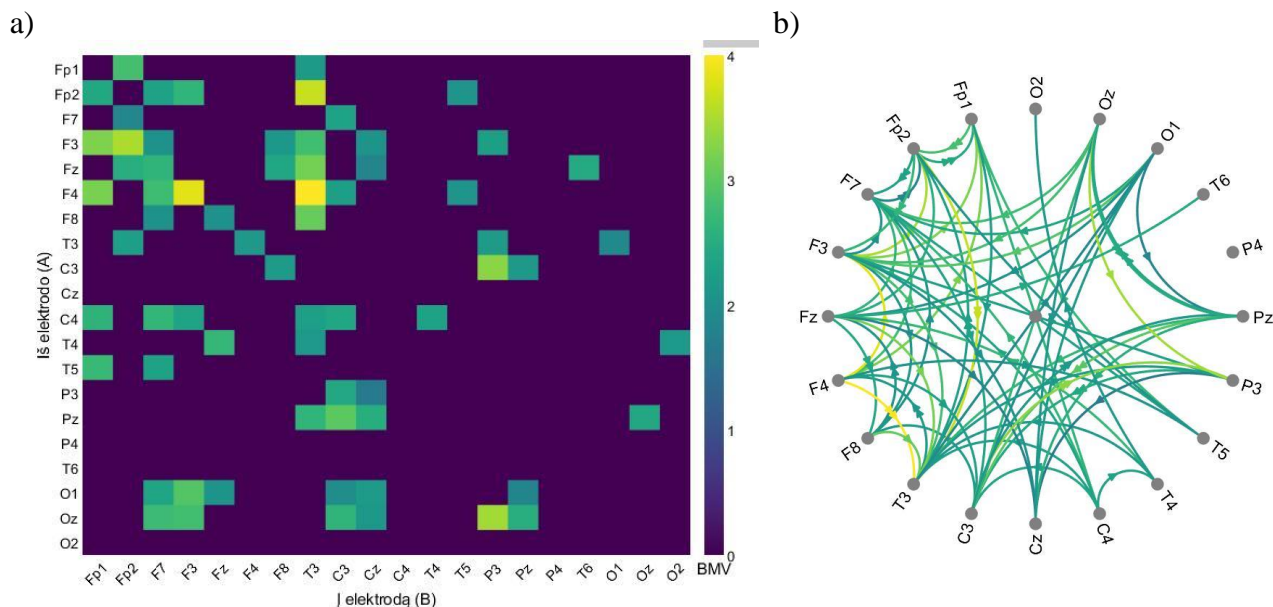
Buvo nustatyta 21 statistiškai reikšmingai pakitusi kryptis teta dažnyje.



Pav. 3.3.2.2. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš medikamentinį gydymą lyginant su sveikais teta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.2.3 (a) ir 3.3.2.3 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą alfa dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.2.3 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.2.3 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

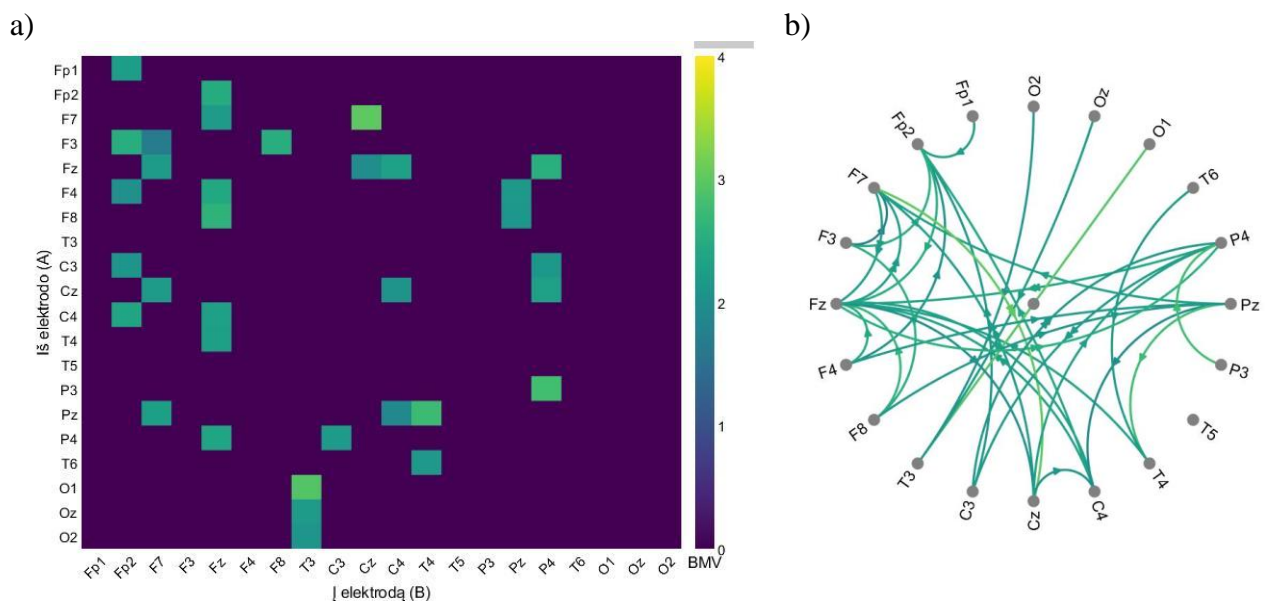
Buvo nustatytos 64 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys alfa dažnyje.



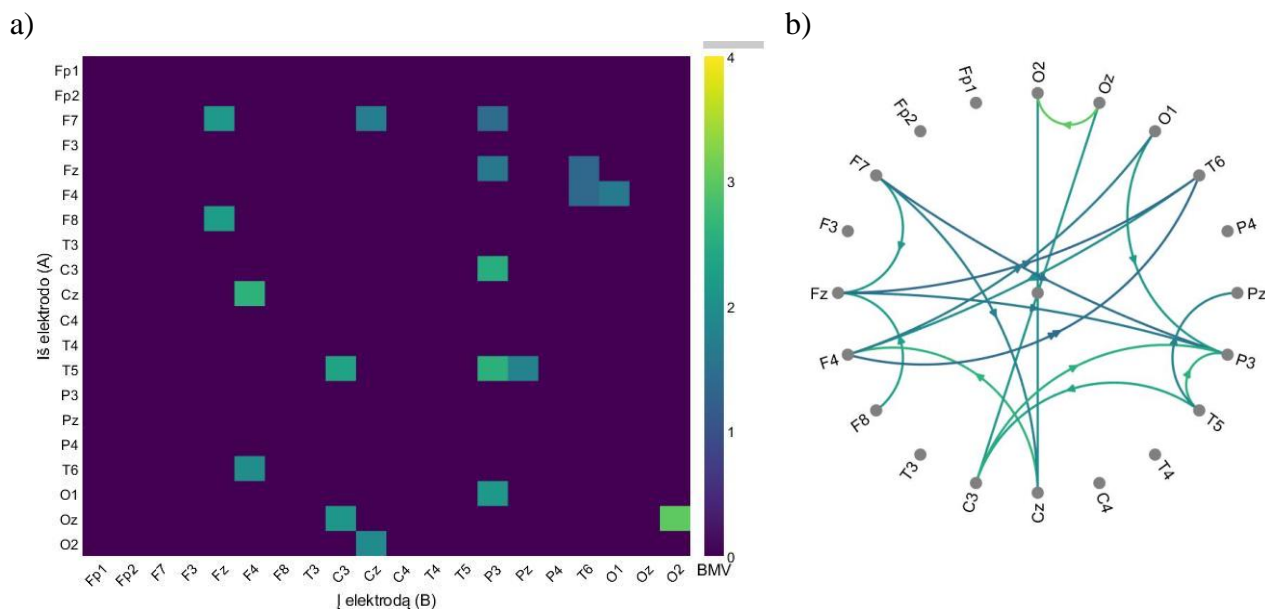
Pav. 3.3.2.3. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš medikamentinį gydymą lyginant su sveikais alfa dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.2.4 (a) ir 3.3.2.4 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą beta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.2.4 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.2.4 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

Buvo nustatytos 34 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys beta dažnyje.



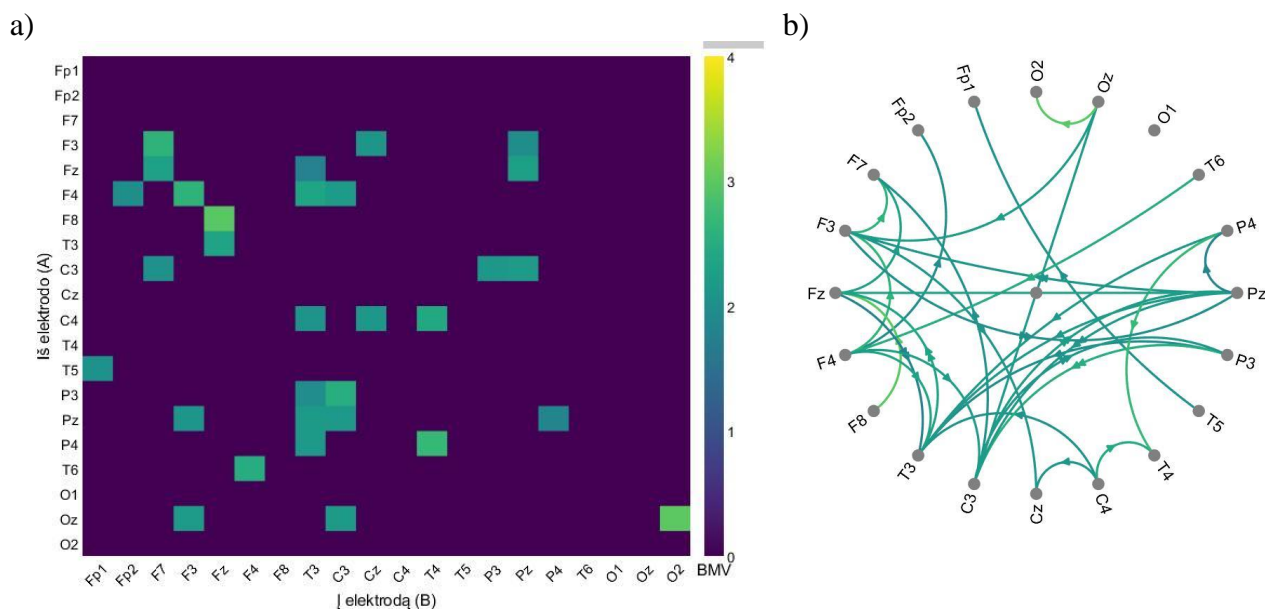
Pav. 3.3.2.4. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš medikamentinį gydymą lyginant su sveikais beta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas



Pav. 3.3.3.1. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po medikamentinio gydymo lyginant su sveikais delta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.3.2 (a) ir 3.3.3.2 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą teta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.3.2 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.3.2 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

Buvo nustatyta 31 statistiškai reikšmingai pakitusi kryptis teta dažnyje

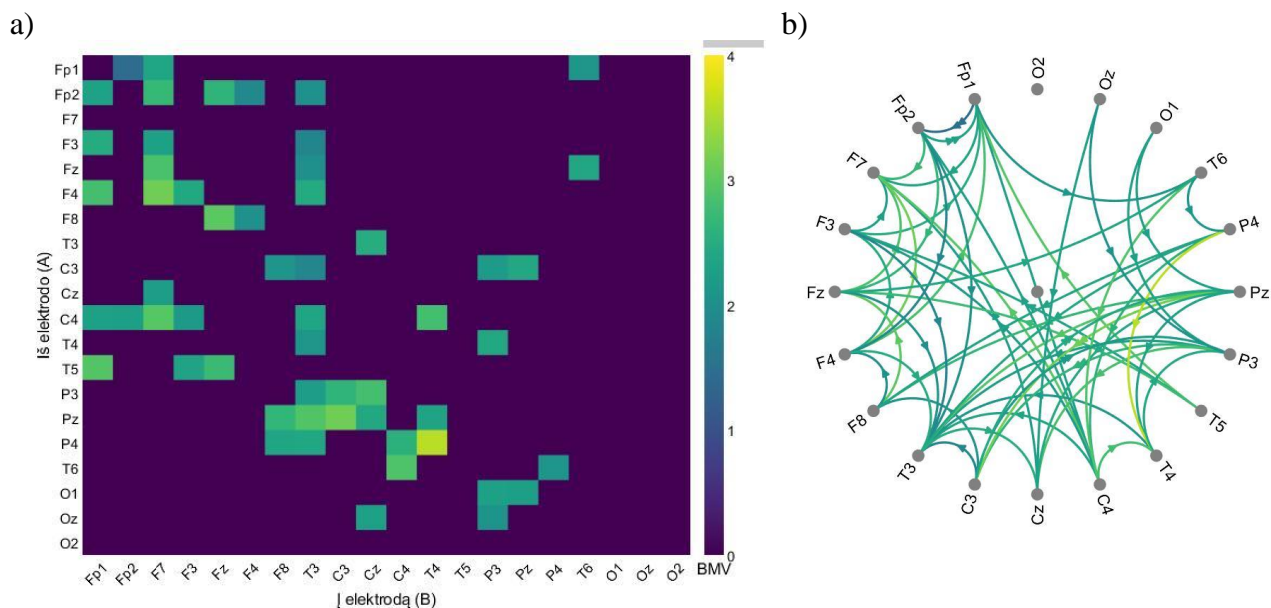


Pav. 3.3.3.2. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po medikamentinio gydymo lyginant su sveikais teta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.3.3 (a) ir 3.3.3.3 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą alfa dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.3.3 (a) matomas

sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.3.3 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

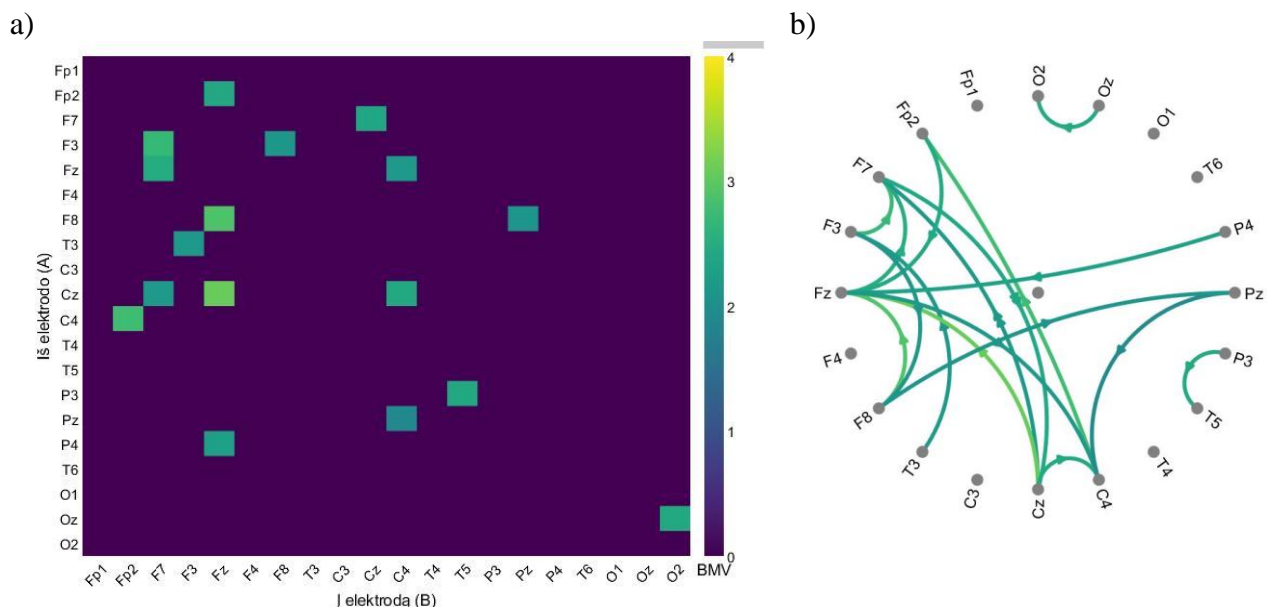
Buvo nustatytos 73 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys alfa dažnyje.



Pav. 3.3.3.3. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po medikamentinio gydymo lyginant su sveikais alfa dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.3.4 (a) ir 3.3.3.4 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą beta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.3.4 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.3.4 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

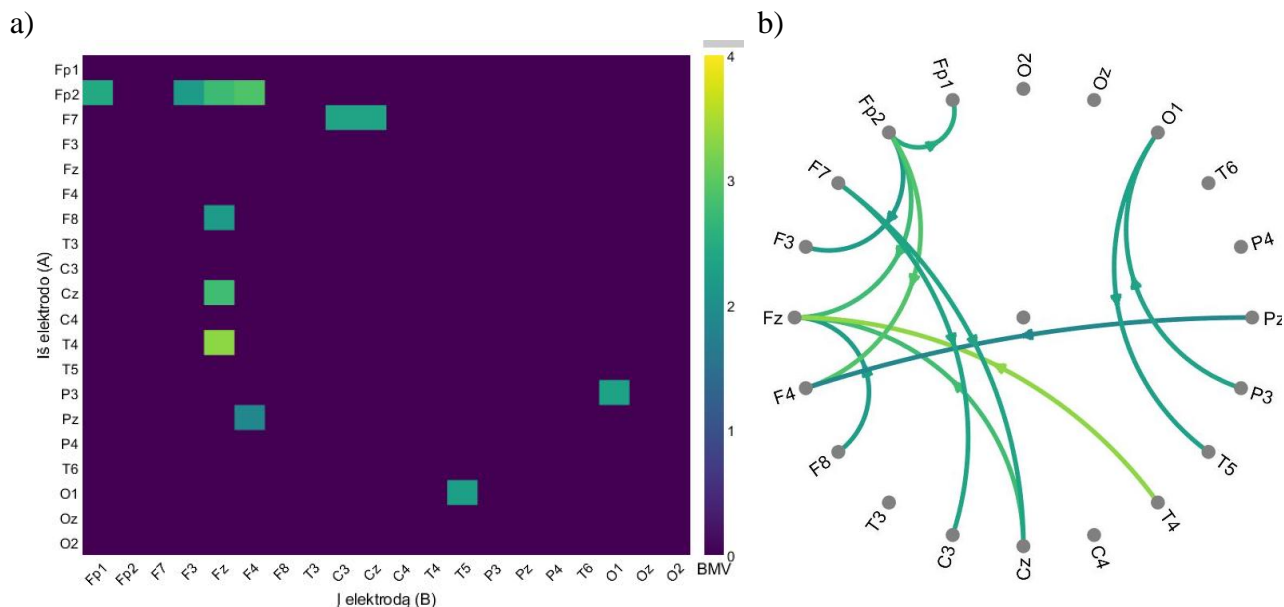
Buvo nustatyta 17 statistiškai reikšmingai skirtingų krypčių beta dažnyje.



Pav. 3.3.3.4. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po medikamentinio gydymo lyginant su sveikais beta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.3.5 (a) ir 3.3.3.5 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą gama dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.3.5 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.3.5 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

Buvo nustatyta 12 statistiškai reikšmingai skirtingų krypčių gama dažnyje.

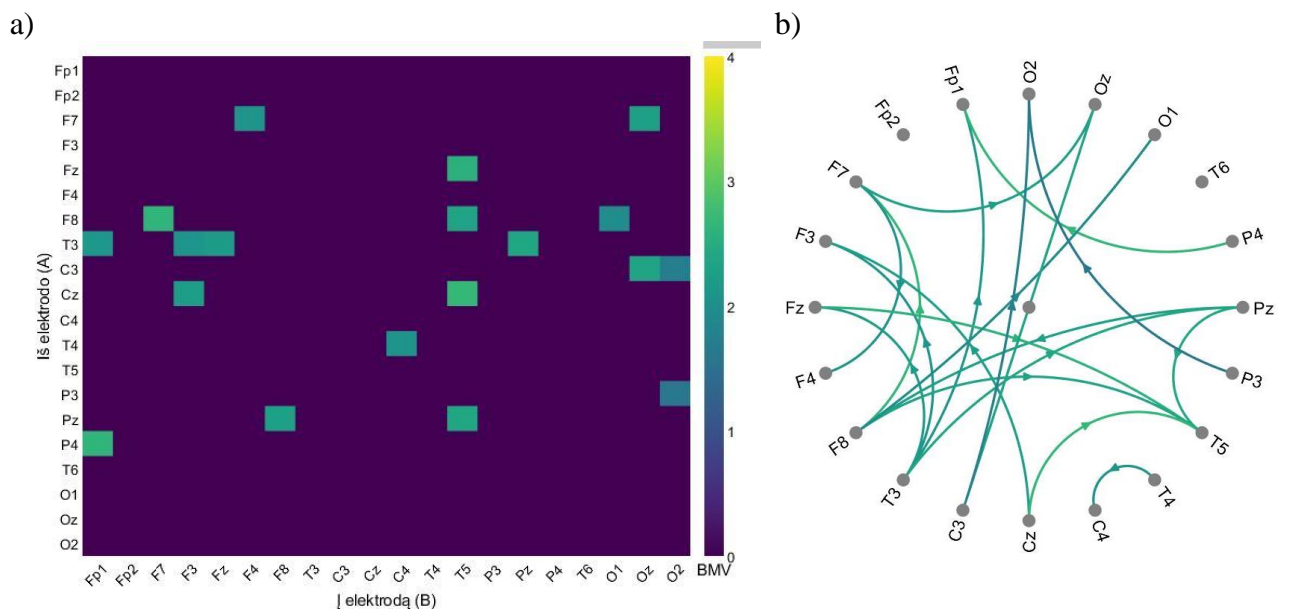


Pav. 3.3.3.5. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po medikamentinio gydymo lyginant su sveikais gama dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

3.3.4 Skirtumai tarp pacientų prieš ir po TMS procedūrų

Paveikslėliuose 3.3.4.1 (a) ir 3.3.4.1 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą delta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.4.1 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.4.1 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

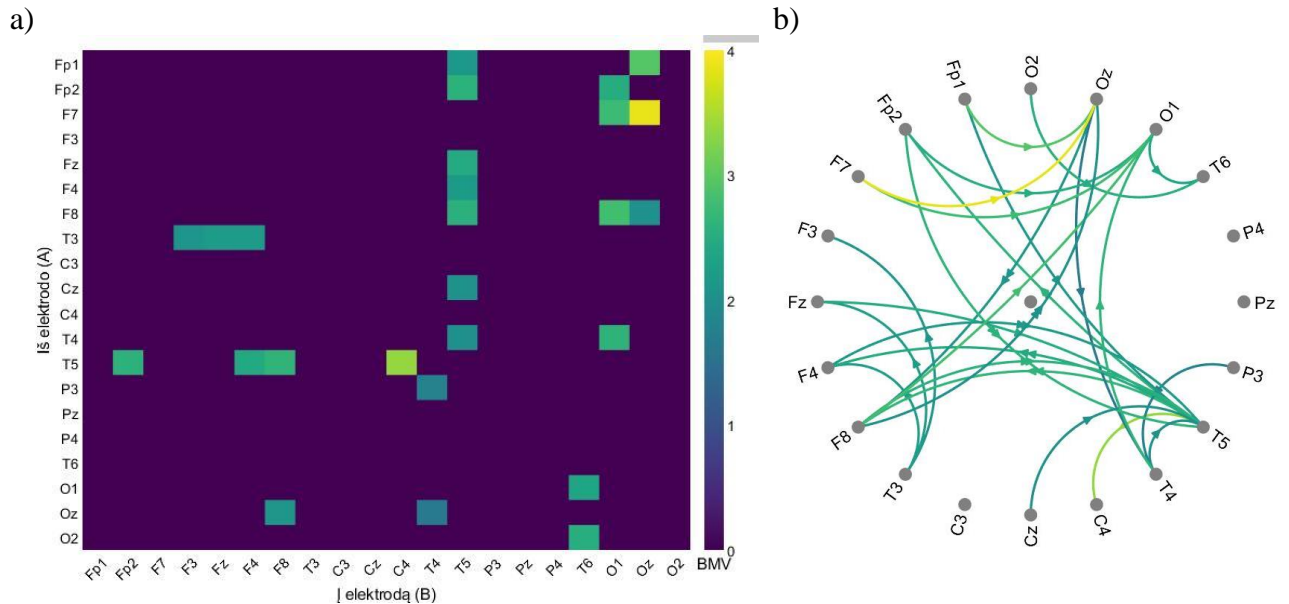
Buvo nustatyta 19 statistiškai reikšmingai pakitusių krypčių delta dažnyje.



Pav. 3.3.4.1. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš ir po TMS gydymo delta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.4.2 (a) ir 3.3.4.2 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą teta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.4.2 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.4.2 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

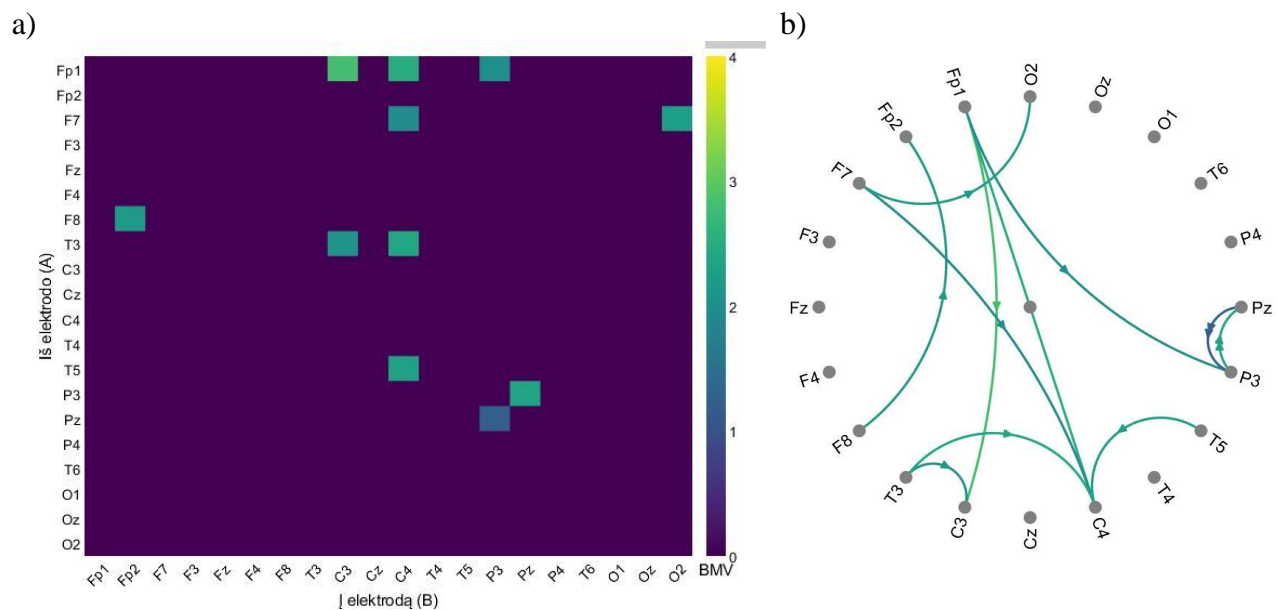
Buvo nustatytos 26 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys teta dažnyje.



Pav. 3.3.4.2. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš ir po TMS gydymo teta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.4.3 (a) ir 3.3.4.3 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą alfa dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.4.3 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.4.3 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

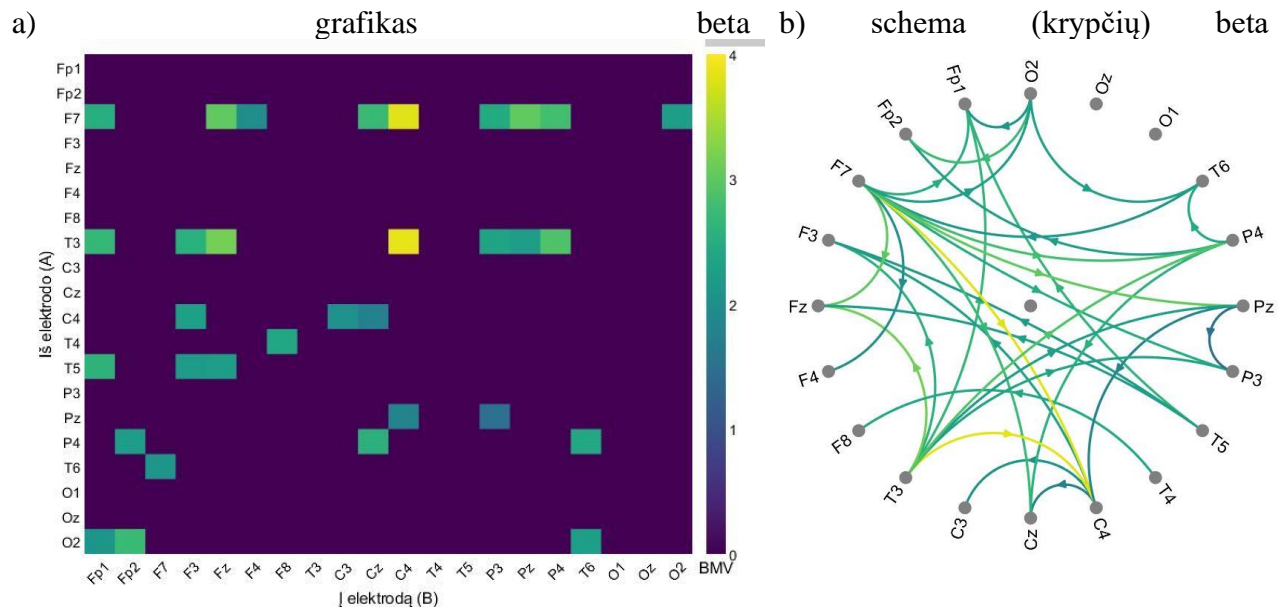
Buvo nustatyta 11 statistiškai reikšmingai pakitusių krypčių alfa dažnyje.



Pav. 3.3.4.3. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš ir po TMS gydymo alfa dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.4.4 (a) ir 3.3.4.4 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą beta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.4.4 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.4.4 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

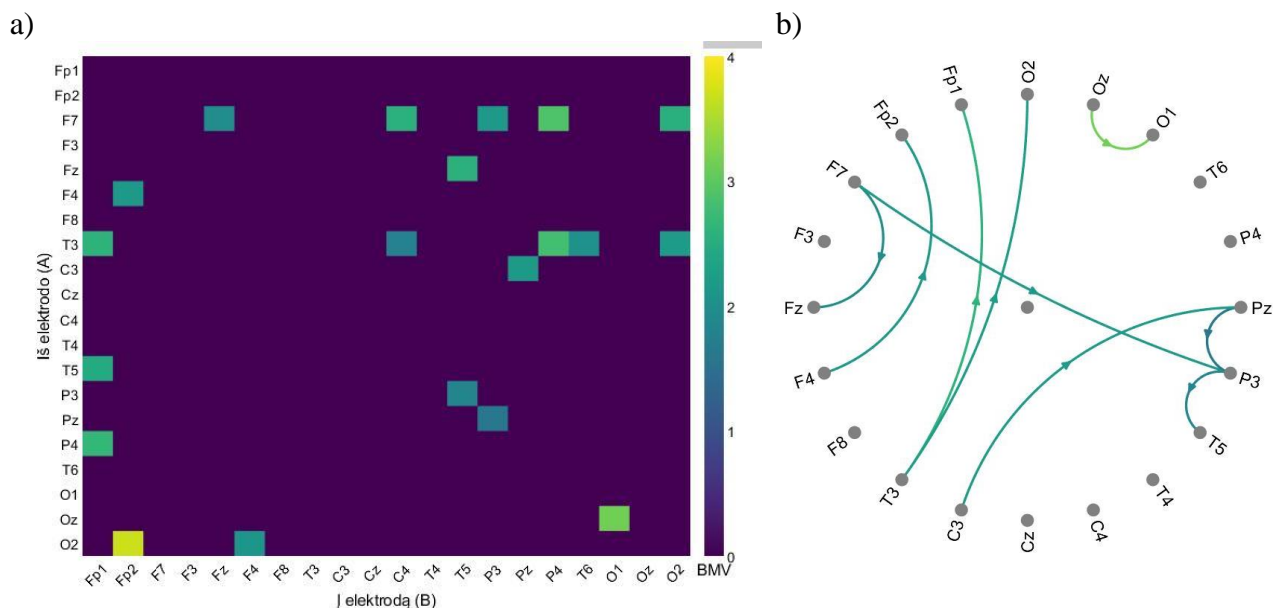
Buvo nustatytos 32 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys beta dažnyje.



Pav. 3.3.4.4. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš ir po TMS gydymo beta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.4.5 (a) ir 3.3.4.5 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą gama dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.4.5 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.4.5 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

Buvo nustatyta 20 statistiškai reikšmingai pakitusių krypčių gama dažnyje.

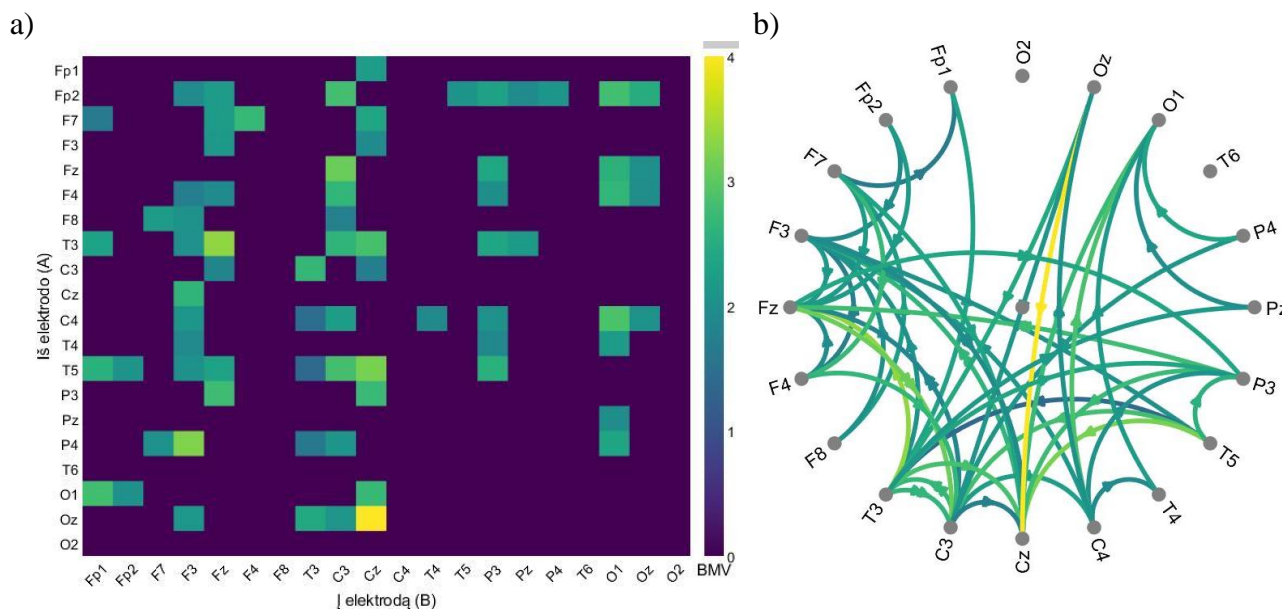


Pav. 3.3.4.5. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš ir po TMS gydymo gama dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

3.3.5 Skirtumai tarp pacientų prieš TMS ir kontrolės grupės

Paveikslėliuose 3.3.5.1 (a) ir 3.3.5.1 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą delta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.5.1 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.5.1 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

Buvo nustatytos 73 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys delta dažnyje.

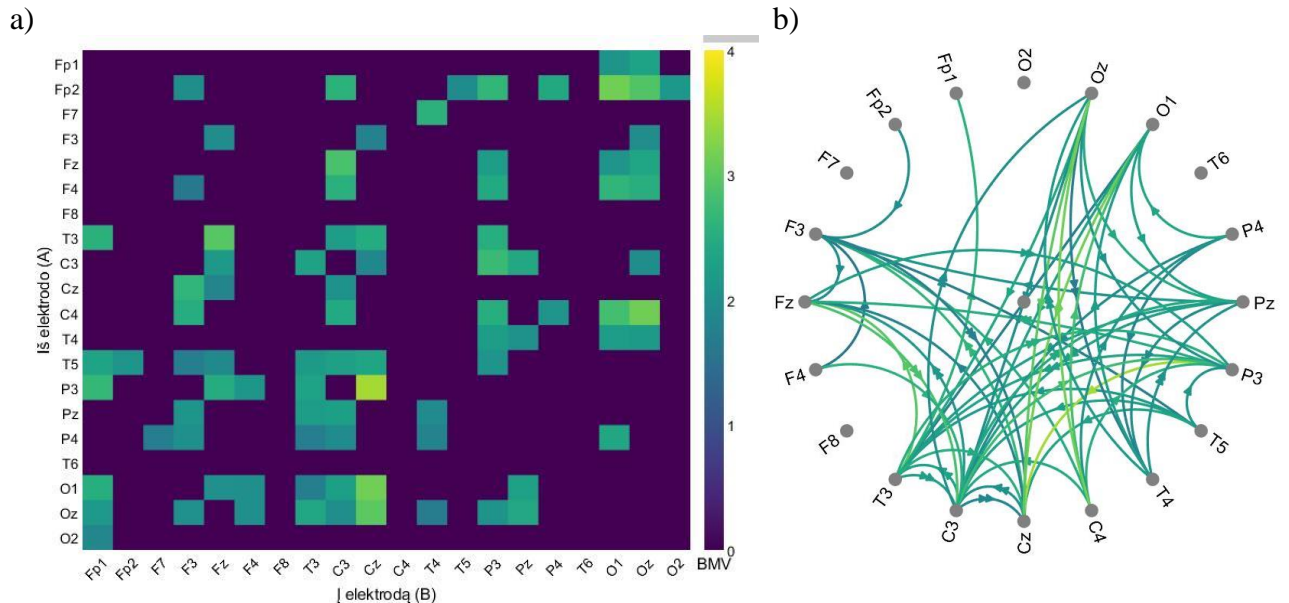


Pav. 3.3.5.1. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš TMS gydymą lyginant su sveikais delta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.5.2 (a) ir 3.3.5.2 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą teta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.5.2 (a) matomas

sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.5.2 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

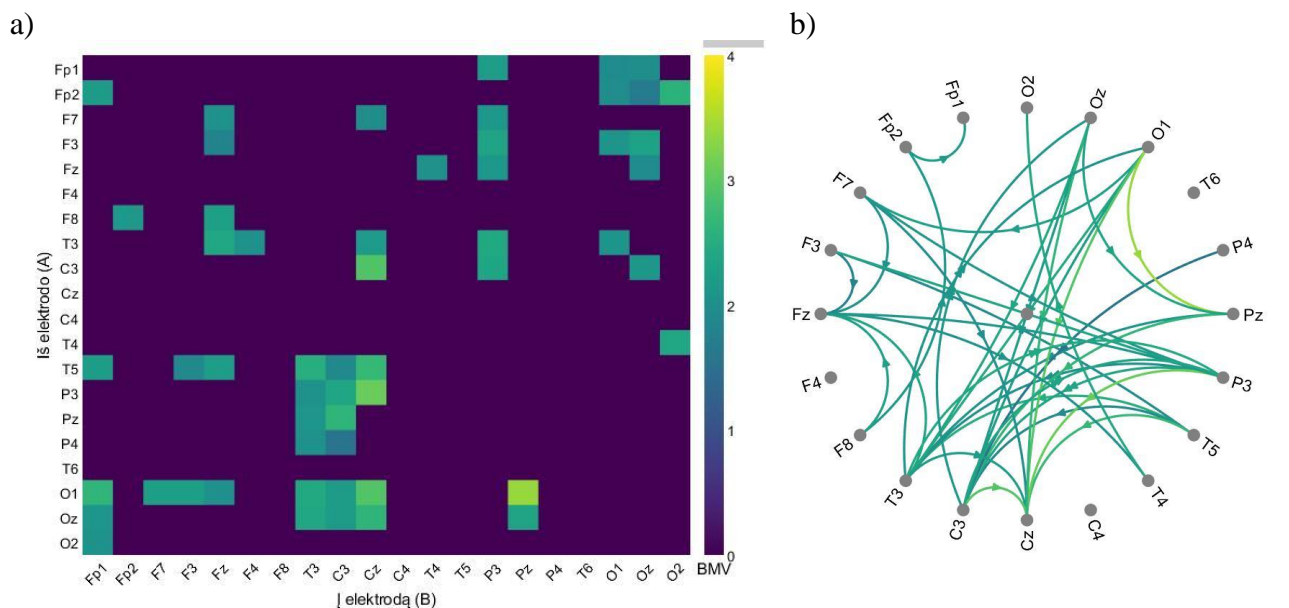
Buvo nustatytos 87 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys teta dažnyje.



Pav. 3.3.5.2. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš TMS gydymą lyginant su sveikais teta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.5.3 (a) ir 3.3.5.3 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą alfa dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.5.3 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.5.3 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

Buvo nustatytos 55 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys alfa dažnyje.

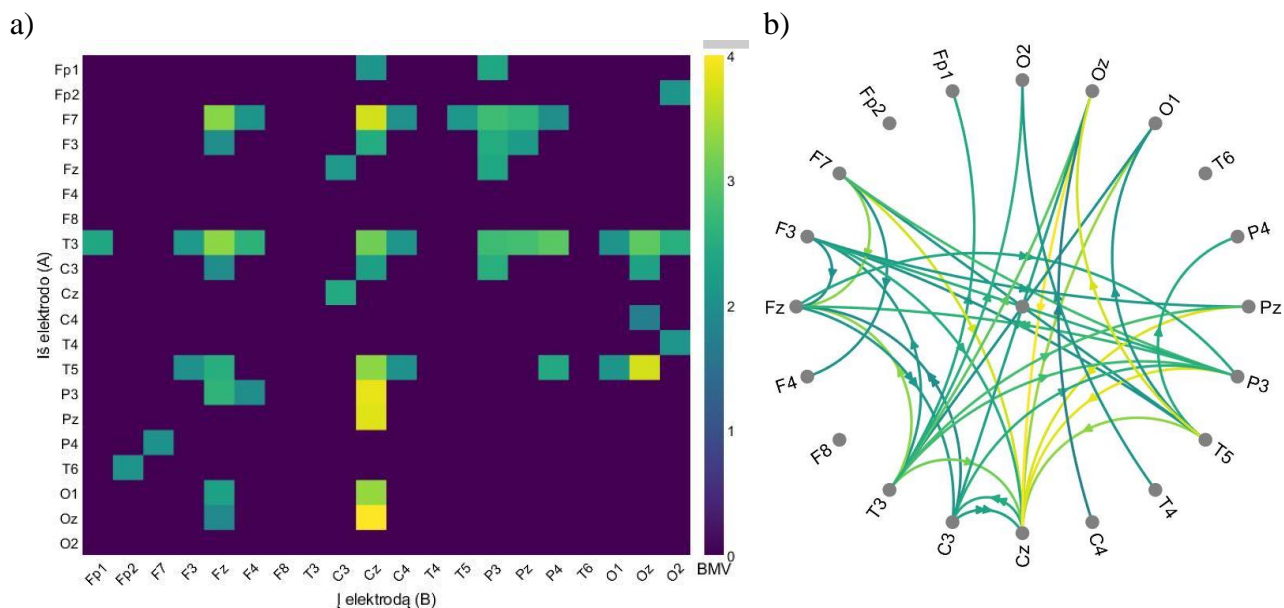


Pav. 3.3.5.3. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš TMS gydymą lyginant su sveikais alfa dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.5.4 (a) ir 3.3.5.4 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą beta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.5.4 (a) matomas

sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.5.4 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

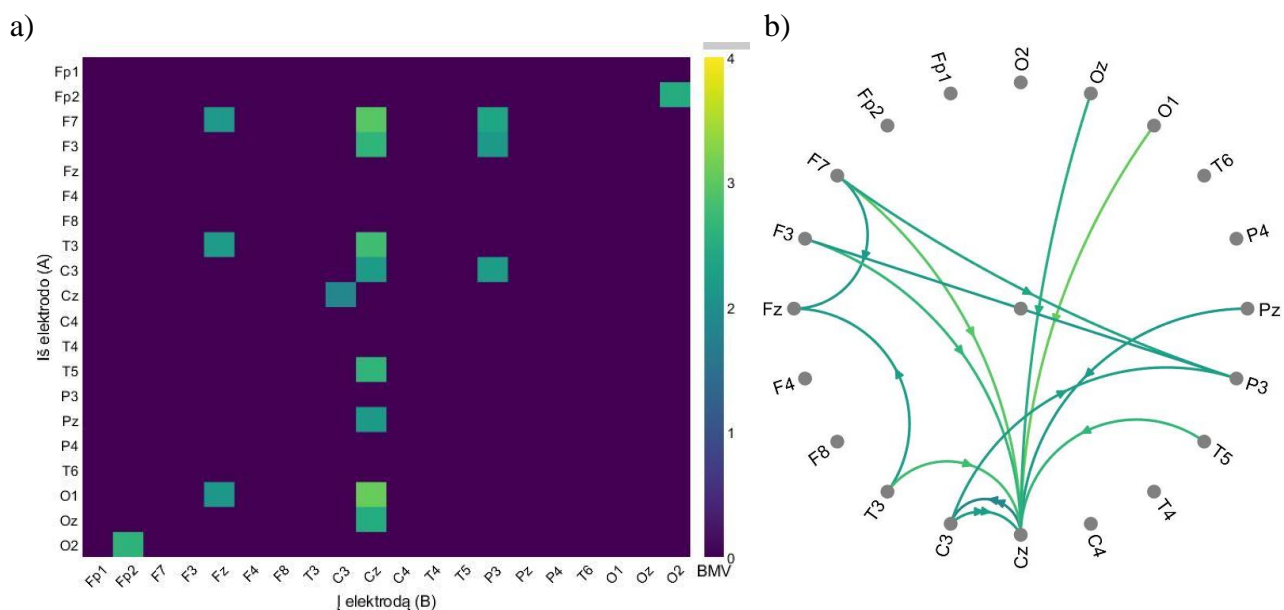
Buvo nustatytos 53 statistiškai reikšmingai skirtingos kryptys beta dažnyje.



Pav. 3.3.5.4. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš TMS gydymą lyginant su sveikais beta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.5.5 (a) ir 3.3.5.5 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą gama dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.5.5 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.5.5 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

Buvo nustatyta 17 statistiškai reikšmingai pakitusių krypčių gama dažnyje.

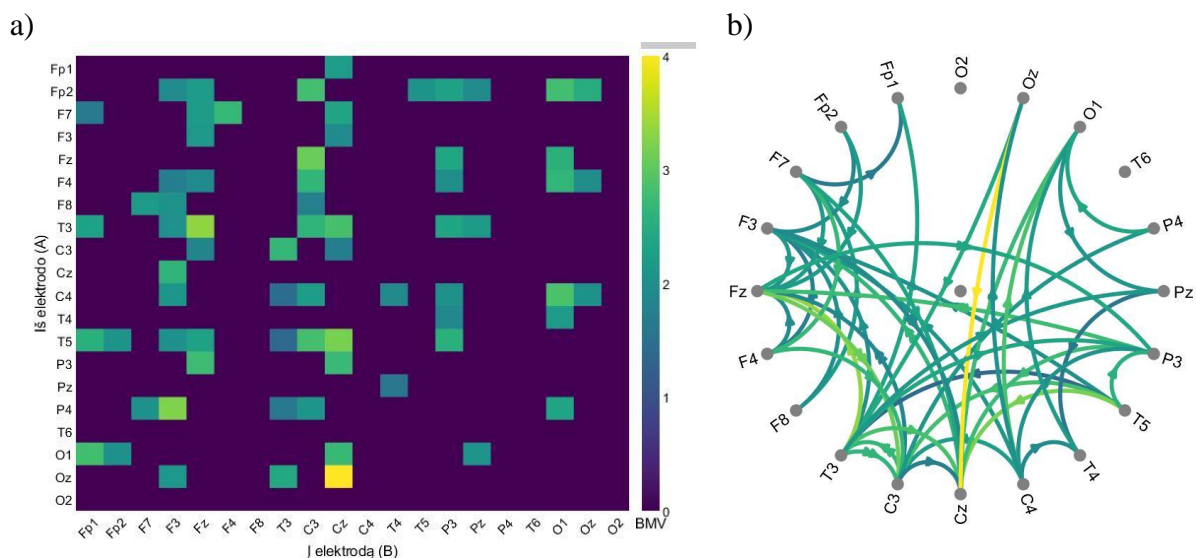


Pav. 3.3.5.5. Tiriamųjų smegenų junglumo stiprumas prieš TMS gydymą lyginant su sveikais gama dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

3.3.6 Skirtumai tarp pacientų po TMS ir kontrolės grupės

Paveikslėliuose 3.3.6.1 (a) ir 3.3.6.1 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą delta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.6.1 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.6.1 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

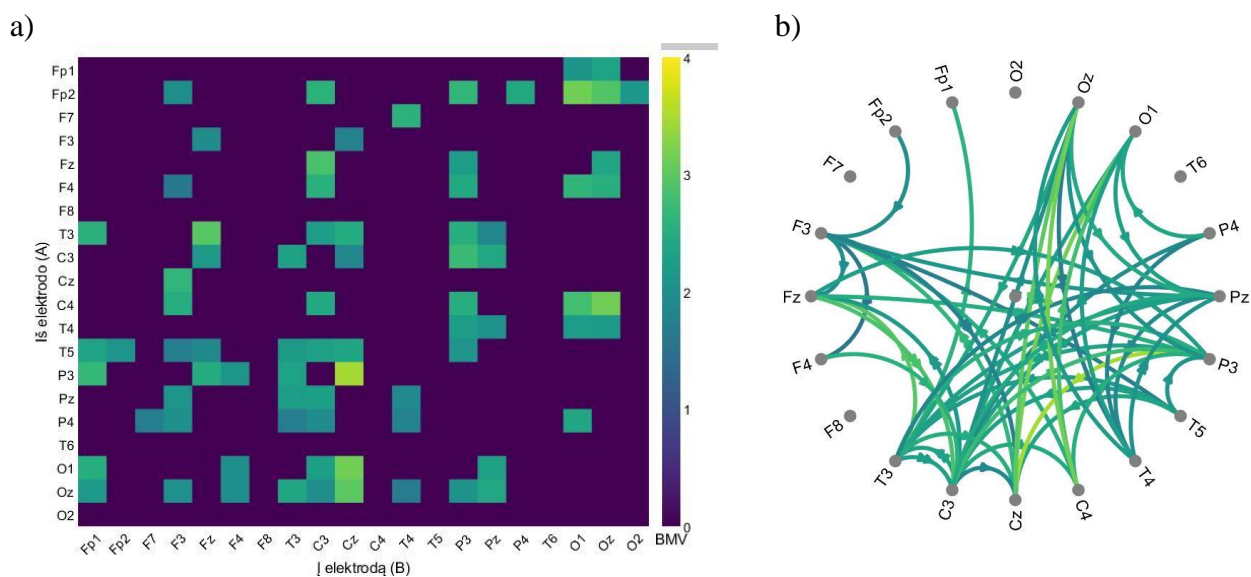
Buvo nustatyta 70 statistiškai reikšmingai pakitusių krypčių delta dažnyje.



Pav. 3.3.6.1. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po TMS gydymo lyginant su sveikais delta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.6.2 (a) ir 3.3.6.2 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą teta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.6.2 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.6.2 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

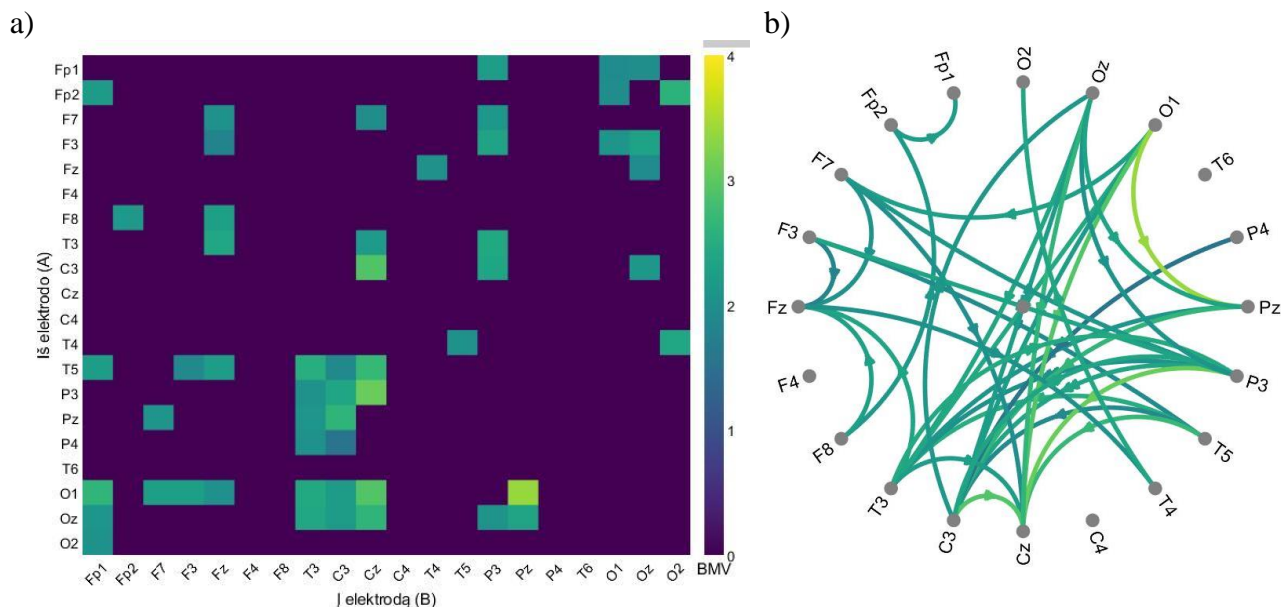
Buvo nustatytos 78 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys teta dažnyje.



Pav. 3.3.6.2. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po TMS gydymo lyginant su sveikais teta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.6.3 (a) ir 3.3.6.3 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą alfa dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.6.3 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.6.3 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

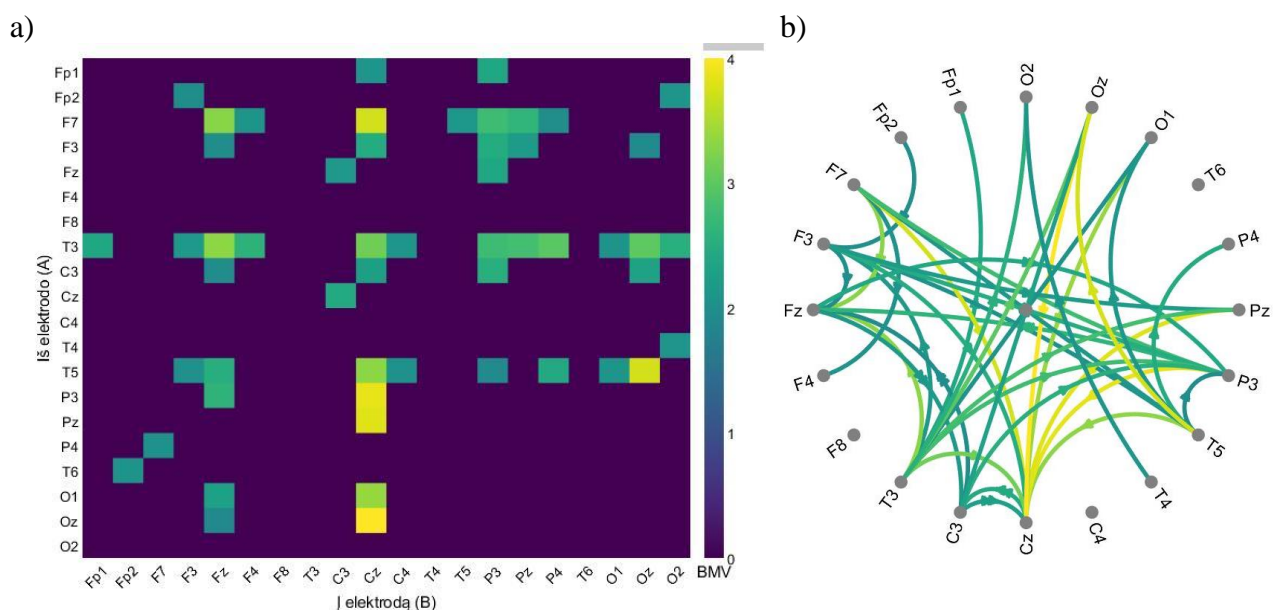
Buvo nustatytos 54 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys alfa dažnyje.



Pav. 3.3.6.3. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po TMS gydymo lyginant su sveikais alfa dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.6.4 (a) ir 3.3.6.4 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą beta dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.6.4 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.6.4 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

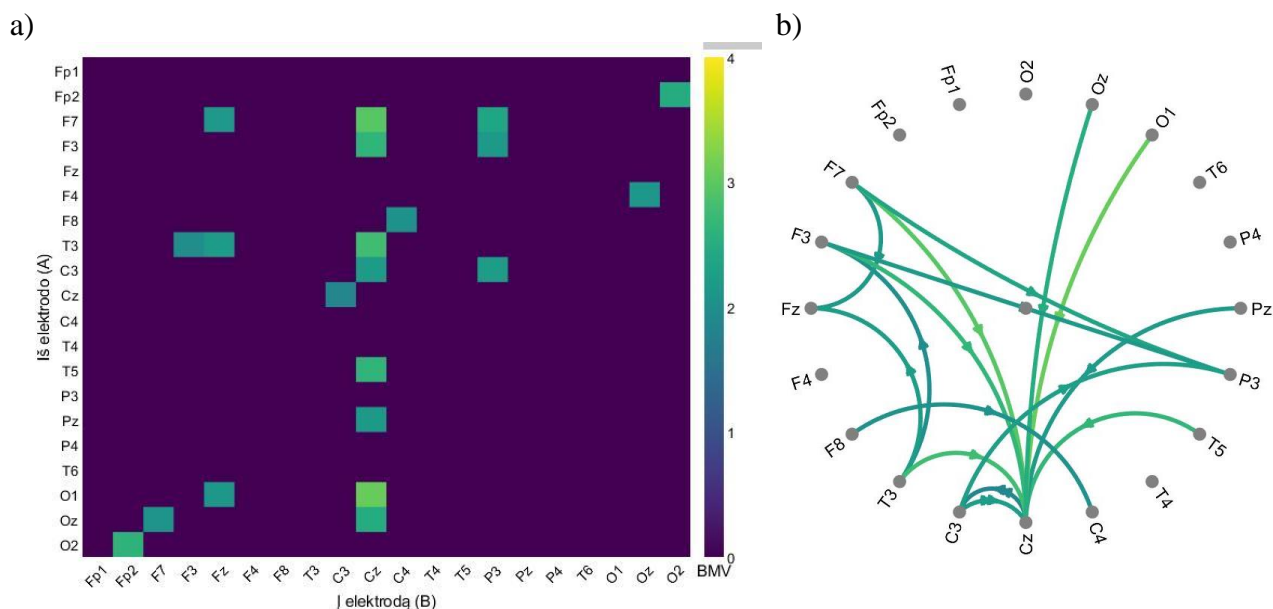
Buvo nustatytos 53 statistiškai reikšmingai pakitusios kryptys beta.



Pav. 3.3.6.4. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po TMS gydymo lyginant su sveikais beta dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

Paveikslėliuose 3.3.6.5 (a) ir 3.3.6.5 (b) pateikiami reikšmingi funkcinio junglumo skirtumai pagal porinį Stjudento t-testą gama dažnių juostoje. Iš spalvinės matricos 3.3.6.5 (a) matomas sklindančio aktyvumo krypčių pasiskirstymas. Tuo tarpu krypčių grafike 3.3.6.5 (b) matomos reikšmingai pakitusios kryptys.

Buvo nustatyta 21 statistiškai reikšmingai skirtinga kryptis gama dažnyje.



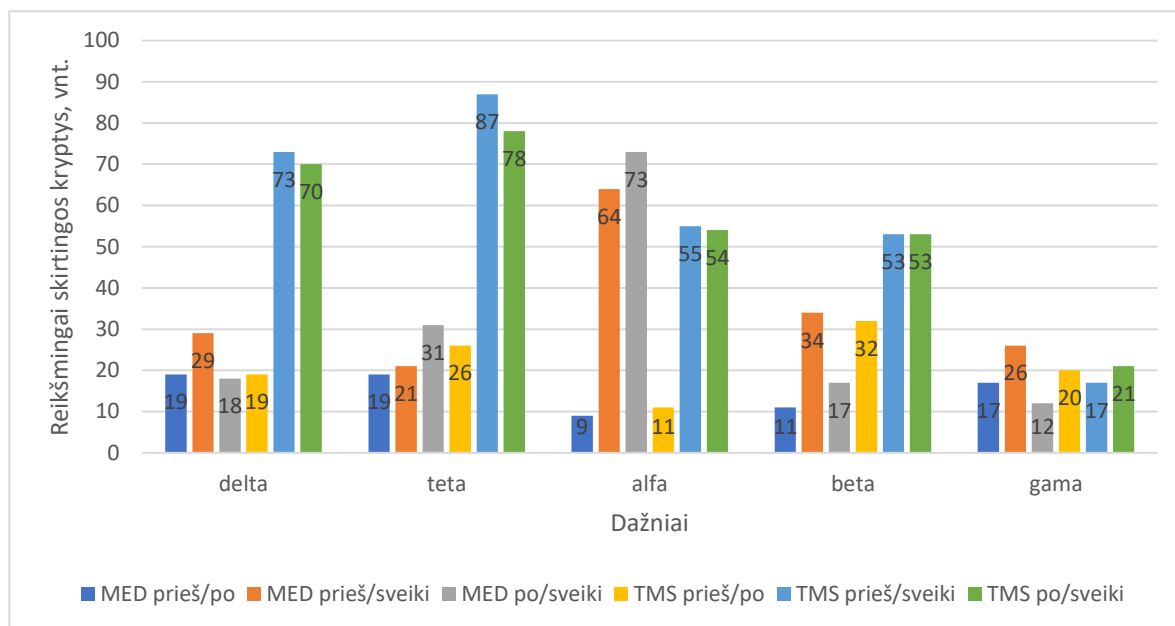
Pav. 3.3.6.5. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas po TMS gydymo lyginant su sveikais gama dažnių atveju, kur (a) yra spalvinė krypčių matrica, o (b) yra krypčių grafikas

3.4 Funkcinio junglumo rezultatų apibendrinimas

Analizuojant rezultatus ir visų junglumo statistiškai reikšmingai besiskiriančių krypčių kiekį, buvo gauta lentelė 3.4.1. Taip pat duomenys buvo atvaizduoti paveikslėlyje 3.4.1.

Lentelė 3.4.1. Statistiškai reikšmingai skirtingų krypčių tarp grupių kiekis

| | delta | teta | alfa | beta | gama |
|-------------------------|-------|------|------|------|------|
| MED prieš/po | 19 | 19 | 9 | 11 | 17 |
| MED prieš/sveiki | 29 | 21 | 64 | 34 | 26 |
| MED po/sveiki | 18 | 31 | 73 | 17 | 12 |
| TMS prieš/po | 19 | 26 | 11 | 32 | 20 |
| TMS prieš/sveiki | 73 | 87 | 55 | 53 | 17 |
| TMS po/sveiki | 70 | 78 | 54 | 53 | 21 |



Pav. 3.4.1. Reikšmingai skirtingų krypčių tarp grupių kiekio pavaizdavimas

Vertinant junglumo pokytį prieš iš po medikamentinio gydymo sveikų tiriamųjų atžvilgiu, medikamentinės grupės delta dažnio skirtumų tapo 18 mažiau, teta dažnio skirtumų buvo 10 daugiau, alfa 9 daugiau, beta 17 mažiau ir gama 14 mažiau, kas galėtų rodyti didesnę panašumą į sveikų tiriamųjų rezultatus delta, beta ir gama dažnių atveju.

TMS grupės rezultatai prieš ir po gydymo sveikų tiriamųjų atžvilgiu –3-mis kryptimis mažiau delta dažnio atveju, 9-mis mažiau teta dažnių atveju, 1-na mažiau alfa dažnio atveju, nepakito beta dažnio atveju bei padaugėjo 4-mis gama dažnio atveju, kas reikštų didžiausius pokyčius, panašesnius į sveikų tiriamųjų rezultatus, teta dažnio atveju.

Lyginant rezultatus prieš ir po gydymo tarp medikamentinės ir TMS grupės, galima pastebėti, kad delta dažnio atveju buvo vienodas kiekis pokyčių, teta dažnio atveju TMS grupė turėjo 7 skirtumais daugiau, alfa dažnio – 2 daugiau, beta atveju – 21 daugiau, gama – 3 daugiau.

Tuo tarpu, vertinant rezultatus tarp medikamentinės ir TMS grupės prieš gydymą sveikų tiriamųjų atžvilgiu – TMS grupėje buvo 44 skirtumais daugiau delta dažnio atveju, 66 skirtumais daugiau teta dažnio atveju, 9 mažiau alfa dažnio atveju, 19 daugiau beta dažnio atveju, 9 mažiau gama dažnio atveju.

Vertinant pacientų grupes po gydymo kontrolinių tiriamųjų atžvilgiu – TMS grupėje buvo 52 skirtumais daugiau delta dažnio atžvilgiu, 47 daugiau teta dažnio atveju, 19 mažiau alfa atveju, 36 daugiau beta dažnio atžvilgiu, 9 daugiau gama dažnio atžvilgiu.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame darbe buvo apžvelgti medikamentų klasių poveikis organizmui gydant depresiją ar kitokius afektinius psichikos sutrikimus.

Antidepressantais siekiama pagydyti per 2-3 mėnesius su 40-60 % remisijos tikimybe (Olgiati ir kt., 2018). Tačiau, depresijos gydymo eigoje 30% pacientų gali išsivystyti atsparumas SSRI (Vadodaria ir kt., 2019). Šiame tyrime 3 medikamentinės grupės ir 6 TMS grupės tiriamieji vartojo po vieną SSRI klasės vaistą. Straipsniuose minima, kad SSRI turėjo didesnę ir greitesnę poveikį depresijos simptomams, nei venlafaksinas, priklausantis SNRI, kai nebuvo taikyta kognityvinės elgesio terapijos, bet kai šis terapijos būdas buvo taikomas – ir SNRI, ir SSRI poveikis simptomams buvo panašus (Suresh ir kt., 2020). Siekiant išvengti pseudo-rezistencijos, Suresh ir kolegos (2020) po pirmo SSRI gydymo atvejo rekomenduoja antro gydymo eigoje taikyti vėl SSRI, kas pakartoja Boylan ir kt. 2020 metų tyrime minėtą idėją. Viename iš longitudinalių tyrimų buvo nustatyta, kad kas 4 depresija sergantis paauglys turi prastą atsaką į pirmą gydymą antidepressantais, o paaugliai turi bendrai silpnesnį atsaką į antidepressantus ir rečiau pasiekia remisiją, nei suaugusieji (Chen ir kt., 2020). Bendrai, antidepressantų monoterapija, be papildomai taikomų nuotaikos stabilizatorių ar atipinių antipsichotikų, dažniai yra neefektyvi ir kartais gali pabloginti bipolinę depresiją ar netgi padidinti savižudybės tikimybę (Rihmer ir Gonda, 2011), kas skatina rinktis politerapijos būdus.

Viename iš tyrimų teigiama, kad beveik trys ketvirtadaliai tiriamųjų gavo nepakankamą gydymą antidepressantais prieš pradėdant gydymą antipsichotikais. Tokios tendencijos rodo galimai netinkamą ir per ankštį pradėtą vartoti vaistų klasę, turinčią didelį neigiamą poveikį (šalutiniai poveikiai) ir medicininę riziką (Gerhard ir kt., 2017). Antipsichotikus vartojo visi medikamentinės grupės pacientai, iš kurių keturiems buvo paskirtas panašaus į antipsichotiką poveikio vaistas, 9 iš 10 vartojo atipinius antidepressantus, o vienas, kuriam nebuvo skirta kitų neuroleptikų, vartojo vieną tipinį antipsichotinį vaistą. TMS grupėje tik vienas pacientas vartojo panašaus į AP poveikio vaistą, du vartojo žemo potencialo AP, 13 iš 15 vartojo po 1 ar 2 atipinius antipsichotikus, 2 pacientai vartojo tipinius antipsichotikus.

Iš literatūros žinoma, kad vartojant benzodiazepinus yra ilgalaikis poveikis, tačiau gali atsirasti priklausomybė (Netzel ir Abd-Elsayed, 2019). Iš 10 medikamentinių pacientų grupės 3 pacientai vartojo po du benzodiazepinų klasės vaistus, o 4 – po vieną vaistą. Iš 15 TMS grupės pacientų tik 1 pacientas vartojo du benzodiazepinus, tuo tarpu 6 vartojo po vieną tos klasės vaistą. Tyrimuose minima, kad ankstyvas atsparumas depresijai (antros gydymo savaitės eigoje) siejamas su žema remisijos tikimybe ir prasta gyvenimo kokybe (Olgiati ir kt., 2018). Taip pat minima, kad nerimo sutrikimai bei svaigalų vartojimas gali padidinti atsparumo medikamentiniam gydymui riziką (Chen ir kt., 2020). Atitinkamai, tęsiant tyrimus šioje srityje būtų svarbu atsižvelgti į anamnezėje aprašytą

alkoholio vartojimą, siekiant kuo objektyviau įvertinti paciento medikamentinį atsparumą. Daugelis pacientų dažniau renkasi ambulatorinį, poliklinikos gydymą, kai jiems yra paskiriami vaistai ir jie gali tęsti įprastinį gyvenimo būdą. Tačiau, kadangi vaistai gali būti netinkamai vartojami ir klaidingai vartojami su kitomis medžiagomis, poveikis gali būti sutrikdytas. Hospitalizuojami pacientai dažniausiai, kai jų būseną yra sunki, kai yra didelė rizika, kad jie kelia pavojų sau bei aplinkiniams. Kol vaistų politerapija yra veiksminga iki atsparumo pasiekimo, TMS poveikis yra veiksmingas psichikos sutrikimų turintiems, taip pat yra saugus būdas, be stiprių šalutinių poveikių rizikos (Rosenbaum ir Giacino, 2015), su maža tikimybe sukelti traukulių priepuolį, tinkamas turintiems stimulatorius centrinėje ar periferinėje nervų sistemoje, turintiems širdies stimulatorius, nervo klajoklio stimuliacijos sistemomis. Šis metodas gali būti saugiai taikomas ir sveikiems tiriamiesiems (Rossi ir kt., 2021), kas leidžia kelti prielaidą dėl galimai veiksmingo ankstyvesnio depresijos gydymo taikant TMS procedūras, galimai iki neuroleptikų skyrimo.

Šiame darbe gauti funkcinio junglumo rezultatai atvaizduoja statistiškai reikšmingą skirtumą tarp pacientų grupių ir sveikų tiriamųjų. Galima prielaida – kuo mažiau skirtumų su sveikais tiriamaisiais, tuo jo rezultatai labiau atitinka pasveikimo kriterijus.

Viename iš iki šiol atliktų tyrimų buvo nustatyta, kad gama dažnio atžvilgiu depresija sergančių pacientų junglumas supanašėja su sveikų tiriamųjų po TMS procedūrų kurso (Olejarczyk ir kt., 2020), tačiau šio tyrimo atveju po TMS procedūrų reikšmingų skirtumų su sveikais padaugėjo per 4, kas galėtų reikšti mažesnę panašumą su sveikais tiriamaisiais ir, darant prielaidą, prastesnę junglumą.

Kitame straipsnyje autoriai teigė, kad po TMS procedūrų pagerėja junglumas tarp sensomotorinių žievės regionų, vertinant alfa dažnių diapazoną (Tabarelli ir kt., 2022), bet šiame darbe nebuvo nustatyta didelių pokyčių – lyginant su sveikais, po gydymo buvo vienu skirtumu mažiau, nors bendrai grupės viduje pakito 11 krypčių.

Kitas tyrimas nustatė padidėjusį junglumą vertinant beta dažnių juostą Alzheimerio liga sergančių asmenų (Guo ir kt., 2021), bet šiame tyrime nors ir reikšmingai pakito 32 kryptis, tačiau prieš ir po gydymo lyginant su sveikais, po gydymo reikšmingai besiskiriančių krypčių kiekis nesumažėjo.

Iš rezultatų matoma, kad taikant transkranijinę magnetinę stimuliaciją po gydymo atsiranda pokyčių galvos smegenų funkciniam junglume, tačiau rezultatai mažai panašūs į sveikų tiriamųjų. Atitinkamai, vertinant medikamentinio gydymo tendencijas depresijos atveju, taip pat funkcinio junglumo pokyčius, galima daryti prielaidą, kad jeigu TMS terapija būtų pradėta taikyti anksčiau, pacientams dar nepasiekiant atsparumo medikamentiniam gydymui, gydymo efektas būtų didesnis bei remisija būtų pasiekama greičiau. Rekomenduojama ateityje vykdyti daugiau tyrimų nagrinėjančių TMS poveikį mažinant depresijos simptomus pacientams kol jie dar vartoja AD.

IŠVADOS

1. Medikamentinės grupės junglumas prieš terapiją lyginant su sveikais reikšmingai skyrėsi visų EEG dažnių diapazonuose, bet ryškiau alfa dažniuose.
2. TMS grupės pacientų junglumo skirtumas, lyginant su sveikais buvo ryškesnis nei medikamentinėje grupėje, o skirtumų buvo daugiau delta, teta ir beta dažnių juostose.
3. Po medikamentinio gydymo pacientų grupėje buvo nustatyta daugiausiai junglumo pokyčių delta, teta bei gama dažnių juostose.
4. TMS pacientų grupėje po gydymo junglumo skirtumai nustatyti visose dažnių juostose, bet, lyginant su medikamentine grupe, skirtumų buvo daugiau beta diapazone ir mažiau gama diapazone.
5. Ryškesni junglumo skirtumai, lyginant su sveikais tiriamaisiais, TMS grupėje tiek prieš gydymą, tiek po jo gali būti rezistentiškumo gydymui požymis.

VILNIAUS UNIVERSITETAS
GYVYBĖS MOKSLŲ CENTRAS
BIOMOKSLŲ INSTITUTAS
NEUROBIOLOGIJOS IR BIOFIZIKOS KATEDRA

Gajane Margarjana

GALVOS SMEGENŲ FUNKCINIO JUNGLUMO POKYČIAI DEPRESIJOS
GYDYMO ĮTAKOJE

Magistro darbas

SANTRAUKA

Galvos smegenų junglumo sutrikimui vertinti taikomi Granger teorema pagrįsti funkcinio smegenų junglumo tyrimo metodai. Vienas iš tokių būdų yra kryptingo perdavimo funkcijos nustatymas, kurios rezultatus galima pateikti pavaizduojant galvos smegenų modelį su pateiktais elektroencefalografijos (EEG) registravimo taškais, per kuriuos yra apibrėžtos bioelektrinio aktyvumo sritys ir aktyvumo sklidimo kryptys. Toks modelis apima visus EEG kanalus ir jų ryšius.

Transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) yra naudojama kaip alternatyvus gydymo būdas medikamentiniam gydymui, kai cheminių antidepresantų poveikis nėra pakankamas remisijai pasiekti. TMS ir EEG kombinacija leidžia neinvaziniu būdu tirti smegenų junglumo pokyčius.

Įvertinus funkcinį smegenų junglumą depresija sergančių pacientų atveju prieš ir po gydymo, buvo nustatyta, kad atsparių pacientų junglumas ryškiau skiriasi nuo sveikų tiriamųjų junglumo, nei medikamentais gydomų (nerezistentiškų) pacientų taikant kryptingo perdavimo funkciją. Šie skirtumai TMS grupėje prieš ir po gydymo kontrolės grupės atžvilgiu gali būti rezistentiškumo gydymui požymis. Taip pat buvo nustatyti didžiausi junglumo pokyčiai kiekvienoje grupėje vertinant EEG dažnių juostas.

Raktiniai žodžiai: smegenų junglumas, DTF, depresija

VILNIUS UNIVERSITY
LIFE SCIENCES CENTER
INSTITUTE OF BIOSCIENCES
DEPARTMENT OF NEUROBIOLOGY AND BIOPHYSICS

Gajane Margarjana

CHANGES OF FUNCTIONAL BRAIN CONNECTIVITY DURING
DEPRESSION TREATMENT

Master Thesis

SUMMARY

Granger theorem-based methods of functional brain connectivity research are used to assess brain connectivity disorder. One such way is the determination of the directed transfer function, the results of which can be presented by depicting the model of the brain with the presented electroencephalography (EEG) registration points, through which the areas of bioelectric activity and directions of activity transfer are defined. Such a model includes all EEG channels and their connections.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is used as an alternative treatment for medical treatment when exposure to chemical antidepressants is not enough to achieve remission. The combination of TMS and EEG allows to study changes in brain connectivity in a non-invasive way.

After assessing functional brain connectivity in depressed patients before and after treatment, it was found that the connectivity of resistant patients was more pronouncedly different from that of healthy subjects than in drug-treated (non-resistant) patients with directed transfer function. These differences in the TMS group before and after treatment in relation to the control group may be a sign of resistance to treatment. The largest changes in connectivity were also identified in each group when assessing the EEG frequency bands

Keywords: brain connectivity, DTF, depression

LITERATŪRA

1. Akil, H., Gordon, J., Hen, R., Javitch, J., Mayberg, H., McEwen, B., Meaney, M. J., & Nestler, E. J. (2018). Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *84*, 272–288. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.019>
2. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition, Fifth Edition) [Computer software]. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. Baer, L., & Blais, M. A. (2009). *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health*. Springer Science & Business Media.
4. Blinowska, K. J., Kamiński, M., Brzezicka, A., & Kamiński, J. (2013). Application of directed transfer function and network formalism for the assessment of functional connectivity in working memory task. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, *371*(1997), 20110614. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0614>
5. Blinowska, K., & Zygierevicz, J. (2011). *Practical Biomedical Signal Analysis Using MATLAB*. CRC Press.
6. Boylan, K., MacQueen, G., Kirkpatrick, R., Lee, J., & Santaguida, P. L. (2020). A systematic review of interventions for treatment resistant major depressive disorder in adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *29*(4), 433–443. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01341-5>
7. Brakowski, J., Spinelli, S., Dörig, N., Bosch, O. G., Manoliu, A., Holtforth, M. G., & Seifritz, E. (2017). Resting state brain network function in major depression – Depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research. *Journal of Psychiatric Research*, *92*, 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.04.007>
8. Bressler, S. L., & Seth, A. K. (2011). Wiener–Granger Causality: A well established methodology. *NeuroImage*, *58*(2), 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.059>
9. Bunevičius, R. (2010). *Hamiltono depresijos vertinimo skalės aprašymas*. <https://www.lsmuni.lt/cris/handle/20.500.12512/86755>
10. Buoli, M., Capuzzi, E., Caldiroli, A., Ceresa, A., Esposito, C. M., Posio, C., Auxilia, A. M., Capellazzi, M., Tagliabue, I., Surace, T., Legnani, F., Cirella, L., Di Paolo, M., Nosari, G., Zanelli Quarantini, F., Clerici, M., Colmegna, F., & Dakanalis, A. (2022). Clinical and Biological Factors Are Associated with Treatment-Resistant Depression. *Behavioral Sciences*, *12*(2), 34. <https://doi.org/10.3390/bs12020034>
11. Cao, D., Li, Y., Wei, L., & Tang, Y. (2016). Continuous theta burst transcranial magnetic stimulation affects brain functional connectivity. *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 375–378. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7590718>
12. Chen, L.-C., Chen, Y.-H., Bai, Y.-M., Chen, T.-J., Chen, M.-H., & Su, T.-P. (2020). Antidepressant resistance in adolescents with major depressive disorder: A nationwide longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, *262*, 293–297. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.038>
13. Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., Sullivan, C. M., Cash, R. F. H., & Fitzgerald, P. B. (2018). Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Human Brain Mapping*, *39*(2), 783–802. <https://doi.org/10.1002/hbm.23882>
14. Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J., & De Hert, M. (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in

- people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*, 14(2), 119–136. <https://doi.org/10.1002/wps.20204>
15. Deng, Z.-D., McClintock, S. M., & Lisanby, S. H. (2015). Brain network properties in depressed patients receiving seizure therapy: A graph theoretical analysis of peritreatment resting EEG. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2015*, 2203–2206. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318828>
 16. Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1–2), 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
 17. Furukawa, T. A., Streiner, D., Young, L. T., & Kinoshita, Y. (2001). Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001026>
 18. Gerhard, T., Stroup, T. S., Correll, C. U., Huang, C., Tan, Z., Crystal, S., & Olfson, M. (2017). Antipsychotic Medication Treatment Patterns in Adult Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(2), 0–0. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m10971>
 19. Gold, M. C., Yuan, S., Tirrell, E., Kronenberg, E. F., Kang, J. W. D., Hindley, L., Sherif, M., Brown, J. C., & Carpenter, L. L. (2022). Large-scale EEG neural network changes in response to therapeutic TMS. *Brain Stimulation*, 15(2), 316–325. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.01.007>
 20. Guo, Y., Dang, G., Hordacre, B., Su, X., Yan, N., Chen, S., Ren, H., Shi, X., Cai, M., Zhang, S., & Lan, X. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Electroencephalographic Functional Connectivity in Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2021.679585>
 21. Hassan, M., & Wendling, F. (2018). Electroencephalography Source Connectivity: Aiming for High Resolution of Brain Networks in Time and Space. *IEEE Signal Processing Magazine*, 35(3), 81–96. <https://doi.org/10.1109/MSP.2017.2777518>
 22. He, B., Astolfi, L., Valdés-Sosa, P. A., Marinazzo, D., Palva, S. O., Bénar, C.-G., Michel, C. M., & Koenig, T. (2019). Electrophysiological Brain Connectivity: Theory and Implementation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 66(7), 2115–2137. <https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2913928>
 23. Iglesias, A. H. (2020). Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1021-0>
 24. Kamiński, M., Ding, M., Truccolo, W., & Bressler, S. (2001). Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biological cybernetics*, 85, 145–157. <https://doi.org/10.1007/s004220000235>
 25. Kanter, J. W., Busch, A. M., Weeks, C. E., & Landes, S. J. (2008). The Nature of Clinical Depression: Symptoms, Syndromes, and Behavior Analysis. *The Behavior Analyst*, 31(1), 1–21.
 26. Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
 27. Lewis, G. (2018). Transcranial magnetic stimulation for depression. *The Lancet*, 391(10131), 1639–1640. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30863-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30863-8)
 28. Little, A. (2009). Treatment-Resistant Depression. *American Family Physician*, 80(2), 167–172.

29. Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, *164*(1), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
30. Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *134*, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
31. Nemeroff, C. B. (2005). Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. *The Journal of clinical psychiatry*, *66 Suppl 8*, 13–21.
32. Netoff, T. I., Carroll, T. L., Pecora, L. M., & Schiff, S. J. (2006). Detecting Coupling in the Presence of Noise and Nonlinearity. *Handbook of Time Series Analysis: Recent Theoretical Developments and Applications*, 265–282. <https://doi.org/10.1002/9783527609970.ch11>
33. Netzel, C. L., & Abd-Elsayed, A. (2019). Benzodiazepines. A. Abd-Elsayed (Sud.), *Pain: A Review Guide* (p. 289–292). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_63
34. Noda, Y., Zomorodi, R., Saeki, T., Rajji, T. K., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., & Nakamura, M. (2017). Resting-state EEG gamma power and theta–gamma coupling enhancement following high-frequency left dorsolateral prefrontal rTMS in patients with depression. *Clinical Neurophysiology*, *128*(3), 424–432. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.12.023>
35. Olejarczyk, E., & Jernajczyk, W. (2017). Graph-based analysis of brain connectivity in schizophrenia. *PLOS ONE*, *12*(11), e0188629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188629>
36. Olejarczyk, E., Zuchowicz, U., Woźniak-Kwaśniewska, A., Kaminski, M., Szekely, D., & David, O. (2020). The Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Functional Connectivity in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Evaluated by Directed Transfer Function and Indices Based on Graph Theory. *International Journal of Neural Systems*, *30*. <https://doi.org/10.1142/S012906572050015X>
37. Olgiati, P., Serretti, A., Souery, D., Dold, M., Kasper, S., Montgomery, S., Zohar, J., & Mendlewicz, J. (2018). Early improvement and response to antidepressant medications in adults with major depressive disorder. Meta-analysis and study of a sample with treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, *227*, 777–786. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.004>
38. Pereda, E., Quiroga, R. Q., & Bhattacharya, J. (2005). Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology*, *77*(1–2), 1–37. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.10.003>
39. Rihmer, Z., & Gonda, X. (2011). Antidepressant-Resistant Depression and Antidepressant-Associated Suicidal Behaviour: The Role of Underlying Bipolarity. *Depression Research and Treatment*, *2011*, e906462. <https://doi.org/10.1155/2011/906462>
40. Rosenbaum, A. M., & Giacino, J. T. (2015). Chapter 25—Clinical management of the minimally conscious state. J. Grafman & A. M. Salazar (Sud.), *Handbook of Clinical Neurology* (T. 127, p. 395–410). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00025-8>
41. Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P., Leocani, L., ... Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *132*(1), 269–306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>

42. Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
43. Schwippel, T., Schroeder, P. A., Fallgatter, A. J., & Plewnia, C. (2019). Clinical review: The therapeutic use of theta-burst stimulation in mental disorders and tinnitus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 92, 285–300. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.01.014>
44. Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (4th edition). Cambridge University Press.
45. Stropahl, M., Bauer, A.-K. R., Debener, S., & Bleichner, M. G. (2018). Source-Modeling Auditory Processes of EEG Data Using EEGLAB and Brainstorm. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00309>
46. Sun, Y., Hu, S., Chambers, J., Zhu, Y., & Tong, S. (2011). *Graphic patterns of cortical functional connectivity of depressed patients on the basis of EEG measurements. 2011*, 1419–1422. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090334>
47. Suresh, V., Mills, J. A., Croarkin, P. E., & Strawn, J. R. (2020). What next? A Bayesian hierarchical modeling re-examination of treatments for adolescents with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 37(9), 926–934. <https://doi.org/10.1002/da.23064>
48. Tabarelli, D., Brancaccio, A., Zrenner, C., & Belardinelli, P. (2022). Functional Connectivity States of Alpha Rhythm Sources in the Human Cortex at Rest: Implications for Real-Time Brain State Dependent EEG-TMS. *Brain Sciences*, 12(3), 348. <https://doi.org/10.3390/brainsci12030348>
49. Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, e879716. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
50. Tadel, F., Bock, E., Niso, G., Mosher, J. C., Cousineau, M., Pantazis, D., Leahy, R. M., & Baillet, S. (2019). MEG/EEG Group Analysis With Brainstorm. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00076>
51. Thase, M. E. (2002). What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *The Journal of clinical psychiatry*, 63(2), 95–103. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0202>
52. Thu, S. M., & Aung, K. P. P. (2020). EEG Based Source Localization and Functional Connectivity Analysis. M. Hernes, K. Wojtkiewicz, & E. Szczerbicki (Sud.), *Advances in Computational Collective Intelligence* (p. 492–502). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63119-2_40
53. Vadodaria, K. C., Ji, Y., Skime, M., Paquola, A., Nelson, T., Hall-Flavin, D., Fredlender, C., Heard, K. J., Deng, Y., Le, A. T., Dave, S., Fung, L., Li, X., Marchetto, M. C., Weinshilboum, R., & Gage, F. H. (2019). Serotonin-induced hyperactivity in SSRI-resistant major depressive disorder patient-derived neurons. *Molecular Psychiatry*, 24(6), 795–807. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0363-y>
54. Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 221–234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>
55. Wang, P., & Si, T. (2013). Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 25(3), 134–140. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2013.03.002>
56. Zhou, J., Fogarty, A., Pfeifer, K., Seliger, J., & Fisher, R. S. (2022). EEG Evoked Potentials to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Normal Volunteers: Inhibitory TMS EEG Evoked Potentials. *Sensors*, 22(5), 1762. <https://doi.org/10.3390/s22051762>

PRIEDAI

Priedas nr. 1. Tiriamųjų demografiniai ir įverčių duomenys

Lentelė P.1.1. Pirmos kontrolės grupės demografiniai duomenys

| Nr. | Amžius | Lytis |
|-----|--------|-------|
| 1 | 51 | M |
| 2 | 46 | M |
| 3 | 23 | V |
| 4 | 24 | V |
| 5 | 38 | V |
| 6 | 40 | M |
| 7 | 68 | V |
| 8 | 70 | M |
| 9 | 32 | M |
| 10 | 70 | M |
| 11 | 66 | V |
| 12 | 26 | V |
| 13 | 33 | M |
| 14 | 54 | V |
| 15 | 56 | M |

Lentelė P.1.2. Antros kontrolės grupės demografiniai duomenys

| Nr. | Amžius | Lytis |
|-----|--------|-------|
| 1 | 51 | M |
| 2 | 46 | M |
| 3 | 61 | V |
| 4 | 40 | M |
| 5 | 70 | M |
| 6 | 32 | M |
| 7 | 65 | M |
| 8 | 66 | V |
| 9 | 54 | V |
| 10 | 56 | M |

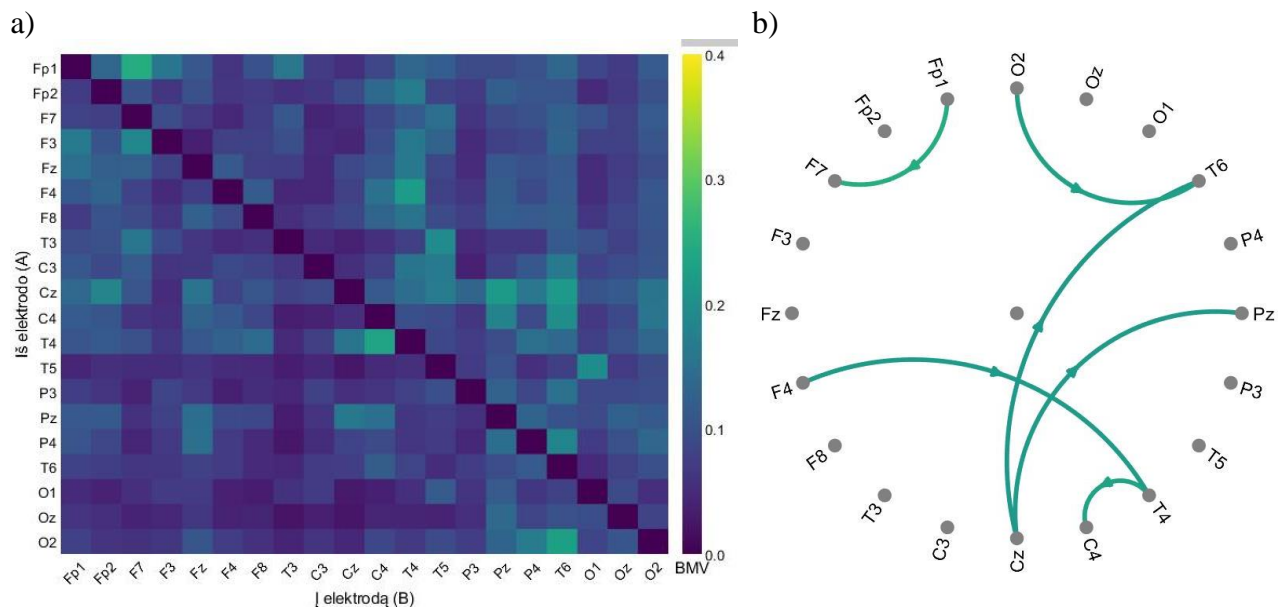
Lentelė P.1.3. Medikamentus vartojančių pacientų duomenys

| Nr. | Diagnozė | Amžius | Lytis | HAM-D (prieš) | HAM-D (po) | MARDS (prieš) | MARDS (po) |
|-----|----------|--------|-------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| 1 | F33.2 | 44 | M | 20 | 10 | 37 | 15 |
| 2 | F33.2 | 58 | M | 22 | 17 | 36 | 24 |
| 3 | F33.2 | 53 | V | 24 | 6 | 31 | 8 |
| 4 | F33.2 | 29 | M | 12 | 6 | 19 | 8 |
| 5 | F33.2 | 62 | V | 20 | 22 | 31 | 33 |
| 6 | F33.2 | 51 | M | 26 | 10 | 37 | 11 |
| 7 | F33.2 | 72 | M | 21 | 5 | 26 | 2 |
| 8 | F33.2 | 50 | M | 17 | 9 | 29 | 16 |
| 9 | F33.2 | 63 | V | 21 | 10 | 29 | 16 |
| 10 | F33.2 | 61 | M | 26 | 12 | 37 | 13 |

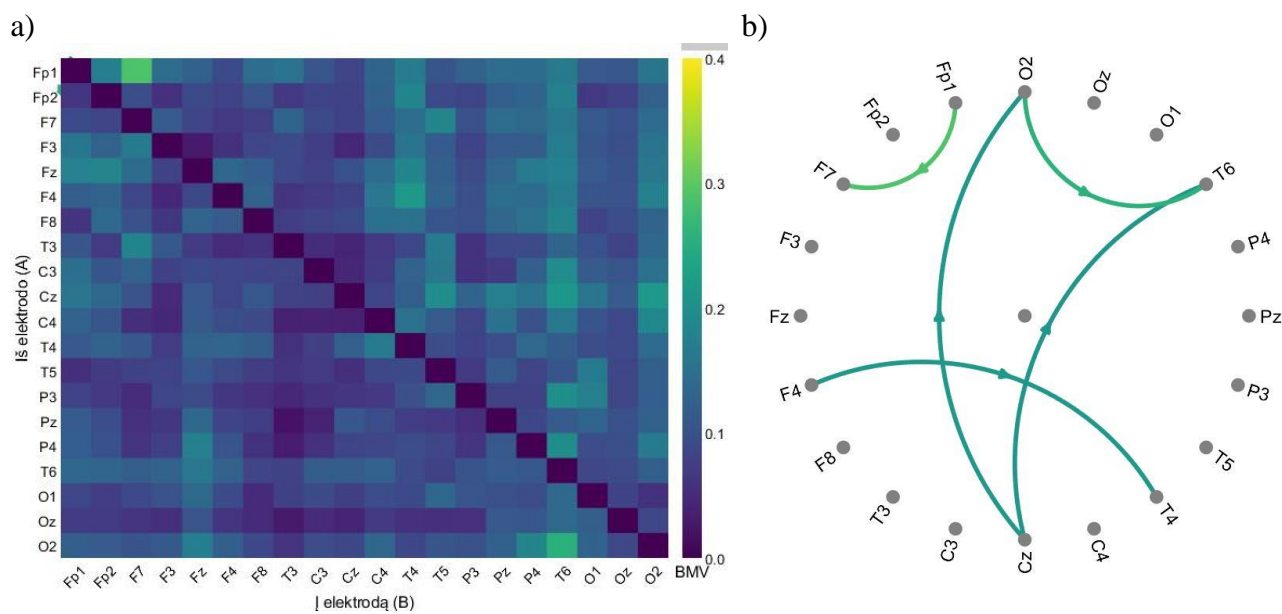
Lentelė P.1.4. Medikamentiniam gydymui atsparių pacientų duomenys

| Nr. | Diagnostė | Amžius | Lytis | Protokolas | Intensyvumas (%) | Procedūrų kiekis | HAM-D (prieš) | HAM-D (po) | MARDS (prieš) | MARDS (po) |
|-----|-----------|--------|-------|----------------------------|---|------------------|---------------|------------|---------------|------------|
| 1 | F33.2 | 70 | M | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 42 | 22 | 18 | 9 | 31 | 15 |
| 2 | F33.2 | 59 | M | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 52 | 36 | 30 | 10 | 43 | 15 |
| 3 | F33.2 | 38 | V | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 41 | 30 | 19 | 5 | 21 | 9 |
| 4 | F33.2 | 19 | V | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 33(3)-28(10)-30(1)- 31(3)-32(4)-33(24) | 44 | 23 | 10 | 34 | 10 |
| 5 | F33.2 | 28 | M | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 31 | 39 | 25 | 12 | 28 | 16 |
| 6 | F33.2 | 47 | M | Klasikinis 10 Hz KPFDLŽ | 46 | 39 | 20 | 15 | 40 | 28 |
| 7 | F33.2 | 70 | M | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 58 | 30 | 22 | 20 | 39 | 35 |
| 8 | F33.2 | 21 | V | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 31 | 30 | 31 | 26 | 51 | 35 |
| 9 | F33.2 | 69 | V | Klasikinis 1 Hz DPFDLŽ | 65 | 38 | 26 | 19 | 35 | 28 |
| 10 | F33.2 | 56 | M | Klasikinis 10 Hz KPFDLŽ | 31 | 28 | 19 | | 31 | |
| 11 | F33.2 | 40 | M | Klasikinis 1 Hz DPFDLŽ | 44 | 30 | 22 | 14 | 33 | 22 |
| 12 | F33.2 | 33 | M | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 34 | 30 | 14 | 13 | 29 | 27 |
| 13 | F33.2 | 70 | V | Klasikinis 10 Hz KPFDLŽ | 65 | 36 | 20 | 17 | 27 | 25 |
| 14 | F33.2 | 28 | V | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 46 | 20 | 20 | 8 | 27 | 7 |
| 15 | F33.2 | 51 | V | iTBS (5 Hz) KPFDLŽ | 32 | 28 | 22 | 10 | 30 | 17 |

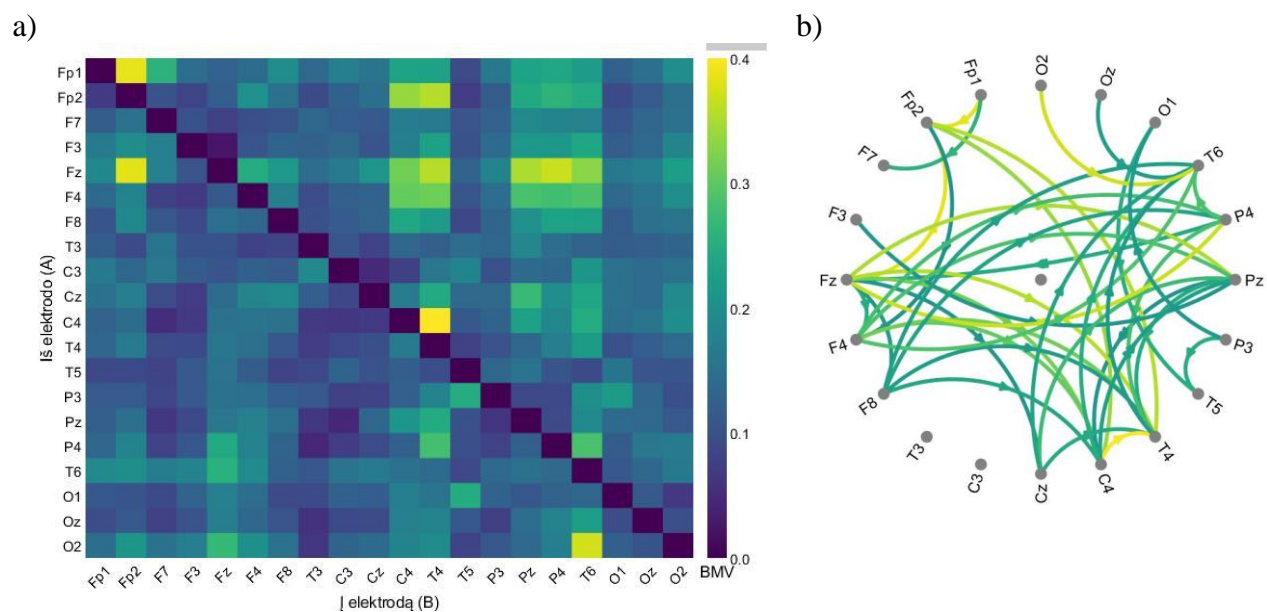
Priedas nr. 2. Sveikų tiriamųjų vidutinio funkcinio junglumo atvaizdavimas



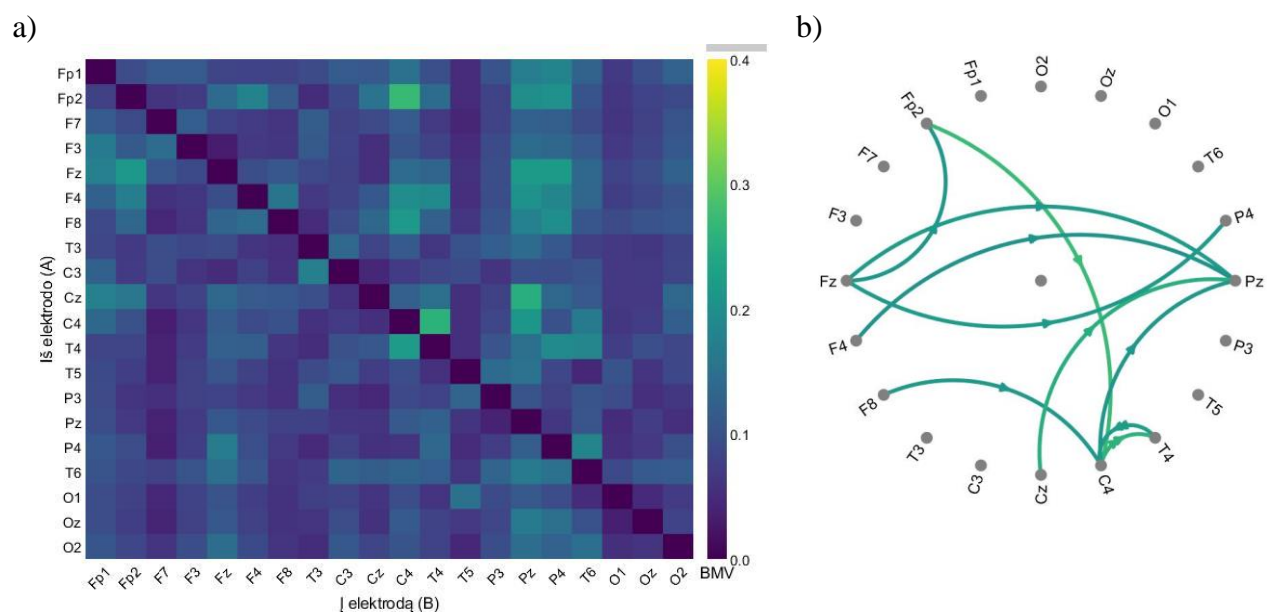
Pav. P.2.1. Pirmos kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir krypčių grafiku (b) delta dažnių juostoje



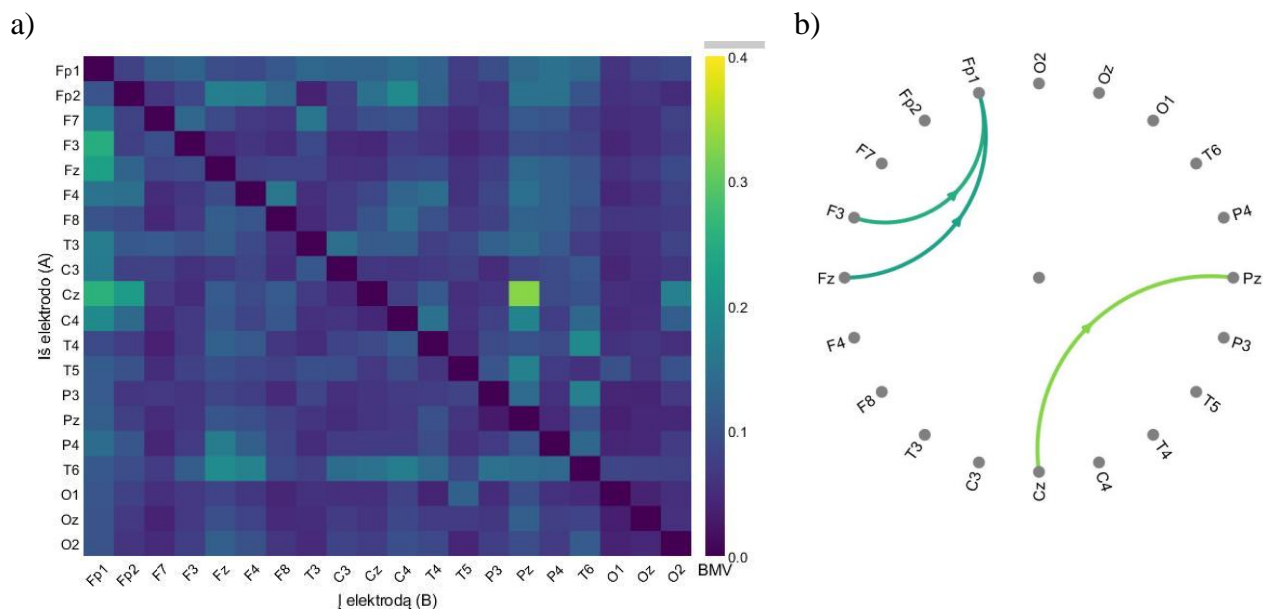
Pav. P.2.2. Pirmos kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir krypčių grafiku (b) teta dažnių juostoje



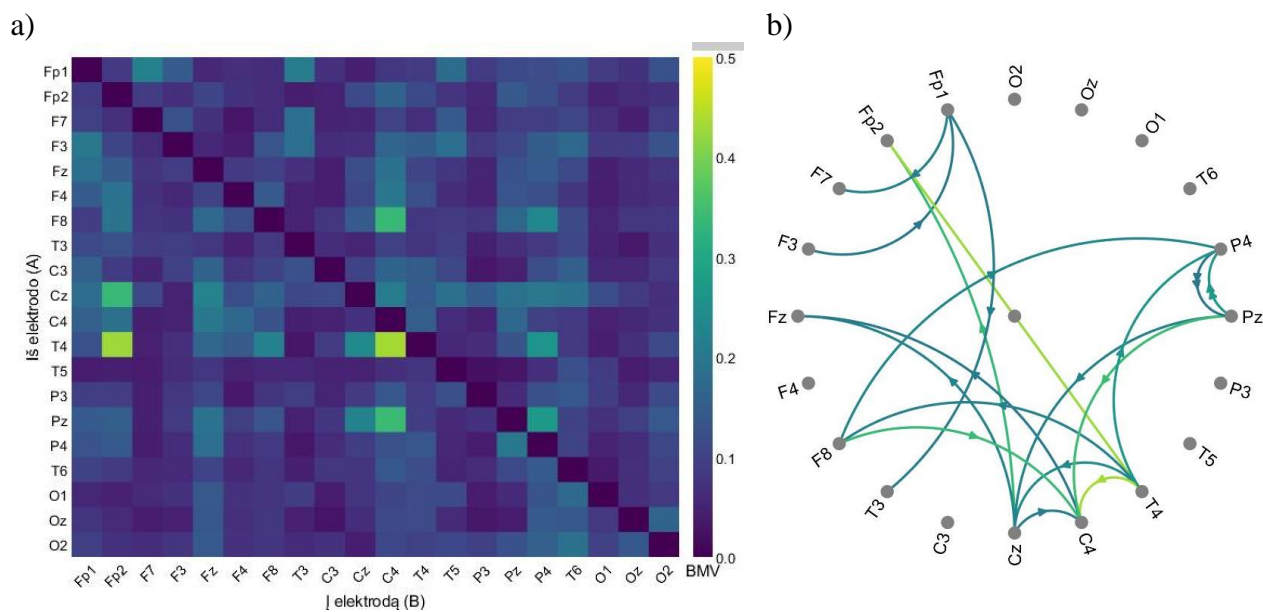
Pav. P.2.3. Pirmos kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir krypčių grafiku (b) alfa dažnių juostoje



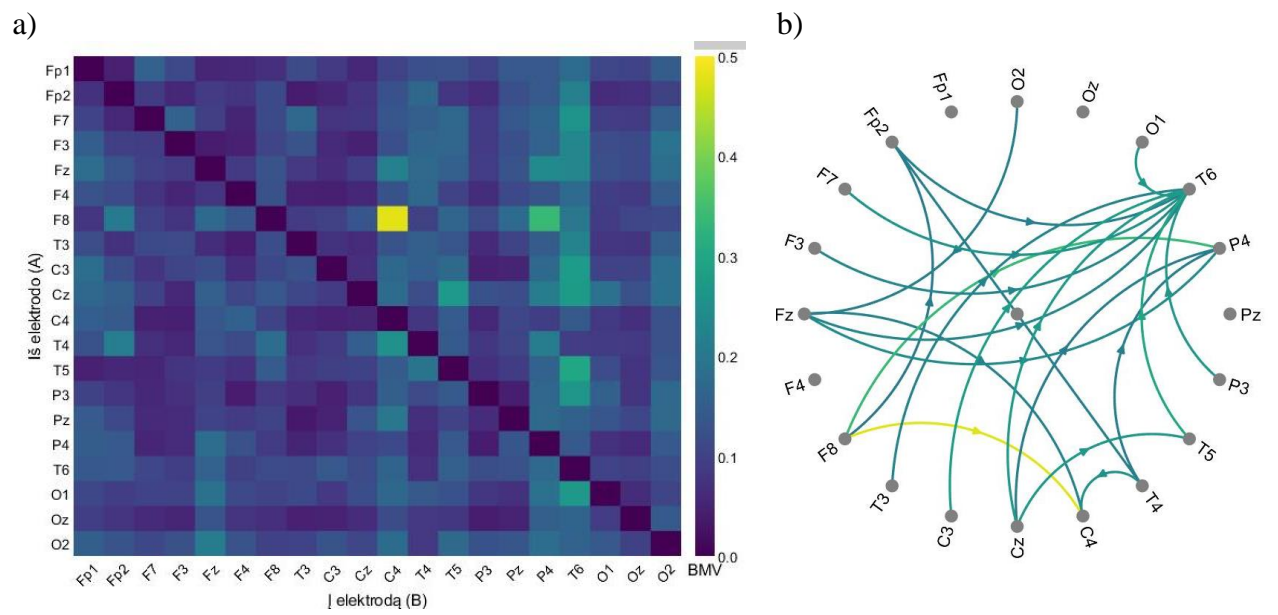
Pav. P.2.4. Pirmos kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir krypčių grafiku (b) beta dažnių juostoje



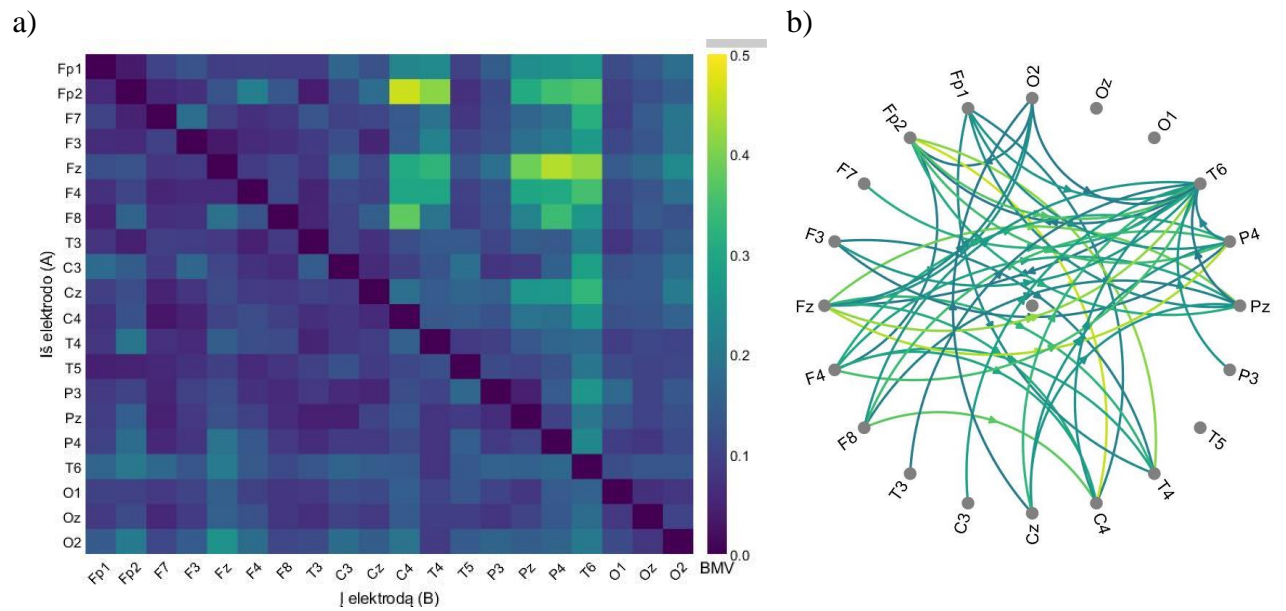
Pav. P.2.5. Pirmos kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir krypčių grafiku (b) gama dažnių juostoje



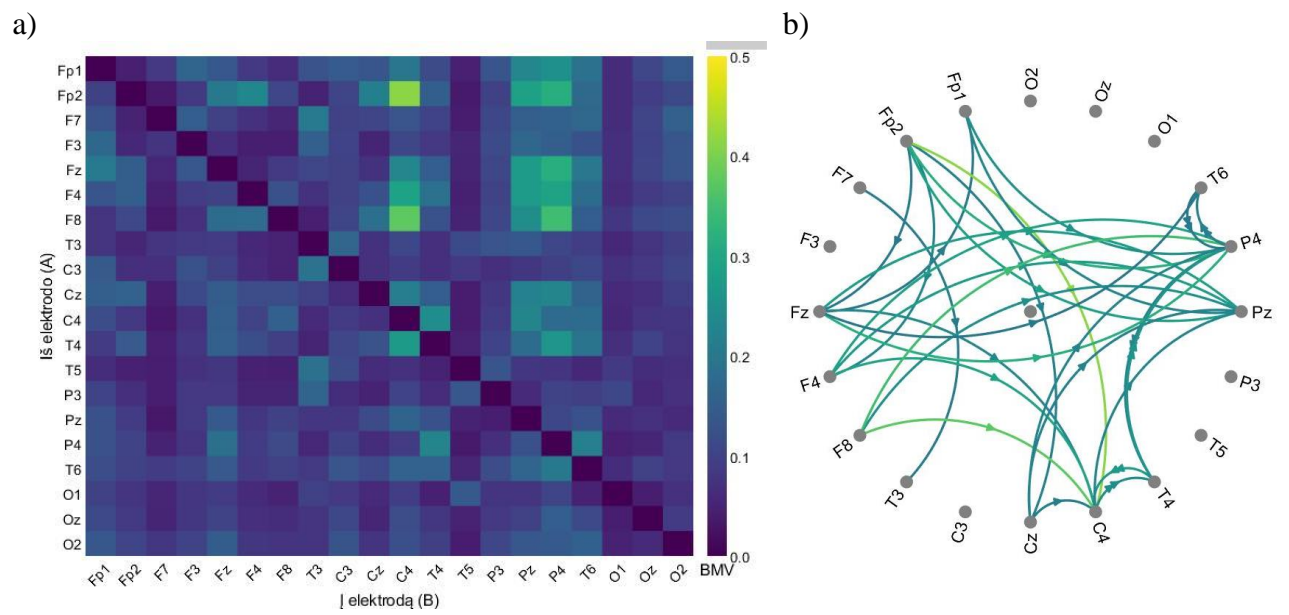
Pav. P.2.6. Antros kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir krypčių grafiku (b) delta dažnių juostoje



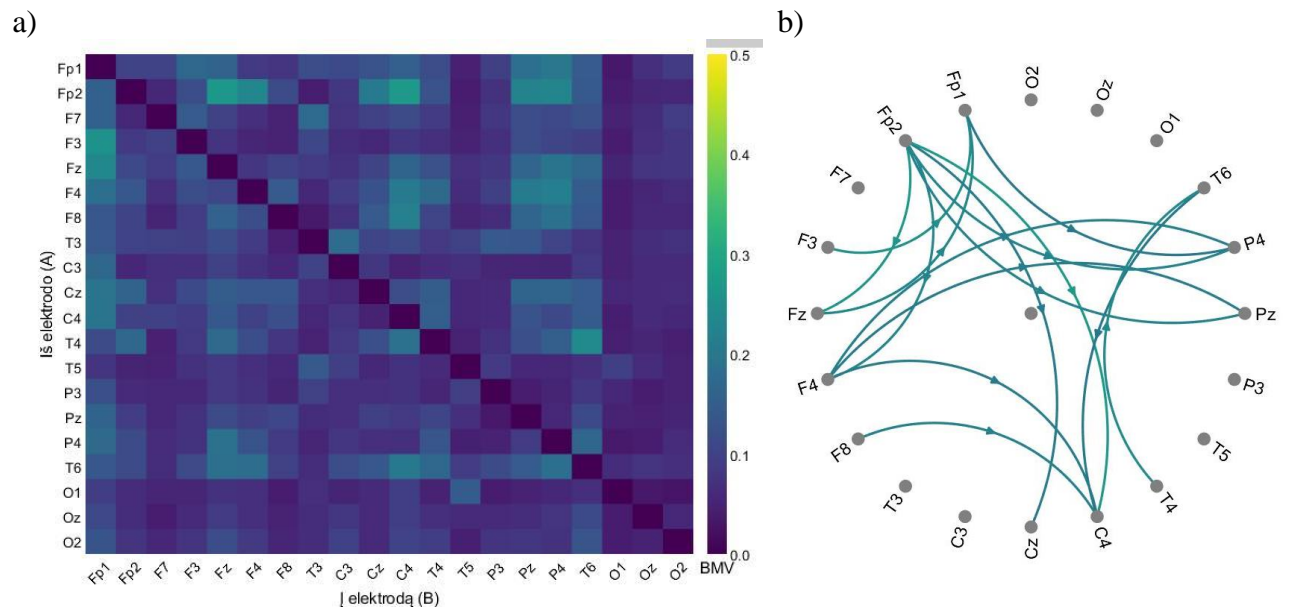
Pav. P.2.7. Antros kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir kryptinių grafiku (b) teta dažnių juostoje



Pav. P.2.8. Antros kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir kryptinių grafiku (b) alfa dažnių juostoje

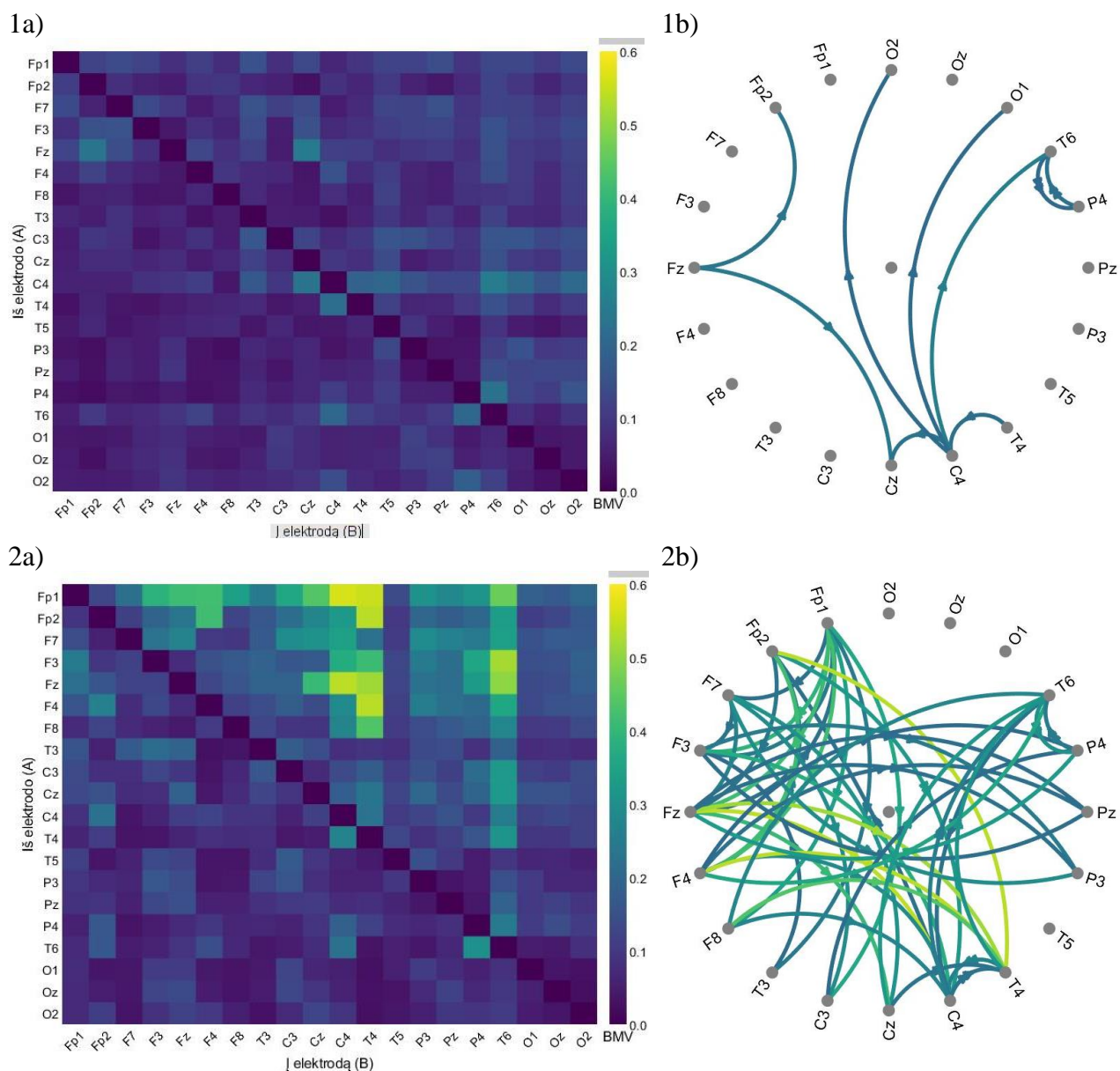


Pav. P.2.9. Antros kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir krypčių grafiku (b) beta dažnių juostoje



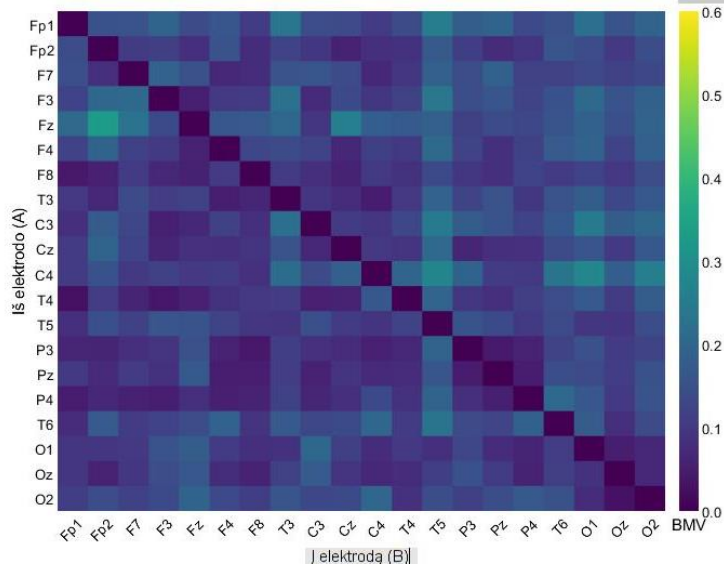
Pav. P.2.10. Antros kontrolės grupės smegenų junglumo stiprumas išreikštas spalvine matrica(a) ir krypčių grafiku (b) gama dažnių juostoje

Priedas nr. 3. Pacientų prieš ir po gydymo medikamentais vidutinio funkcinio junglumo atvaizdavimas

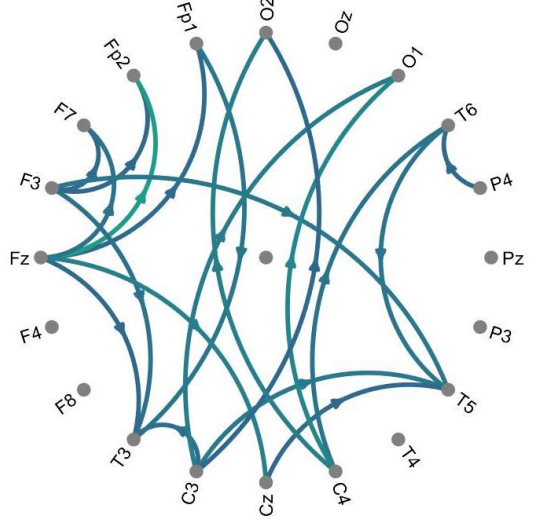


Pav. P.3.1. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas prieš (1) ir po (2) medikamentinio gydymo, išreikštas spalvine matrica (a) ir krypčių grafiku (b) delta dažnių juostoje

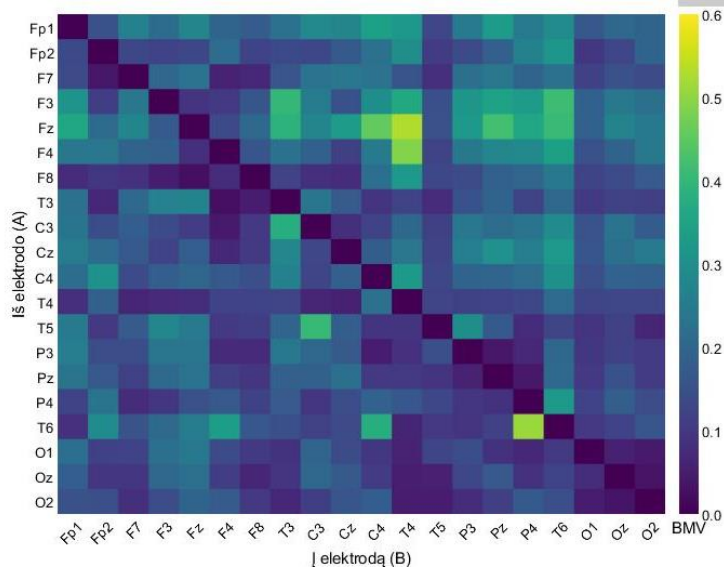
1a)



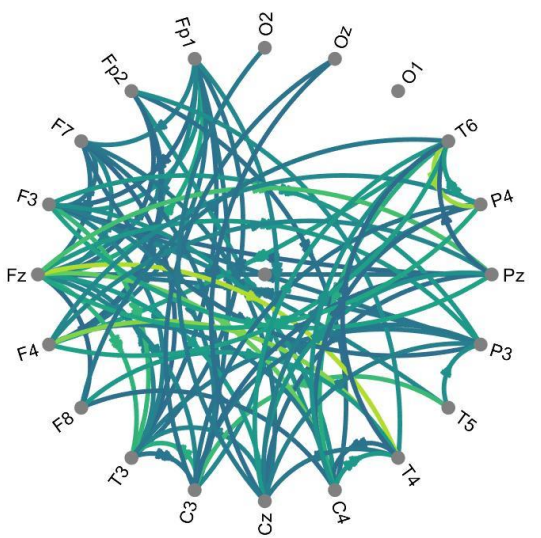
1b)



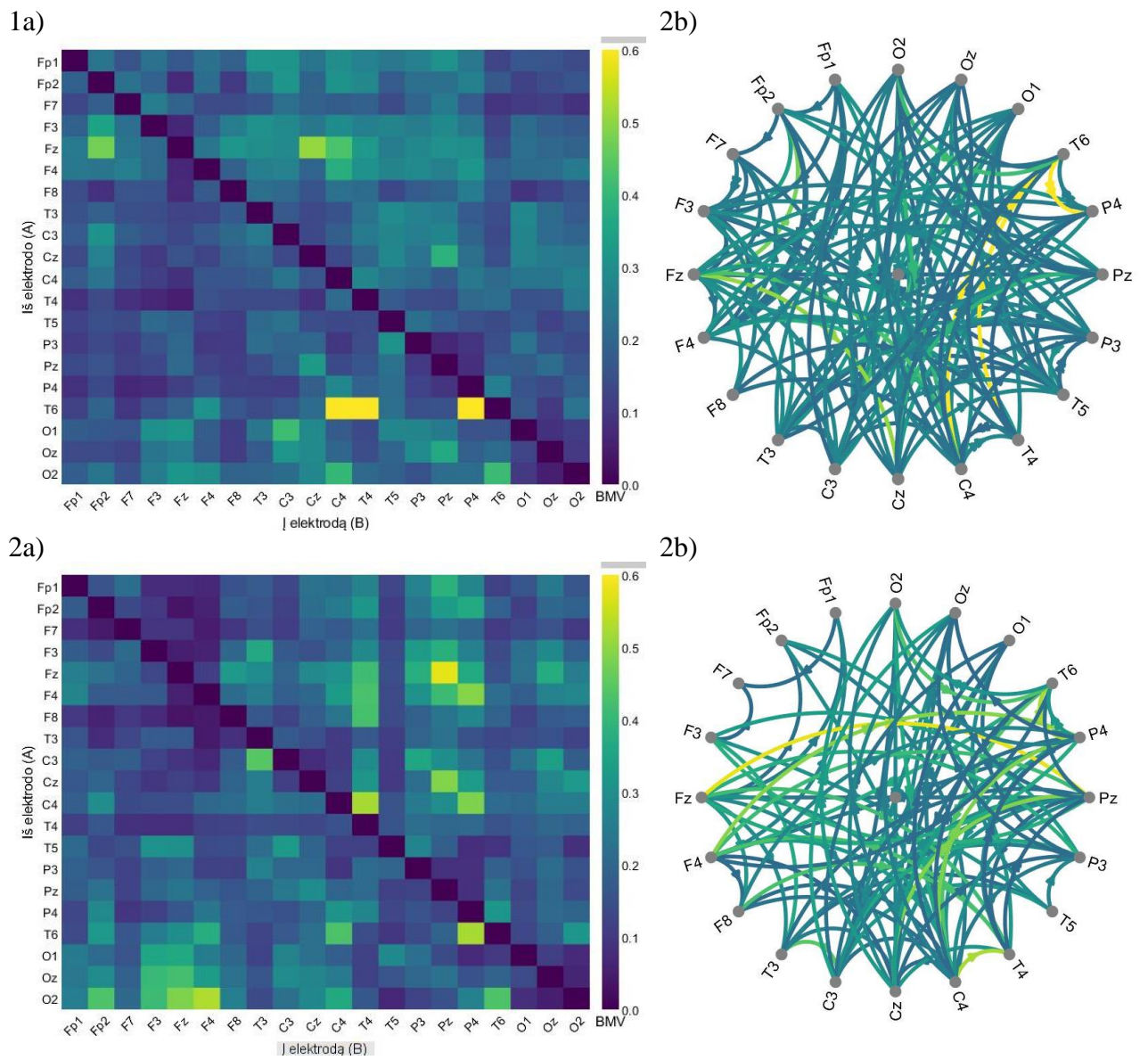
2a)



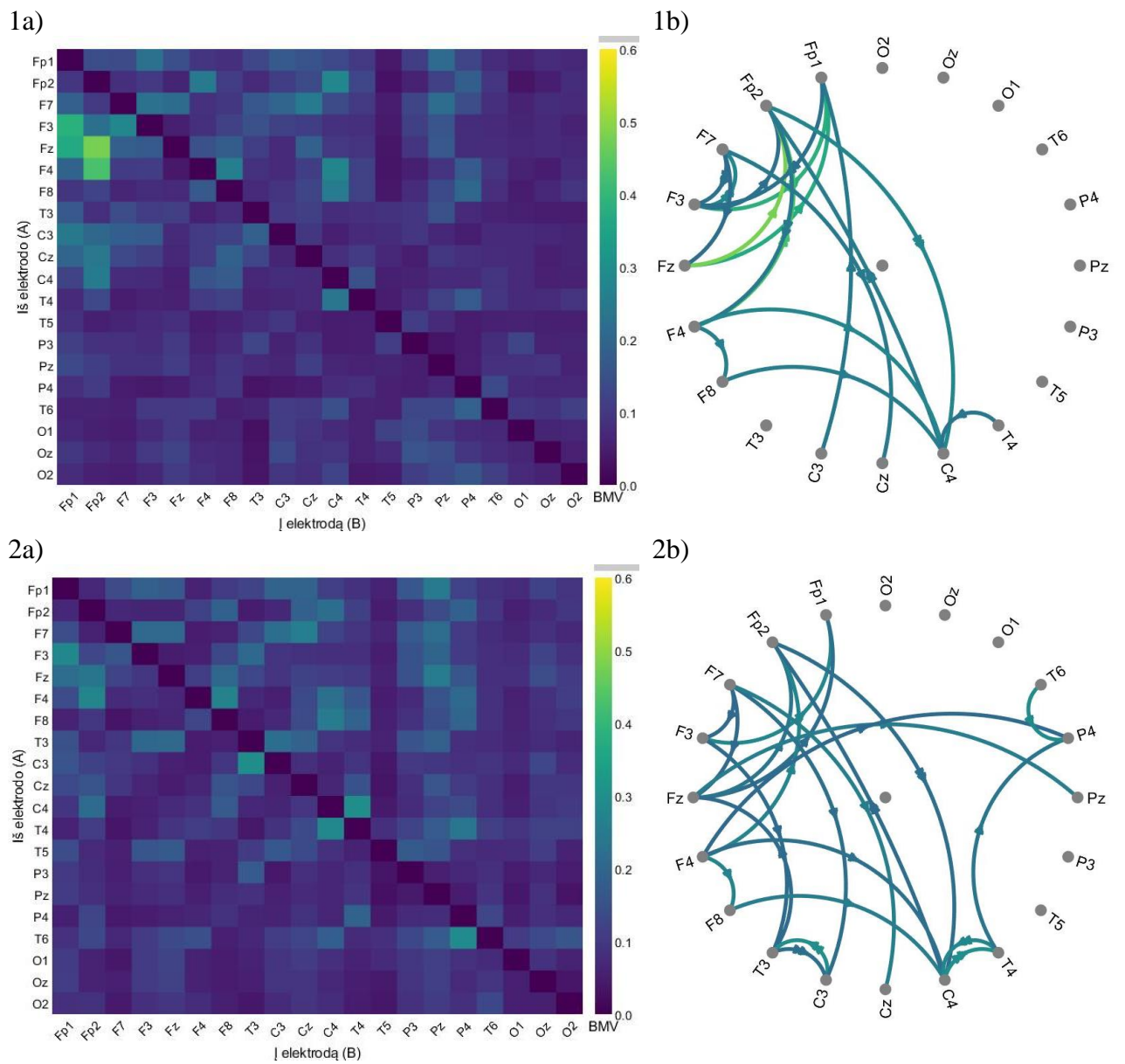
2b)



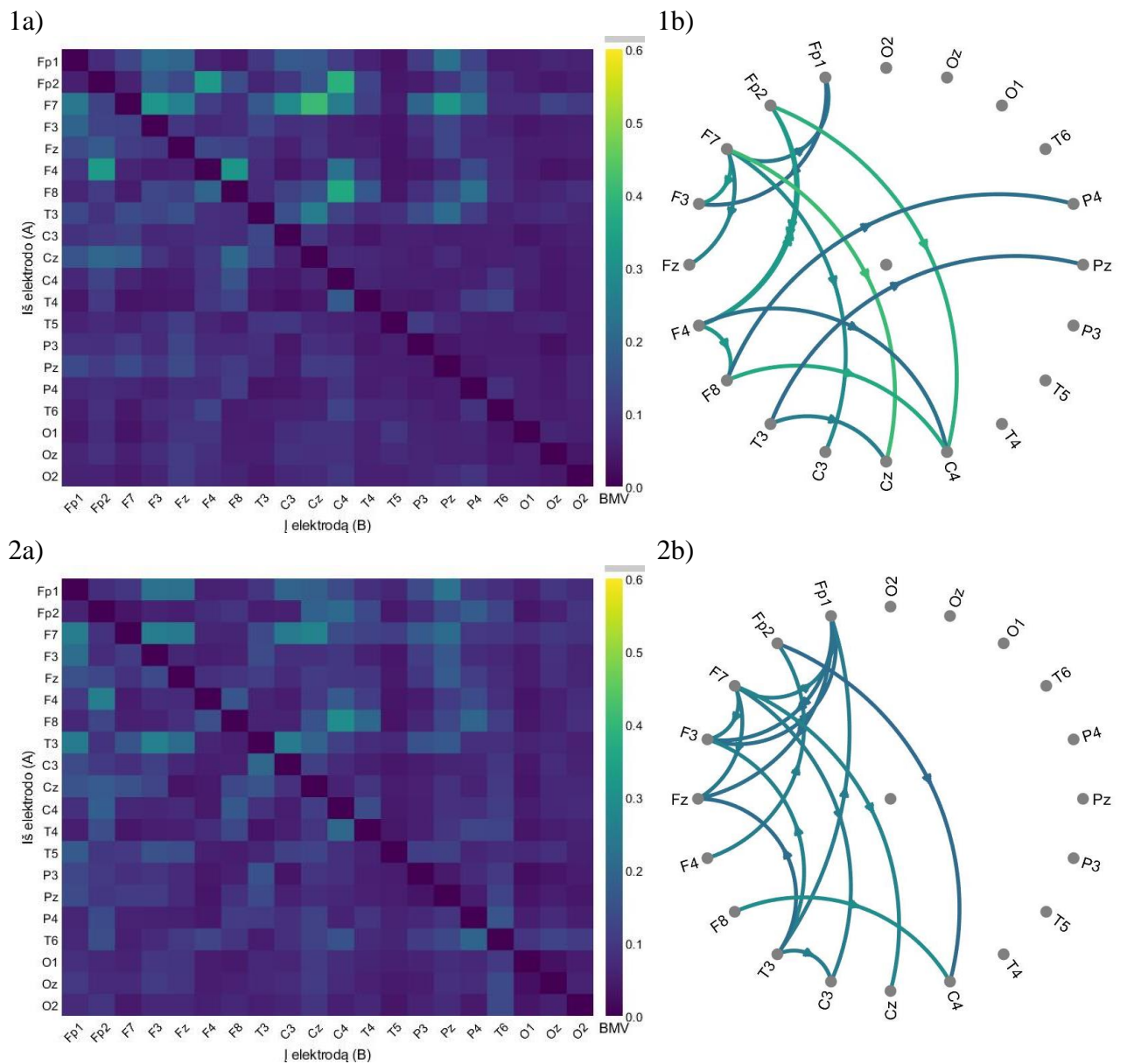
Pav. P.3.2. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas prieš (1) ir po (2) medikamentinio gydymo, išreikštas spalvine matrica (a) ir krypčių grafiku (b) teta dažnių juostoje



Pav. P.3.3. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas prieš (1) ir po (2) medikamentinio gydymo, išreikštas spalvine matrica (a) ir krypčių grafiku (b) alfa dažnių juostoje

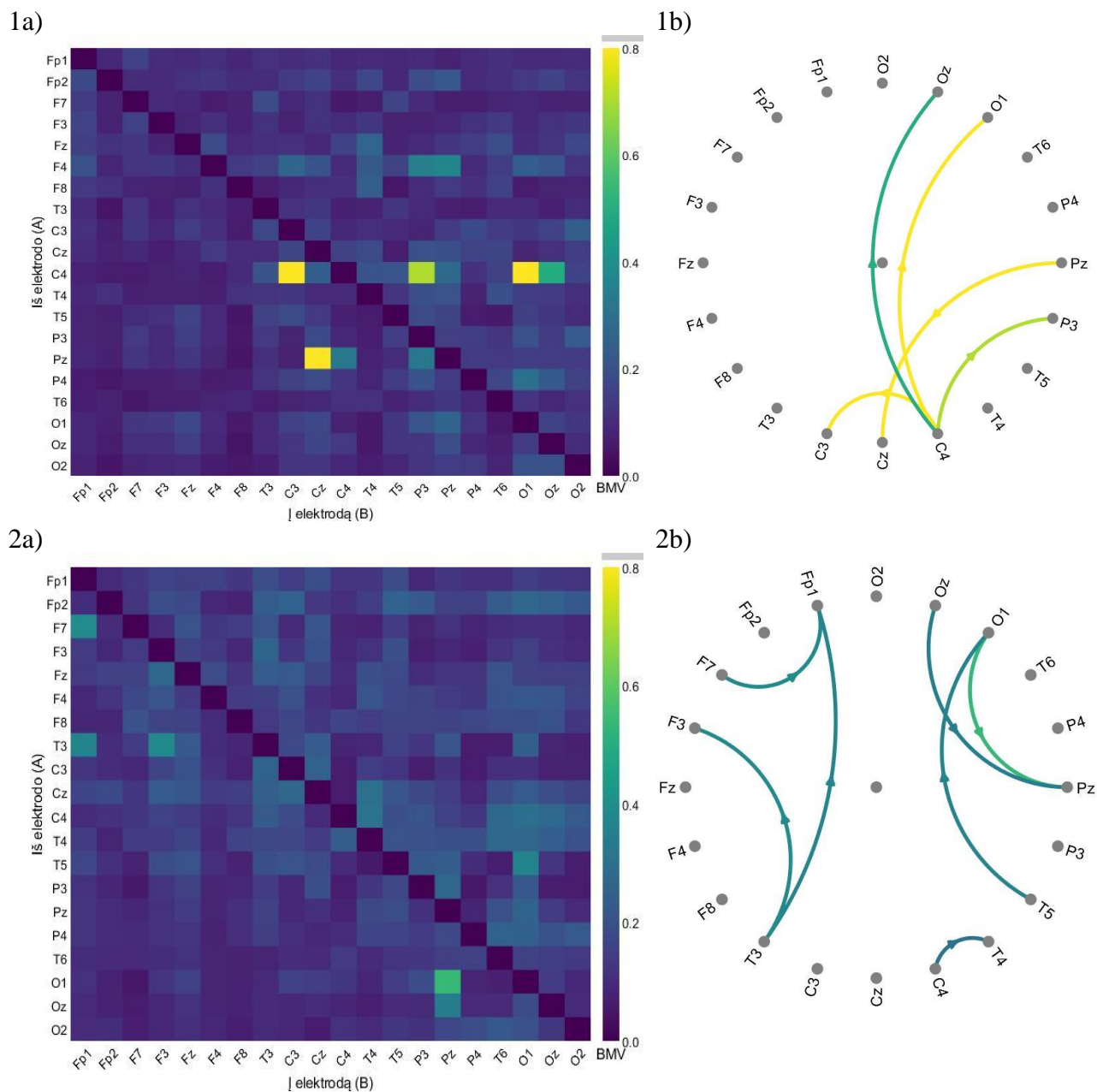


Pav. P.3.4. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas prieš (1) ir po (2) medikamentinio gydymo, išreikštas spalvine matrica (a) ir krypčių grafiku (b) beta dažnių juostoje

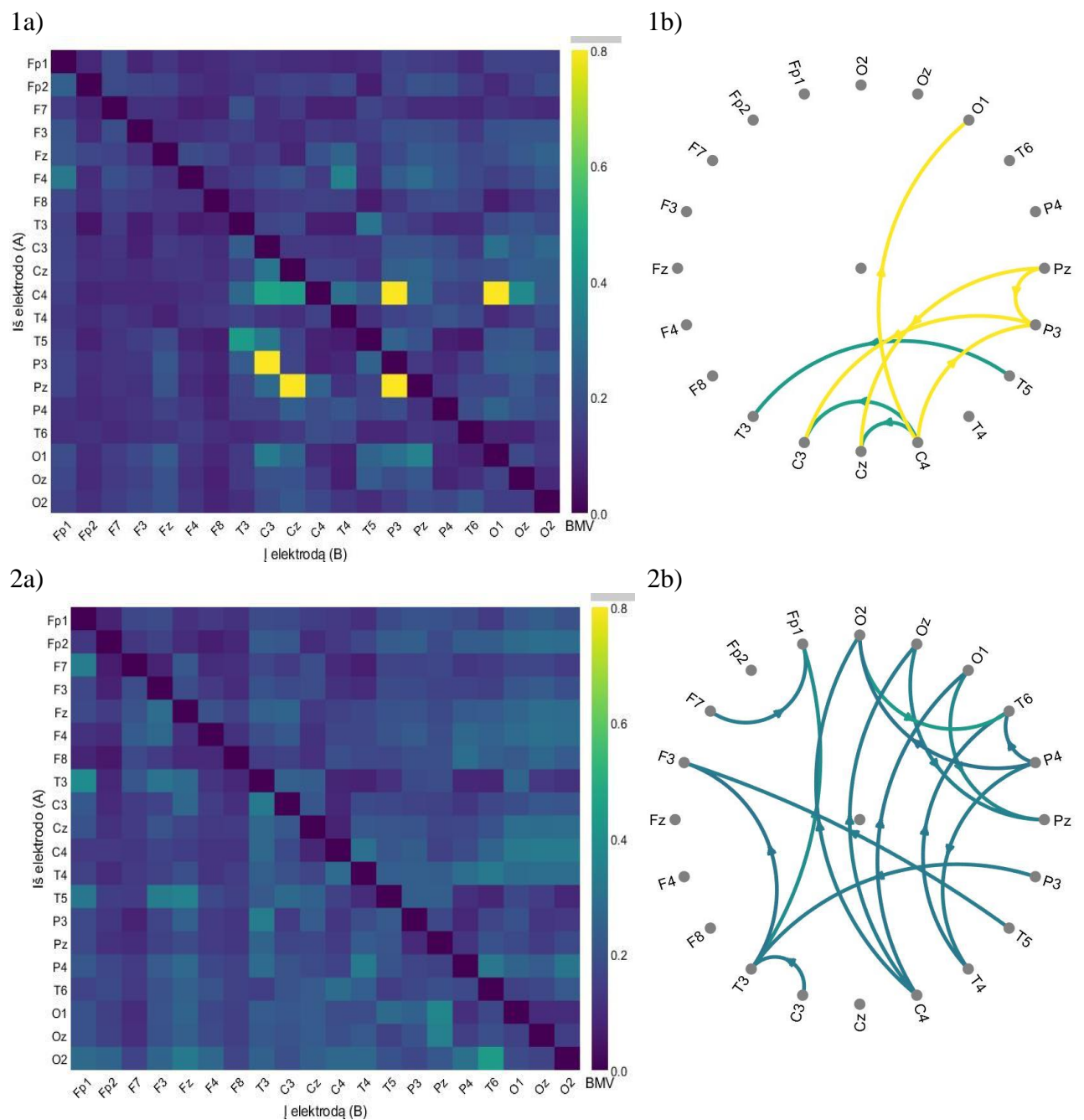


Pav. P.3.5. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas prieš (1) ir po (2) medikamentinio gydymo, išreikštas spalvine matrica (a) ir krypčių grafiku (b) gama dažnių juostoje

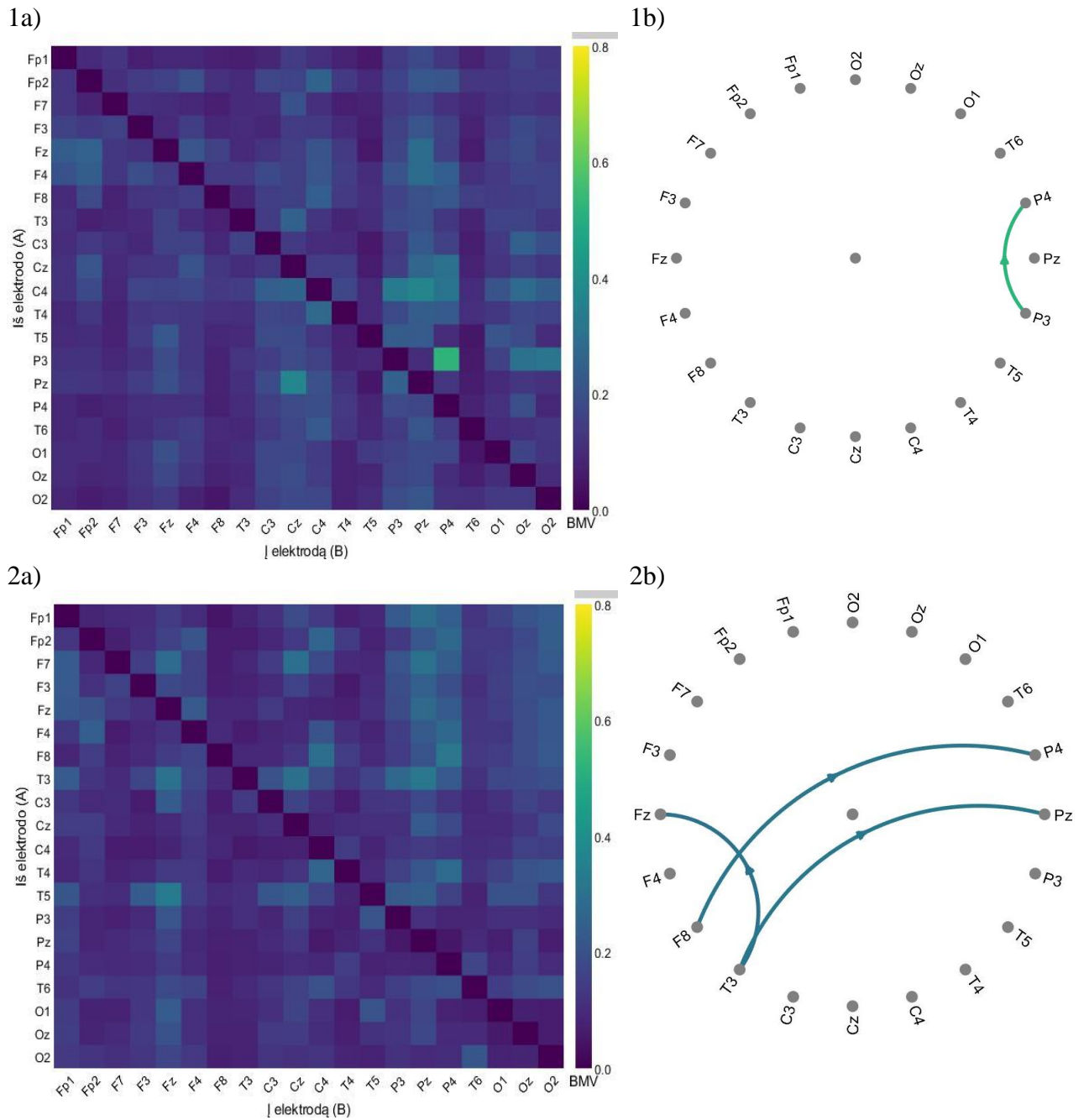
Priedas nr. 4. Pacientų prieš ir po TMS procedūrų vidutinio funkcinio junglumo atvaizdavimas



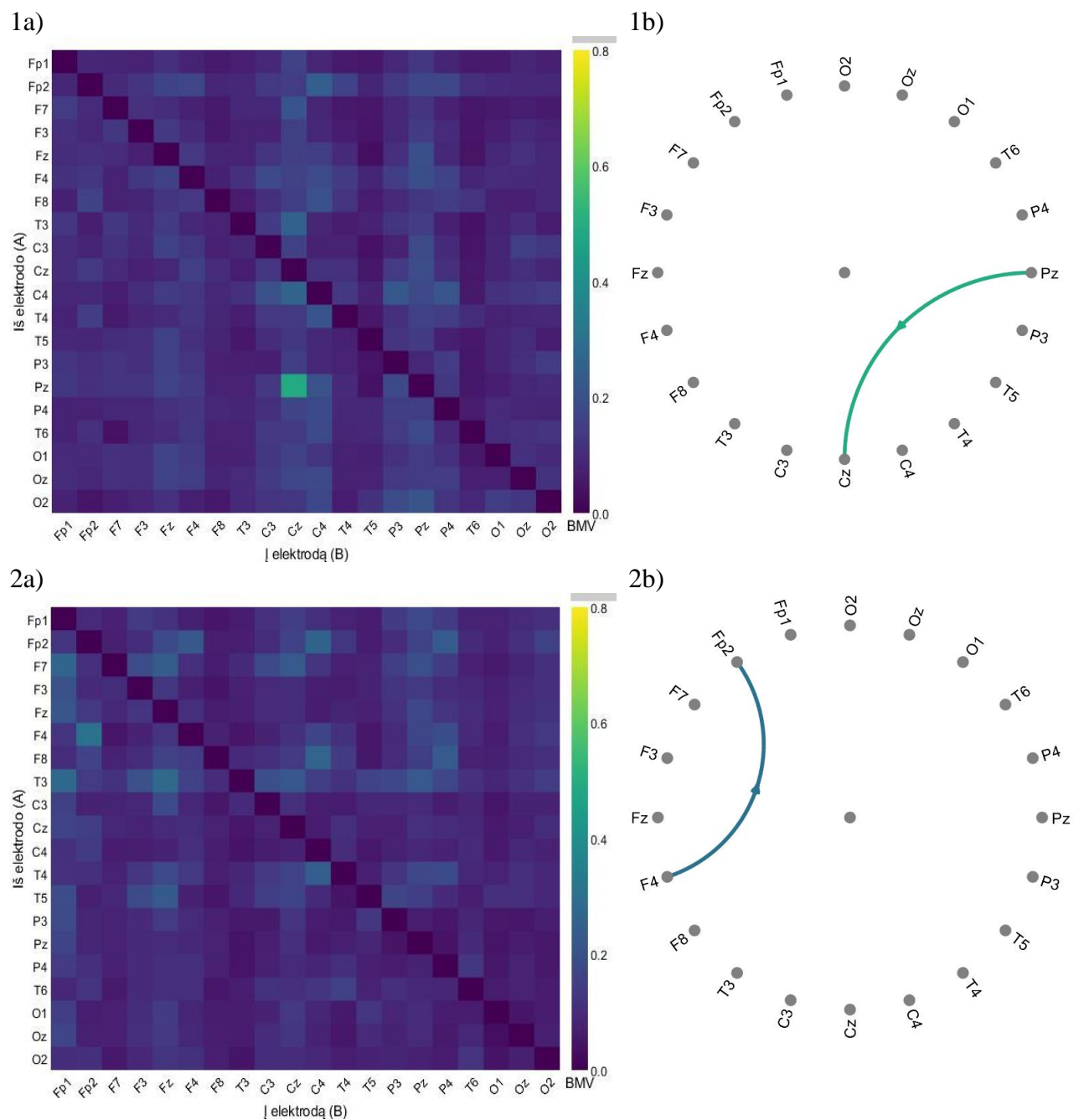
Pav. P.4.1. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas prieš (1) ir po (2) TMS procedūrų, išreikštas spalvine matrica (a) ir krypčių grafiku (b) delta dažnių juostoje



Pav. P.4.2. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas prieš (1) ir po (2) TMS procedūrų, išreikštas spalvine matrica (a) ir krypčių grafiku (b) teta dažnių juostoje



Pav. P.4.4. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas prieš (1) ir po (2) TMS procedūrų, išreikštas spalvine matrica (a) ir krypčių grafiku (b) beta dažnių juostoje



Pav. P.4.5. Tiriamųjų vidutinis smegenų junglumo stiprumas prieš (1) ir po (2) TMS procedūrų, išreikštas spalvine matrica (a) ir krypčių grafiku (b) gama dažnių juostoje