



Vilniaus
universitetas

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Gyvybės mokslų centras

Biomokslų institutas

Neurobiologijos magistro studijų programos 2 kursas

Mantas MILIŪNAS

Magistro baigiamasis darbas

**Tiriamąo budrumo lygio įtaka nuo garso stiprio priklausomam klausos
sukeltajam potencialui LDAEP**

Darbo vadovas:

Dr., Docentas Kastytis Dapšys

(parašas)

Studentas

(parašas)

Vilnius, 2022

TURINYS

Santrumpos	3
Įvadas	4
1 Literatūros apžvalga.....	6
1.1 Serotonino sistema	6
1.2 Serotonino apykaita ir genetiniai faktoriai	7
1.3 Depresija.....	8
1.3.1 Genetinės depresijos priežastys	8
1.3.2 Aplinkos faktorių įtaka depresijos atsiradimui	9
1.4 Monoamino hipotezė.....	10
1.5 Neurocheminis depresijos sutrikimo pagrindas	13
1.6 Nuo garso stiprio priklausomas potencialas (LDAEP) kaip žmogaus centrinės serotonerginės funkcijos <i>in vivo</i> biomarkeris	13
1.6.1 LDAEP – pagrindimas ir klininiai įrodymai.....	13
1.6.2 LDAEP ir centrinio serotonino sumažėjimas	16
1.7 Prielaidos.....	17
1.8 Elektrofiziologiniai žymenys, skirti prognozuoti atsaką į gydymą antidepresantais	18
1.8.1 Ramybės EEG.....	18
1.8.2 EEG alfa.....	19
1.8.3 EEG theta	19
1.8.4 Nuo garso stiprio priklausomas potencialas (LDAEP) kaip serotonerginio aktyvumo rodiklis	20
1.9 EEG registracija užsimerkus ir atsimerkus	21
1.10 Paciento sveikatos klausimynas-9	21
1.11 Generalizuoto nerimo sutrikimo skalė-7	22
2 Metodika	24
2.1 Tyrimo dalyviai	24
2.2 LDAEP registravimas	24
2.3 EEG duomenų analizė.....	25
2.4 Statistinė duomenų analizė.....	27
3. Rezultatai	28
3.1 Atsakų į skirtingus intensyvumo garso dirgiklius palyginimas esant skirtingam budrumo lygiui	28
3.2 LDAEP įverčių palyginimas esant skirtingam budrumo lygiui.....	31
3.3 LDAEP įverčių ir pildytų testų rezultatų ryšys.....	33

4. Rezultatų aptarimas.....	34
4.1 Budrumo lygio pasikeitimai.....	34
4.2 Amplitudės skirtumai atsimerkus ir užsimerkus.....	34
4.3 LDAEP tiesinės regresijos kampai.....	35
4.4 Rezultatų prielaidos.....	35
Išvados	36
SANTRAUKA.....	37
SUMMARY	39
Literatūra.....	41
Priedai	51

SANTRUMPOS

5-HT – serotoninas

ATD - Ūminis triptofano išsekvojimas

EC – užmerktos akys (ang. *Eyes closed*)

EEG – elektroencefalografija

EO – atmerktos akys (ang. *Eyes open*)

EOG - elektrookuliograma

GAD-7 – Generalizuoto nerimo sutrikimo skalė-7

LDAEP - Nuo garso stiprio priklausomas potencialas

MDD – sunkusis depresijos epizodas (ang. *major depressive disorder*)

MDMA - metilendioksimetamfetaminas

PET – pozitronų emisijos tomografija (angl. *positron emission tomography*)

PHQ-9 – Paciento sveikatos klausimynas-9

SERT - serotonino transporteris

SPECT – vieno fotono emisijos apskaičiuota tomografija (angl. *Single photon emission computed tomography*)

SSRI – Selektyvūs serotonino atgavimo inhibitoriai (angl. *Selective serotonin reuptake inhibitors*)

ĮVADAS

Serotoninas yra geriausiai žinomas kaip neurotransmiteris, kuris moduliuoja nervinį aktyvumą ir įvairius neuropsichologinius procesus, o vaistai, nukreipti į serotonino receptorius, plačiai naudojami psichiatrijoje ir neurologijoje. Tačiau dauguma serotonino yra už centrinės nervų sistemos ribų. Serotoninas reguliuoja daugybę biologinių procesų, įskaitant širdies ir kraujagyslių funkciją, žarnyno judrumą ir šlapimo pūslės kontrolę, bet jis geriausiai žinomas kaip svarbus neuromediatorius. Be to, tyrimai rodo, kad serotoninas gali reguliuoti kai kuriuos procesus, įskaitant trombocitų agregaciją. Serotonino apykaitos sutrikimai yra itin susiję su depresijos atsiradimu (Berger ir kt., 2009).

Depresija – liga, nuo kurios kenčia ne tik suaugusieji, bet ir du procentai moksleivių bei penki procentai paauglių, kurie dažniausiai neidentifikuojami. Depresija yra dažniausia priežastis, dėl kurios žmonės kreipiasi į psichiatrą, nors dažnas žmogus suvokia, kad depresija yra viena iš dažniausių psichologinių problemų (Kessler ir kiti., 2003; Robins ir kiti., 2004).

Nuo garso stiprio priklausomas potencialas (LDAEP) yra plačiai naudojamas EEG pagrįstas centrinės serotonerginės veiklos biomarkeris. LDAEP buvo laikoma patikimu neinvaziniu centrinės serotonino funkcijos rodikliu. Manoma, kad dėl mažos serotoninerginės neurotransmisijos yra ryškus N1 / P2 komponento amplitudės padidėjimas, didėjant stimulo intensyvumui ir atvirkščiai. Tyrimų su gyvūnais sisteminis 5-HT1A agonisto vartojimas sumažino klausos sukulto potencialo (AEP) priklausomybę nuo intensyvumo, tuo tarpu vartojant 5-HT2A antagonistus, buvo nustatytas stipresnis intensyvumas AEP. Buvo pastebėta, kad, pavyzdžiui, esant sunkiai depresijai, migrenai ir skausmams, pasireiškia nenormalus LDAEP (Lee ir kiti., 2005).

Elektroencefalografijos (EEG) alfa charakteristika yra ta, kad dominuojanti sinchronizacija, atsispindi esant užmerktoms akims (EC), yra desinchronizuota arba blokuojama esant atviroms akims (EO) (Adrian ir Matthews, 1934; Berger, 1933). Ši alfa desinchronizacija tikriausiai atspindi padidėjusį regėjimo sistemos aktyvumą, kurį sukelia tinklinė aktyvinimo sistema (Gale ir kt., 1971), arba plačiai paplitusią žievės ir gumburo ir žievės sąveiką, padedančią informacijos apdorojimui (Fisch, 1999), aktyvuojant visą žievę (Başar ir Schürmann, 1999). Be to žinoma, kad skirtingas tiriamojo budrumo lygis gali įtakoti klausos sukeltuosius potencialus, tokius kaip P50 ir

aSSR (angl. auditory steady-state response) (Griskova-Bulanova ir kt., 2011, 2013). Šiame darbe siekiama sužinoti, kaip tai gali paveikti LDAEP parametrus.

Darbo tikslas:

- Įvertinti sveikų individų LDAEP parametrų skirtumus esant skirtingam budrumo lygiui

Darbo uždaviniai:

1. Užregistruoti LDAEP potencialą esant dviem skirtingoms registravimo sąlygoms: tiriamajam užsimerkus ir atsimerkus.
2. Palyginti užregistruotų LDAEP parametrus esant skirtingom registravimo sąlygom.
3. Nustatyti koreliaciją tarp tirtų parametrų ir testų, skirtų nerimo lygiui ir galimam nuotaikos sutrikimui įvertinti.

1 LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 SEROTONINO SISTEMA

Nuo garso stiprio priklausomas potencialas (LDAEP) buvo pasiūlyta kaip tinkama priemonė neinvaziškai įvertinti žmogaus centrinio serotonino (5-hidroksitriptamino, 5-HT) funkciją in vivo. LDAEP specifiškumas ir jautrumas 5-HT neurotransmisijos pokyčiams neseniai buvo tiriami daugelyje farmakologinių ir genetinių tyrimų. Vėliau tokios apžvalgos buvo atliktos bandant kritiškai įvertinti galimą LDAEP, kaip centrinės 5-HT funkcijos žymens, vaidmenį.

Įrodyta, kad serotoninas (5-hidroksitriptaminas, 5-HT) daro įtaką įvairiems fiziologiniams procesams, pradedant širdies ir kraujagyslių sistemos reguliavimu ir baigiant termoreguliacija, ir yra susijęs su elgesio funkcijomis, įskaitant miego-pabudimo ciklą, agresiją, nuotaiką ir nerimą, seksualinį elgesį, sensomotorinį reaktyvumą ir mokymąsi (Lucki, 1998). Taigi nenuostabu, kad serotonerginio funkcionavimo pokyčiai yra susiję su psichinėmis ligomis, įskaitant depresiją, nerimo sutrikimus, šizofreniją ir impulsų kontrolės sutrikimus (apžvalgą žr. Lucki, 1998). Serotonerginės sistemos būklė yra nepaprastai svarbi diagnozuojant ir gydant tokias neurologines būkles (Jones ir Blackburn, 2002). Tinkama smegenų 5-HT funkcijos vertinimo priemonė būtų vertinga pagalba diagnozuojant psichiatrijos būsenas ir gali suteikti tikslesnę ir veiksmingesnę farmakologinę intervenciją.

Buvo pasiūlytas neurofiziologinis metodas – potencialo priklausomybės nuo sukkelto garsumo įvertinimas (LDAEP). Iki klinikiniai ir klinikiniai duomenys rodo, kad LDAEP yra susijęs su serotonergine funkcija pirminėje klausos žievėje, taigi padidėjęs LDAEP atspindi sumažėjusią

serotonerginę funkciją ir atvirksčiai (Hegerl ir Juckel, 1993; Juckel ir kiti., 1997, 1999). Nepaisant reikšmingo tyrimo, kuriame užfiksuota koreliacija tarp klinikinių sutrikimų, kurie, kaip manoma, turi serotonerginius sutrikimus, ir įvairių serotonerginių manipuliacijų įtaka LDAEP, tikslus 5-HT ir LDAEP santykių pobūdis dar nėra išaiškintas. Visoje egzistuojančioje literatūroje yra nenuoseklių pranešimų, susiejančių LDAEP su 5-HT funkcijomis tiek pacientų populiacijose, tiek sveikose kontrolinėse grupėse, ir dar daugiau įrodymų apie jo jautrumą kitoms neuromediatorių sistemoms.

1.2 SEROTONINO APYKAITA IR GENETINIAI FAKTORIAI

Mokslininkai nenustatė geno ar genų serijos, sukeliančios depresiją. Tam tikri genų pokyčiai, vadinami polimorfizmais, gali padidinti depresijos riziką. Genai įvairiais būdais gali nulemti asmenims sunkią depresiją. Pavyzdžiui, genai padeda kontroliuoti neuromediatorių ir jų receptorių apykaitą, tam tikrų tipų neuronų skaičių ir jų sinapsinius ryšius, ląstelių neuroninių signalų perdavimą ir greitį, kas gali daryti įtaką reagavimui į aplinkos stresorius (Wurtman, 2005). Serotonino transporterio genas yra labiausiai tiriamas esant sunkiai depresijai (1 pav.) (Levinson, 2006). Šis genas yra įdomus, nes jame yra polimorfizmas, sukiantis 2 skirtingus alelius (ilgus ir trumpus). Žmonių DNR paprastai turi po 2 kiekvieno geno kopijas, todėl žmogus gali būti homozigotas ilgam aleliui, homozigotas trumpam aleliui arba heterozigotas (1 ilgas ir 1 trumpas alelis). Trumpas alelis sulėtina serotonino transporterio sintezę. Manoma, kad tai sumažina greitį, kuriuo serotonino neuronai gali prisitaikyti prie jų stimuliacijos pokyčių (Lesch, 1996). Atsižvelgiant į tai, kad ūmus stresorius padidina serotonino išsiskyrimą, polimorfizmas gali turėti įtakos žmogaus jautrumui stresui. Iš tiesų sveikiems žmonėms, turintiems trumpą alelį, pasireiškia perdėtas migdolinis aktyvumas, kai juos veikia stresą sukiantys dirgikliai [31]. Šiems žmonėms taip pat gali būti didesnė nuotaikos pablogėjimo tikimybė, kad išseks triptofanas (Neumeister, 2002).

Stresas yra dažnas depresiją skatinantis veiksnys (Kendler ir kiti., 2006). Veikia stresas sąveikauja su žmogaus genetinė struktūra, kad paveiktų jo riziką susirgti sunkia depresija. Genų ir aplinkos sąveika rodo, kad trumpojo serotonino transporterio alelio transporteriai gali būti ypač pažeidžiami depresijos, kai patiriamas stresas (Caspi, 2003).

Apie serotonino transporterio polimorfizmo ir streso interaktyvų poveikį asmens rizikai susirgti sunkia depresija pranešė įvairios grupės (Kendler ir kiti., 2005; Zalsman ir kiti., 2006; Cervilla ir kiti., 2007; Kilpatric ir kiti., 2007). Nepaisant to, vis dar kyla ginčų. Ne visi tyrimai pastebėjo šią genų ir aplinkos sąveiką. Tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo

remisija dėl sunkios depresijos epizodo, triptofano sumažėjimas turėjo mažiau ryškų poveikį trumpojo alelio transporterių nuotaikai nei žmonėms homozigotiniams ilguoju aleliu, ne daugiau, nei buvo galima tikėtis (Neumeister ir kiti., 2006). Manoma, kad atskirų genų poveikis sunkios depresijos sutrikimo rizikai yra nedidelis. Interaktyvus kelių genų ir psichosocialinio streso poveikis depresijos rizikai tik pradedamas tirti (Cicchetti ir kiti., 2007).

1.3 DEPRESIJA

Depresija yra viena iš problemiškesnių serotonino funkcijos sutrikimo padarinių. Depresija pasireiškia skirtingomis formomis, kaip ir daugelis kitų ligų: I. Sunki depresija pasireiškia simptomų deriniu, trukdančiu dirbti, miegoti, valgyti ir mėgautis malonia veikla. Šie depresijos epizodai gali pasireikšti vieną, du ar daugiau kartų per gyvenimą. II. Distimija, ne tokia sunki depresijos rūšis, apima ilgalaikius, lėtinius simptomus, kuriems sunku išblėsti, tačiau neleidžia jiems veikti „visu garu“ ar jaustis gerai. Kartais žmonės, sergantys distimija, patiria didelių depresijos epizodų. III. Maniakinė-depresinė ar bipolinė liga nėra tokia paplitusi kaip kitos depresijos ligos. Tai apima depresijos ar manijos ciklus. Kartais nuotaikos pokyčiai būna dramatiški ir greiti, tačiau dažniausiai jie vyksta laipsniškai. Esant depresijos ciklui, gali pasireikšti bet kuris ar visi kiti depresijos ligos simptomai. Manijos ciklo metu gali pasireikšti visi manijos išvardyti simptomai. Manija dažnai veikia mąstymą, sprendimus ir socialinę elgesį taip, kad gali sukelti rimtų problemų ir nepatogumų (Katon, 2006; Judd, 2008).

Depresija yra dažniausiai pasitaikantis psichikos sutrikimas, apie kurį pranešta daugumoje bendruomenės tyrimų. Taip pat pranešama, kad tai yra vienas iš dažniausiai pasitaikančių psichikos sutrikimų ambulatorinėse klinikose ir asmenims, matomiems įvairiose medicinos ir chirurgijos srityse. Pranešama, kad tai yra dažniausiai pasitaikantis pagyvenusių asmenų psichikos sutrikimas įvairiose aplinkose. Tyrimai iš Indijos taip pat parodė, kad gyvenimo įvykiai laikotarpiu iki depresijos pradžios vaidina svarbų vaidmenį depresijoje. Tyrimai su moterimis taip pat parodė, kad svarbu nustatyti rizikos veiksnius, tokius kaip tarpasmeniniai konfliktai, santuokinė disharmonija ir seksualinė prievarta (Greenberg ir kiti., 2009; Blair-west ir kiti., 2010).

1.3.1 Genetinės depresijos priežastys

Daugumoje paskelbtų nuotaikos sutrikimų genetinių asociacijų tyrimų pagrindinis dėmesys buvo skiriamas funkciniam polimorfizmam (DNR sekos variacijoms, kurios keičia geno išraišką ir (arba) funkcionavimą) lokusuose, koduojančiuose serotonino transporterį (SLC6A4), serotonino 2A receptorių (5HTR2A), tirozino hidroksilazę (TH) (ribojantį fermentą dopamino sintezei),

triptofano hidroksilazę 1 (TPH1) (serotonino sintezę) ir katechol-o-metiltransferazę (COMT) (dopamino katabolizmą) (Howland, 2005).

Jau seniai žinoma, kad depresinės ligos gali pasireikšti šeimose, tačiau dar visai neseniai nebuvo iki galo aišku, ar žmonės paveldi polinkį į šias ligas, ar kažkas kitas, pavyzdžiui, aplinka, yra tikrasis kaltininkas. Tie, kurie tyrinėja depresiją, sugebėjo nustatyti, kad tam tikru mastu depresinės ligos gali būti paveldimos. Tai reiškia, kad jei turime artimų giminaičių, sergančių klinicine depresija, galime paveldėti polinkį vystytis ligai. Tačiau tai nereiškia, kad mums lemta depresija (Wells ir kiti., 2002; Williams ir kiti., 2008).

1.3.2 Aplinkos faktorių įtaka depresijos atsiradimui

Aplinkos faktoriai apima tokius veiksnius kaip stresas, trauminiai įvykiai ir vaikystės sunkumai. Tai įvykiai, kurie gali atsitikti bet kam ir nutinka mūsų kasdieniniame gyvenime. Jie laikomi veiksniais, kurie yra už mūsų ribų. Kai kurie tyrinėtojai šiuos įvykius vadina sociologiniais ar psichosocialiniais veiksniais, nes tai yra visuomenėje vykstančių įvykių ir žmogaus proto funkcijos bei veikimo „susitikimas“ arba „derinys“. Tyrėjai kurį laiką žinojo, kad mūsų gyvenime patirti įvykiai gali ir daro įtaką mūsų psichinei sveikatai. Žmonių mintims, emocijoms ir elgesiui įtakos turi ankstesnė jų gyvenimo patirtis. Ši patirtis gali apimti praeities santykius, vaikystės raidą ir praeities krizes. Atrodo, kad kai kurių žmonių raktas į klinikinės depresijos išsivystymą yra tai, kaip jie reaguoja į įvairias kasdienio gyvenimo aplinkos priežastis ar veiksnius (Song ir kiti., 2006).

Stresas: Atrodo, kad yra labai sudėtingas ryšys tarp stresinių situacijų, asmens proto ir kūno reakcijos į stresą ir klinikinės depresijos išsivystymo. Dauguma tyrinėtojų mano, kad kai kuriems žmonėms pasireiškia tiesioginis ryšys tarp įtempto įvykio ir depresijos išsivystymo. Įdomu tai, kad šis stresas gali būti neigiamas arba teigiamas. Neigiamos įtampos pavyzdžiai yra artimo žmogaus praradimas, darbo praradimas, santykių praradimas ar skyrybos. Teigiamo streso pavyzdžiai yra vestuvių planavimas, pasiruošimas naujam darbui ar persikėlimas į naują miestą. Tiek neigiamas, tiek teigiamas aplinkos įvykių sukeltas stresas gali pasireikšti prieš depresijos vystymąsi (Kessler ir kiti., 2006).

Traumos: Tai yra faktas, kad daugelis žmonių patyrė trauminį įvykį prieš išsivystant depresijai. Traumuojantys įvykiai žmonių gyvenime apima artimo žmogaus netektį, sunkią medicininę ligą, santuokos pabaigą ar didelius finansinius nuostolius. Tokio pobūdžio įvykiai gali sunaikinti kontrolės ir stabilumo jausmą žmogaus gyvenime, dažnai sukeldami emocinį išgyvenimą (Regier ir kiti., 2005).

Vaikystės sunkumai: Seniai žinoma, kad žmonėms, turintiems didelių sunkumų vaikystėje, yra didesnė klinikinės depresijos išsivystymo galimybė. Dažniausi vaikystės sunkumai yra seksualinė, emocinė ar fizinė prievarta, prastas auklėjimas, tėvų išsiskyrimas ir vieno ar abiejų tėvų psichinės ligos. Vieni sunkiausiai išgyvenamų emocinių įvykių vaikui iki vienuolikos metų amžiaus yra tėvų išsiskyrimas ar mirtis (Pincus ir kiti., 2007; Simon ir kiti., 2007). Vaikai, patyrę šį įvykį, taip pat rodo didesnę depresijos išsivystymo tikimybę.

Sintetinės cheminės medžiagos: Kiekvieną dieną mes susiduriame su sintetinėmis cheminėmis medžiagomis, kurios ateina iš įvairių vietų. Iš konservantų, priedų ir hormonų, kurie randami ir dedami į tiek daug mūsų maisto produktų, purškiamų pesticidų ir oro bei vandens taršos. Tyrimai parodė, kad vien oro ir vandens tarša gali sukelti vėžį ir kitas ligas. Į sintetines chemines medžiagas ir teršalus dabar žiūrima kaip į sąsają su depresija ir pagrindiniais depresijos epizodais (Gerber ir kiti., 2003).

Triukšmo tarša: Triukšmo tarša yra susijusi su agresija, hipertenzija, padidėjusiu streso lygiu, spengimu ausyse, klausos praradimu ir miego sutrikimais. Konkrečiai, spengimas ausyse yra susijęs su sunkia depresija, panikos priepuoliais ir užmaršumu. Nuolatinis triukšmo poveikis taip pat siejamas su širdies ir kraujagyslių ligomis bei padidėjusiu kraujospūdžiu. Asmuo, turintis galimų depresijos polinkių, taps dar jautresnis depresijai, jei nuolat ir ilgai bus veikiamas triukšmo taršos (Klinkman, 2001).

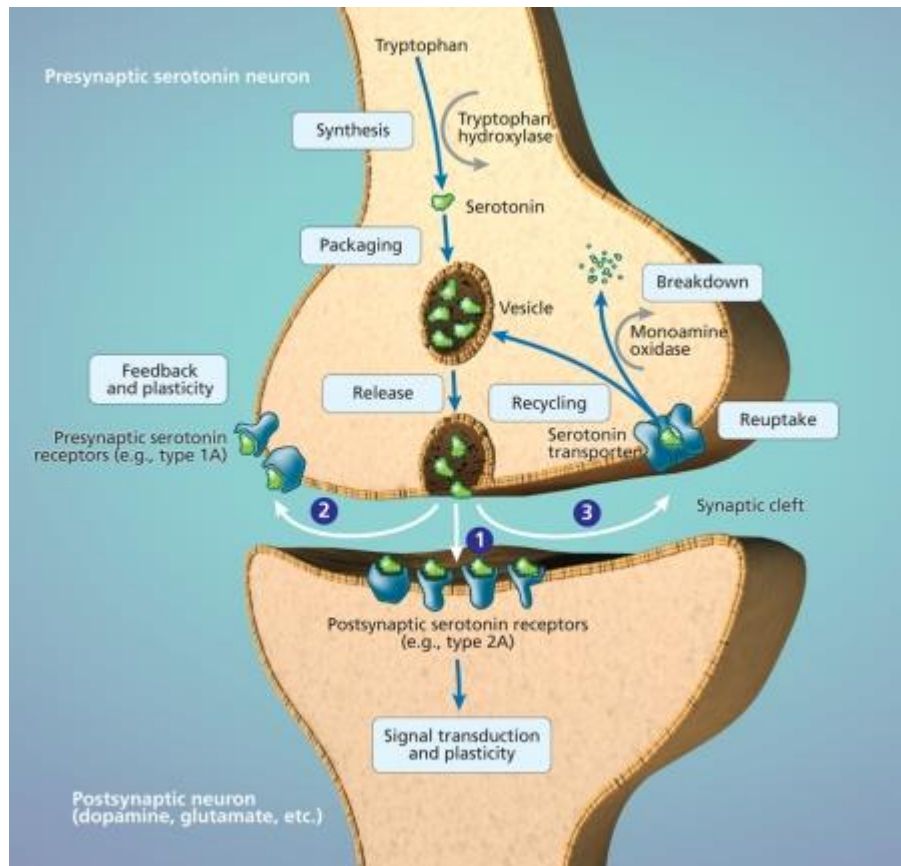
Stichinės ir katastrofiškos nelaimės: Stichinės ir katastrofiškos nelaimės, tokios kaip uraganai, žemės drebėjimai ar gaisrai, ir net žmogaus sukeltos nelaimės, tokios kaip bombardavimai ir karas, gali paveikti imlų žmogų ir yra galimybė, kad jį ištiks sunki didelė depresija (Linde ir kiti., 2008). Nacionalinis aplinkos sveikatos centras nustatė, kad žmonės, kurie paprastai nėra kandidatai į depresiją, gali susirgti depresija po didelių gyvenimo pakeitimo epizodų, pavyzdžiui, jų namas sunaikintas stichinės nelaimės metu (US Preventive Services Task Force, 2009).

1.4 MONOAMINO HIPOTEZĖ

Pagrindinės depresijos sutrikimo patofiziologijos tyrimai dažniausiai sutelkia dėmesį į žmones, kuriems šiuo metu yra depresija. Nors tokių tyrimų duomenys yra informatyvūs, jie dažnai neleidžia atskirti priežasties ir pasekmės. Šie tyrimai taip pat neleidžia mokslininkams atskirti pagrindinių mechanizmų, atsakingų už ligą, ir epifenomenų. Pvz., išvadą, kad serotonino sintezės greitis depresija sergantiems pacientams gali būti mažas, galima paaiškinti keliais būdais (Rosa-Neto ir kiti., 2004). Sumažėjus serotonino sintezei, gali pasireikšti depresija, dėl depresijos –

serotonino sintezės sumažėjimas, arba trečias faktorius gali būti atsakingas tiek už serotonino sintezės greičio sumažėjimą, tiek dėl depresijos atsiradimo.

Eksperimentiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, kurių depresija šiuo metu yra remisijoje, gali padėti išsiaiškinti serotonino vaidmenį sergant sunkia depresija. Iš tiesų, viena iš nedaugelio tyrimų sričių, kurioje dalyvavo tokie pacientai, yra susijusi su eksperimentinių serotonino manipuliacijų poveikiu nuotaikai. Daugumoje šių tyrimų pacientai nurijo su triptofano trūkumu esantį aminorūgščių mišinį, kuris laikinai sumažina serotonino kiekį smegenyse, nes serotoninas gaunamas iš triptofano (1 pav.) (Ruhe ir kiti., 2007). Tyrimo metu vaistus vartojantys pacientai gali patirti trumpą ligos recidyvą, ypač jei jie vartoja serotonino sistemą veikiančius vaistus. Pacientams nevartojantiems jokių vaistų taip pat gali trumpam pasireikšti simptomai jeigu yra pašalinamas triptofanas, ypač jei jų depresija buvo remisijoje tik keletą mėnesių. Tai rodo, kad sumažėjęs serotonino kiekis gali sukelti depresiją.



1.1 pav: Serotonino sinapsė. Serotoniną iš triptofano sintetina fermentas triptofano hidroksilazė. Paskui serotoninas supakuojamas į pūsleles, kad išsiskirtų į sinapsinį plyšį, kuris atsiranda, kai yra pakankamai stimuliuojamas neuronas. Iš serotonino neurono į sinapsinį plyšį išsiskyręs serotoninas turi daug veikslių. (1) Serotoninas prisijungia prie savo receptorių kituose neuronuose. Suaktyvina postsinapsinius receptorių, perduodamas signalas, kuris iš pradžių stimuliuoja serotonino neuroną. (2) Serotoninas taip pat jungiasi su presinapsiniais neurono, iš kurio jis išsiskyrė, serotonino receptoriais, kurie teikia grįžtamąjį ryšį ir reguliuoja neurono plastiškumą. (3) Serotonino transporteris vėl perima serotoniną į presinapsinį serotonino neuroną. Tada serotoninas yra perdirbamas, kad ateių būtų išleistas, arba jį skaido monoamino oksidazė, ir pašalinamas su šlapimu. Nuotrauka: Lianne Friesen ir Nicholas Woolridge

Tačiau asmenims, neturintiems asmeninės ar šeimoje esančios anamnezės depresijos sutrikimų, paprastai nėra jokių nuotaikos pokyčių po triptofano išėikvojimo (Ruhe ir kiti., 2007), nepaisant to, kad dėl triptofano sumažėjimo keičiasi nuotaiką reguliuojančių smegenų regionų, tokių kaip migdolinė sritis, veikla, kaip yra pacientams, sergantiems sunkiu depresijos sutrikimu (Cools ir kiti., 2005). Taigi, mažinant serotonino kiekį, depresija nesukeliama visiems žmonėms. Gali būti, kad depresijos epizodas keičia serotonino sistemą taip, kad žmogus tampa labiau pažeidžiamas būsimų serotonino lygio pokyčių poveikio. Vis dėlto, net jei asmeninės anamnezės metu nebuvo depresijos, žmonės, turintys šeimos istoriją, gali pranešti apie blogėjančią nuotaiką dėl triptofano išėikvojimo. Akivaizdu, kad yra keli galimi veiksniai, kurie prisideda prie žmogaus pažeidžiamumo pakintant serotonino lygiui (Jans ir kiti., 2006).

1.5 NEUROCHEMINIS DEPRESIJOS SUTRIKIMO PAGRINDAS

Sunkios depresijos epizodui būdinga prasta nuotaika, nesugebėjimas ilgiau nei 2 savaites patirti malonumą (anhedonija) arba abu, kartu su keletu kognityvinių ir vegetacinių simptomų bei nerimo ar sutrikimo pasireiškimu (American Psychiatric Association, 1994). Sutrikimas gali būti padarytas, jei asmuo patiria bent 1 tokį epizodą (niekada nepatirdamas manijos). Tačiau dauguma žmonių, sergančių sunkia depresija, patiria kelis epizodus. Svarbu tai, kad kelios medicininės ligos, tokios kaip diabetas, širdies ligos, autoimuniniai sutrikimai ir skausmas, yra dažnos gretutinės diagnozės (Demyttenaere ir kiti., 2006; Barnes ir kiti., 2006). Atrodo, kad ryšys tarp pagrindinės depresijos sutrikimo ir šių lėtinių bei neįgaliųjų būklių yra dvikryptis, nes vienas gali turėti įtakos kitos prognozėms.

Pagrindinės depresijos sutrikimo neurobiologijos tyrimai tradiciškai buvo sutelkti į monoamininius neurotransmitterius serotoniną ir norepinefriną. Iš pradžių kilo monoamino hipotezė, kad depresija sergantiems asmenims šių neuromediatorių greičiausiai yra nepakankamai, nes įvairūs antidepressantai stipriai padidina jų kiekį, o kai kuriems žmonėms jie visiškai nesuteikia jokios naudos (Hirschfeld, 2000).

1.6 NUO GARSO STIPRIO PRIKLAUSOMAS POTENCIALAS (LDAEP) KAIP ŽMOGAUS CENTRINĖS SEROTONERGINĖS FUNKCIJOS *IN VIVO* BIOMARKERIS

1.6.1 LDAEP – pagrindimas ir klininiai įrodymai

Kaip galimi centrinio 5-HT aktyvumo rodikliai, gali būti tiriami tokie biocheminiai parametrai, kaip: 5-HT ir jo pagrindinio metabolito, 5-hidroksindolio acto rūgšties (5-HIAA), koncentracijos kraujo plazmoje / serume (Murphy, 1990; Pletscher, 1988). Tačiau buvo abejojama šių metodų patikimumu ir jų tinkamumu centrinės serotonerginės funkcijos rodikliams (Auerbach ir kiti., 1989; Murphy, 1990).

Pavyzdžiui, CSF 5-HIAA buvo išnagrinėtas kaip galimas 5-HT apyvartos rodiklis CNS, tačiau daug atskirų medžiagų apykaitos etapų yra susiję su 5-HT ir 5-HIAA sinteze, saugojimu ir išsiskyrimu (Boadle-Biber, 1993 ; Tyce, 1990). Atitinkamai gali būti, kad pakitusi 5-HIAA CSF gali atspindėti 5-HT metabolizmo (sintezės, kaupimo ir išsiskyrimo) disfunkciją arba bendro 5-HT neuronų skaičiaus pasikeitimą, todėl funkcinių pasekmių negalima lengvai iššifruoti CSF 5-HIAA lygio. Be to, hormonų koncentracijos plazmoje pokyčiai ir serotoninerginių vaistų

vartojimas gali būti nepatikimi dėl sąveikos su kitomis monoaminerginėmis sistemomis, būtent su dopaminerginėmis ir noradrenerginėmis sistemomis.

Naujausias technologinis progresas norint įvertinti 5-HT funkciją gyvoje smegenyse apima molekulinio vaizdavimo metodų, tokių kaip pozitronų emisijos tomografijos (PET) ir vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos (SPECT), naudojimą. Per pastarąjį dešimtmetį tyrimų, kuriuose naudojamos tokios molekulinio vaizdavimo procedūros kaip PET ir SPECT, skaičius labai išaugo. Pavyzdžiui, serotonino transporteris (SERT) dalyvauja nutraukiant serotonerginį poveikį sinapsėje, pašalinant 5-HT iš sinapsinio plyšio, taigi jis turi neatsiejamą vaidmenį serotonerginėje funkcijoje (Cooper ir kt., 1996).

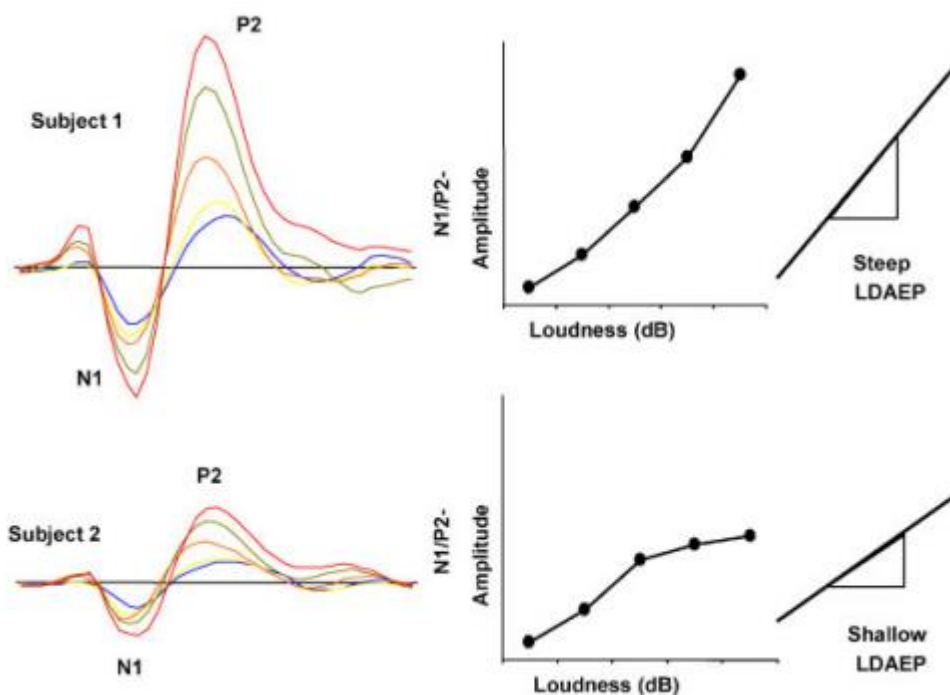
Naudojant SERT specifinius radioligandus ir PET, keli tyrėjai įrodė reikšmingą globalų SERT prisijungimo sumažėjimą metilendioksimetamfetamino (MDMA) vartotojams (MDMA buvo pasiūlyta kaip priežastis sukeltinam 5-HT nervų galinių dalių netekimui tiek gyvūnams, tiek žmonėms (Green ir kiti., 2003; McCann ir kiti., 1998, 2000; Ricaurte ir kiti., 1992, 2000)) (Buchert ir kiti., 2004; McCann ir kiti., 1998, 2005). Be to, vis selektyvesni SERT ligandai, naudojami kartu su SPECT, buvo naudojami centrinei serotonerginei funkcijai įvertinti, esant ligos būsenoms ir sveikoje kontrolėje (Herold ir kiti., 2006; Koch ir kiti., 2007; Newberg ir kiti., 2005). Nepaisant PET ir SPECT neurocheminio specifiškumo ir jautrumo bei jų gebėjimo įvertinti serotonerginės sistemos vientisumą, jie turi apribojimų.

Pirma, jų pagalba galima nagrinėti molekulinis, o ne „funkcinius“ 5-HT sistemos aspektus. Antra, tai yra invazinės procedūros, reikalaujančios naudoti radioaktyvias medžiagas, kurios pačios kelia pavojų. Naudojant šiuos radionukleotidus, ribojami pakartotinių bandymų gebėjimai. Galiausiai, jie taip pat reikalauja laiko ir išteklių, ilgų vizitų ir specialios brangios įrangos.

Siūlomas alternatyvus neurofiziologinis metodas įvertinti centrinę 5-HT aktyvumą LDAEP matavimais (Hegerl ir Juckel, 1993). LDAEP remiasi padidavimo / mažinimo koncepcija, prieš kelis dešimtmečius pastebėtu reiškiniu, kai asmenys, kuriems vis didėjant garso intensyvumui padidėja su įvykiu susijusio potencialo (ERP) amplitudės, priskiriami augmenteriams (augmenters), o asmenys, kuriems sumažėja ERP didėjančio intensyvumo amplitudės, priskiriami reduktoriams (reducers) (Buchsbaum ir Silverman, 1968). Manoma, kad ši koncepcija atspindi individualius jutiminės įvesties moduliacijos skirtumus (Buchsbaum ir Silverman, 1968).

LDAEP dominantis ERP yra žinomas kaip N1 / P2 klausos sukulto potencialo kompleksas (AEP) ir manoma, kad tai stimulo apdorojimas klausos žievėje (Hegerl ir Juckel, 1993). Dirgiklio garsumas (t. y. tono dB lygis) turi įtakos N1 / P2 komplekso amplitudei taip, kad garsesni tonai sukelia didesnę N1 / P2 amplitudę. Šis amplitudės padidėjimas reaguojant į didėjančią dirgiklio

intensyvumą apibūdina AEP priklausomybę nuo garsumo (2 pav). Literatūroje aprašoma skirtinga terminologija, apibūdinanti AEP priklausomybę nuo triukšmo, kai kurie autoriai vartoja galbūt tinkamesnį terminą „IDAEP“ (AEP priklausomybė nuo intensyvumo) (Hensch ir kiti., 2006; Linka ir kiti., 2004, 2005, 2007).



1.2 pav. 1 subjekto LDAEP yra staigus (didelis N1 / P2 amplitudės padidėjimas, didėjant garsumui), o 2 subjektas rodo seklią LDAEP (nedidelis N1 / P2 amplitudės padidėjimas, didėjant garsumui). (Adaptuota iš Senkowski ir kiti., 2003)

Daugiausia tiesioginio ryšio tarp LDAEP ir serotonerginės sistemos įrodymų yra farmakologiniuose tyrimuose su gyvūnais. Juckel ir kt. (1999) parodė padidėjusią katės AEP P12 komponento priklausomybę nuo garsumo (pirmasis teigiamas katės AEP komponentas, turintis didžiausią funkcinį panašumą į žmogaus (Juckel ir kiti., 1997, 1999)), pritaikius vietinį poveikį 5-HT1A agonisto 8-OH-DPAT nugaros raphe branduolyje (DRN) (t. y. mažinant 5-HT išsiskyrimą aktyvinant priešsinapsinį 5-HT1A autoreceptorių) ir 5-HT2 antagonistu ketanserino (t. y. posinapsinis 5-HT2 receptorių antagonizmas). Priešingai, buvo pranešta apie sumažėjusią P12 komponento priklausomybę nuo garsumo, įvedus 5-HT1A antagonistu spiperoną į DRN (t. y. kuris padidina 5-HT išsiskyrimą dėl priešsinapsinio 5-HT1A autoreceptoriaus antagonizmo) (Juckel ir kt., 1999) ir postsinapsinių 5-HT1A receptorių stimuliavimą 8-OH-DPAT (Juckel ir kt., 1997).

Abiejuose tyrimuose tyrėjai pažymėjo, kad jų rezultatus reikia vertinti atsargiai. Pirma, nedidelis panaudotų gyvūnų skaičius parodė labai skirtingus bazinius priklausomybės nuo garsumo dydžius. Be to, šiuose tyrimuose buvo naudojama katės AEP komponento (kuris turi didžiausią funkcinį panašumą į žmogaus N1 / P2 komponento funkcinį panašumą) garsumo priklausomybė, o duomenis apie žmonių ir gyvūnų paraleles sunku suprasti dėl rūšių skirtumų. Naujausias tyrimas patvirtino šių ankstesnių tyrimų su gyvūnais stebėjimą, kai kvipazino maleatas (5-HT₂ receptorių agonistas) ir spiperonas (5-HT_{1A} receptorių antagonistas) mažino ir didino N1 / P2 amplitudę (priešingai nei nuolydis) (Manjarrez ir kiti., 2005). Tame pačiame tyrime autoriai pranešė, kad vartojant 5-HT pirmtaką L-triptofaną sumažėjo ir N1 / P2 amplitudė (Manjarrez ir kiti., 2005). Nors šie rezultatai atitinka JUCKEL ir kt. pateiktą LDAEP hipotezę (1997, 1999) apie atvirkštinį ryšį tarp 5-HT funkcijos ir LDAEP, jie buvo atlikti su žiurkėmis, ir, kaip minėta anksčiau, dėl rūšių skirtumų sunku interpretuoti duomenų apie žmones ir gyvūnus paraleles.

Nepaisant ikiklinikinių įrodymų, kad 5-HT funkcija gali būti tiesiogiai susijusi su LDAEP, ir naujų įrodymų, kad kiti neuromodulatoriai gali atlikti svarbų vaidmenį, ši konkreti tema buvo plačiai ištirta klinikinėje aplinkoje, nagrinėjant ryšį tarp LDAEP, 5-HT ir kitų konstruktyvų ar elgesių, kurie, kaip manoma, yra susiję su 5-HT disfunkcija, pavyzdžiui, esant klinikiniams sutrikimams.

1.6.2 LDAEP ir centrinio serotonino sumažėjimas

Ūminis triptofano išsekimas (ATD) yra dietinė intervencija, kuri greitai sumažina triptofano koncentraciją plazmoje ir keičia 5-HT sintezę, metabolizmą ir išsiskyrimą (Young ir kiti., 1985). Tai apima aminorūgščių mišinio, kuriame nėra triptofano, 5-HT pirmtako, skyrimą. Išsamiai apžvelgiant ATD metodiką daroma išvada, kad ATD yra galiojanti procedūra, siekiant sukelti grįžtamąjį centrinės 5-HT funkcijos sumažėjimą žmonėms (apžvalgą žr. Moore ir kiti., 2000; Reilly ir kiti., 1997). Taigi ši paradigma buvo tiriama kartu su LDAEP, siekiant įvertinti LDAEP jautrumą ūmiems centrinės serotonerginės neurotransmisijos pokyčiams.

Iki šiol rezultatai palaikė ATD ir atitinkamai 5-HT sumažėjimą, neturėdami jokio poveikio LDAEP (Debener ir kiti., 2002; Dierks ir kiti., 1999; Massey ir kiti., 2004; Norra ir kiti., 2008; O'Neillas ir kiti., 2008). Tačiau vienas tyrimas pranešė apie paradoksalų LDAEP sumažėjimą po ATD (Kahkonen ir kiti., 2002). Viena iš galimų šio rezultato priežasčių gali būti Kahkoneno ir kiti. atlikta dipolio šaltinių analizė (DSA), technika, kuri, kaip manoma, leidžia atskirti klausos sukeltą N1 / P2 komponentą ir pirminio ir antrinio klausos sukurtus komponentus žievėje. Buvo pasiūlyta, kad LDAEP, gautas iš pirminės klausos žievės, kurią gausiai įnervuoja serotonerginės

skaidulos (Lewis ir kiti., 1986), yra jautresnis 5-HT funkcijai ir gali būti išskirtas ir išanalizuotas naudojant DSA (Gallinat ir Hegerl, 1994; Hegerl ir Juckel, 1993).

Tačiau DSA pranašumas, palyginti su galvos odos matavimu, iki šiol nebuvo tiesiogiai parodytas, palyginamieji rezultatai pateikti naudojant abu metodus. Pavyzdžiui, minėtuose tyrimuose, ATD neturėjo hipotezuoto poveikio LDAEP nei matuojant galvos odos analize (Debener ir kiti., 2002; Massey ir kiti., 2004; O'Neill ir kiti., 2008), nei DSA. (Dierks ir kiti., 1999; Kahkonen ir kiti., 2002; Norra ir kiti., 2008). Kita galimybė yra ta, kad paradoksalius rezultatus gali supainioti metodologiniai skirtumai susiję su ATD paradigma, pvz., tyrimo laikas, aminorūgščių mišinio koncentracija ir lytis (diskusijai žr. O'Neill ir kiti., 2008).

Tačiau, kadangi daugumoje tyrimų nebuvo nustatyta, kad po ATD LDAEP nepasikeitė, tai rodo, kad metodologiniai skirtumai neturi poveikio. Šie tyrimai kartu su LDAEP ir ATD sveikiems žmonėms, atrodo, abejoja LDAEP jautrumu ūmiems serotoninerginės neurotransmisijos pokyčiams.

1.7 PRIELAI DOS

Šis neaiškumas, susijęs su LDAEP jautrumu ir selektyvumu 5-HT funkcijai, gali priklausyti nuo daugelio kintamųjų. Veiksniai, kurie gali turėti įtakos yra: a) genetiniai polimorfizmai 5-HT sistemoje, įskaitant SERT, 5-HT receptorius ir triptofano hidroksilazę, b) lyčių klausimai (t. y. vyrų ir moterų serotonimerinis jautrumas), c) LDAEP metodologiniai aspektai, įskaitant dirgiklių intensyvumą (t. y. didelį ir mažą), DSA, palyginant su galvos odos analize, ir d) ūmus ir lėtinis 5-HT neurotransmisijos pokytis.

Gali būti, kad šios funkcijos prisideda prie nenuoseklių ataskaitų, susijusių su LDAEP, o būsimiems tyrimams gali būti naudinga kontroliuoti šiuos kintamuosius. Tačiau dauguma literatūros įrodymų rodo, kad LDAEP yra nejautrus ūminei serotonerginei moduliacijai ir galbūt ūminei monoaminerginei moduliacijai apskritai, o preliminarūs duomenys rodo, kad neurotransmiterių, išskyrus 5-HT, poveikis egzistuoja tiriant LDAEP. Prieš pateikiant galutinius teiginius apie LDAEP naudojimą kaip galiojantį neinvazinį centrinės 5-HT funkcijos in vivo žymeklį, reikia atlikti tolesnius tyrimus, susijusius su lėtinėmis serotoninerginėmis manipuliacijomis. Tuo tarpu perspektyviausias LDAEP naudingumas yra klinikinis pradinio antidepresantų gydymo atsako žymuo. Naujausi tyrimai parodė savo dvigubą jautrumą tiek noradrenerginiam, tiek serotoninerginiam antidepresantų atsakui, todėl norint aptikti šiuos skatinančius preliminarius rezultatus, reikia atlikti tolesnius tyrimus.

1.8 ELEKTROFIZIOLOGINIAI ŽYMENYS, SKIRTI PROGNOZUOTI ATSAKĄ Į GYDYMĄ ANTIDEPRESANTAIS

Vis daugiau įrodymų rodo, kad LDAEP ir ramybės EEG alfa ir teta priklausomybė nuo garsumo gali būti biologiniai žymenys, numatantys atsaką į antidepresantus. Nepaisant šių stebėjimų, mažai žinoma apie bendrą šių žymenų patikimumą, taigi ir jų klinikinį pritaikymą.

Nepaisant sunkaus depresinio sutrikimo (MDD) farmakologinio gydymo prieinamumo, didelis konkrečių gydymo būdų nesėkmių lygis gali žymiai uždelsti, kol bus galima sėkmingiau gydyti depresiją. Laimei, daugėja įrodymų, kad elektrofiziologiniai smegenų funkcijos rodikliai rodo potencialią biologinių žymenų reikšmę, numatant klinikinį atsaką į antidepresantus (Bruder ir kiti., 2013). Klinikinės svarbos priemonės, tokios kaip elektroencefalograma (EEG) ir sukeltas arba su įvykiu susiję potencialai (ERP), suteikia pranašumų, nes yra neinvazinės, plačiai pritaikomos ir ekonomiškos, tuo pačiu suteikia informacijos apie neuronų generatorių modelius galvos odoje milisekundžių skalėje.

1.8.1 Ramybės EEG

Ramybės spontaniško smegenų aktyvumo alfa ir teta juostose duomenys buvo daug žadančios kaip atsako į įvairius antidepresantus prognozės (žr. Alhaj ir kiti., 2011; Bruder ir kiti., 2013). Didesnės alfa bangos prieš gydymą, ypač pastebimos užpakalinėje galvos odos vietoje, labiau tikėtina pacientams, kurie reaguoja į antidepresantus, nei tiems, kurie nereaguoja (Bruder ir kiti., 2008; Prichep ir kiti., 1993; Tenke ir kiti., 2011; Ulrich ir kiti., 1986).

Kai kuriuose tyrimuose taip pat nustatyta, kad į selektyvų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) reaguojantys asmenys skiriasi nuo nereaguojančių prieš gydymą alfa asimetrija (Arns ir kiti., 2015a; Bruder ir kiti., 2001; 2008), nors tai nėra universalus atradimas (Tenke ir kiti., 2011). Moterims, kurios reagavo į SSRI, buvo nustatyta daugiau alfa, palyginti su kairiuoju priekiniu (Arns ir kiti., 2015a) arba priekiniame, centriniame ir parietaliniame regione (Bruder ir kiti., 2001), palyginti su nereaguojančiomis moterims, o Bruder ir kiti. (2008) nustatė šį alfa asimetrijos skirtumą tarp SSRI reaguojančių ir nereaguojančių, atsižvelgiant į pakaušio vietas. Didesnis alfa kiekis SSRI reaguojančių pacientų organizme, ypač dešiniajame užpakaliniame regione, gali rodyti sumažėjusį žievės budrumo lygį, kuris, kaip spėjama, yra susijęs su depresija (Heller ir kiti., 1995; 1997).

1.8.2 EEG alfa

EEG alfa ritmas – tai galinis svyravimas 8–13 Hz dažniu, būdingas atsipalaidavusiai, budrumo būsenai ir blokuojamas (desinchronizuotas), kai atmerkus akis įjungiami regėjimo procesai. Tačiau konkreti stebima topografija labai priklauso nuo pasirinktos EEG atskaitos (Tenke ir Kayser, 2005). Feige ir kiti. (2005) pranešė apie atvirkštinį ryšį tarp užpakalinės alfa ir funkcinio magnetinio rezonanso tomografijos kraujo deguonies lygio priklausomo atsako žievės regėjimo regionuose. Alfa taip pat generuojama ventraliniame regėjimo sraute, tačiau jos organizacija skirtinguose regionuose skiriasi (Bollimunta ir kiti., 2008).

Nors alfa skiriasi depresija sergančių pacientų ir sveikų asmenų, šie skirtumai išlieka ir po gydymo antidepresantais (Bruder ir kiti., 2008; Pollock ir Schneider, 1989). Taip pat pastebėta, kad nuo būklės priklausoma užpakalinė alfa (t. y. didesnė užmerktoms akims nei atmerktoms) yra didžiausia asmenims, turintiems didelę depresijos riziką šeimoje (t. y., abu tėvai serga MDD; Bruder ir kiti., 2005). Atsižvelgiant į antidepresantų, turinčių serotoninerginį mechanizmą, sėkmę, pažymėtina, kad atvirkštinis ryšys tarp užpakalinės alfa dalies ir fiziologinio ar emocinio susijaudinimo (Heller ir kiti., 1995; 1997) yra lygiagretus ryšiui tarp serotonerginio aktyvumo ir susijaudinimo elgesio (Jacobs ir Azmitia, 1992).

1.8.3 EEG theta

Priešingai nei alfa, EEG theta klasikiniu būdu yra susijęs su limbiniu aktyvumu. Ši asociacija ryškiausia graužikų modeliuose, kuriuose aktyvaus tyrinėjimo metu stebimas labai reguliarus theta ritmas (Vanderwolf, 1969), kai jis sinchronizuojamas su vibrisų judesiais (Semba ir Komisaruk, 1984). Tačiau vidurinės linijos priekinė theta taip pat buvo tiriama žmonėms atliekant sudėtingas pažinimo užduotis ir buvo įrodyta, kad ji yra patikima atliekant bandymus (Iramina ir kiti., 1996; McEvoy ir kiti., 2000). Ramybės EEG metu priekinės vidurinės linijos theta taip pat gali būti glaudžiai susijusi su posterolateraline žemo dažnio alfa (Tenke ir Kayser, 2005).

EEG theta atveju ankstyvieji prieštaringi pranešimai apie skirtumo, numatančio palankų gydymo atsaką, kryptį buvo papildyti nuoseklesniais rezultatais, gautais naudojant nuo modelio priklausomą atvirkštinę, vadinamą mažos skiriamosios gebos elektromagnetine tomografija (LORETA; Pascual-Marqui ir kiti., 1994).), kuris buvo naudojamas srovės tankiui per rostrinę priekinę cingulinę žievę (rACC) nustatyti. Taikant šią priemonę, pacientams, kurie galiausiai reagavo į antidepresantus, prieš gydymą theta padidėjo, palyginti su nereaguojančiais (Korb ir kiti., 2009; Mulert ir kiti., 2007; Pizzagalli ir kiti., 2001). Be to, daugelyje vietų atliktas tyrimas

(Leuchter ir kiti., 2009) pranešė, kad atsako į gydymą antidepresantais (ATR) indeksas, gautas iš svertinio alfa ir theta derinio, gauto prieš ir vieną savaitę po gydymo pradžios, gali leisti skirtingai prognozuoti atsaką į gydymą. SSRI antidepresantas, o ne noradrenalino ir dopamino reabsorbcijos inhibitorius (bupropionas). Tačiau šis konkretus indeksas yra patentuotas ir gaunamas tik iš kaktos ir ausies spenelių elektrodų, todėl jo biofizinė kilmė nežinoma.

1.8.4 Nuo garso stiprio priklausomas potencialas (LDAEP) kaip serotonerginio aktyvumo rodiklis

Be ramybės būsenos EEG žymenų, smegenų veiklos ERP matavimai, atsirandantys jutimo ar pažinimo proceso metu (pvz., N1 arba P3), taip pat buvo susieti su klinikiu atsaku į antidepresantus (Bruder ir kiti., 2013). Labiausiai pasikartojanti išvada buvo dėl LDAEP, kuri reiškia monotonišką N1 arba P2 potencialų amplitudės padidėjimą didėjant tono intensyvumui. Šie komponentai daugiausia atspindi apdorojimą specifiniuose modalumui būdinguose žievės regionuose (Kayser ir Tenke, 2006a, b;). Komponentų amplitudės pokytis tarp intensyvumo yra vertinamas kaip klausos sistemos padidėjimo iki garsumo indeksas (Hegerl ir Juckel, 1993), todėl jis yra labiau selektyvus atsako matas nei ramybės alfa desinchronizacija.

Hegerl ir Juckel (1993) apžvelgė įrodymus, rodančius, kad funkcijos, susijusios su tono garsumu ir amplitudės skirtumu tarp nuoseklių komponentų smailių N1 ir P2, nuolydis yra serotonerginio aktyvumo rodiklis. Šiame modelyje serotoninerginiai neuronai, atsirandantys iš nugaros, moduliuoja klausos žievės aktyvumą: mažas nugarinės žievės aktyvumo dažnis yra susijęs su stipria garsumo priklausomybe (stačia LDAEP funkcija), o didelis aktyvumo dažnis yra susijęs su silpna garsumo priklausomybe (sekli LDAEP funkcija) (Juckel ir kiti., 1999). Depresija sergantys pacientai, kuriems prieš gydymą buvo ryškus LDAEP (tariamai mažas serotoninerginis aktyvumas), geriau reagavo į SSRI, palyginti su pacientais, kurių LDAEP buvo silpnas (Gallinat ir kiti., 2000; Hegerl ir kiti., 2001; Lee ir kiti., 2005).

Tačiau tyrimais nenustatyta, kad LDAEP būtų susijęs su esančių depresijos simptomų sunkumu, o depresijos pagerėjimas po gydymo nebuvo susijęs su LDAEP pasikeitimu, o tai rodo, kad jis nepriklauso nuo būsenos (Gallinat ir kiti., 2000; Linka ir kiti., 2009). Taip pat vis dar abejojama LDAEP specifiškumu numatant atsaką į SSRI, o ne antidepresantus, kurių veikimo būdas yra kitoks. Dėl to LDAEP yra perspektyvus atsako į ne serotoninerginį gydymą prognozuotojas (O'Neill ir kiti., 2008). Kai kurie tyrimai rodo, kad LDAEP gali skirtingai numatyti klinikinį atsaką į SSRI, o ne noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių (reboksetiną) (Linka ir kiti., 2004, 2005; Mulert ir kiti., 2007), tačiau reikia atlikti tolesnius tyrimus dėl jo specifiškumo SSRI antidepresantams.

1.9 EEG REGISTRACIJA UŽSIMERKUS IR ATSIMERKUS

Gerai žinoma, kad alfa aktyvumas EEG dominuoja normaliam žmogui ramybės būsenoje užmerktomis akimis ir yra suslopintas nesant vizualiai stimuliacijai. Pirmą kartą apie tai buvo pranešta praėjusio amžiaus ketvirtajame dešimtmetyje, kai keli tyrinėtojai apšvietė dalyvius šviesoje ir pastebėjo pakaušio alfa aktyvumo sumažėjimą (Berger, 1933; Adrian ir Matthews, 1934; Jasper, 1936; Smith, 1938). Vėlesni tyrimai taip pat pastebėjo sumažėjusį alfa aktyvumą, kuris buvo ryškiausias užpakaliniuose regionuose, kai asmenys atmerkė akis (Chapman ir kiti., 1962; Volavka ir kiti., 1967; Legewie ir kiti., 1969; Glass ir Kwiatkowski, 1970; Gale ir kiti., 1971). Tai leido manyti, kad tokia alfa desinchronizacija atspindi padidėjusį regos sistemos funkcionavimą dėl regėjimo stimuliacijos, kurią gali tarpininkauti tinklinė aktyvinimo sistema (Volavka ir kiti., 1967; Gale ir kiti., 1971; Hardle ir kiti., 1984). Taip pat buvo teigiama, kad alfa desinchronizacija su vaizdine įvestimi atspindi plačiai paplitusią žievės ir gumburo-žievės sąveikos komunikaciją, kad būtų lengviau apdoroti informaciją (Gevins ir kt., 1997; Basar ir Schurmann, 1999; Fisch, 1999; Klimesch, 1999). Nors pagrindiniai mechanizmai lieka neaiškūs (Fisch, 1999), paprastai manoma, kad alfa desinchronizacija su regėjimo įvestimi atspindi padidėjusią funkcinę regos sistemos inervaciją, kuri suaktyvina visą žievę (Basar ir Schurmann, 1999).

1.10 PACIENTO SVEIKATOS KLAUSIMYNAS-9

9 klausimų pacientų sveikatos klausimynas (PHQ-9) yra diagnostinė priemonė, pristatyta 2001 m., skirta suaugusiems pacientams pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje iširti, ar nėra depresijos ir jos sunkumo (Kroenke ir kt., 2001). Jis įvertina depresiją pagal savarankiškai atliekamą paciento sveikatos klausimyną (PHQ). PHQ yra dalis didesnio Pfizer prekių ženklų produktų rinkinio, vadinamo psichikos sutrikimų pirminės sveikatos priežiūros vertinimu (PRIME-MD). PHQ-9 užtrunka mažiau nei 3 minutes ir tiesiog įvertina kiekvieną iš 9 DSM-IV depresijos kriterijų pagal nuotaikos modulį iš originalaus PRIME-MD. Pirminės sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai dažnai naudoja PHQ-9, kad patikrintų, ar pacientams nėra depresija. (Spitzer, 1994)

Bendra atsakymų suma rodo skirtingą depresijos lygį. Balai svyruoja nuo 0 iki 27. Apskritai 10 ar daugiau balų rodo, kad yra depresija. Žemiau pateikiami bendri PHQ-9 rodikliai, su jais susiję depresijos lygiai ir siūlomas gydymas kiekvienam depresijos lygiui (Kroenke ir kt., 2002):

PHQ-9 įvertinimas	Depresijos sunkumas	Siūloma intervencija
0-4	Nėra arba minimaliai	Jokios
5-9	Lengvas	Pakartoti PHQ-9 vėliau
10-14	Vidutinis	Sudaryti gydymo planą, apsvarstyti konsultacijas, tolesnius veiksmus ir (arba) receptinius vaistus
15-19	Vidutiniškai sunkus	Išrašyti receptinius vaistus ir konsultuoti
20-27	Sunkus	Išrašyti receptinius vaistus. Jei gydymas nėra efektyvus, nukreipti pacientą pas psichikos sveikatos specialistą konsultacijai.

1.11 GENERALIZUOTO NERIMO SUTRIKIMO SKALĖ-7

Bendrojo nerimo sutrikimas 7 (GAD-7) yra savarankiškai pateiktas klausimynas, skirtas bendrojo nerimo sutrikimo (GAD) atrankai ir sunkumui įvertinti. GAD-7 turi septynis elementus, kurie matuoja įvairių GAD požymių sunkumą pagal kategorijas su priskirtais taškais. GAD-7 klausimai apima: 1) nervingumą; 2) nesugebėjimą nustoti jaudintis; 3) per didelis nerimas; 4) neramumą; 5) sunkumą atsipalaiduoti; 6) lengvą dirginimas; ir 7) baimę, kad atsitiks kažkas baisaus. Vertinimas nurodomas bendru balu, kuris sudaromas sudedant visų septynių dalykų skalės balus. Iš pradžių GAD-7 buvo patvirtintas kaip pirminės sveikatos priežiūros testavimas, o ribinis balas 10 (kurį autoriai laikė optimaliu), jautrumo vertė buvo 0,89, o specifiškumo vertė 0,82, siekiant nustatyti GAD. Anketos autoriai taip pat nustatė priimtinas jautrumo ir specifiškumo reikšmes, kai klausimynas buvo naudojamas kaip koreliacija kitiems nerimo sutrikimams (panikos sutrikimui, socialiniam nerimui ir PTSD) nustatyti (GAD-7, balas \geq 8: jautrumas: 0,77, specifiškumas : 0,82). (Spitzer ir kt., 2006)

GAD-7 yra jautrus savarankiškai atliekamas testas, skirtas įvertinti bendrojo nerimo sutrikimą, paprastai naudojamas ambulatorinėse ir pirminės sveikatos priežiūros įstaigose, norint nukreipti pas psichiatrą, kol laukiama rezultatų. Norminiai duomenys leidžia GAD-7 naudotojams atskirti, ar asmens nerimo balas yra normalus, ar šiek tiek, vidutiniškai ar labai padidėjęs. Skalėje naudojama norminė balų sistema, kaip parodyta apačioje ir pristatomas siūlomas gydymas

kiekvienam nerimo lygiui. Kiekvienam klausimui žmogus priskiria 0-3 taškus, kaip jautėsi paskutines 2 savaites (Lowe ir kt., 2008)

- Visai ne (0 taškų)
- Kelios dienos (1 taškas)
- Daugiau nei pusė dienų (2 taškai)
- Beveik kiekvieną dieną (3 taškai)

GAD-7 įvertinimas	Rizikos lygis	Siūloma intervencija
0-4	Jokios rizikos arba maža	Jokios
5-9	Silpna	Pakartoti GAD-7 vėliau
10-14	Vidutinė	Reikalingas tolesnis vertinimas. Apsvarstyti galimybę pakoreguoti gydymo planą.
15+	Sunki	Koreguoti gydymo planą. Reikia aukštesnio lygio priežiūros. Farmakologijos pakartotinis įvertinimas yra būtinas.

2 METODIKA

2.1 TYRIMO DALYVIAI

Jaunų suaugusiųjų grupėje dalyvavo 20 universiteto studentų (13 moterų, 7 vyrai, amžiaus vidurkis – $21,95 \pm 3,3$ m.), kuriems buvo atliktas elektrofiziologinis LDAEP tyrimas ir kurie savanoriškai dalyvavo kaip vienoje iš kurso praktikų. Tiriamieji, sergantys gretutinėmis psichikos ligomis, piktnaudžiaujantys narkotikais ar alkoholiu, vartoję benzodiazepinus daugiau nei 10 dienos prieš tyrimą arba turintys neurologinių ligų istoriją buvo neįtraukiami. Visų tiriamųjų bendra sveikatos būklė buvo įvertinta pagal PHQ-9 (Paciento sveikatos klausimyno-9), o bendras nerimo lygis pagal GAD-7 (Bendrojo nerimo sutrikimo-7) testų rezultatus po kurios seka LDAEP registravimas užsimerkus ir atsimerkus..

2.2 LDAEP REGISTRAVIMAS

EEG duomenys buvo įrašyti pasitelkus kompiuterinę EEG sistemą „Galileo Sirius Mizar“ (EBNeuro kompanija, Italija) garso ir elektros tinklo nepraleidžiančioje patalpoje. Tiriamieji buvo pasodinti į patogią kėdę ir paprašyti:

1. Ramiai sėdint žvelgti į tašką, esantį 2 metrai priešais (tyrimo sąlyga atsimerkus - EO);
2. ramiai sėdėti užsimerkus (tyrimo sąlyga užsimerkus – EC).

Galileo NT programinė įranga generavo stimulų pateikimą. Sužadinti potencialai buvo užfiksuoti iš 3 galvos elektrodų pagal tarptautinę 10/20 sistemą (impedansas mažesnis nei 5 kΩ), naudojant ausinius elektrodus A1 ir A2 kaip referentinius. Tyrimo protokolas buvo toks:

- Per audiometriniams tyrimams skirtas ausines (Telephonics Inc.) pateikiami skirtingo garso stiprio (60, 70, 80, 90, 100 dB) klausos dirgikliai – atsitiktine tvarka po 50 kiekvieno stiprio dirgiklių (viso 250 dirgiklių).
- Dirgiklio trukmė 100 ms (10 ms pakilimas ir 10 nusileidimas, o plato - 80 ms), garso tonas 1000 Hz
- Kiekvieno stiprio dirgiklių po 50 – bendras skaičius: 250

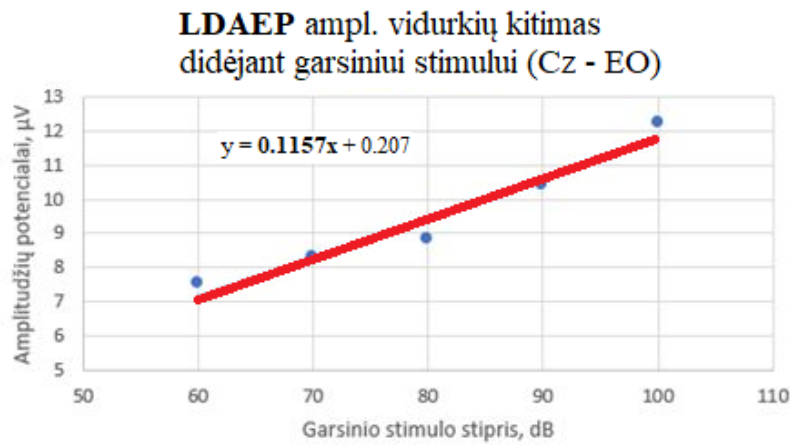
- Tarpstimulinis intervalas (ISI) kintamas – 1800-2200 ms
- Atskirai vidurkinami atsakai į skirtingo stiprio dirgiklius.
- Tyrimo trukmė apie 12 min.
- Signalo keitimo į skaitmeninį dažnis – 512 Hz
- Registruota elektrodais Fz, Cz, Pz pagal 10-20 tarptautinę sistemą.
- Braižoma atsakų amplitudės kitimo kreivė ir matuojamas kreivės pasvirimo kampas. Kuris išreiškiamas $\text{mkV}/10 \text{ dB}$.
- Vertinami LDAEP parametrų skirtumai, atsižvelgiant į registracijos sąlygą.

2.3 EEG DUOMENŲ ANALIZĖ.

EEG buvo filtruojami naudojant 0,1–30 Hz dažnių juostos pralaidumo filtrą. Iš pradžių duomenys buvo tikrinami vizualiai, o sekcijos, kuriose buvo per daug artefaktų, buvo rankiniu būdu atmetos. Vėliau EEG buvo suskirstyta į 700 ms periodus, pradedant 100 ms iki stimulo pradžios. Segmentai, kurių amplitudė viršijo $\pm 100 \mu\text{V}$, buvo atmesti iš tolesnės analizės. ERP vidurkiai buvo apskaičiuoti kiekvienam stimulo intensyvumo lygiui.

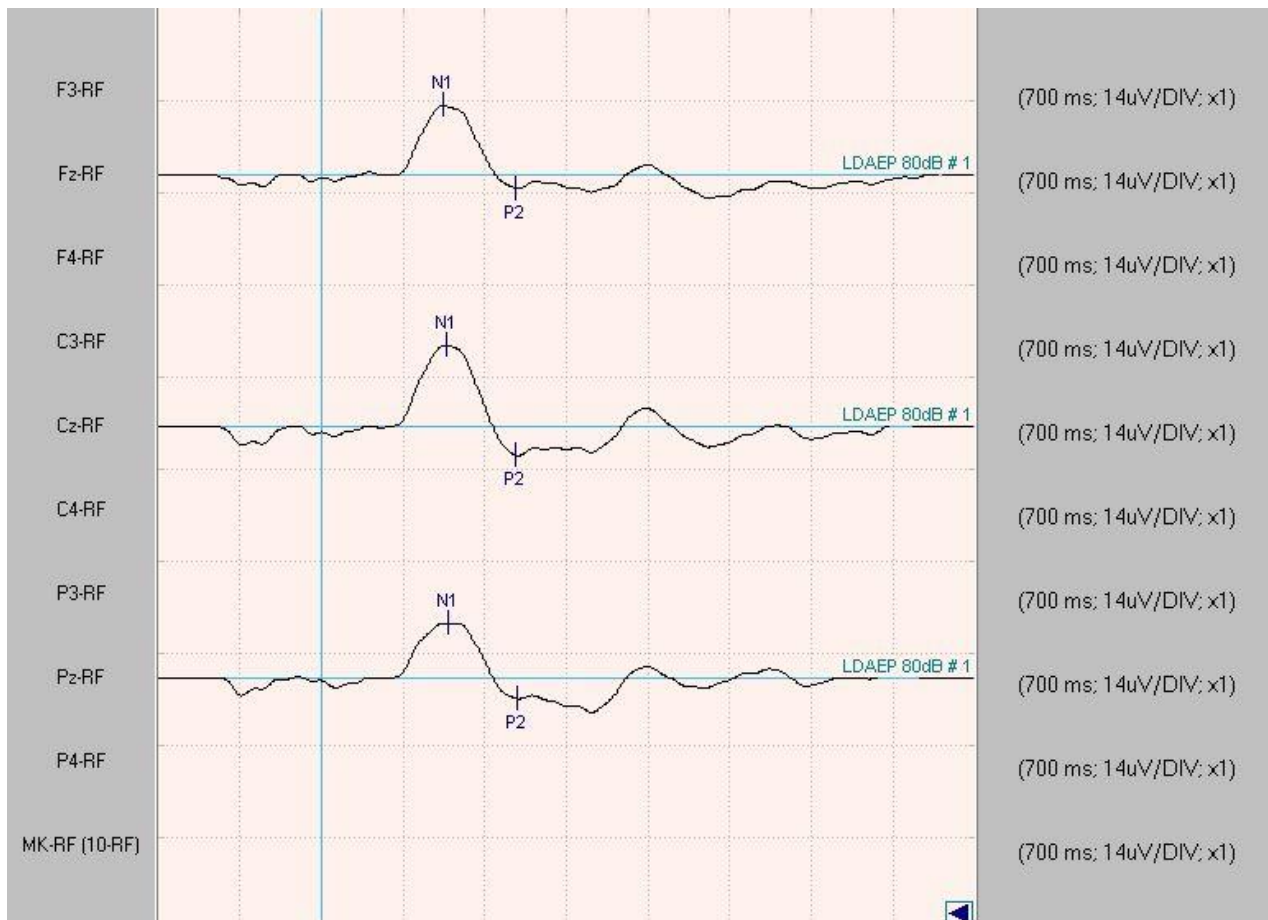
Kadangi dauguma LDAEP tyrimų buvo sutelkti į N1/P2 komponentą, kuris, atrodo, yra labiau nuoseklus ir atkartotinas, taigi yra patikimesnis nei nuolydžiai, kurie yra pagrįsti kitomis komponentėmis. Nuo smailės iki smailės (angl. *peak-to-peak*) N1/P2 amplitudės buvo panaudotos kiekybiškai įvertinti atsakymų į tonų intensyvumus skirtumus.

Šios reikšmės buvo naudojamos kaip pagrindiniai statistinio vertinimo kintamieji. Mes apsiribojome savo analizėje Fz, Cz, Pz elektrodais, dažniausiai naudojamu LDAEP tyrimuose. N1 buvo apibrėžta kaip neigiamiausia amplitudė nuo 60 iki 160 ms, o P2 – kaip teigiama amplitudė nuo 120 iki 250 ms. Nuo smailės iki smailės N1/P2 amplitudė buvo apskaičiuota kaip amplitudės skirtumas tarp N1 ir P2 smailių (žr. pav. 4)..



2.1 Pav. LDAEP amplitudžių kitimas priklausomai nuo garsinio stimulo stiprio kitimo (Cz elektrodas, EO sąlyga).

LDAEP buvo nustatytas pagal N1/P2 amplitudžių, atitinkančių smegenų reakciją į penkis skirtingus intensyvumus, išsidėstymą didėjant garso dirgiklių stipriui (žr. pav. 3). Tuomet buvo apskaičiuojama amplitudės kitimo regresijos tiesė, o jos kitimo kampas ir yra LDAEP įvertis, išreikštas $\mu\text{V}^2/\text{dB}$.



2.2 Pav. Atsakų į 100 dB stiprio garso dirgiklį kreivės ir matuotos smailės N1 bei P2.

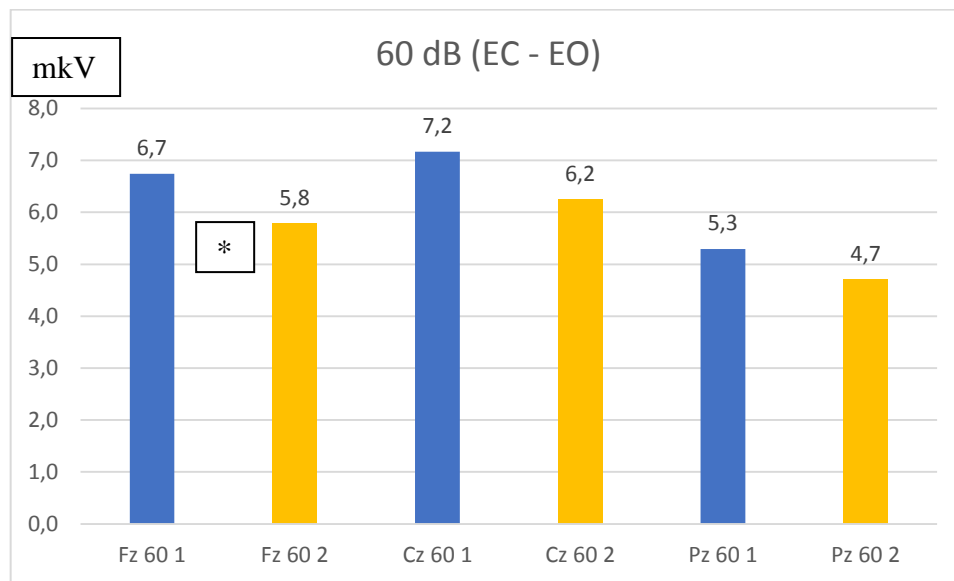
2.4 STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ.

Statistinės analizės buvo atliktos naudojant Statistica 8.0. N1, P2 ir N1/P2 amplitudės buvo analizuojamos atliekant atskiras kovariacijos analizes su stimulo intensyvumu (60, 70, 80, 90 ir 100 dB). Šiame etape buvo paskaičiuojami vidurkiai, vidutinis kvadratinis nukrypimas. Su šiais duomenimis buvo lyginami vidurkiai gautų rezultatų užsimerkus ir atsimerkus. Lyginimui buvo naudojamas statistinis kriterijus: vidurkių skirtumų statistinį reikšmingumą nustatomas pagal neparametrinį „Wilcoxon'o” kriterijų priklausomiems kintamiesiems. Koreliacija tarp duomenų buvo vertinama „Spearman'o” neparametriniu statistiniu kriterijumi.

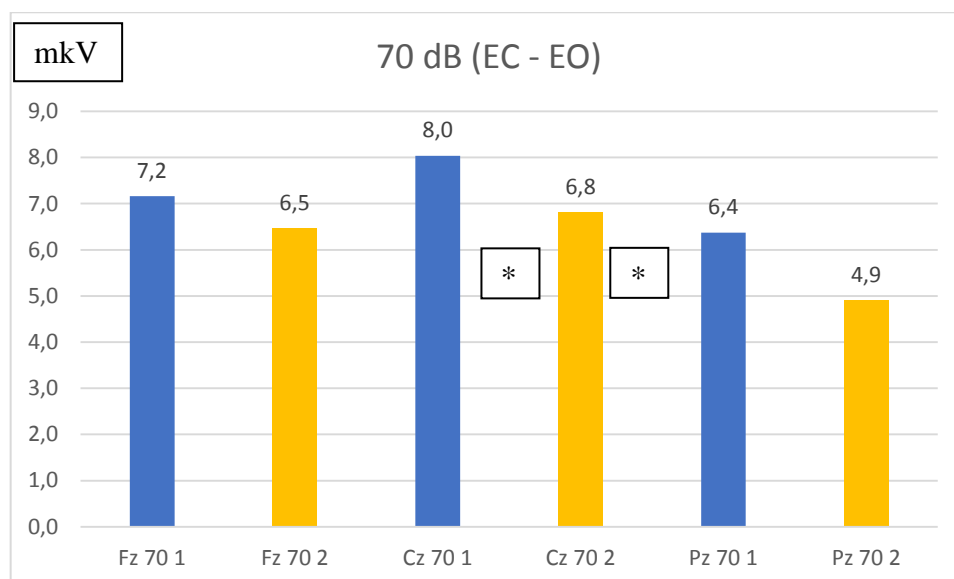
3. REZULTATAI

3.1 ATSAKŲ Į SKIRTINGUS INTENSYVUMO GARSO DIRGIKLIS PALYGINIMAS ESANT SKIRTINGAM BUDRUMO LYGIUI

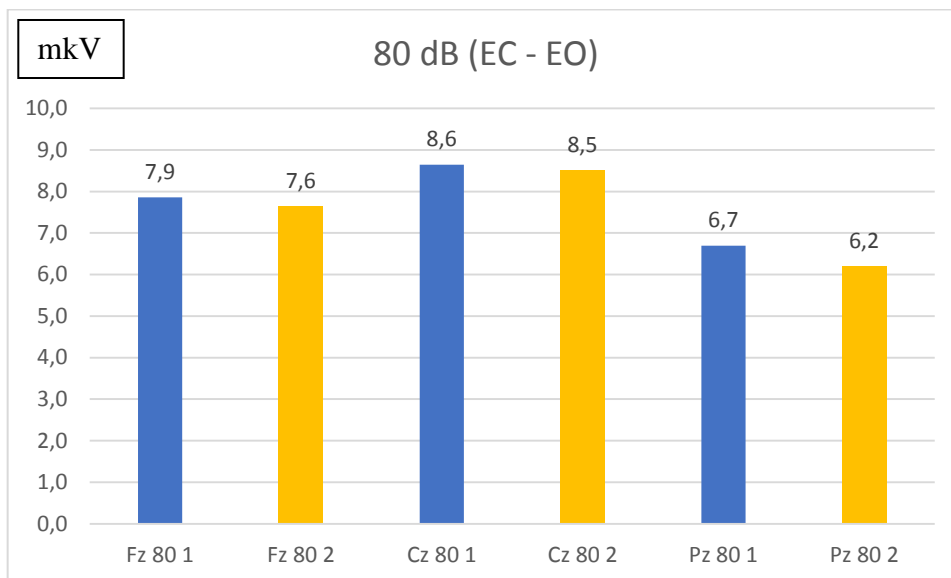
EC ir EO galime skirstyti į du budrumo lygius. Žemesnis – EC (1), aukštesnis – EO (2). Esant užsimerkus (arba žemesniam budrumo lygiui) atsakų į garso dirgiklius amplitudė gauta didesnė negu atsimerkus (esant aukštesniam budrumo lygiui). Kaip šie budrumo lygiai atsispindi amplitudžių vidurkiuose galima paskirstyti taip, pagal garsumo lygį:



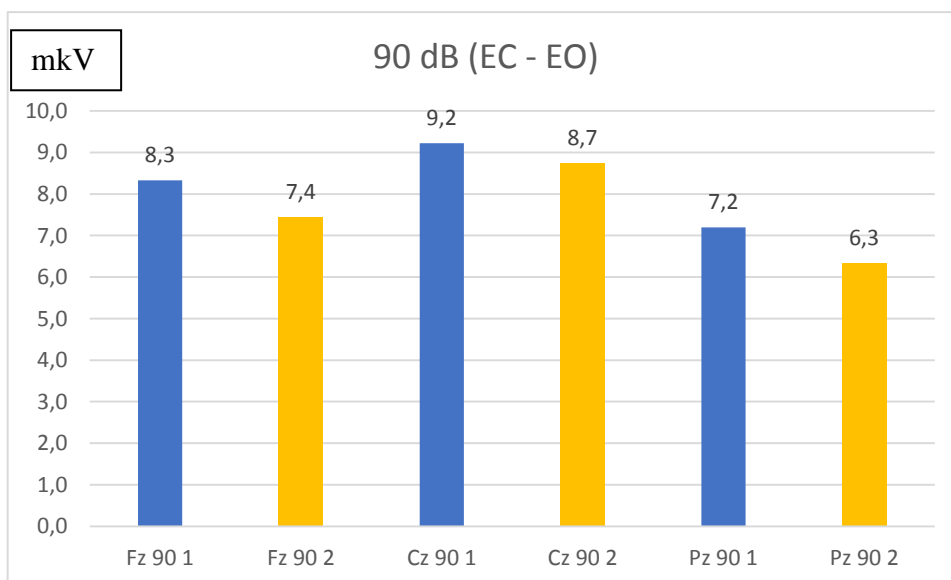
3.1 Pav. Atsakų į 60 dB intensyvumo garso dirgiklį amplitudžių vidurkių palyginimas EC (1-mėlynai) prieš EO (2-geltonai) mikrovoltais. Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp vidurkių pažymėti žvaigždute (*)



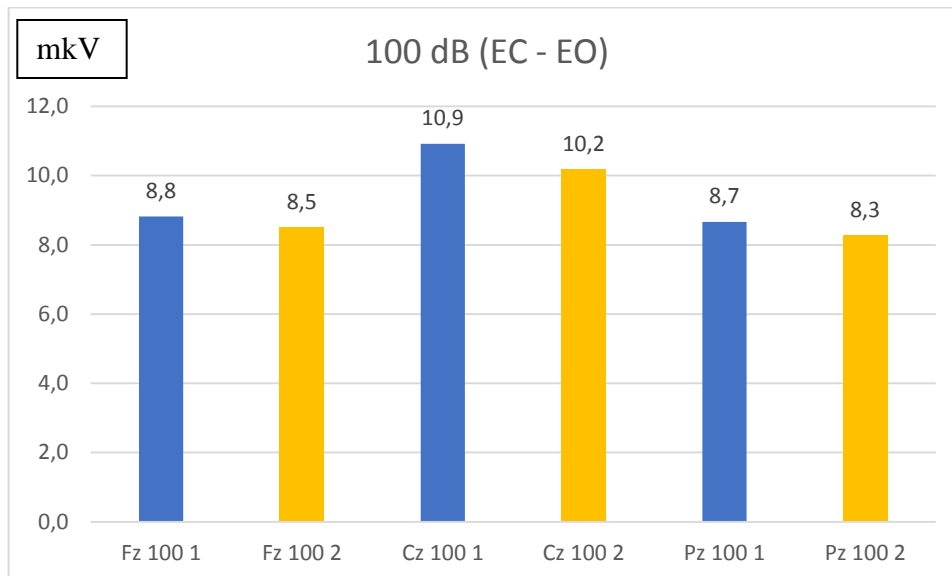
3.2 Pav. Atsakų į 70 dB intensyvumo garso dirgiklį amplitudžių vidurkių palyginimas EC (1-mėlynai) prieš EO (2-geltonai) mikrovoltais. Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp vidurkių pažymėti žvaigždute (*)



3.3 Pav. Atsakų į 80 dB intensyvumo garso dirgiklį amplitudžių vidurkių palyginimas EC (1-mėlynai) prieš EO (2-geltonai) mikrovoltais.



3.4 Pav. Atsakų į 90 dB intensyvumo garso dirgiklį amplitudžių vidurkių palyginimas EC (1-mėlynai) prieš EO (2-geltonai) mikrovoltais.



3.5 Pav. Atsakų į 100 dB intensyvumo garso dirgiklį amplitudžių vidurkių palyginimas EC (1-mėlynai) prieš EO (2-geltonai) mikrovoltais.

Palyginus atsakų į 60 dB, 70 dB, 80 dB, 90 dB, 100 dB stiprio dirgiklius gauti rezultatai pav 5.1-5.5 . Iš grafikų matyti, kad atsakų amplitudės užsimerkus yra aukštesnės, nei atsimerkus visose trijose srityse. Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp vidurkių pažymėti žvaigždute (*).

Šie rezultatai rodo kad didesnė amplitudė patikima yra kai žmogus užsimerkęs esant žemo intensyvumo dirgikliui. Tai reiškia, kad esant reakcijai į aukštus dirgiklius nors ir yra skirtumas amplitudėje, jį negalime laikyti patikimu, taigi tai yra labai panašios reakcijos, bei jų išsibarstymas gali būt didesnis negu reakcijos į žemus dirgiklius. Žemo intensyvumo dirgikliai užsimerkus yra aukštesnė amplitudė ir patikimai skiriasi nuo esančių atsimerkus. Galima daryti išvadą kad užsimerkus yra labiau patikimi rezultatai.

3.2 LDAEP ĮVERČIŲ PALYGINIMAS ESANT SKIRTINGAM BUDRUMO LYGIUI.

1 Lent. EC ir EO regresijos kreivės Fz, Cz, Pz elektrodoose ir testų rezultatai.

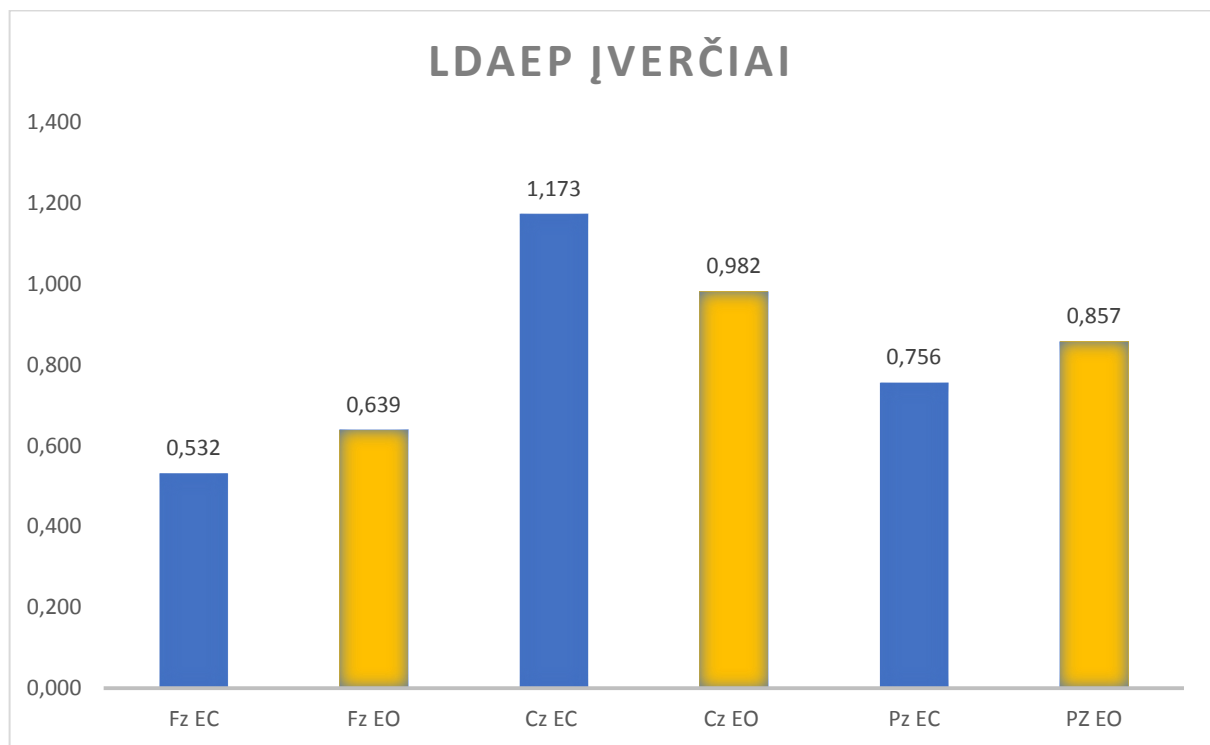
Tiriamąjo nr.	EC			EO			GAD-7	PHQ-9
	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz		
1	0,83	1,931	1,03	0,356	0,678	1,11	15	11
2	0,793	1,83	1,872	0,426	0,872	1,069	4	2
3	0,816	1,012	1,23	0,531	0,911	1,36	3	2
4	0,696	6,8	0,296	1,271	1,048	0,718	5	4
5	0,78	0,23	-0,013	0,188	0,15	0,167	0	1
6	1,477	1,799	1,543	0,237	0,471	0,55	4	9
7	1,268	1,602	1,327	0,606	0,915	0,411	6	6
8	0,077	0,33	0,557	0,701	1,816	1,968	6	8
9	0,422	0,513	0,234	1,47	1,294	0,512	4	3
10	0,437	1,771	1,566	-0,116	1,399	1,232	5	5
11	0,128	1,44	1,499	0,31	1,304	1,274	5	7
12	0,665	1,08	0,89	1,071	1,505	1,402	21	15
13	0,099	0,602	0,161	1,13	0,965	-0,134	3	4
14	0,899	1,229	0,695	0,624	0,907	0,86	11	6
15	-0,15	0,039	0,124	-0,076	0,05	0,373	1	1
16	0,409	0,328	0,313	0,612	0,434	0,242	1	1
17	-0,59	-0,906	-0,646	1,088	1,88	1,357	1	1
18	1,532	1,424	1,269	1,41	2,15	1,739	3	3
19	0,031	-0,002	0,112	1,023	0,738	0,344	5	9
20	0,011	0,416	1,057	-0,09	0,144	0,588	4	3
vid.	0,532	1,173	0,756	0,639	0,982	0,857	5,35	5,05
St. Dev.	0,550	1,529	0,670	0,497	0,586	0,565	5,03	3,83

Kuo didesnis tiesinės regresijos kampas – tuo serotonerginė sistema veikia blogiau. Reikia prisiminti, kad serotonerginė sistema apima serotonino koncentracijas, receptorių aktyvumą, prieinamumą.

Skirtumai tarp EC ir EO nepastebimi todėl reikia gauti koreliacijos rodiklius

2 Lent. EC (1) ir EO (2) LDAEP įverčių ir testų informacija

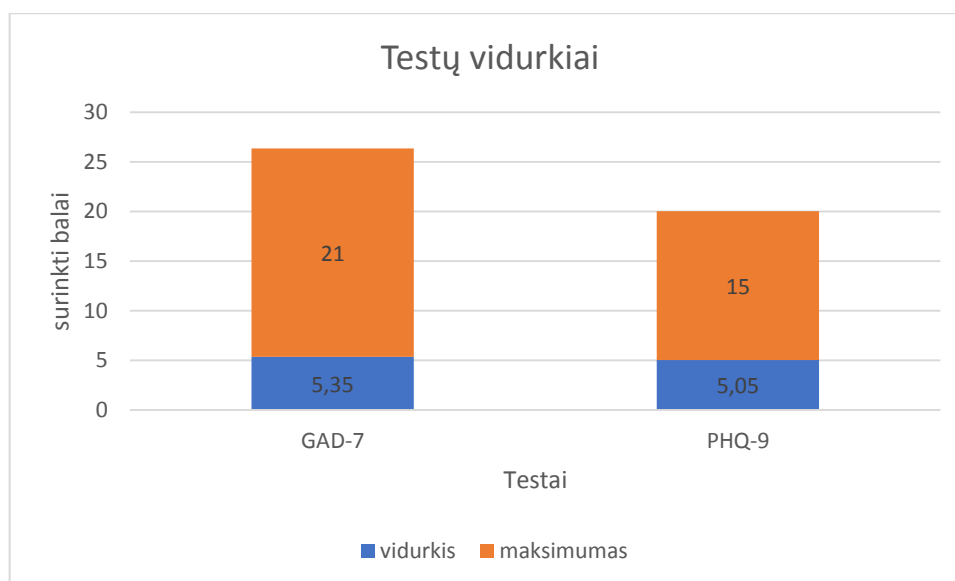
	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Fz 1	20	0,532	-0,590	1,532	0,550
Cz 1	20	1,173	-0,906	6,800	1,529
Pz 1	20	0,756	-0,646	1,872	0,670
Fz 2	20	0,639	-0,116	1,470	0,497
Cz 2	20	0,982	0,050	2,150	0,586
Pz 2	20	0,857	-0,134	1,968	0,565
GAD-7	20	5,350	0,000	21,000	5,029
PHQ-9	20	5,050	1,000	15,000	3,832



3.6 Pav. Fz, Cz, Pz elektrodų LDAEP įverčių vidurkių palyginimas tarp sąlygų EC (1 sąlyga -pažymėta mėlynai) ir EO (2 sąlyga – pažymėta geltonai).

Pastebimas atvejis, kad atsimerkus (EO) vidurkiaai truputį didesni Fz ir Pz elektroduose, bet Cz vyrauja užsimerkus. Įvertinus vidurkių skirtumo statistinį reikšmingumą gauta, kad patikimas skirtumas buvo tarp Fz 1 (EC) ir Cz 2 (EO).

3.3 LDAEP ĮVERČIŲ IR PILDYTŲ TESTŲ REZULTATŲ RYŠYS



3.7 Pav. Gauti GAD-7 ir PHQ-9 vidurkiai (mėlyna spalva) palyginus su visais likusiais galimais taškais (raudona spalva)

Pateiktame paveiksliuke matyti, kad testų vidurkis yra pakankamai mažas, iš literatūros žinoma, jog papildomos intervencijos nereikia ir gydymas nerekomenduojamas. Tačiau į šią statistiką įeina žmonės kurių rezultatai siekė nuo 0 arba 1 taško iki 21 iš 26 (GAD-7) ir 15 iš 20 (PHQ-9). Žmonėms su aukštais rezultatais yra labia skatinama terapija sveikatos įstaigoje.

4 Lent. EC (1) ir EO (2) LDAEP įverčių ir testų rezultatų statistinės koreliacijos.

	Fz 1	Cz 1	Pz 1	Fz 2	Cz 2	Pz 2	GAD-7	PHQ-9
Fz 1	1,000000	0,693233	0,556391	0,025564	0,031579	0,156391	0,257712	0,247545
Cz 1	0,693233	1,000000	0,739850	-0,087218	0,141353	0,263158	0,514664	0,433015
Pz 1	0,556391	0,739850	1,000000	-0,381955	0,111278	0,410526	0,369464	0,319462
Fz 2	0,025564	-0,087218	-0,381955	1,000000	0,589474	0,127820	0,070700	0,062833
Cz 2	0,031579	0,141353	0,111278	0,589474	1,000000	0,679699	0,274437	0,228620
Pz 2	0,156391	0,263158	0,410526	0,127820	0,679699	1,000000	0,376306	0,264200
GAD-7	0,257712	0,514664	0,369464	0,070700	0,274437	0,376306	1,000000	0,869124
PHQ-9	0,247545	0,433015	0,319462	0,062833	0,228620	0,264200	0,869124	1,000000

Vertinga informacija yra tame, kad gauta teigiama koreliacija tarp Cz elektrodo ir nerimo skale (GAD-7). Gauname logišką rezultatą – užsimerkus (EC) Cz elektrode, kur geriausiai išryškėja LDAEP gavome koreliacinį ryšį su GAD-7 nerimo rezultatais. Ryšys yra teigiamas, tai reiškia, kad kuo didesnis LDAEP regresijos kampas (kuo prasčiau veikia serotonerginė sistema), tuo didesnis nerimo lygis. Tai yra papildomas rodiklis parodantis serotonerginės sistemos silpnumą, kurį galima susieti su padidėjusiu nerimo lygiu

4. REZULTATŲ APTARIMAS

4.1 BUDRUMO LYGIO PASIKEITIMAI

Daugelyje mokslinių straipsnių galima sutikti situaciją kad norint pamatuoti LDAEP yra kartu registruojamos akys ir jų judesiai (EOG), tam kad galima būtų juos atimti iš pagrindinio užrašo ir gauti patikimus rezultatus be akių artefaktų. Esant užmerktoms akims šios problemos nėra, akių judesiai ir mirksėjimas neįtakoja LDAEP užrašymo. Pagal tiesiogiai įrašomą užrašą galima netgi pastebėti, ar žmogus yra užsimerkęs ar atsimerkęs – atsimerkus akivaizdžiai matosi akių judesiai ir mirksėjimas.

Iš mūsų rezultatų matyti, jog užsimerkus yra mažesnis kognityvinis apkrovimas nes mažiau pašalinių dirgiklių, todėl galbūt gaunamas didesnis susikaupimas, didesnė koncentracija, todėl gauta amplitudė yra didesnė.

Kita vertus, vidurkinimo procesui gali trukdyti alfa aktyvumas, kurį gali būti sudėtinga pašalinti iš įrašo. Žmogus jeigu išgirsta garsą, alfa aktyvumas, kaip taisyklė, krenta, desinchronizuojasi encefalograma nes į tą garsą yra atkreipiamas dėmesys. Alfa aktyvumas pradingsta jeigu žmogaus paprasome atsimerkti, užsimerkus – vėl atsiranda (Gale et al., 1971). Tas efektas kai duodamas stipresnis dirgiklis – tai ir labiau prigesina alfa aktyvumą.

4.2 AMPLITUDĖS SKIRTUMAI ATSIMERKUS IR UŽSIMERKUS

Yra logiška kad esant užsimerkus (arba žemesniam budrumo lygiui) atsakų į garso dirgiklius amplitudė yra didesnė negu atsimerkus (esant aukštesniam budrumo lygiui), nes atsimerkus padidėja informacijos srautas į smegenis per regos sistemą, todėl neuroninių resursų daugiau skiriama apdoroti regimąją informaciją. Užsimerkus smegenys labiau koncentruojasi, dėmesio daugiau sutelkia į dirgiklius. Dirgikliai yra pateikiami atsitiktine tvarka ir intervalas tarp dirgiklių keičiasi pseudoatsitiktine tvarka, bet visgi amplitudė esant užsimerkus, kai žmogus labiau apriboja informacijos srautą, yra ryškiai didesnė dėl tos priežasties. Įvertinus statistinį reikšmingumą gauta, kad esant 60-70 Db (žemesnio intensyvumo dirgikliai) skirtumas tarp EC ir EO yra statistiškai patikimas. Tai rodo ryškiai geresnį įvertinimą žemo intensyvumo dirgiklių, kai yra užmerktų akių (EC) pozicija. Tai paskatina rekomendaciją LDAEP registruoti užsimerkus, kadangi panašių lyginimų iki šiol nebuvo, su šiuo darbu galime sakyti, kad registruoti geriausia yra tinkamai sumažinus sensorinį srautą. Kodėl skiriasi dirgikliai tarp 60 ir 70 Hz Fz, Cz, Pz elektrodoose, galime sakyti, kad tai priklauso nuo LDAEP generatorių išsidėstymo kaktinėse

srityse, čia dirgiklių įtaka gali būti mažesnė. Užsimerkus gali būti įtraukiamos labiau kaktinės sritys, negu atsimerkus. Taigi statistinis reikšmingumas gaunamas silpniausiam dirgikliui Fz 60 Db svarbus, nes parodo, kad užsimerkus geriau reaguojama į silpnesnius dirgiklius.

4.3 LDAEP TIESINĖS REGRESIJOS KAMPAI

Pagal LDAEP tiesinės regresijos suvidurkintus rezultatus galima sakyti, kad tinkamas registravimo būdas yra ir atsimerkus ir užsimerkus, nes kai yra tiriami sveiki žmonės – atsiranda tame paprastumas. Kai yra sergantis tiriamasis, dažnas atvejis yra kai jie nenori užsimerkti. Taigi mes atskleidėme, kad patikimo reikšmingumo skirtumų nerasta pamatavus LDAEP atsimerkus ar užsimerkus. Tai yra pliusas norint nustatyti serotonerginės sistemos veiksmingumą sergantiems žmonėms, taigi eksperimentuotojas gali būti ramus, kadangi nėra labai svarbu ar tiriamasis atsimerkęs ar užsimerkęs. Bet reikia atsižvelgti, kad randamos koreliacijos Cz elektrode užsimerkus, ir yra gautas ryšys su nerimo testo rezultatais (kuris turi ryšį ir su depresijos testo rezultatais). Taigi, žinome, kad pirmenybę reiktų teikti užmerktų akių būsenai ir analizuoti pagrinde Cz elektroda (kuris dažnai yra įtraukiamas kaip svarbiausias tokiuose tyrimuose daug šaltinių). Su šiuo darbu galime pritarti kitiems moksliniams darbams, kurie labiausiai atsižvelgia į Cz elektroda. (Hegerl ir kt., 1994; Ostermann ir kt., 2012; Pogarell ir kt., 2004). Taigi, mūsų rezultatai buvo gauti geriausi ir stabiliausi, su aukščiausia amplitude užsimerkus Cz elektrode, norint palyginti tiesioginę koreliaciją su nerimo skale.

4.4 REZULTATŲ PRIELAIIDOS

Gautus rezultatus reiktų atsargiai vertinti, nes mūsų tiriamųjų grupė yra mišri. Atliekant daugiau papildomų tyrimų reiktų pagausinti grupę, atsižvelgti į lyties klausimą, taip pat ir amžiaus grupės įtaką. Tokios papildomos sąlygos suteiks mums įžvalgos kaip LDAEP rezultatai keičiasi, koreliuoja didesneje publikoje, kas padės patikimiau atlikti tyrimus susijusius su LDAEP, serotonergine sistema, bei depresija ir nerimu, ir tai leis greičiau ir lengviau aptikti, tirti, gydyti šias didelę populiacijos dalį neraminančius psichikos sutrikimus.

IŠVADOS

1. Atsakų į skirtingus intensyvumo garso dirgiklius amplitudės užsimerkus buvo didesnės negu atsimerkus – esant žemesnio intensyvumo dirgikliams (60-70dB) skirtumas tarp sąlygų buvo statistiškai patikimas.
2. LDAEP įvertis didesnis tik centrinėje srityje užsimerkus (EC) negu atsimerkus (EO), tačiau šie skirtumai nėra statistiškai reikšmingi, taigi skirtumas nerastas.
3. Užsimerkus, centrinėje galvos srityje, kur geriausiai išryškėja LDAEP, buvo gauta reikšminga koreliacija su GAD-7 nerimo lygio vertinimo rezultatais.
4. Gauti rezultatai leidžia teigti, kad LDAEP tyrimas, esant žemesniam budrumo lygiui turi daugiau privalumų, lyginant su tytimu atsimerkus.

VILNIAUS UNIVERSITETAS
GYVYBĖS MOKSLŲ CENTRAS
BIOMOKSLŲ INSTITUTAS

Mantas MILIŪNAS

Magistro baigiamasis darbas

Tiriamąo budrumo lygio įtaka nuo garso stiprio priklausomam klausos sukeltajam potencialui LDAEP

SANTRAUKA

Šiame darbe buvo vertinama tiriamąo budrumo lygio įtaka nuo garso stiprio priklausomam klausos sukeltajam potencialui LDAEP. Nuo garso stiprio priklausomas potencialas (LDAEP) yra plačiai naudojamas EEG pagrįstas centrinės serotonerginės veiklos biomarkeris. LDAEP buvo laikoma patikimu neinvaziniu centrinės serotonino funkcijos rodikliu. Serotoninas reguliuoja daugybę biologinių procesų, įskaitant širdies ir kraujagyslių funkciją, žarnyno judrumą ir šlapimo pūslės kontrolę. Serotonino apykaitos sutrikimai yra itin susiję su depresijos atsiradimu. Tai yra vienas iš dažniausiai pasitaikančių psichikos sutrikimų ambulatorinėse klinikose ir asmenims, matomiems įvairiose medicinos ir chirurgijos srityse.

Manoma, kad dėl mažos serotonerginės neurotransmisijos yra ryškus N1 / P2 komponento amplitudės padidėjimas, didėjant stimulo intensyvumui ir atvirkščiai. Šiame darbe yra siekta nustatyti, koks budrumo lygis turėtų būti pageidaujamas nustatinėjant LDAEP (užsimerkus ar atsimerkus), kadangi literatūros šaltiniuose tai yra taip dažnai nepaminima, praleidžiama, ignoruojama.

Buvo atliktas eksperimentas su universiteto studentais, kurie prieš LDAEP tyrimą atliko bendrojo nervingumo ir depresijos testus. Eksperimentas kiekvienam buvo kartotas žmogui esant užsimerkus ir atsimerkus. LDAEP tyrimui buvo naudojami penkių skirtingų intensyvumo garsiniai dirgikliai (60, 70, 80, 90, 100 dB), išgauti duomenys buvo atrinkti tik elektrodo Fz, Cz,

Pz. Buvo atlikti amplitudžių vidurkių palyginimai tarp dviejų skirtingų budrumo būsenų kylant garso intensyvumui. Atsakų amplitudes užsimerkus yra aukštesnės, nei atsimerkus visose trijose srityse.. Palyginti LDAEP įverčių vidurkiai esant skirtingam budrumo lygiui. Atlikta statistinė analizė reikšmingumui įvertinti. Gauta teigiama koreliacija tarp Cz elektrodo ir nerimo skale (GAD-7). Taigi užsimerkus (EC) Cz elektrode, kur geriausiai išryškėja LDAEP gavome koreliacinį ryšį su GAD-7 nerimo rezultatais.

Taigi sužinota, kad amplitudes užsimerkus (EC) yra didesnės negu atsimerkus (EO) atsakuose į skirtingus intensyvumo garso dirgiklius. Statistiškai nepatikimi rezultatai gauti LDAEP įverčiuose. Užtat užsimerkus (EC) Cz elektrode gavome koreliacinį ryšį su GAD-7 nerimo rezultatais. Iš to galime drąsiai teigti, kad pirmenybė turėtų būti atlikti tyrimus žmogui užsimerkus.

Raktiniai žodžiai: Nuo garso stiprio priklausomas potencialas (LDAEP); budrumo lygis; elektroencefalografija (EEG); Serotonerginė sistema, depresija.

Mantas MILIŪNAS

Master thesis

Influence of level of arousal on the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP)

SUMMARY

In this work, the influence of the alertness level on the loudness dependence of auditory evoked potentials LDAEP was evaluated. Loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) is a widely used EEG-based biomarker of central serotonergic activity. LDAEP is considered a reliable non-invasive indicator of central serotonin function. Serotonin regulates a number of biological processes, including cardiovascular function, intestinal motility, and bladder control. Disorders of serotonin metabolism are strongly associated with the onset of depression. It is one of the most common mental disorders in outpatient clinics and for individuals seen in various fields of medicine and surgery.

Due to the low serotonergic neurotransmission, there is a marked increase in the amplitude of the N1 / P2 component with increasing stimulus intensity and vice versa. The aim of this work is to determine what level of vigilance should be desired when establishing LDAEP (eyes closed or open), as it is so often overlooked, omitted, ignored in the literature.

An experiment was conducted with university students who performed tests for general anxiety and depression prior to the LDAEP study. The experiment was repeated for everyone with their eyes closed and open. Five different intensities of loudness stimuli (60, 70, 80, 90, 100 dB) were used for the LDAEP study, and the data obtained were selected only for electrodes Fz, Cz, Pz. Comparisons of amplitude means between two different alert states with increasing sound

intensity were performed. The amplitudes of the responses with eyes closed are higher than with eyes open in all three areas. LDAEP estimates were compared at different vigilance levels. Statistical analysis was performed to assess significance. A positive correlation was obtained between the Cz electrode and the anxiety scale (GAD-7).

Thus, it is known that the amplitudes with eyes closed (EC) are higher than with eyes open (EO) in the responses to different intensity sound stimuli. Statistically unreliable results were obtained in LDAEP estimates. However, when eyes are closed (EC) Cz electrode, where LDAEP is most active, we obtained a correlation with GAD-7 anxiety results. From this we can safely say that the priority should be to conduct research with one's eyes closed.

Keywords: loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP); vigilance level; electroencephalography (EEG); serotonergic system, depression.

LITERATŪRA

Adrian ED, Matthews BHC. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain* 1934;57:355–85.

Adrian, E. D., & Matthews, B. H. C. (1934). The Berger rhythm: Potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, 57, 355–385.

Alhaj H, Wisniewski G, McAllister-Williams RH. The use of the EEG in measuring therapeutic drug action: focus on depression and antidepressants. *Journal of Psychopharmacology*. 2011; 25:1175– 1191. [PubMed: 21106608]

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): The Association; 1994.

Arns M, Etkin A, Hegerl U, Williams LM, DeBattista C, Palmer DM, Fitzgerald PB, Harris A, deBeuss R, Gordon E. Frontal and rostral anterior cingulate (rACC) theta EEG in depression: Implications for treatment outcome? *European Neuropsychopharmacology*. 2015; 25:1190–1200. [PubMed: 25936227]

Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, et al. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:273-9.

Basar E, Schürmann M. Cross-modality experiments in humans. In: Basar E, editor. *Brain function and oscillations: II. Integrative brain function, neurophysiology and cognitive processes*. Germany: Springer; 1999.

Başar, E., & Schürmann, M. (1999). Cross-modality experiments in humans. In E. Başar (Ed.). *Brain Function and Oscillations: II. Integrative brain function, neurophysiology and cognitive processes* (pp. 143–153). Germany: Springer.

Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch F Psychiat* 1933;98:231–54.

Berger, H. (1933). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archly für Psychiatrie*, 98, 231–254.

Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine*, 60, 355–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>

Blair-West G.W., Mellsop G.W. and Eyeson-Annan M.L., Down-rating lifetime suicide risk in major depression, *Acta Psychiatr Scand*, 95, 259-263 (2010)

Boadle-Biber MC. 1993. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 60(1): 1–15.

Bollimunta A, Chen Y, Schroeder CE, Ding M. Neuronal mechanisms of cortical alpha oscillations in awake-behaving macaques. *Journal Neuroscience*. 2008; 28(40):9976–9988. [PubMed: 18829955]

Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Tenke CE. Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings. *Biological Psychiatry*. 2008; 63:1171–1177. [PubMed: 18061147]

- Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE, McGath PJ, Leite O, Bhattacharya N, Quitkin FM. Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biological Psychiatry*. 2001; 48:416–425.
- Bruder GE, Tenke CE, Warner V, Nomura Y, Grillon C, Hille J, Leite P, Weissman MM. Electroencephalographic measures of regional hemispheric activity in offspring at risk for depressive disorders. *Biological Psychiatry*. 2005; 57:328–335. [PubMed: 15705347]
- Bruder, GE.; Tenke, CE.; Kayser, J. Electrophysiological predictors of clinical response to antidepressants. In: Mann, JJ.; McGrath, PJ.; Roose, SP., editors. *The Clinical Handbook for the Management of Mood Disorders*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2013. p. 380-393.
- Buchert R, Thomasius R, Wilke F, ir kiti. 2004. A voxel-based PET investigation of the long-term effects of ‘Ecstasy’ consumption on brain serotonin transporters. *Am J Psychiatry* 161(7): 1181–1189.
- Buchsbaum M, Silverman J. 1968. Stimulus intensity control and the cortical evoked response. *Psychosom Med* 30(1): 12–22.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, ir kiti. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
- Cervilla JA, Molina E, Rivera M, ir kiti. The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. *Mol Psychiatry* 2007; 12:748-55.
- Chapman RM, Armington JC, Bragdon HR. A quantitative survey of kappa and alpha EEG activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1962;14:858–68.
- Cicchetti D, Rogosch FA, Sturge-Apple ML. Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: depressive symptomatology among adolescents from low socioeconomic status backgrounds. *Dev Psychopathol* 2007;19:1161-80.
- Cools R, Calder AJ, Lawrence AD, ir kiti. Individual differences in threat sensitivity predict serotonergic modulation of amygdala response to fearful faces. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;180:670-9.
- Cooper JR, Bloomer FE, Roth RH. 1996. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th edn. Oxford University Press: New York.
- Debener S, Strobel A, Kurschner K, ir kiti. 2002. Is auditory evoked potential augmenting/reducing affected by acute tryptophan depletion? *Biol Psychol* 59(2): 121–133.
- Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, ir kiti. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord* 2006;92:185-93.
- Dierks T, Barta S, Demisch L, ir kiti. 1999. Intensity dependence of auditory evoked potentials (AEPs) as biological marker for cerebral serotonin levels: effects of tryptophan depletion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 146(1): 101–107.

- Feige B, Scheffler K, Esposito F, Di Salle F, Hennig J, Seifritz E. Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation. *Journal of Neurophysiology*. 2005; 93:2864– 2872. [PubMed: 15601739]
- Fisch BJ. *Fisch and Spehlmann's EEG primer : basic principles of digital and analog EEG*. Amsterdam: Elsevier; 1999.
- Fisch, B. J. (1999). *Fisch and Spehlmann's EEG primer: Basic principles of digital and analog EEG*. Amsterdam: Elsevier.
- Gale A, Coles M, Boyd E. Variation in visual input and the occipital EEG: II. *Psychon Sci* 1971;23:99–100.
- Gale, A., Coles, M., & Boyd, E. (1971). Variation in visual input and the occipital EEG: II. *Psychon Science*, 23, 99–100. <http://dx.doi.org/10.3758/BF03336026>.
- Gallinat J, Bottlender R, Juckel G, Munke Puchner A, Stotz G, Kuss HJ, ir kiti. The loudness dependency of the auditory evoked N1/P2-component as a predictor of the acute SSRI response in depression. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2000; 148:404–411. [PubMed: 10928314]
- Gallinat J, Hegerl U. 1994. Dipole source analysis. Linking scalp potentials to their generating neuronal structures. *Pharmacopsychiatry* 27(2): 52–53.
- Gerber P.D., Barrett J., Barrett J., Manheimer E., Whiting R. and Smith R., Recognition of depression by internists in primary care, a comparison of internist and gold standard psychiatric assessments, *J Gen Intern Med.*, 4, 7-13 (2003)
- Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D. High resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex* 1997;7:374–85.
- Glass A, Kwiatkowski AE. Power spectral density changes in the EEG during mental arithmetic and eye-opening. *Psychol Forsch* 1970;33:85–90.
- Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. 2003. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxy- methamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *Pharmacol Rev* 55(3): 463–508.
- Greenberg P.E., Stiglin L.E., Finkelstein S.N. and Berndt E.R., The economic burden of depression in 1990, *J Clin Psychiatry*, 54, 405-418 (2009)
- Griskova-Bulanova I, Dapsys K, Maciulis V, Arnfred SM. Closed eyes condition increases auditory brain responses in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2013 Feb 28;211(2):183-5. doi: 10.1016/j.psychres.2012.04.004. Epub 2012 Nov 11. PMID: 23149022.
- Griskova-Bulanova I, Jevgenij Paskevic, Kastytis Dapsys, Valentinas Maciulis, Osvaldas Ruksenas, Sidse M. Arnfred, The level of arousal modulates P50 peak amplitude, *Neuroscience Letters*, Volume 499, Issue 3, 2011, Pages 204-207, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.062>.

Hardle W, Gasser T, Bacher P. EEG responsiveness to eye opening and closing in mildly retarded children compared to a control group. *Biol Psychol* 1984;18:185–99.

Hegerl U, Gallinat J, & Juckel G. Event-related potentials: do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *Journal of Affective Disorders*. 2001; 62:93–100. [PubMed: 11172876]

Hegerl U, Gallinat J, Mrowinski D. Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. *Int J Psychophysiol* 1994;17:1–13.

Hegerl U, Juckel G. 1993. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 33(3): 173–187.

Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biological Psychiatry*. 1993; 33:173–187. [PubMed: 8383545]

Heller W, Etienne MA, Miller GA. Patterns of perceptual asymmetry in depression and anxiety: implications for neuropsychological models of emotion and psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*. 1995; 104:327–333. [PubMed: 7790634]

Heller W, Nitschke JB, Etienne MA, Miller GA. Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*. 1997; 106:376–385. [PubMed: 9241939]

Hensch T, Wargelius HL, Herold U, Lesch KP, Oreland L, Brocke B. 2006. Further evidence for an association of 5-HTTLPR with intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Neuropsychopharmacology* 31(9): 2047–2054.

Herold N, Uebelhack K, Franke L, ir kiti. 2006. Imaging of serotonin transporters and its blockade by citalopram in patients with major depression using a novel SPECT ligand [123I]-ADAM. *J Neural Transm* 113(5): 659–670.

Hirschfeld RMA. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 6):4-6

Howland R., General health, health care utilization, and medical comorbidity in dysthymia, *Int J Psychiatry Med* 23, 211-238 (2005)

Iramina K, Ueno S, Matsuoka S. MEG and EEG topography of frontal midline theta rhythm and source localization. *Brain Topography*. 1996; 8:329–331. [PubMed: 8728427]

Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiology Review*. 1992; 72:165–229.

Jans LAW, Riedel WJ, Markus CR, ir kiti. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 2006;12:522-43.

Jasper HH. Cortical excitatory state and variability in human brain rhythms. *Science* 1936;83:259–60.

Jones BJ, Blackburn TP. 2002. The medical benefit of 5-HT research. *Pharmacol Biochem Behav* 71(4): 555–568.

Juckel G, Hegerl U, Molnar M, Csepe V, Karmos G. 1999. Auditory evoked potentials reflect serotonergic neuronal activity—a study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT_{1A} auto- receptors acting in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 21: 710–716.

Juckel G, Hegerl U, Molnar M, Csepe V, Karmos G. Auditory evoked potentials reflect serotonergic neuronal activity - a study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT_{1A} autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21:710–716. [PubMed: 10633476]

Juckel G, Molnar M, Hegerl U, Csepe V, Karmos G. 1997. Auditory evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity—first evidence in behaving cats. *Biol Psychiatry* 41: 1181–1195.

Judd L.L., The clinical course of unipolar major depressive disorders *Arch Gen Psychiatry*, 54, 989-991 (2008)

Kahkonen S, Jaaskelainen IP, Pennanen S, Liesivuori J, Ahveninen J. 2002. Acute tryptophan depletion decreases intensity dependence of auditory evoked magnetic N1/P2 dipole source activity. *Psychopharmacology* 164(2): 221–227.

Katon W. The epidemiology of depression in medical care, *Int J Psychiatry Med*, 17, 93-112 (2006)

Kayser J, Tenke CE. Issues and considerations for using the scalp surface Laplacian in EEG/ERP research: A tutorial review. *International Journal of Psychophysiology*. 2015a; 97(3):189–209. [PubMed: 25920962]

Kayser J, Tenke CE. Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: I. Evaluation with auditory oddball tasks. *Clinical Neurophysiology*. 2006a; 117:348–368. [PubMed: 16356767]

Kayser J, Tenke CE. Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: II. Adequacy of low-density estimates. *Clinical Neurophysiology*. 2006b; 117:369–380. [PubMed: 16356768]

Kayser J, Tenke CE. Trusting in or breaking with convention: towards a renaissance of principal components analysis in electrophysiology. *Clinical Neurophysiology*. 2005; 116:1747–1753. [PubMed: 16000258]

Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry* 2006;163:115-24.

Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry* 2002;159:1133-45.

Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, et al. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:529-35.

Kessler R.C., Nelson C.B., McGonagle K.A., Liu J., Swartz M. and Blazer D.G., Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population, Results from the US National Comorbidity Survey, *Br J Psychiatry*, 168, 17-30 (2006)

Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S., et al., Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States, Results from the National Comorbidity Survey *Arch Gen Psychiatry*, 51, 8-19, (2003)

Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ, et al. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry* 2007;164:1693-9.

Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev* 1999;29:169–95.

Klinkman M.S., Competing demands in psychosocial care, A model for the identification and treatment of depressive disorders in primary care, *Gen Hosp Psychiatry*, 19, 98-111 (2001)

Koch W, Schaaff N, Po'pperl G, ir kiti. 2007. [I-123] ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects. *J Psychiatry Neurosci* 32(4): 234–240.

Korb AS, Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. Rostral anterior cingulate cortex theta current density and response to antidepressants and placebo in major depression. *Clinical Neurophysiology*. 2009; 120:1313–1319. [PubMed: 19539524]

Kroenke K, Spitzer RL (2002). "The PHQ-9: A New Depression Diagnostic and Severity Measure". *Psychiatric Annals*. 32 (9): 1–7.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001). "The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure". *Journal of General Internal Medicine*. 16 (9): 606–613.

Lee TW, Yu YW, Chen TJ. Loudness dependence of the auditory evoked potential and response to antidepressants in Chinese patients with major depression. *Journal of Psychiatric Neuroscience*. 2005; 30:202–205.

Lee, T. W., Yu, Y. W., Chen, T. J., & Tsai, S. J. (2005). Loudness dependence of the auditory evoked potential and response to antidepressants in Chinese patients with major depression. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 30(3), 202–205.

Legewie H, Simonova O, Creutzfeldt OD. EEG changes during performance of various tasks under open and closed eyes conditions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;27:470–9.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, ir kiti. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-31.

Leuchter AF, Cook IA, Marangell LB, Gilmer WS, Burgoyne KS, Howland RH, Trivedi MH, Zisook S, Jain R, McCracken JT, Fava M, Iosifescu D, Greenwald S. Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Research*. 2009; 169:124–131. [PubMed: 19712979]

Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006;60:84-92.

Lewis DA, Campell MJ, Foote SL, Morrison JH. 1986. The monoaminergic innervation of primate neocortex. *Hum Neurobiol* 5(3): 181–188.

Linde K., Mulrow C.D. and St. John's wort for depression, *Cochrane Review*, The Cochrane Library, (2008)

Linka T, Muller BW, Bender S, Sartory G, Gastpar M. 2005. The intensity dependence of auditory evoked ERP components pre- dicts responsiveness to reboxetine treatment in major depression. *Pharmacopsychiatry* 38(3): 139–143.

Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G, Gastpar M. The intensity dependence of auditory evoked ERP components predicts responsiveness to reboxetine treatment in major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2005; 38:139–143. [PubMed: 15902586]

- Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G. 2004. The intensity dependence of the auditory evoked N1 component as a predictor of response to citalopram treatment in patients with major depression. *Neurosci Lett* 367(3): 375–378.
- Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G. The intensity dependence of the auditory evoked N1 component as a predictor of response to Citalopram treatment in patients with major depression. *Neurosci Lett*. 2004; 367(3):375–378. [PubMed: 15337269]
- Linka T, Sartory G, Bender S, Gastpar M, Müller BW. 2007. The intensity dependence of auditory ERP components in unmedicated patients with major depression and healthy controls. An analysis of group differences. *J Affect Disord* 103(1–3): 139–145.
- Linka T, Sartory G, Wiltfang J, Müller BW. Treatment effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on the intensity dependence of auditory ERP components in major depression. *Neuroscience Letters*. 2009; 463:26–30. [PubMed: 19616062]
- Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W, Herzberg PY (2008). "Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population". *Medical Care*. 46 (3): 266–74.
- Lucki I. 1998. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 44(3): 151–162.
- Manjarrez G, Hernandez E, Robles A, Hernandez J. 2005. N1/P2 component of auditory evoked potential reflect changes of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutr Neurosci* 8(4): 213–218.
- Massey AE, Marsh VR, McAllister-Williams RH. 2004. Lack of effect of tryptophan depletion on the loudness dependency of auditory event related potentials in healthy volunteers. *Biol Psychol* 65(2): 137–145.
- McCann UD, Eligulashvili V, Ricaurte GA. 2000. (p)-3,4- Methylendioxyamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. *Neuropsychobiology* 42(1): 11–16.
- McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. 1998. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ('Ecstasy') on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 352(9138): 1433–1437.
- McCann UD, Szabo Z, Seckin E, ir kiti. 2005. Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [11C]McN5652 and [11C]DASB. *Neuropsychopharmacology* 30(9): 1741–1750.
- McEvoy LK, Smith ME, Gevins A. Test-retest reliability of cognitive EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2000; 111:457–463. [PubMed: 10699407]
- Moore P, Landolt HP, Seifritz E, ir kiti. 2000. Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacology* 23(6): 601–622.
- Mulert C, Juckel G, Brunmeier M, Karch S, Leicht G, Mergl R, Moller HJ, Hegerl U, Pogarell O. Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2007; 38:78–81. [PubMed: 17515172]
- Mulert C, Juckel G, Brunmeier M, Karch S, Leicht G, Mergl R, Moller HJ, Hegerl U, Pogarell O. Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2007; 38:78–81. [PubMed: 17515172]

- Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008;63:852-7.
- Murphy DL. 1990. Peripheral indices of central serotonin function in human. *Ann N Y Acad Sci* 600: 282–296.
- Neumeister A, Hu X-Z, Luckenbaugh DA, et al. Differential effects of 5-HTTLPR genotypes on the behavioral and neural responses to tryptophan depletion in patients with major depression and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:978-86.
- Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:613-20.
- Newberg AB, Amsterdam JD, Wintering N, et al. 2005. 123I-ADAM binding to serotonin transporters in patients with major depression and healthy controls: a preliminary study. *J Nucl Med* 46(6): 973–977.
- Norra C, Becker S, Brocheler A, Kawohl W, Kunert HJ, Buchner H. 2008. Loudness dependence of evoked dipole source activity during acute serotonin challenge in females. *Hum Psychopharmacol* 21(1): 31–42.
- O'Neill BV, Guille V, Croft RJ, et al. 2008. Effects of selective and combined serotonin and dopamine depletion on the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in humans. *Hum Psychopharmacol* Published online: DOI: 10.1002/hup.926.
- Ostermann J, Uhl I, Kohler E, Juckel G, Norra C. The loudness dependence of auditory evoked potentials and effects of psychopathology and psychopharmacotherapy in psychiatric inpatients. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:595–604.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*. 1994; 18:49–65. [PubMed: 7876038]
- Pincus H.A., Tanielian T.L. and Marcus S.C., et al., Prescribing trends in psychotropic medications, primary care, psychiatry and other medical specialties, *JAMA*, 279, 526-531 (2007)
- Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Koger JV, Benca RM, Davidson RJ. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2001; 158:405–415. [PubMed: 11229981]
- Pletscher A. 1988. Platelets as models: use and limitations. *Experientia* 44(2): 152–155.
- Pogarell O, Tatsch K, Juckel G, Hamann C, Mulert C, Popperl G, Folkerts M, Chouker M, Riedel M, Zaudig M, Moller HJ, Hegerl U. Serotonin and dopamine transporter availabilities correlate with the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1910–7.
- Pollock VE, Schneider LS. Topographic electroencephalographic alpha in recovered depressed elderly. *Journal of Abnormal Psychology*. 1989; 98:268–273. [PubMed: 2768662]

- Prichep LS, Mas F, Hollander E, Liebowitz M, John ER, Almas M, DeCaria CM, Levine RH. Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 1993; 50:25–32. [PubMed: 8511221]
- Regier D.A., Narrow W.E., Rae D.S., Manderscheid R.W., Locke B.Z. and Goodwin F.K., The de facto US mental and addictive disorders service system, Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services, *Arch Gen Psychiatry*, 50, 85-94 (2005)
- Reilly JG, McTavish SF, Young AH. 1997. Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology. *J Psychopharmacol* 11(4): 381–392.
- Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB. 1992. Lasting effects of (p)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 261(2): 616– 622.
- Ricaurte GA, McCann UD, Szabo Z, Scheffel U. 2000. Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘Ecstasy’). *Toxicol Lett* 112–113: 143–146.
- Robins L., Regier D., *Psychiatric Disorders in America*, New York: Free Press (2004)
- Rosa-Neto P, Diksic M, Okazawa H, ir kiti. Measurement of brain regional alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:556-63.
- Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007;12:331-59.
- Semba K, Komisaruk BR. Neural substrates of two different rhythmical vibrissal movements in the rat. *Neuroscience*. 1984; 12:761–774. [PubMed: 6472619]
- Simon G.E. and Von Korff M., Recognition, management, and outcomes of depression in primary care, *Arch Fam Med.*, 4, 99-105 (2007)
- Smith JR. The Electroencephalogram during normal infancy and childhood: II. The nature of the growth of the alpha waves. *J Gen Psychol* 1938;53:455–69.
- Song F., Freemantle N. and Sheldon T.A., ir kiti., Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability, *BMJ*, 306, 683-687 (2006).
- Spitzer RL (1994). "Utility of a New Procedure for Diagnosing Mental Disorders in Primary Care: The PRIME-MD 1000 Study". *JAMA*. 272 (22): 1749.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B (2006). "A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7". *Archives of Internal Medicine*. 166 (10): 1092–7.
- Tenke CE, Kayser J, Manna CG, Fekri S, Kroppmann CJ, Schaller JD, Alschuler DM, Stewart JW, McGrath PJ, Bruder GE. Current source density measures of EEG alpha predict antidepressant treatment response. *Biological Psychiatry*. 2011; 70:388–394. [PubMed: 21507383]

Tenke, C. E., Kayser, J., Pechtel, P., Webb, C. A., Dillon, D. G., Goer, F., ... Bruder, G. E. (2016). Demonstrating test-retest reliability of electrophysiological measures for healthy adults in a multisite study of biomarkers of antidepressant treatment response. *Psychophysiology*, 54(1), 34–50. <https://doi.org/10.1111/PSYP.12758>

Tyce GM. 1990. Origin and metabolism of serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol* 16(S3): S1–S7.

Ulrich G, Renfordt E, Frick K. The topographical distribution of alpha-activity in the resting eeg of endogenous-depressive inpatients with and without clinical-response to pharmacotherapy. *Pharmacopsychiatry*. 1986; 19:272–273.

US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd ed, Alexandria, Va., International Medical Publishing, (2009)

Vanderwolf CH. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*. 1969; 26:407–418. [PubMed: 4183562]

Volavka J, Matousek M, Roubicek J. Mental arithmetic and eye opening. An EEG frequency analysis and GSR study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967;22:174–6.

Wells K.B., Burnam M.A., Rogers W., Hays R., Camp P., The course of depression in adult outpatients Results from the Medical Outcomes Study, *Arch Gen Psychiatry*, 49, 788-794 (2002)

Williams J.W. Jr, Kerber C.A., Mulrow C.D., Medina A. and Aguilar C., Depressive disorders in primary care: prevalence, functional disability and identification, *J Gen Intern Med.*, 10, 7-12 (2008)

Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. *Metabolism* 2005;54(Suppl 1):16-9.

Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR. 1985. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 87(2): 173–177.

Zalsman G, Huang Y-y, Oquendo MA, ir kiti. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:1588-93.

PRIEDAI

5 Lent. Amplitudēs uzsimerkus (EC)

Nr	Amplitudē, uV, EC														
	Fz-RF					Cz-RF					Pz-RF				
	60 dB	70 dB	80 dB	90 dB	100 dB	60 dB	70 dB	80 dB	90 dB	100 dB	60 dB	70 dB	80 dB	90 dB	100 dB
1	5,82	13,4	7	10,61	11,38	5,68	15,45	7,13	15,02	15,55	7,92	12,55	9,35	13,51	12,59
2	8,64	11,93	11,93	11,46	12,84	8,04	11,82	12,1	13,48	16,36	4,7	7,55	8,39	10,37	12,65
3	5,39	5,89	8,5	8,01	8,41	6,94	8,22	10,93	9,48	11,37	5,1	6,65	9,56	8,09	10,53
4	12,04	7,46	10,59	12,92	12,79	11,96	6,21	9,31	12,15	12,39	8,79	4,23	6,25	8,43	8,17
5	4,88	5,09	5,94	7,83	7,41	4,91	4,25	5,5	5,57	5,4	3,24	2,35	3,93	3,12	2,79
6	3	3,03	5,45	5,8	9	4,15	3,68	7,4	6,51	11,73	4,43	2,34	5,86	5,89	10,37
7	5,58	6,29	8,19	9,27	10,43	5,08	6,95	7,79	8,85	12,14	2,84	6,54	5,69	6,57	9,46
8	9,77	8,57	9,41	7,22	10,83	10,85	9,25	9,29	8,35	12,95	7,89	8,41	6,4	7,38	11,19
9	7,45	7	4,8	10,44	7,84	7,01	8,59	5,31	11,06	8,34	5,11	7,66	3,65	9,6	5,31
10	7,66	5,96	11,41	7,79	8,93	7,93	6,06	13,29	9,11	15,26	4,66	2,7	8,03	5,08	11,3
11	4,31	5,31	7,18	6,03	4,59	6,44	8,07	9,49	9,39	12,98	4,65	7,51	7,81	7,96	11,92
12	8,59	7,27	8,27	10,94	10,08	9,95	8,64	9,06	11,72	13,81	8,74	6,81	5,24	9,79	11,7
13	10,46	8,06	9,73	10,05	9,96	9,14	4,97	7,45	8,27	10,5	5,41	1,49	4,18	2,98	5,47
14	3,84	5,38	4,35	5,23	8,41	4,14	7,25	6,14	7,88	9,97	3,06	6,68	5,76	6,71	6,52
15	5,2	6,1	5,93	5,44	4,78	6,07	6,86	6,32	6,99	6,2	6,54	6,43	6,21	7,31	6,72
16	4,55	5,48	5,62	5,43	6,62	5,41	6,33	6,24	4,91	7,76	5,63	4,48	4,93	4,77	7,05
17	8,42	11,01	12,44	9,79	6,08	9,7	13,04	15,78	11,88	5,75	7,2	11,15	12,99	10,03	4,53
18	8,06	8,33	9,81	9,67	15,05	8,72	11,06	12,76	10,64	16,05	3,69	7,78	10,45	5,11	11,37
19	6,21	4,95	3,71	5,08	6,3	5,82	5,31	3,15	3,43	6,75	2,61	5,21	1,32	2,45	4,55
20	4,99	6,78	6,93	7,57	4,65	5,46	8,72	8,47	9,74	7,03	3,71	8,9	7,84	8,77	9,06
Vid	6,743	7,165	7,86	8,329	8,819	7,17	8,037	8,646	9,222	10,91	5,296	6,371	6,692	7,196	8,663
st. Dev	2,41	2,529	2,587	2,364	2,906	2,27	2,988	3,104	2,909	3,606	1,954	2,879	2,682	2,809	3,079

6 Lent. Amplitudēs atsimerkus (EO)

Nr	Amplitudēs, uV, EO														
	Fz-RF					Cz-RF					Pz-RF				
	60 dB	70 dB	80 dB	90 dB	100 dB	60 dB	70 dB	80 dB	90 dB	100 dB	60 dB	70 dB	80 dB	90 dB	100 dB
1	7,23	6,54	6,48	6,44	9,06	7,96	9,62	10,05	8,46	11,93	7,34	6,32	7,2	4,2	13,95
2	7,58	9,05	10,22	7,37	10,55	8,06	9,39	11,54	8,03	13,1	4,28	6,64	8,35	5,57	10,16
3	7,53	9,26	8,5	8,01	10,81	8,78	10,79	10,93	9,48	13,99	6,41	8,19	9,56	8,09	13,26
4	8,43	4,27	6,59	9,8	12,02	9,01	4,11	7,03	9,99	11,31	5,68	2,92	4,53	5,6	7,93
5	3,32	3,88	5,64	4,22	4,09	3,74	3,42	3,62	3,92	4,24	2,52	1,78	1,34	4,35	2,07
6	6,75	4,11	7,06	8,08	5,95	7,62	5,2	8,58	9,73	7,71	6,35	3,28	7,61	7,36	7,06
7	4,87	7,13	6,46	7,65	7,64	4,55	7,21	6,7	7,68	8,89	2,96	5,84	5,31	4,59	5,64
8	6,7	5,86	8,32	8,13	9,07	5,85	4,74	6,91	9,96	12,32	3,06	1,77	2,75	7,07	10,25
9	5,93	6,16	10,63	8,82	11,95	7	6,54	11,58	9,82	11,83	8,27	3,63	10,17	6,17	9,56
10	5,68	5,68	6,09	4,54	5,67	6,09	6,32	8,41	8,49	12	1,81	2,25	3,51	4,53	6,83
11	3,55	6,22	7,18	6,78	4,82	4,76	7,1	9,28	9,44	10,11	3,32	6,03	8,05	7,35	9,03
12	6,44	8,14	12,82	10,85	10,44	6,38	9,05	13,48	12,22	12,32	4,93	6,59	8,86	10,11	10,18
13	6,74	6,16	8,1	9,72	10,61	6,54	4,88	6,9	9,93	8,84	4,1	2,92	2,99	5,5	2,14
14	4,38	4,02	5,62	6,1	6,46	5,7	5,55	6,27	6,38	9,82	4,65	4,98	4,13	5,12	8,88
15	3,13	3,8	3,28	2,04	3,63	4,06	4,53	4,33	4,07	4,54	4,31	4,77	3,5	4,76	6,18
16	3,06	5,67	5,83	4,19	6,86	3,62	5,36	6,52	4,88	6,03	3,78	4,07	5,21	3,53	5,26
17	9,27	11,41	8,62	16,33	12,25	8,38	11,15	11,53	18,33	14,19	6,66	9,55	10,21	13,22	11,61
18	4,67	10,9	13,09	8,78	12,78	4,55	9,92	14,17	10,86	14,83	4,55	9,73	10,54	9,42	13,4
19	5,94	7,99	7,15	7,06	11,52	6,59	7,17	7,07	7,21	10,26	5,47	3,22	5,62	5,2	6,2
20	4,64	3,1	5	4,06	3,71	5,61	4,1	5,03	5,94	5,41	3,58	3,77	4,25	4,85	5,98
Vid	5,792	6,468	7,634	7,449	8,495	6,243	6,808	8,497	8,741	10,18	4,702	4,913	6,185	6,33	8,279
st. Dev	1,8	2,379	2,501	3,075	3,128	1,691	2,409	2,978	3,193	3,22	1,691	2,398	2,841	2,393	3,387

7 Lent. Palygintas statistinis reikšmingumas tų pačių elektrodų ir garso stiprių užsimerkus EC (1) ir atsimerkus EO (2). Reikšmingos koreliacijos pažymėtos raudonai.

	Valid	T	Z	p-level
Fz 1 60 dB & Fz 2 60 dB	20	51,00	2,02	0,044
Fz 1 70 dB & Fz 2 70 dB	20	77,00	1,05	0,296
Fz 1 80 dB & Fz 2 80 dB	20	71,00	0,63	0,528
Fz 1 90 dB & Fz 2 90 dB	20	53,00	1,69	0,091
Fz 1 100 dB & Fz 2 100 dB	20	80,00	0,93	0,351
Cz 1 60 dB & Cz 2 60 dB	20	60,50	1,66	0,097
Cz 1 70 dB & Cz 2 70 dB	20	46,00	2,20	0,028
Cz 1 80 dB & Cz 2 80 dB	20	83,00	0,48	0,629
Cz 1 90 dB & Cz 2 90 dB	20	76,00	0,76	0,445
Cz 1 100 dB & Cz 2 100 dB	20	64,00	1,53	0,126
Pz 1 60 dB & Pz 2 60 dB	20	75,00	1,12	0,263
Pz 1 70 dB & Pz 2 70 dB	20	42,00	2,35	0,019
Pz 1 80 dB & Pz 2 80 dB	20	69,00	1,05	0,295
Pz 1 90 dB & Pz 2 90 dB	20	67,00	1,13	0,260
Pz 1 100 dB & Pz 2 100 dB	20	81,00	0,90	0,370

8 Lent. EC (1) ir EO (2) elektrodų pasvyrimo kampų statistinis reikšmingumas.

	Valid	T	Z	p-level
Fz 1 & Fz 2	20	94,00000	0,410659	0,681323
Fz 1 & Cz 2	20	43,00000	2,314626	0,020634
Fz 1 & Pz 2	20	58,00000	1,754635	0,079323
Cz 1 & Fz 2	20	63,00000	1,567972	0,116889
Cz 1 & Cz 2	20	99,00000	0,223996	0,822761
Cz 1 & Pz 2	20	82,00000	0,858651	0,390534
Pz 1 & Fz 2	20	94,00000	0,410659	0,681323
Pz 1 & Cz 2	20	83,00000	0,821319	0,411465
Pz 1 & Pz 2	20	92,00000	0,485325	0,627446