

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Gyvybės mokslų centras

Biomokslų institutas



NEUROBIOLOGIJOS studijų programos II kurso studentas

Povilas MARMA

Magistro baigiamasis darbas

TMS įtaka EEG reakcijai į gilaus kvėpavimo mėginį gydymui atsparios depresijos atveju.

Darbo vadovas

doc. dr. Kastytis Dapšys

Vilnius 2021

TURINYS

| | |
|--|----|
| 1. ĮVADAS..... | 3 |
| 2. LITERATŪROS APŽVALGA..... | 4 |
| 2.1. Depresija, EEG pokyčiai jos atveju..... | 4 |
| 2.2. Depresijos gydymas TMS..... | 9 |
| 2.3. Gilaus kvėpavimo įtaka EEG..... | 14 |
| 3. METODIKA..... | 17 |
| 3.1. Tiriamieji..... | 17 |
| 3.2. Tiriamiesiems atliktos procedūros ir tyrimai..... | 17 |
| 3.3. Skaičiavimai ir statistinė analizė..... | 18 |
| 4. REZULTATAI..... | 20 |
| 5. REZULTATŲ APTARIMAS..... | 30 |
| 6. IŠVADOS..... | 32 |
| Literatūros sąrašas..... | 33 |

1. ĮVADAS

Depresija (angl. *major depressive disorder*) yra dažnas psichiatrinis nuotaikos sutrikimas, sergantiesiems sukeliantis pastovų liūdesio ir apatijos jausmą. Šis sutrikimas dažnai pasireiškia kartu su arba dėl kitų neurologinių ligų. Ne visiems depresijos pacientams padeda gydymas vaistais ir dideliai daliai žmonių po antidepresantų kurso būna diagnozuojama vaistams atspari depresijos forma. Esant tokiai ligos formai, tęsiant įprastą farmakologinį gydymą, yra reikalingos ir būna naudojamos kitos terapijos formos, viena iš jų – transkranijinė magnetinė stimuliacija (toliau – TMS), kuri, kaip parodė ne vienas tyrimas, pagerina kai kurioms psichiatrinėmis ligomis, o taip pat ir depresija sergančių žmonių klinikinę būseną. Elektroencefalografija (toliau – EEG) yra metodas, plačiai naudojamas visuose neuromoksluose, taip pat ir klinikinėje psichiatrijos diagnostikoje. Dėl savo puikios laikinės skiriamosios gebos, paprastumo ir prieinamumo, šis metodas yra plačiai naudojamas tiek tirti įvairius neurobiologinius reiškinius, tiek įvairių sutrikimų diagnostikoje, vertinant, pavyzdžiui, TMS terapinį efektą depresijos atveju. Gilaus kvėpavimo mėginys (hiperventiliacija, toliau – HV), kurį tiriamieji turi atlikti įprastos klinikinės EEG užrašymo procedūros metu, sukelia pokyčius EEG užrašė ir yra naudojamas norint labiau išryškinti tam tikrus smegenų bioelektrinio aktyvumo parametrų pokyčius. Gilaus kvėpavimo mėginys yra plačiai naudojamas epilepsijos tyrimuose, nes dėl keičiamo smegenų sužadinanumo tiriamiesiems, turintiems epilepsiją, iššaukia priepuolius. Tačiau HV įtaka EEG rodo, kad tai gali būti metodas, leidžiantis įvertinti bendrą smegenų funkcinę būseną, kuri pakinta psichikos sutrikimų atveju. Iš kitos pusės, TMS terapija taip pat turi įtakos smegenų bioelektriniam aktyvumui. Šių dvejų veiksmų įtaka EEG depresijos atveju nėra ištirta ir galbūt gali suteikti papildomų naudingų įžvalgų.

Darbo tikslas - Ištirti TMS įtaką EEG reakcijai į gilaus kvėpavimo mėginį pacientams, sergantiems gydymui atsparia depresija (GAD).

Darbo uždaviniai:

- Palyginti pacientų EEG reakciją į gilaus kvėpavimo mėginį su sveikos kontrolės reakcija prieš pacientams atliekant TMS terapijos kursą ir po jo.
- Palyginti pacientų EEG reakciją į gilaus kvėpavimo mėginį prieš jiems pradėdant TMS kursą su reakcija po TMS kurso.
- Apskaičiuoti depresijos vertinimo testų balų pokyčių koreliaciją su EEG reakcija į gilaus kvėpavimo mėginį.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

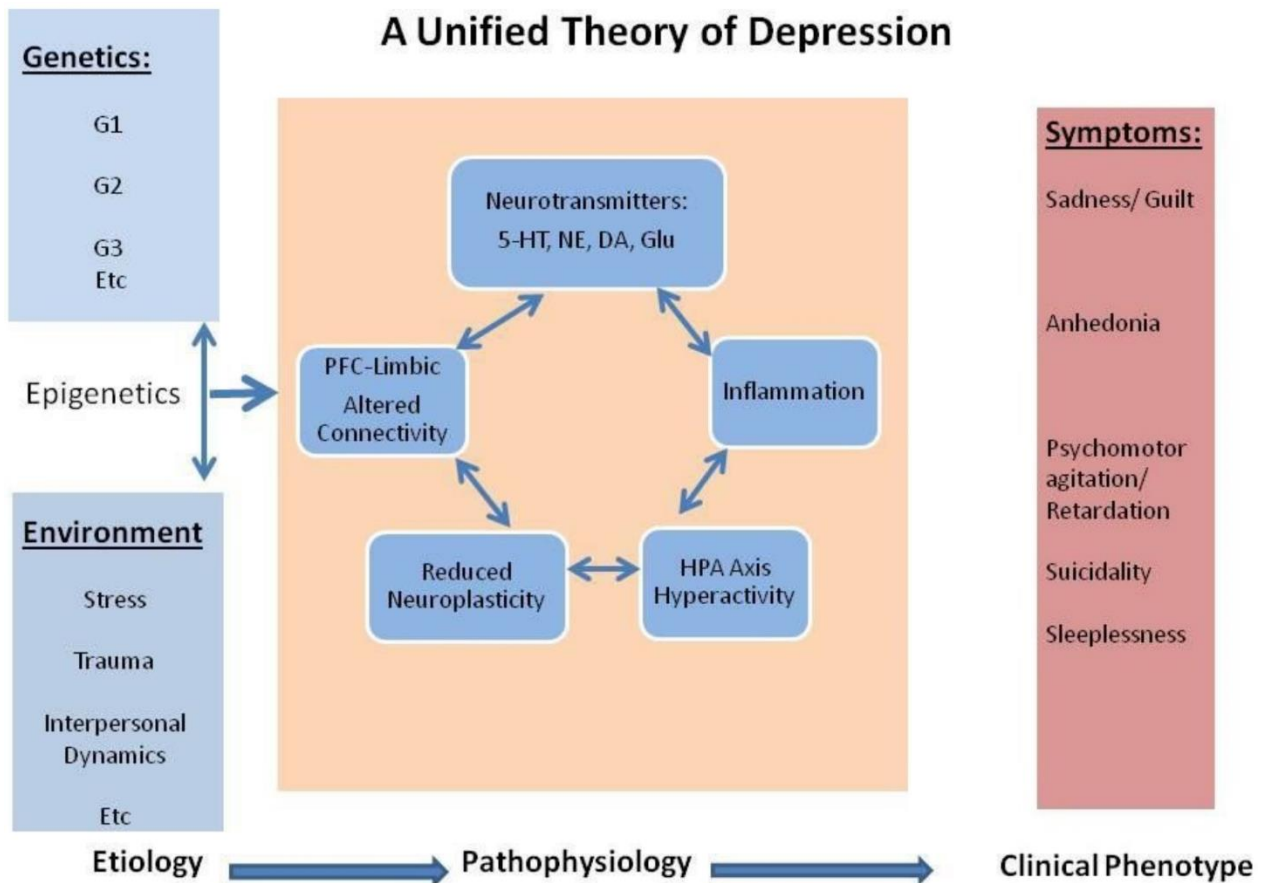
2.1. Depresija, EEG pokyčiai jos atveju.

Depresija (angl. *major depressive disorder*) yra vienas dažniausių ir didelę įtaką pacientų gyvenimo kokybei turinčių sutrikimų. Du tūkstančiai trečiaisiais metais Pasaulio Sveikatos Organizacija prognozavo, kad depresiją turės apie 16% visų pasaulio žmonių (World Health Organization & Noncommunicable Disease and Mental Health Cluster, 2003). Sutrikimas charekterizuojamas kognityviniais, emocinio balanso, atminties, motorinės funkcijos ir motyvacijos sutrikimais, taip pat ir neurovegetatyviniais simptomais. Lygiagrečiai šiems pagrindiniams ligos sukeliams efektams, depresijos pacientai yra linkę sirgti ir kitomis chroninėmis ligomis, nes sergantieji mažiau linkę kreiptis dėl medicininės pagalbos (World Health Organization, 2017). Susirgimo depresija priežastys pagrinde yra skirstomos į du tipus:

1) endogeninės – kylančios iš nenormaliai funkcionuojančių CNS mechanizmų, t.y. biologinės priežastys.

2) egzogeninės – depresiją aktyvuojančios, „nepriklausomos“ priežastys – įvairios somatinės ligos kaip hormonų sutrikimai, vėžys, įvairios operacijos, nepagydomos ir chroninės ligos, B grupės vitaminų nepakankamumas, CNS ligos kaip Alzheimerio, Parkinsono, Huntingtono ligos, kai kurių narkotikų vartojimas (Kramer, 2002).

Per pastaruosius keletą dešimtmečių apie depresiją ir jos patofiziologiją yra išsiaiškinta labai daug, tačiau aiškaus, tikslaus mechanizmo paaiškinimo trūksta. Vienas pagrindinių ligos pasireiškimo mechanizmų yra sutrikusi monoaminų – serotonino, dopamino ir noradrenalino – bei glutamato neurotransmisija CNS, tačiau ligos atveju stebimi ir padidėję uždegiminiai procesai, kraujotakos ir streso ašies veiklos sutrikimai, sumažėjęs neuroplastiškumas ir neurogenezė. Šie mechanizmai, susiję su depresijos pasireiškimu iš pažiūros atrodo nesusiję, tačiau tyrimai rodo, kad ligos pasireiškimė jie yra susiję ir dalyvauja bendrai (žiūr. Pav. 1) (Dean & Keshavan, 2017).



Paveikslas 2.1.1. Apjungta depresijos priežastingumo ir pasireiškimo teorija. Kairėje pavaizduoti genetiniai ir aplinkos veiksniai veikia vienas kitą ir sukelia vieno ar kelių mechanizmų patofiziologiją, dėl kurios pasireiškia ir ligos fenotipas bei atsiranda depresiniai simptomai. Paimta iš Dean & Keshavan, 2017.

Dėl įvairialypio šios ligos pasireiškimo yra svarbu gebėti naudoti kuo efektyvesnius diagnostinius ir vertinimo metodus bei biožymenis šiai ligai diagnozuoti bei stebėti jos progresą (Koo et al., 2017). Ankstyva depresijos diagnozė, taigi ir neatidėliotinas gydymas yra kritiniai veiksniai dažnesnei remisijai tarp pacientų pasiekti (Kayser & Tenke, 2010). Dėl savo geros laikinės skiriamosios gebos, paprasto naudojimo ir prieinamumo, vienas iš dažnai naudojamų elektrofiziologinių metodų yra EEG (Lebiecka et al., 2018). Depresijos patologijos kontekste yra naudojamas ne vienas EEG užrašo analizės metodas, radęs neurofiziologinius skirtumus tarp sveikų žmonių ir depresijos pacientų tiek ramybės būsenoje, tiek nagrinėjant įvairių vaistų ar terapijos metodų, kaip TMS, efektyvumą (Jaworska et al., 2012; Lebiecka et al., 2018; Leuchter et al., 2012).

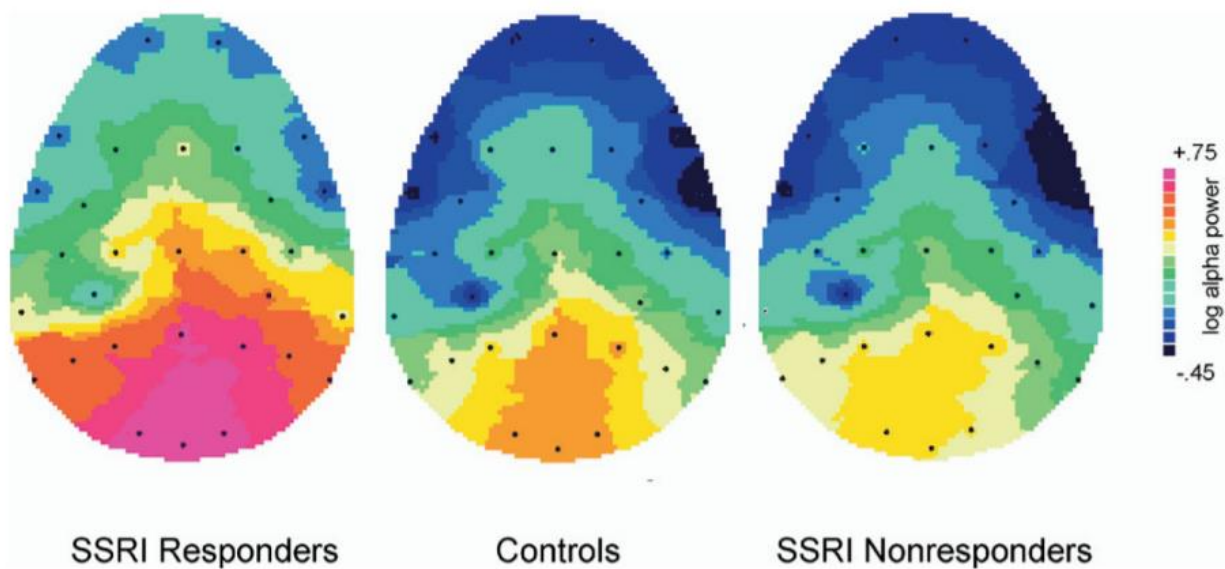
Nagrinėjant EEG užrašą ramybės būsenoje yra pastebėta keletas skirtumų tarp sveikų asmenų ir depresijos pacientų, tačiau dažniausiai išryškėjantis skirtumas yra alfa dažnio (8-12 Hz) aktyvumo asimetrija tarp smegenų pusrutulių, pasireiškianti dešinės pusės dominavimu, t.y. didesniu aktyvumu. Šis skirtumas, ši smegenų savybė sergant depresija, potencialiai gali būti naudojama kaip biožymeklis, tačiau pagrindimo šiai išvadai dar trūksta (Stewart et al., 2011). Vienas iš ramybės būsenos EEG analizės metodų, per paskutinį dešimtmetį vis dažniau naudojamų nagrinėjant depresiją yra srovės šaltinio tankio (angl. *current source density*; toliau – SŠT) analizė. SŠT yra lokalių potencialų išvestinė ir yra naudojama lokalizuoti, parodyti sroves, tekančias tarp neuronų membranų jų branduoliuose smegenyse, kitaip tariant – matuojant EEG atvaizduoti neuronų aktyvumą per, iš EEG duomenų išvestą, srovės tankį tam tikrose smegenų vietose (Koo et al., 2017). Toliau aprašomi EEG pokyčiai išsiaiškinti būtent šiuo metodu.

Priekinėse smegenų srityse, kaip jau minėta, didesnis aktyvumas pastebimas dešiniame pusrutulyje. (Korb et al., 2008; Ricardo-Garcell et al., 2009) duomenimis, dažniausiai matomas yra alfa aktyvumas, tačiau stebimas ir kitų dažnių diapazonų svyravimų galios padidėjimas. Šis hiperaktyvumas matomas anterior cingulate cortex (ACC), dorsolateralinėje prefrontalinėje žievėje (toliau - DLPFC) ir medialinėje prefrontalinėje žievėje (mPFC). Alfa aktyvumas didžiausias DLPFC (Ricardo-Garcell et al., 2009). Priešingai nei priekinėse, momeninėse srityse stebimas aktyvumo sumažėjimas, tiesa, tik aukštesnių dažnių, t.y. alfa ir beta (Koo et al., 2017).

Apibendrinant, pokyčiai, matomi ramybės būsenos EEG, dažniausiai yra alfa dažnio diapazone ir daugiausiai pastebimi priekinėse smegenų srityse. Kaip ramybės būsenos EEG yra tik viena iš EEG tyrimų paradigmų, taip ir vienas iš vėliau pradėtų naudoti, SŠT, metodas yra tik vienas iš galimų bei atliekamų EEG analizės metodų. Depresijos tyrimuose naudojami daug kitų EEG metodų, kuriais atrasta išsiskiriančių ir atsikartojančių depresija sergančių žmonių EEG skirtumų, lyginant su sveikų žmonių kontrolinėmis grupėmis.

Nagrinėjant EEG užrašą ramybės būsenoje yra pastebėta keletas skirtumų tarp sveikų subjektų ir depresijos pacientų. Dar vienas iš EEG analizės metodų, naudojamas ir šiame tyrime, yra kiekybinė EEG analizė. Kiekybinė EEG analizė yra paremta signalo apdorojimo metodais, kaip Furje transformacija, kurie leidžia EEG metodu vertinti smegenų aktyvumą norimose smegenų srityse jį išskirstant į EEG dažnio diapazonų galią. Tradiciškai naudojami EEG dažnio diapazonai yra: Delta (1 – 3 Hz), Teta (4 – 7 Hz), Alfa (8 – 12 Hz) ir Beta (13 – 25 Hz) (Olbrich & Arns, 2013). Vienas iš dažniausiai randamų ir pagrindinių kiekybinės analizės rezultatų sergant

depresija taip pat yra padidėjęs ramybės būsenos alfa aktyvumas (Olbrich & Arns, 2013). Tyrėjų kaip Begić et al., 2011 ar Jaworska et al., 2012 gauti rezultatai rodo padidėjusią absoliučią alfa galią priekinėse ir pakaušinėse srityse. Tačiau, kai depresija yra atspari vaistams, Price et al., 2008 grupė nerado alfa dažnio galios skirtumų nuo sveikos kontrolės. Šis kiekybinės EEG analizės parodytas alfa galios skirtumas taip pat yra vienas iš žymeklių, kuris dar prieš gydymo pradžią gali būti asocijuojamas su galimu vaistų poveikiu, t.y. jų veikimu ar neveikimu. Pagal jau minėtos Price et al., 2008 grupės, taip pat Bruder et al., 2008 bei Tenke et al., 2011 tyrėjų atradimus, kai alfa galia būna sumažėjusi priekinėse, viršugalvio ir pakaušio srityse, lyginant su įprastos depresijos pacientų alfa galia, tai yra vienas iš rodmenų, kurie gali nuspėti prastą atsaką į gydymą. Kita EEG galios charakteristika, kai depresija yra atspari gydymui, yra padidėjusi lėtų bangų (delta ir teta dažniai) galia (V. J. Knott et al., 1996) (Dv et al., 2009). Apibendrinant, kai depresijos atveju įprastai matoma padidėjusi alfa dažnio EEG galia būna sumažėjusi, t.y. nesiskiria nuo sveikos kontrolės verčių, o žemo dažnio diapazonų galia būna padidėjusi, pacientai būna atsparesni gydymui. Bruder et al. 2008 grupė atliko tyrimą, kurio metu matavo alfa galią prieš pacientams pradėdant gydymą selektyviu serotonino transporto blokatoriumi (angl. *selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI*) fluoksetinu, norėdami iširti, ar alfa galia gali būti naudojama kaip žymuo, padedantis nuspėti vaistų poveikį (Pav. 2.1.2.).



Paveikslas 2.1.2. Alfa dažnio EEG galios topografija prieš pacientams pradėdant vaistų kursą. Kairėje pusėje – į vaistus reaguojanti pacientų grupė, per vidurį – sveika kontrolė, dešinėje pusėje – į vaistus nereagavusi pacientų grupė. Raudona spalvinio spektro pusė rodo didesnę alfa galią, mėlyna – mažesnę. Viršuje yra galvos priekinė pusė, apačioje – galinė. Matomas nereaguojančios į vaistus pacientų grupės alfa galios išsidėstymo ir dydžio panašumas į sveikos kontrolės, skirtumai labiausiai ryškūs galinėse galvos srityse (Bruder et al., 2008).

Lentelė 2.1.1. EEG parenti metodai ir jų atrasti skirtumai tarp depresija sergančių ir sveikų žmonių grupių. Pirmasis stulpelis įvardija metodą, antrasis – ką jis matuoja, trečiasis – kam metodas naudojamas, ketvirtasis – kokie skirtumai atrasti. Po lentelė – trumpinių paaiškinimai. Paimta iš Olbrich & Arns, 2013.

| Method | Measures | Usage | Main findings in MDD |
|---|---|--|---|
| qEEG | E.g. EEG power via FFT | Quantification of EEG power at different EEG frequency bands | Increased EEG alpha activity at especially occipital sites in MDD; frontal widespread increases of slow activity are associated with non-response |
| EEG source estimates, e.g. LORETA | Current source FFT density | Estimation of the intracortical generators of scalp EEG activity | Local increases of theta activity within the anterior cingulate cortex are associated with good treatment response |
| Alpha asymmetry | Left/right hemispheric alpha power | Computation of EEG power differences between, e.g. hemispheres | Decreased right prefrontal alpha activity and an increased left prefrontal alpha activity in MDD have been discussed controversially |
| EEG connectivity, (non-linear and linear) coherence | Quantified coupling of two EEG time series | Assessment of (phase and/or amplitude) synchronization of neural activity between brain areas | Altered connectivity patterns have been reported in MDD; further characterization is needed |
| EEG vigilance | Different vigilance stages from wakefulness to sleep onset | Assessment of declines of vigilance, i.e. tonic brain arousal during eyes-closed resting condition | A hyper-stable regulation with fewer declines to lower EEG vigilance stages is found in MDD |
| EEG cordance | A complex measure that comprises absolute and relative power values | Assessment of EEG activity that is related to brain perfusion | Decrease of theta cordance at prefrontal sites after treatment initiation is associated with response |
| ERPs | Amplitude, latency and scalp distribution of averaged, stimulus-induced EEG waves | Assessment of time-locked responses to external stimuli | Several potentials have been found to have a diagnostic or predictive value |
| LDAEP | Difference between N1-P2 amplitude in response to increased stimulus intensities | Assessment of the serotonergic function | A strong pre-treatment LDAEP predicts favourable treatment response |
| + P50 | Positive deflection after approximately 50 ms | Assessment of sensory 'gating' and filtering of incoming information | Increased amplitudes in patients with MDD or bipolar disorder |
| + P300 | Positive deflection after approximately 300 ms | Assessment of attentional aspects and processing of incoming information | Decreased amplitude and increased latencies are found in MDD |
| Sleep EEG | Neurophysiologically defined sleep stages | Assessment of neurophysiological sleep properties | Disturbed sleep patterns in MDD |
| + REM sleep | Latency and density of REM episodes | Characterization of REM sleep episodes | Increased REM sleep density and decreased REM sleep latency in MDD |
| + SWA | E.g. DSR | Quantification of slow EEG activity during different sleep stages | Association between SWA and treatment response |

DSR, delta sleep ratio; ERPs, event-related potentials; FFT, fast Fourier transformation; LDAEP, loudness-dependent auditory evoked potential; LORETA, low resolution electromagnetic tomography; MDD, major depressive disorder; qEEG, quantitative electroencephalogram; SWA, slow wave activity.

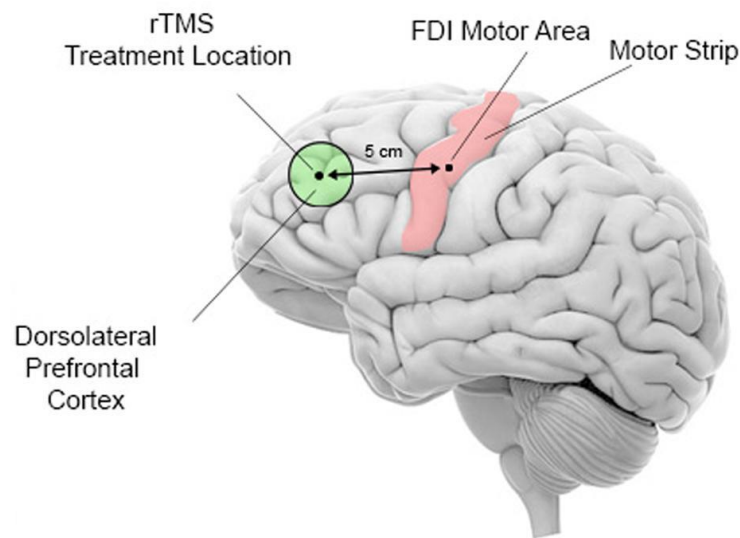
Yra nemažai tyrimų, nagrinėjančių ir priekinę alfa asimetriją depresijos atveju – priekinių smegenų sričių alfa galios skirtumą tarp pusrutulių, tačiau rezultatai yra kontraversiški. Alfa asimetrijos tyrinėjimas yra paremtas prielaida, jog alfa aktyvumas atspindi budrios, sąmoningos ramybės būseną, taigi išaugęs alfa aktyvumas yra asocijuojamas su padidėjusiu smegenų aktyvumu. Depresija yra charakterizuojama per daug aktyvia dešine ir per mažai aktyvia kaire DLPFŽ, ką dar 1983 metais Schaffer et al., 1983 grupė. Kartu su per didele dešine ir per maža kaire žievine aktyvacija pasirodantys atvirkštiniai alfa galios pokyčiai depresijos atveju – padidėjusi alfa galia kairėje pusėje ir sumažėjusi dešinėje – buvo parodyti tos pačios Schaffer et al., 1983 grupės, tai pat ir Chang et al., 2012. Tačiau ne vienas tyrimas nepakartojo šių rezultatų (Gold et al., 2013; Price et al., 2008). Nors alfa asimetrija vis dar naudojama depresijos EEG tyrimuose, metodas išlieka keliantis klausimų (Olbrich & Arns, 2013).

2.2. Depresijos gydymas TMS

Ne visi pacientai, sergantys depresija, teigiamai reaguoja į gydymą vaistais. Maža dalis, tik mažiau nei trečdalis, pacientų pasiekia remisiją po 12 savaitių antidepresantų kurso, o 30% pacientų išsivysto vaistams atspari depresija (Silverstein et al., 2015; Trivedi et al., 2006). Tokiais atvejais naudojami kiti terapiniai gydymo metodai, kaip TMS. Ne vienas eksperimentinis ir klinikinis tyrimas parodė reikšmingą TMS efektą esant įvairiems psichiatriniais ir neurologiniams sutrikimams, tokiems kaip šizofrenija ar nerimo sutrikimai, tiek depresijos atveju (Lefaucheur et al., 2014; Rossi et al., 2009). Gydytojų paskirti TMS kursai traktuojami kaip papildoma terapija farmakologiniam gydymui su tikslu pagerinti smegenų plastiškumą ir reakciją į vaistus (Dukart et al., 2014).

TMS yra neinvazinis stimuliacijos metodas, paremtas pulsuojančio magnetinio lauko, sukuriama rite, indukuojama žievinių neuronų aktyvacija negiliau, nei keletas centimetrų po kaukole. Nors terapinis mechanizmas nėra visiškai aiškus, aktyvuojant arba inhibuojant tam tikras žievines struktūras sukuriamas neuroninių kelių ir branduolių sąsaja paremtas efektas. Depresijos pacientams skiriama stimuliacija dažniausiai yra virš DLPFC, kuri, kliniškai įrodyta, yra efektyvi terapija vaistams atsparios ligos atvejais (žiūr. Pav. 2). Yra skiriami du tipai TMS stimuliacijos pagal magnetinio lauko pulsavimo dažnį – žemo dažnio (1 Hz) TMS, pasižyminti neuronų aktyvacijos inhibicija ir aukšto dažnio (10 Hz ir daugiau) TMS, pasižyminti neuronų aktyvavimu. Vaistams atspariai depresijai gydyti dažnai skiriama aukšto dažnio TMS kairei

DLPFC pusei, o žemo – dešinei, dėl pasireiškiančios priekinės žievės aktyvumo asimetrijos (Lefaucheur et al., 2014).



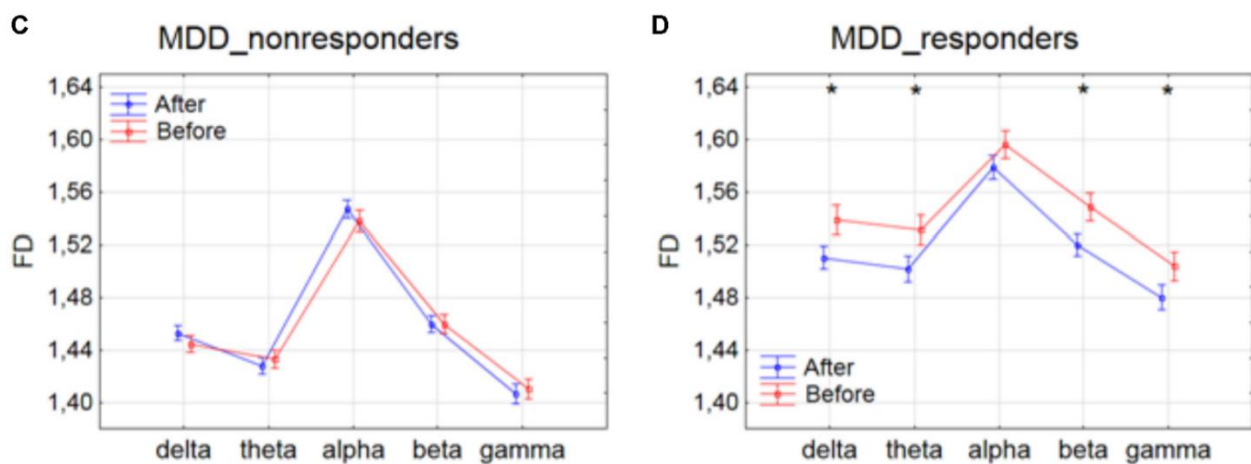
Location of the site of rTMS treatment

Paveikslas 2.2.1. Schema, kurioje atvaizduota TMS vieta (pav. 2.2.1. *rTMS Treatment Location*), kur uždedama ritė. Ji nustatoma pirmiausia pacientams stimuliuojant motorinę žievę (pav. 2.2.1. *Motor Strip*), o tiksliau rodomojo piršto raumens motorinę žievę (pav. 2.2.1. *FDI Motor Area*). Radus vietą, kuri stimuliuoja rodomąjį pirštą, randama ir norima stimuliuoti DLPFŽ (*Dorsolateral Prefrontal Cortex*) kuri yra 5 cm nuo konkrečios rodomojo piršto srities motorinėje žievėje. Paimta iš Sokhadze et al., 2018.

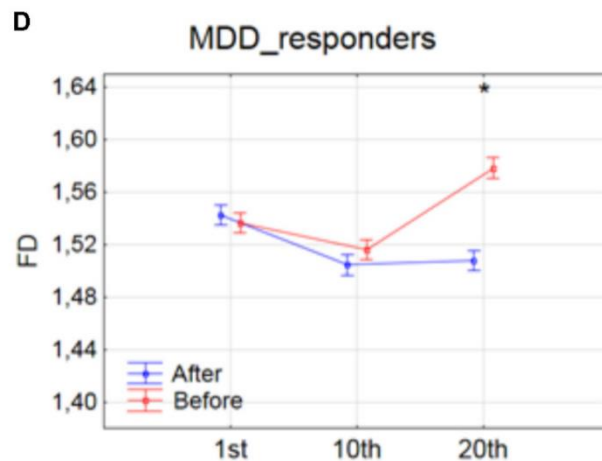
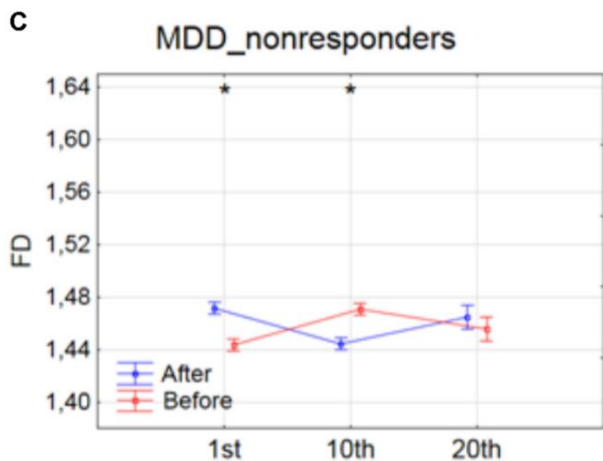
Literatūroje dažniausiai aprašomas yra rTMS (angl. *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) protokolai. Tačiau pastaraisiais metais vis dažniau naudojamas iTBS (*intermittent Theta Burst Stimulation*) protokolai. Jis yra patogesnis pacientams, nes stimuliacija yra silpnesnė ir trunka trumpiau, negu įprasti rTMS protokolai (Sanna et al., 2019). Ši TMS forma atkartoja endogeninius teta dažnio aktyvumo ritmus ir gali pagerinti ilgalaikės potenciacijos (angl. *long term potentiation*) susidarymą sinapsėse, kai stimuliacija yra kvantuota po 2 sekundes (*iTBS*) (Suppa et al., 2016), arba turėti ilgalaikės depresijos efektą, kai stimuliacija yra nenutrūkstama (*cTBS, continuous*) (Kearney-Ramos et al., 2018). Šie du TBS protokolo taikymo būdai atitinka rTMS protokole naudojamą aktyvinančią aukšto dažnio ir slopinančią žemo dažnio stimuliaciją.

Kaip ir depresijos tyrimuose, EEG analizė yra naudojama ir tirti TMS efektą depresijos pacientams. Nemažai tyrimų yra atlikta tiriant TMS poveikiui EEG galios spektrui, tačiau naudojami ir kiti EEG analizės metodai. Vienas iš jų – fraktalų analizė (angl. *fractal dimension*, toliau – FD) (Lebiecka et al., 2018). Keletas mokslinių grupių pritaikė fraktalų analizę lyginant depresija sergančių ir sveikų žmonių EEG ir pastebėjo, jog depresijos grupės FD būna didesnis (Akdemir Akar et al., 2015; Bachmann et al., 2013). Todėl FD parametras galėtų būti geras žymuo vertinant TMS terapijos poveikį. Teorizuojama, kad po TMS terapijos FD parametras turėtų sumažėti (Lebiecka et al., 2018). Vienas iš tyrimų, atliktas (Lebiecka et al., 2018) būtent tai ir nagrinėjo.

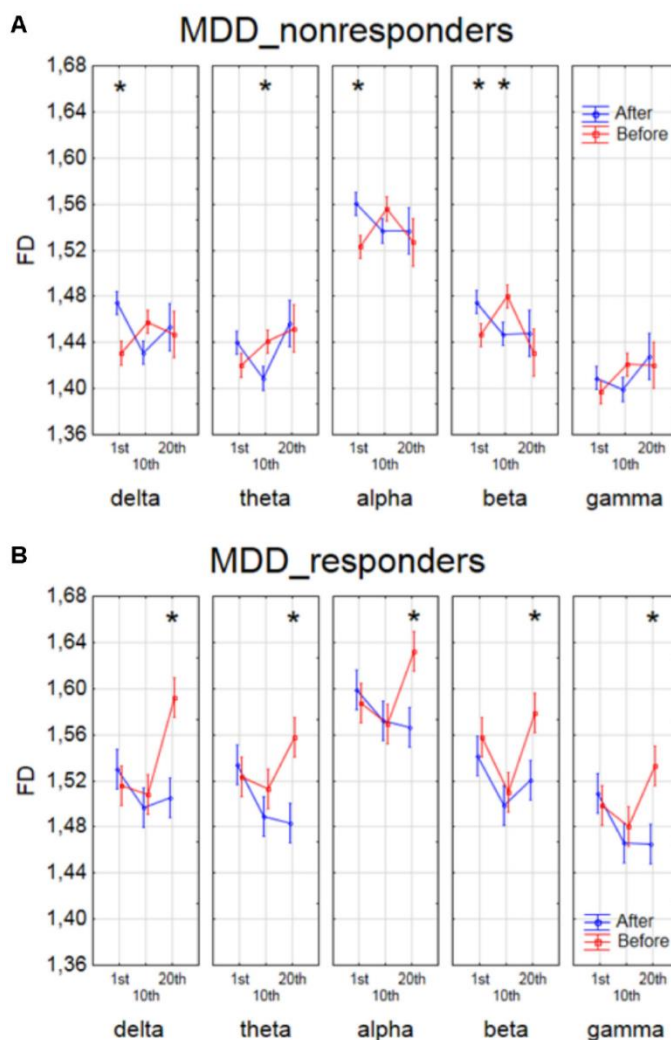
Tyime dalyvavo 8 depresija sergantys žmonės, kurie buvo suskirstyti į dvi grupes – pacientus, kuriems TMS terapija padėjo ir pacientus, kuriems nepadėjo. Tai buvo vertinama stebint Montgomery Asber Depression Rate Scale (MADRS) depresijos vertinimo testo pokytį prieš ir po TMS terapijos. Jeigu paciento MADRS testo įvertis sumažėjo bent 50% po TMS terapijos, tai ji buvo laikoma efektyvia. Pacientams atliekamos TMS kursas buvo 4 savaitių, 20 sesijų trukmės, stimuliacija buvo atliekama virš kairės pusės DLPFC. Prieš ir po sesijų dalyviams buvo registruojama 15 minučių ramybės būsenos, užmerktų akių EEG. Rezultatai buvo vertinami tiek skirtingų EEG dažnių diapazonuose, tiek po 1-os, 10-os ir 20-os sesijos, norint įvertinti pokyčius terapijos eigoje.



Paveikslas 2.2.2. FD parametras depresijos pacientams, kuriems TMS terapija nebuvo efektyvi (MDD_nonresponders) ir buvo efektyvi (MDD_responders) prieš ir po terapijos kiekviename EEG dažnių diapazone. Statistiškai reikšmingi skirtumai pažymėti „*“*. Paimta iš (Lebiecka et al., 2018).



Paveikslas 2.2.3. FD parametras depresijos pacientams, kuriems TMS terapija nebuvo efektyvi (MDD_nonresponders) ir buvo efektyvi (MDD_responders) prieš ir po 1-os, 10-os ir 20-os TMS sesijos. Statistiškai reikšmingi skirtumai pažymėti „*“ . Paimta iš (Lebiecka et al., 2018).



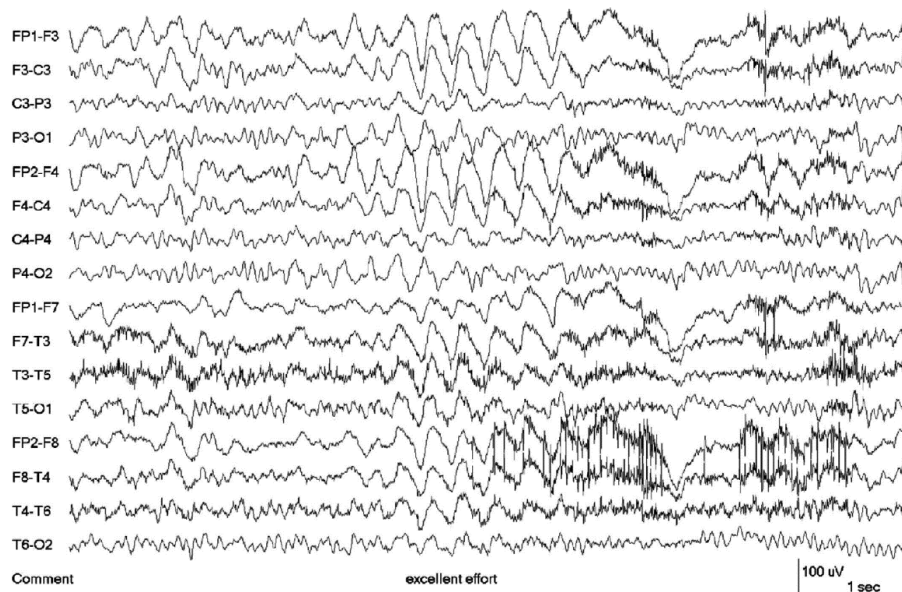
Paveikslas 2.2.4. FD parametras MDD_responders ir MDD_nonresponders grupėms kiekviename dažnių diapazone bei po 1-os, 10-os ir 20-os sesijų. Statistiškai reikšmingi skirtumai pažymėti „*““. Paimta iš (Lebiecka et al., 2018).

Pasak (Lebiecka et al., 2018) grupės, FD parametro analizė patvirtino TMS terapijos efektyvumą depresijos atveju. Kaip jau minėta, keli tyrimai parodė, kad FD sergant depresija būna didesnis, taigi, TMS turėtų jį sumažinti, kas ir buvo pastebėta. Po viso TMS terapijos kurso (po 20-os sesijos) FD sumažėjo kiekviename dažnių diapazone (žiūr. Pav. 5), kas patvirtina tyrimo pradžioje iškeltą spėjimą. Pacientų, kuriems TMS terapija nebuvo efektyvi (MDD_nonresponders) FD parametro reikšmė nepasikeitė taip, kaip buvo planuota, tačiau pati reikšmė pakito labai nedaug bei statistiškai nereikšmingai (žiūr. Pav. 3). FD gali būti naudojamas kaip vienas iš žymenų tirti TMS poveikį sergant depresija bei patvirtinantis jos efektą gydant šią ligą.

2.3. Gilaus kvėpavimo įtaka EEG

Gilaus kvėpavimo mėginys arba hiperventiliacija (toliau – HV) – kurį laiką trunkantis intesyvus kvėpavimas. Jau nuo 1924 metų, dar prieš atsirandant EEG, iš O. Foerster tyrimų žinoma, kad savanoriška HV gali sukelti epileptinius traukulių priepuolius (Kane et al., 2014). Sukūrus ir pradėjus taikyti EEG metodą, HV buvo pirmasis funkcinis mėginys, taikytas išryškinti epileptiforminius pokyčius EEG užrašė (Gibbs et al., 1935). Nors dabar 3 minučių HV mėginys EEG užrašo metu (po mėginio dar bent minutę tęsiant užrašą) yra įprasta praktika tiriant epilepsijos pacientus, jo sukeliama neurofiziologiniai pokyčiai yra aktualūs ne tik kaip įrankis epilepsijai diagnozuoti ir kategorizuoti, bet ir kaip būdas padidinti EEG užrašo „našumą“, t.y. išryškinti galimus patologinius pokyčius visose smegenų srityse, dėl HV mėginio generalizuotos įtakos visoms smegenims (Mendez & Brenner, 2006).

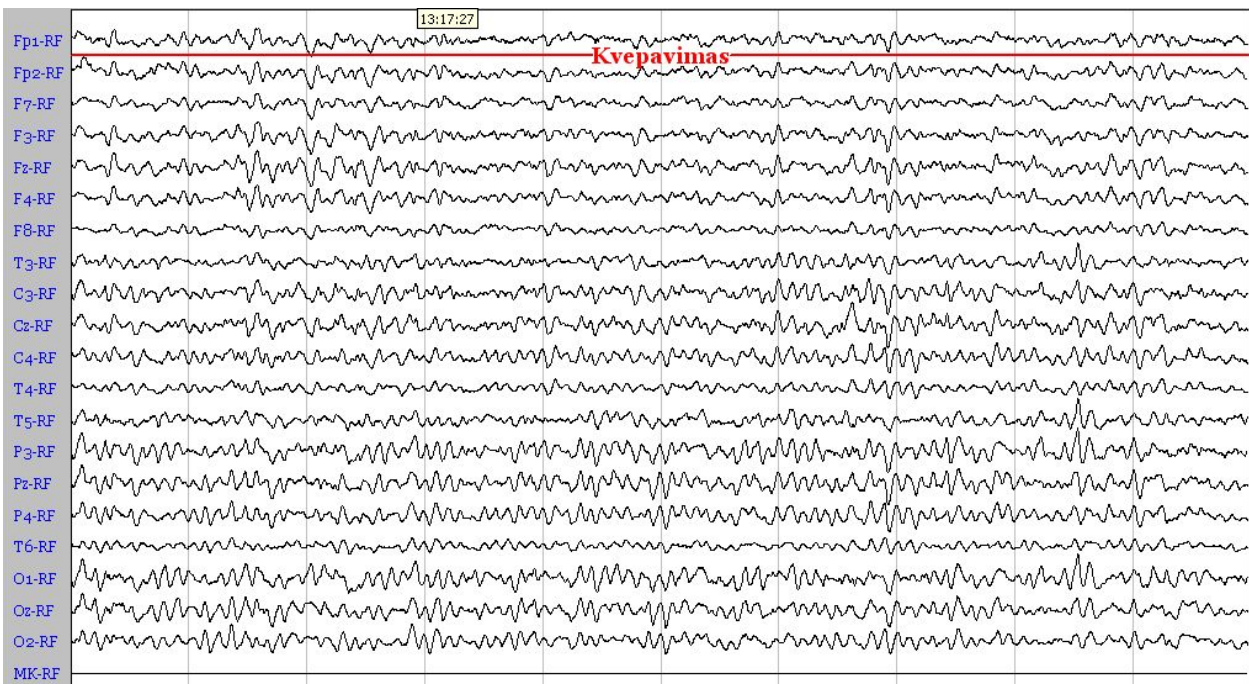
Tikslus mechanizmas, kaip HV iššaukia EEG pokyčius nėra aiškus, tačiau manoma, kad fiziologiniai pokyčiai yra pagrindinė priežastis. Hiperventiliuojant arterinis CO₂ dalinis slėgis krenta ir gali iki 30% sumažinti kraujo srautą į smegenis dėl kraujagyslių susitraukimo (Mendez & Brenner, 2006). Dėl to HV mėginys iš esmės lėtina smegenų ritmą. Šis smegenų ritmo lėtėjimas iššaukia daugiau delta dažnio (iki 4 Hz) diapazono aktyvumo tiek sveikiems žmonėms, tiek epilepsija sergantiems. Šis smegenų ritmo dažnio sumažėjimas ir išryškina epilepsijai charakteringus staigaus piko ir lėtos bangos (angl. *spike and wave*) EEG užrašo elementus.



Paveikslas 2.3.1. Delta aktyvumo proveržiai HV metu. Tiriamasis – 55 metų vyras. Paimta iš (Mendez & Brenner, 2006)



Paveikslas 2.3.2. Depresija sergančio paciento EEG, be žymesnių pakitimų, prieš HV mėginį. Paimta iš Respublikinės Vilniaus Psichiatrijos Ligoninės.



Paveikslas 2.3.4. Depresija sergančio paciento EEG, HV metu. Paimta iš Respublikinės Vilniaus Psichiatrijos Ligoninės.

Paveiksle 2.3.4. matomi depresija sergančio žmogaus EEG pokyčiai HV metu – padidėjusi amplitudė bei sulėtėjęs bendras smegenų darbo ritmas.

HV iššaukiamas smegenų ritmo sumažėjimas yra intensyvesnis 8-12 metų vaikams. Nors šis efektas dažniau pasireiškia epilepsija sergantiems žmonėms, jis stebimas ir nesergantiems, tiek suaugusiems tiek vaikams (Kane et al., 2014).

Nors tikslus mechanizmas, kuriuo HV daro įtaką smegenų sužadynamumui ir EEG reakcijai, nėra aiškus, pagrindinis tiriamas ir aptarinėjamas mechanizmas, kaip jau minėta, yra dėl gilaus ir staigaus kvėpavimo sumažėjęs dalinis CO₂ slėgis ir staigi alkalozė (šarmėjimas) iššaukiantis sumažėjusį deguonies ir gliukozės kiekį, patenkantį į smegenis. Manoma, kad tai ir sukelia lėtų dažnio bangų formavimąsi (Khachidze et al., 2020). Tyrimuose in vitro parodyta, jog sumažėjęs dalinis CO₂ slėgis sutraukia kraujagysles, tačiau in vivo smegenų arterijos reaguoja į stipriai lokalizuotus dalinio CO₂ slėgio ir pH pokyčius. Kraujagyslių atsaką į CO₂ moduliuoja ne tik kraujagyslių endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelės, bet ir aplink esantys neuronai bei glija (Brian, 1998). Tyrėjai iš Son et al., 2012 grupės parodė, kad sukeliant EEG reakciją į HV svarbiau yra dalinio CO₂ slėgio pokytis, t.y. santykis tarp dalinio CO₂ slėgio prieš pradėdant HV ir ją pabaigus, o ne absoliuti vertė turi daugiau įtakos sukeliant EEG reakciją į HV.

Dažnai pasikartojanti ir ne kartą atkartota HV savybė sukelti EEG pokyčius yra stebima pirmąją minutę po gilaus kvėpavimo pabaigos, o smegenų ritmas atsistato per 2-3 minutes, todėl praktikoje EEG užrašinėjama dar bent 3 minutes po HV. Nestebimas ritmo atsistatymas po 2-3 minučių gali būti epilepsijos ar kitų sutrikimų indikatorius (Khachidze et al., 2020).

3. METODIKA

3.1. Tiriamieji.

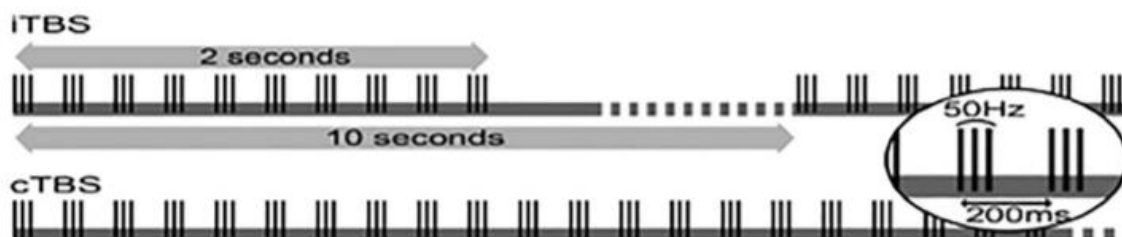
Tiriamųjų pacientų grupė – 15 žmonių – 8 vyrai ir 7 moterys. Tiriamųjų amžiaus vidurkis $46,5 \pm 16,1$. Pacientai atrinkti atsižvelgiant į jų diagnozę bei gydymo efektą jiems – visiems pacientams nustatyta gydymui atspari depresija (GAD). Norint įvertinti TMS terapijos poveikį reakcijai į gilaus kvėpavimo mėginį, eksperimentiniai pacientų EEG užrašų duomenys buvo suskirstyti į dvi grupes – duomenys prieš TMS terapiją (grupė „GAD prieš TMS“) ir duomenys po TMS terapijos (grupė „GAD po TMS“).

Kontrolinė sveikų žmonių grupė taip pat buvo 15 žmonių – 8 vyrai ir 7 moterys, amžiaus vidurkis $46,7 \pm 18,3$.

Tiriamųjų tyrimui gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto Leidimo Nr. 2019-11-05 Nr.2019/11-1161-653.

3.2. Tiriamiesiems atliktos procedūros ir tyrimai.

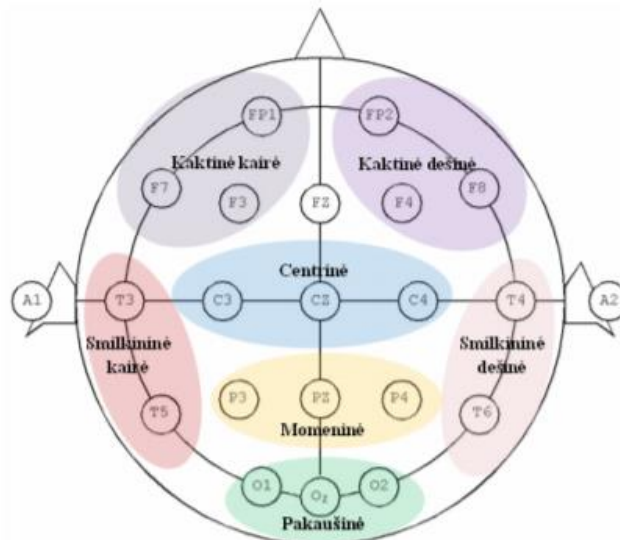
Gydytojas-psichiatras visiems tiriamiesiems buvo paskyręs standartinį 3 savaičių, 30 procedūrų TMS kursą. Pacientams naudotas TMS protokolai buvo iTBS, per vieną seansą pacientams buvo atliekama 600 pulsų. TMS galios parametras nustatomas 50% motorinio sužadavimo slenksčio vertės.



Paveikslas 4. Grafikai, atvaizduojantys du TBS stimuliacijos būdus. Šios stimuliacijos pagrindas yra 3, 50 Hz dažnio pulsai, pažymėti brūkšneliais, atliekami kas 200 ms. Aktyvinančios stimuliacijos (iTBS) atveju tokios 3-jų pulsų iškrovos yra pateikiamos 2 sekundes su 10 sekundžių pertrauka, taip kartojant 20 kartų. Slopinanti stimuliacija (cTBS) yra atliekama nenutrūkstamai – 3 greiti pulsai kartojami kas 200 ms. Apačioje pavaizduota aktyvinanti 10 Hz rTMS stimuliacija. Paimta iš Sanna et al., 2019.

Pacientams prieš ir po TMS kurso klinikiniai depresijos simptomai buvo įvertinti Hamiltono depresijos vertinimo skale (HAM-D) bei Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skale (MADRS).

EEG pacientams buvo registruojama vieną kartą prieš TMS terapijos kursą ir vieną kartą jį pabaigus. Registracijai buvo naudojama kompiuterinė EEG sistema „Galileo Sirius Mizar“ (kompanija EBNeuro, Italija). EEG buvo registruojama 20 elektrodų, išdėstytų ant tiriamųjų galvų pagal tarptautinę „10/20“ sistemą. Įžeminimo elektrodas – Fpz. Referentiniai elektrodai – ausiniai elektrodai A1 ir A2, sujungti į vieną tašką. Analoginiai EEG signalai buvo skaitmeninami 512 Hz dažniu. Žemų dažnių filtras - < 1 Hz, aukštų dažnių filtras – 70 Hz. Buvo taikomas ir elektros tinklo triukšmo, 50 Hz filtras.



Paveikslas 3.2.1. Tarptautinė „10/20“ elektrodų išdėstymo sistema ir smegenų sritys.

Pacientai ir kontrolinė grupė atliko gilaus kvėpavimo mėginį kiekvieną kartą jiems registruojant EEG. Mėginys yra 3 minutės gilaus kvėpavimo 20-30 kartų per minutę dažniu. EEG yra įrašinėjama dar 3 minutes po mėginio. Nagrinėjami EEG užrašai yra 30 sekundžių foninės EEG bei 30 sekundžių iškart pabaigus giliai kvėpuoti.

3.3. Skaičiavimai ir statistinė analizė.

Tiek pacientų, tiek kontrolinės grupės visų elektrodų EEG duomenys buvo suskirstyti į 7-ias sritis elektrodų duomenis vidurkinant:

- KaK - Kaktinė kairė (Fp1, F3, F7 elektrodai)
- KaD - Kaktinė kairė (Fp2, F4, F8 elektrodai)

- SmK - Smilkininė kairė (T3, T5 elektrodai)
- SmD - Smilkininė dešinė (T4, T6 elektrodai)
- Cen - Centrinė (C3, Cz, C4 elektrodai)
- Mom - Momeninė (P3, Pz, P4 elektrodai)
- Pak - Pakaušio (O1, Oz, O2 elektrodai)

Pateikiant rezultatus, duomenys vidurkinti kiekvienai smegenų sričiai ir kiekvienam EEG dažnio diapazonui – delta, teta, alfa ir beta. Išsaugoti duomenys buvo apdorojami „Microsoft Excel 2019” ir “Origin Pro 2017” programomis. Pastarąją programą buvo atlikti ir visi skaičiavimai bei statistinė analizė.

Lyginant pacientų ir kontrolinę grupes, statistiškai patikimi skirtumai buvo apskaičiuojami atliekant Mann-Whitney testą. Lyginant pacientų grupę tarpusavyje, t.y. prieš TMS ir po TMS kurso, buvo atliekamas Wilcoxon'o testas. Koreliacijai tarp klinikinių depresijos vertinimo testų balų pokyčio ir foninės EEG pokyčių nustatyti buvo apskaičiuojami Spearman'o koreliacijos koeficientai.

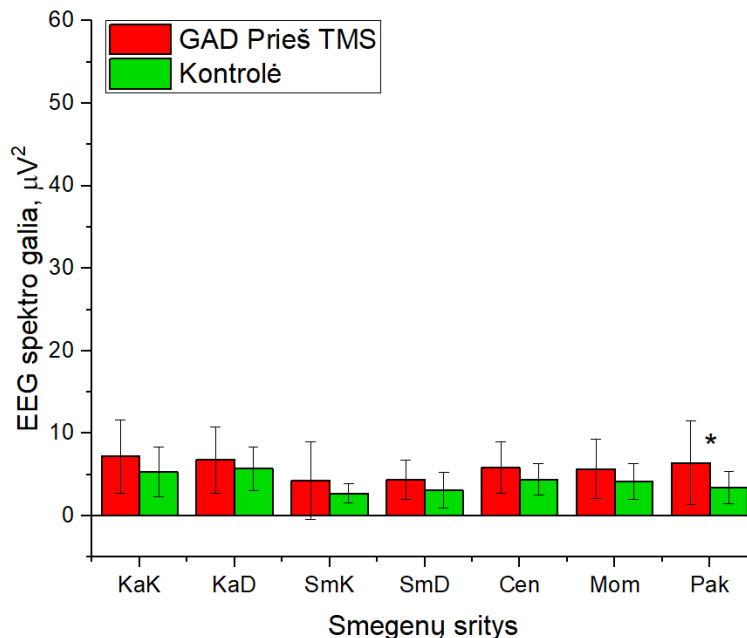
4. REZULTATAI

Tyrime buvo panaudoti 15 depresija sergančių pacientų bei 15 sveikų, kontrolinės grupės žmonių EEG duomenys. Norint įvertinti TMS įtaką EEG reakcijai į gilaus kvėpavimo mėginį, EEG spektrinės galios duomenys buvo suskirstyti į 7-as smegenų sritis ir 4-is pagrindinius EEG dažnių diapazonus bei apskaičiuoti, palyginti ir pateikiami tokiomis grupėmis:

1. Pacientų foninės EEG bei EEG iškart po gilaus kvėpavimo, spektrinė galia **prieš** jiems atliekant TMS kursą palyginta su kontrolinės grupės EEG.
2. Pacientų foninės EEG bei EEG iškart po gilaus kvėpavimo, spektrinė galia, pacientams jau **atlikus** TMS kursą palyginta su kontrolinės grupės EEG.
3. Pacientų foninės EEG bei EEG iškart po gilaus kvėpavimo, spektrinė galia **prieš** TMS kursą palyginta su **po** TMS kurso fonine bei po gilaus kvėpavimo registruota EEG.
4. Apskaičiuota gilaus kvėpavimo mėginio santykinė įtaka EEG spektro galiai pacientams prieš bei po TMS kurso bei sveikų žmonių kontrolinei grupei.
5. Apskaičiuota klinikinių HAM-D bei MADRS depresijos vertinimo testų balų santykinų pokyčių koreliacija su santykinę gilaus kvėpavimo įtaka EEG spektrinei galiai prieš pacientams atliekant TMS kursą.

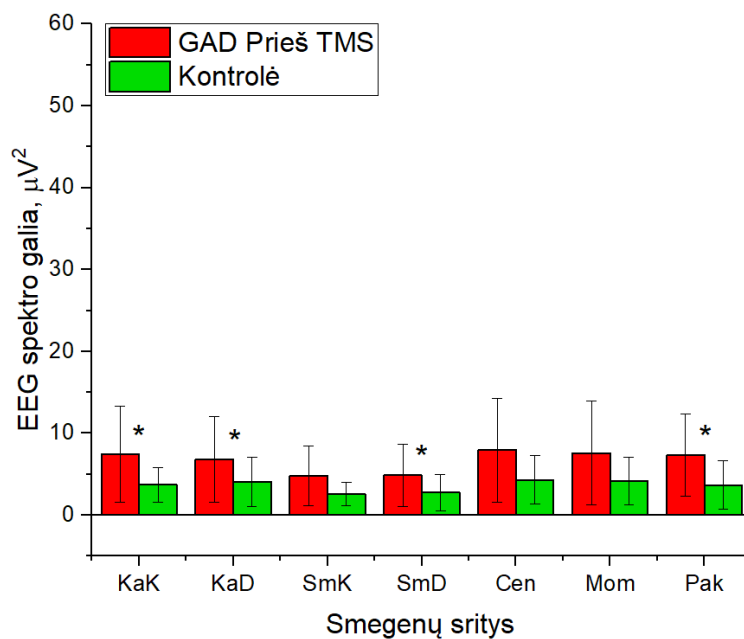
Rezultatų skyriuje pateikiami tik tie 3-jų, aukščiau išvardintų, rezultatų grupių duomenų grafikai, kuriuose tarp lyginamų duomenų buvo rasta statistiškai patikimi skirtumai (pažymėta žvaigždute). Koreliacijos analizės rezultatai pateikiami lentelėje.

4.1. Pacientų EEG lyginimas su sveikos kontrolės EEG, prieš pacientams atliekant TMS kursą.



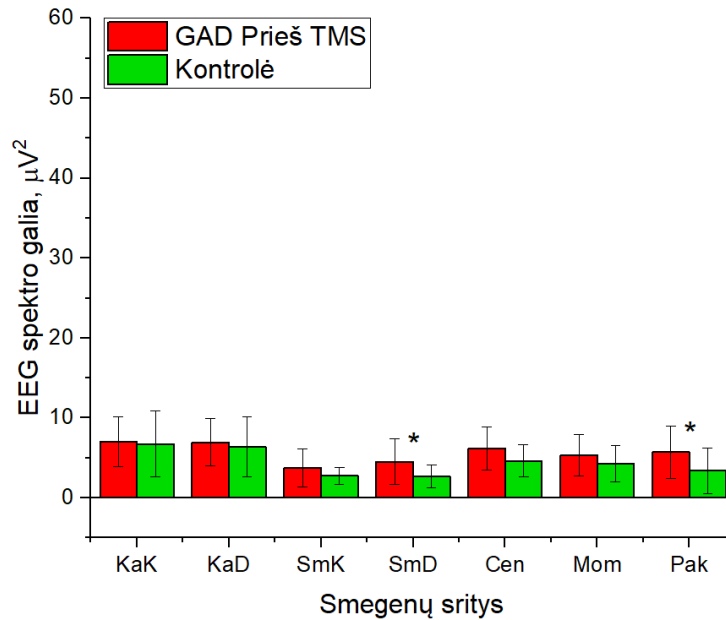
Pav. 4.1.1. Pacientų prieš TMS kursą ir sveikos kontrolės foninės EEG **delta** dažnio galia

Visose smegenų srityse sergančiųjų EEG spektro galia buvo didesnė, tačiau patikimi skirtumai gauti tik pakaušinėje srityje.



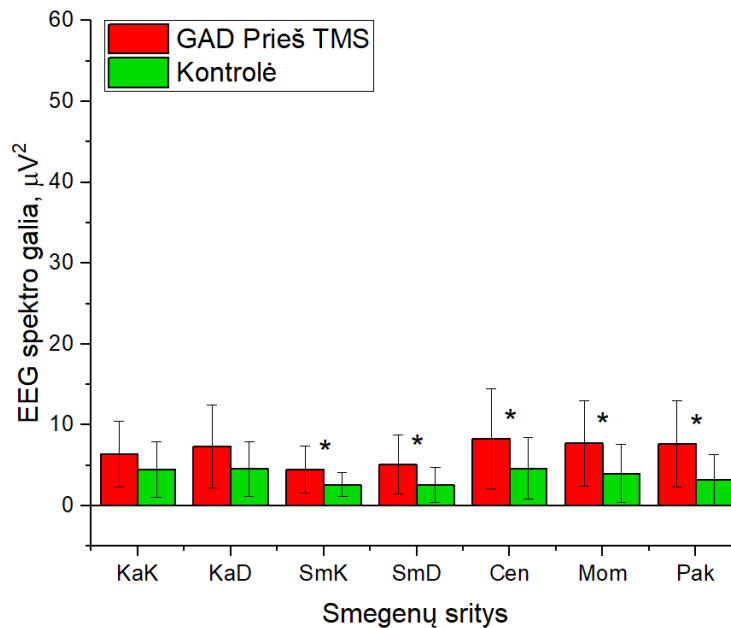
Pav. 4.1.2. Pacientų prieš TMS kursą ir sveikos kontrolės foninės EEG **theta** dažnio galia

Visose smegenų srityse sergančiųjų EEG spektro galia buvo didesnė, tačiau patikimi skirtumai gauti kaktinėje, smilkininėje dešinėje ir pakaušinėje srityse.



Pav. 4.1.3. Pacientų prieš TMS kursą ir sveikos kontrolės EEG, registruotos po HV **delta** dažnio galia

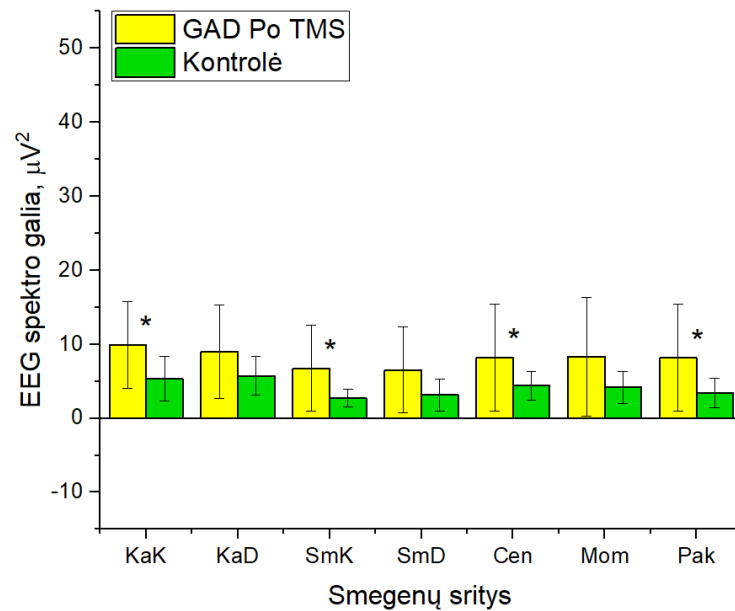
Visose smegenų srityse sergančiųjų EEG spektro galia buvo didesnė, tačiau patikimi skirtumai gauti smilkininėje dešinėje ir pakaušinėje srityse.



Pav. 4.1.4. Pacientų prieš TMS kursą ir sveikos kontrolės EEG, registruotos po HV **teta** dažnio galia

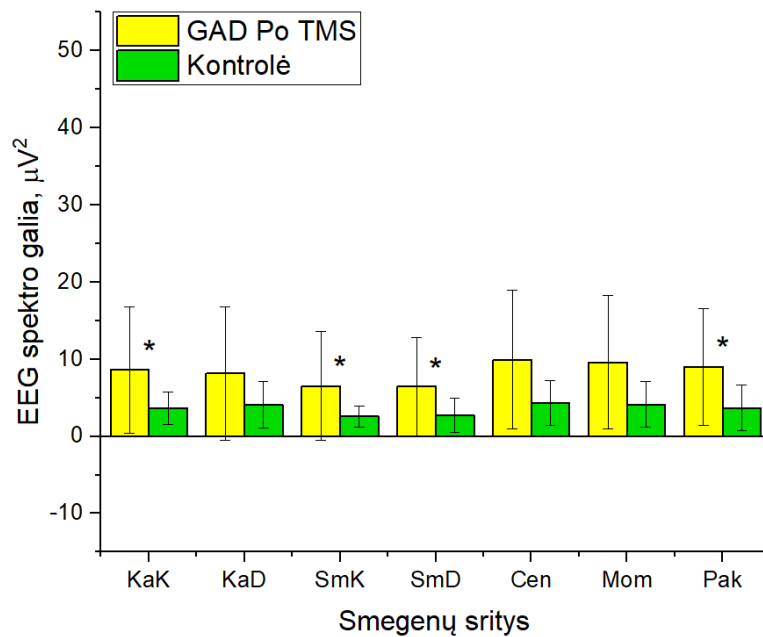
Visose smegenų srityse sergančiųjų EEG spektro galia buvo didesnė, tačiau patikimi skirtumai gauti smilkininėse, centrinėje, momens ir pakaušinėje srityse.

4.2. Pacientų EEG lyginimas su sveikos kontrolės EEG, pacientams jau atlikus TMS kursą.



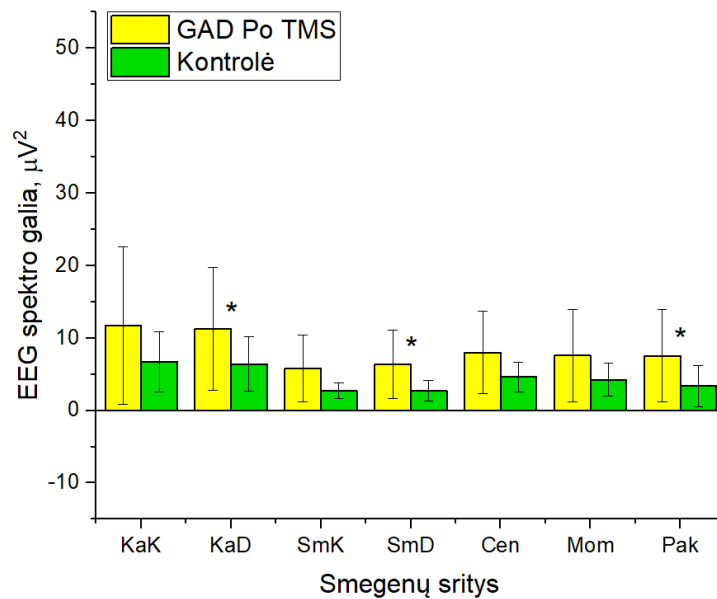
Pav. 4.2.1. Pacientų po TMS kurso ir sveikos kontrolės foninės EEG **delta** dažnio galia.

Visose smegenų srityse sergančiųjų EEG spektro galia buvo didesnė, tačiau patikimi skirtumai gauti kairėje kaktinėje ir kairėje smilkininėje, centrinėje ir pakaušinėje srityse.



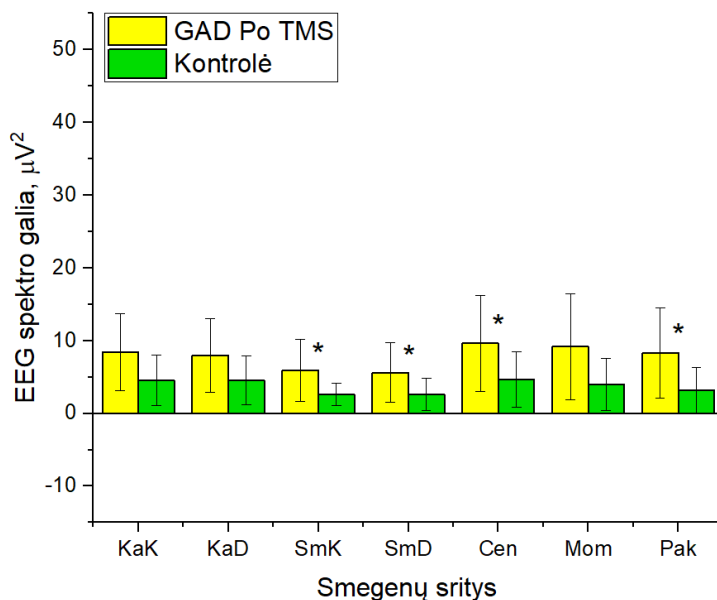
Pav. 4.2.2. Pacientų po TMS kurso ir sveikos kontrolės foninės EEG **theta** dažnio galia.

Visose smegenų srityse sergančiųjų EEG spektro galia buvo didesnė, tačiau patikimi skirtumai gauti kairėje kaktinėje, smilkininėse, ir pakaušinėje srityse.



Pav. 4.2.3. Pacientų po TMS kurso ir sveikos kontrolės EEG, registruotos po HV **delta** dažnio galia.

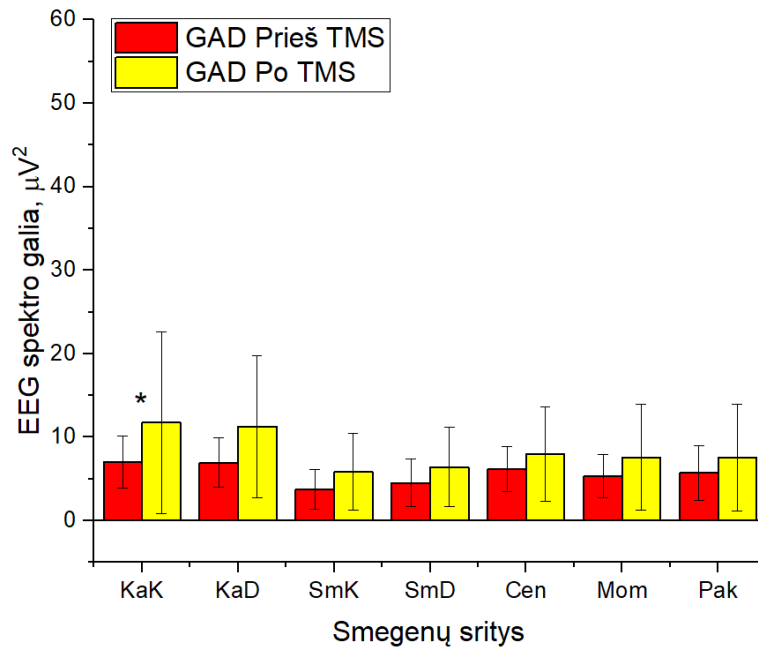
Visose smegenų srityse sergančiųjų EEG spektro galia buvo didesnė, tačiau patikimi skirtumai gauti kairėje kaktinėje, dešinėje smilkininėje ir pakaušinėje srityse.



Pav. 4.2.4. Pacientų po TMS kurso ir sveikos kontrolės EEG, registruotos po HV **theta** dažnio galia.

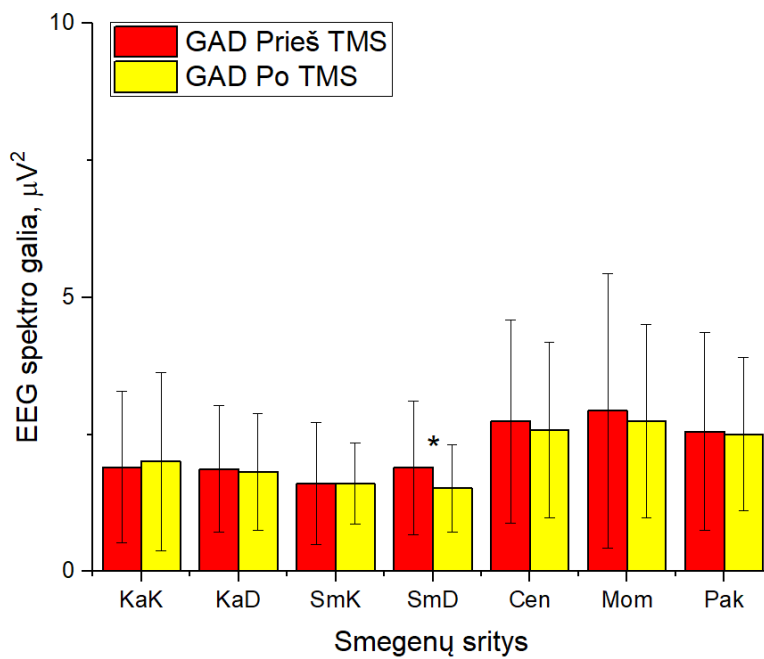
Visose smegenų srityse sergančiųjų EEG spektro galia buvo didesnė, tačiau patikimi skirtumai gauti kairėje ir dešinėje smilkininėje, centrinėje ir pakaušinėje srityse.

4.3. Pacientų EEG lyginimas su pacientų EEG prieš TMS kursą ir po TMS kurso.



Pav. 4.3.1. Pacientų prieš TMS kursą ir pacientų po TMS kurso EEG, registruotos po HV **delta** dažnio galia.

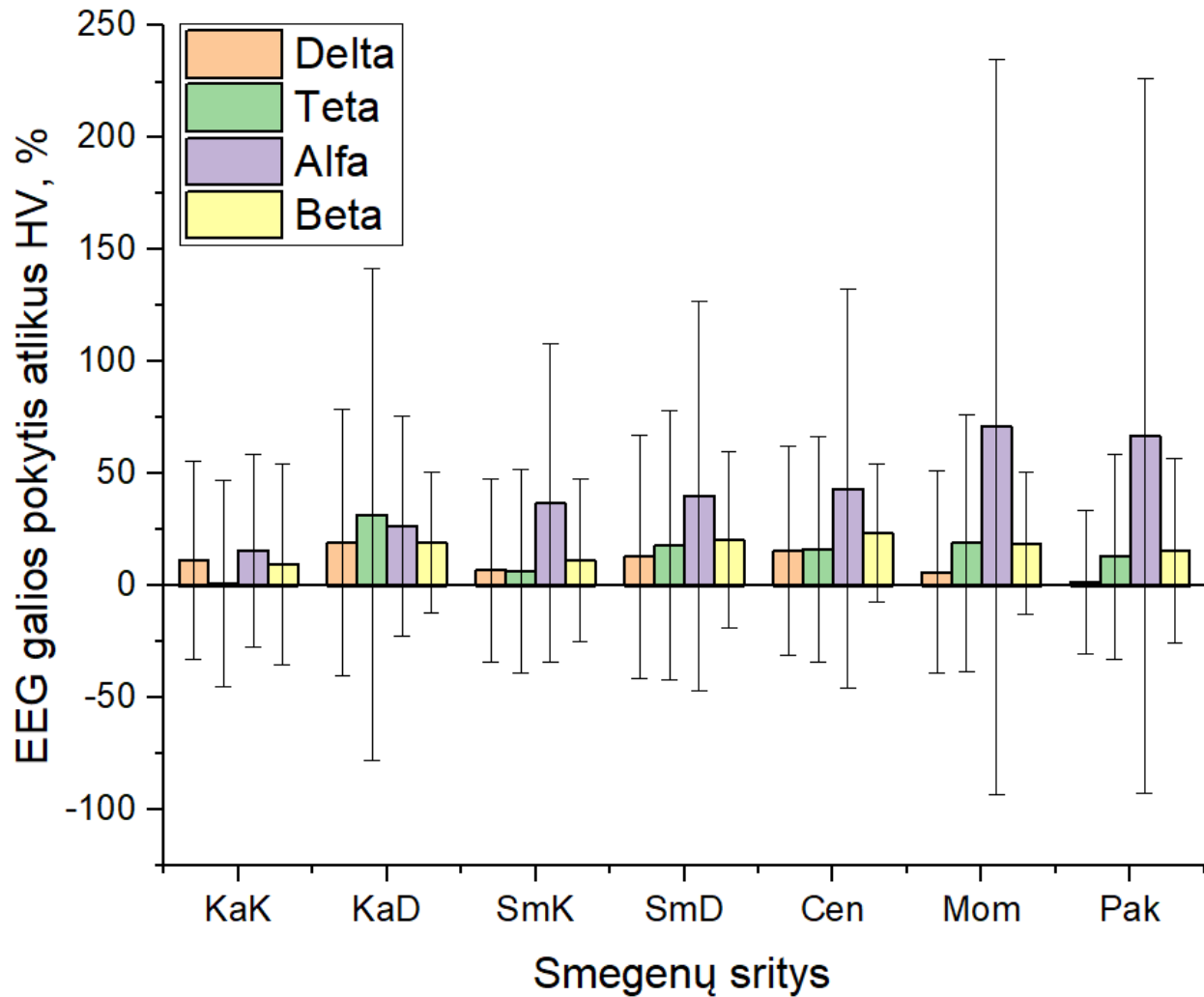
Po TMS kurso, visose smegenų srityse pacientų spektrinė galia buvo didesnė. Patikimi skirtumai rasti kairėje kaktinėje srityje.



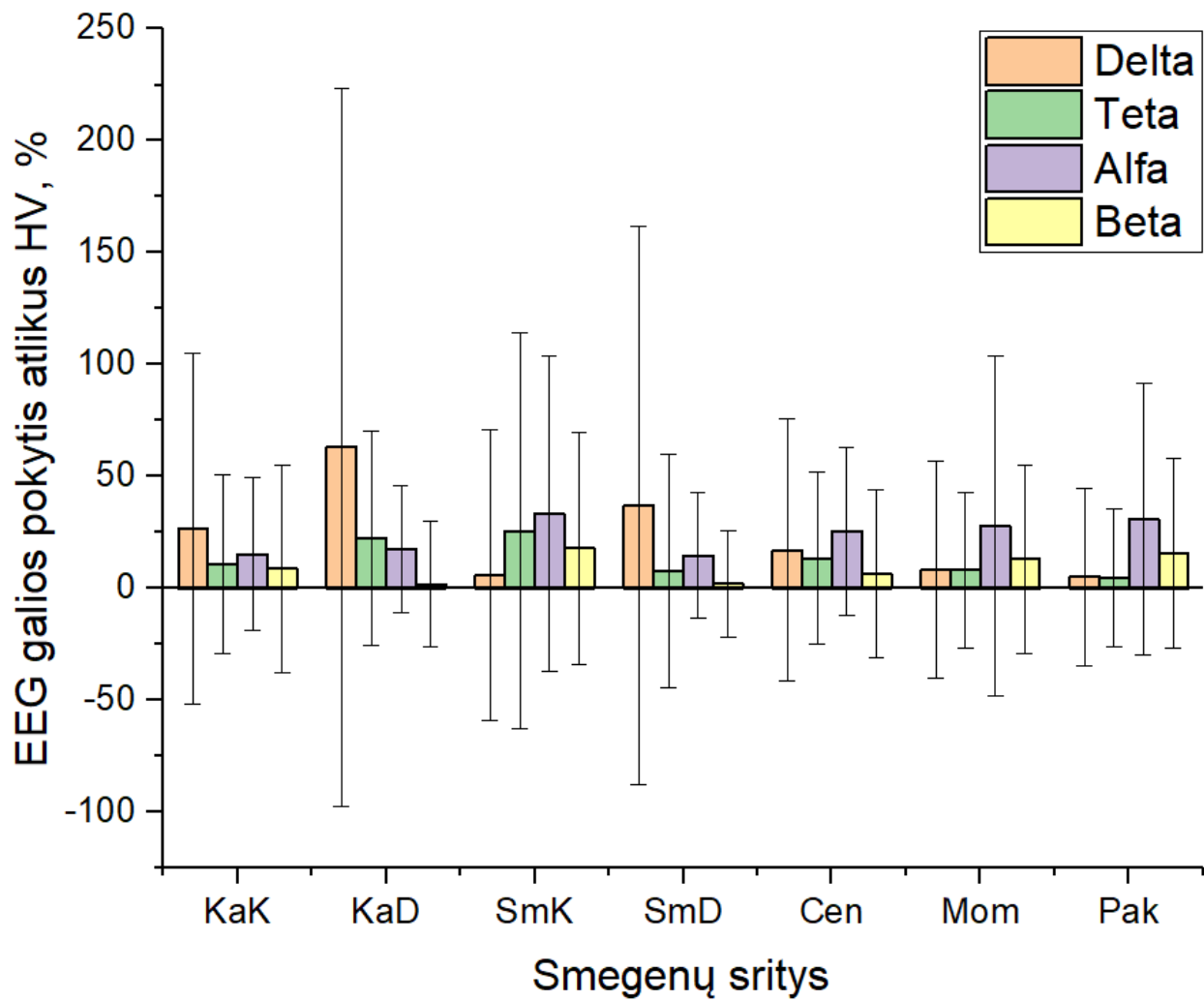
Pav. 4.3.2. Pacientų prieš TMS kursą ir pacientų po TMS kurso EEG, registruotos po HV **beta** dažnio galia.

Po TMS kurso beta dažnio EEG spektrinė galia pacientams sumažėjo dešinėje smilkininėje, centrinėje, momens ir pakaušio srityse, kairėje smilkininėje išliko nepakitusi, o kairėje kaktinėje padidėjo. Statistiškai reikšmingi skirtumai rasti smilkininėje dešinėje srityje.

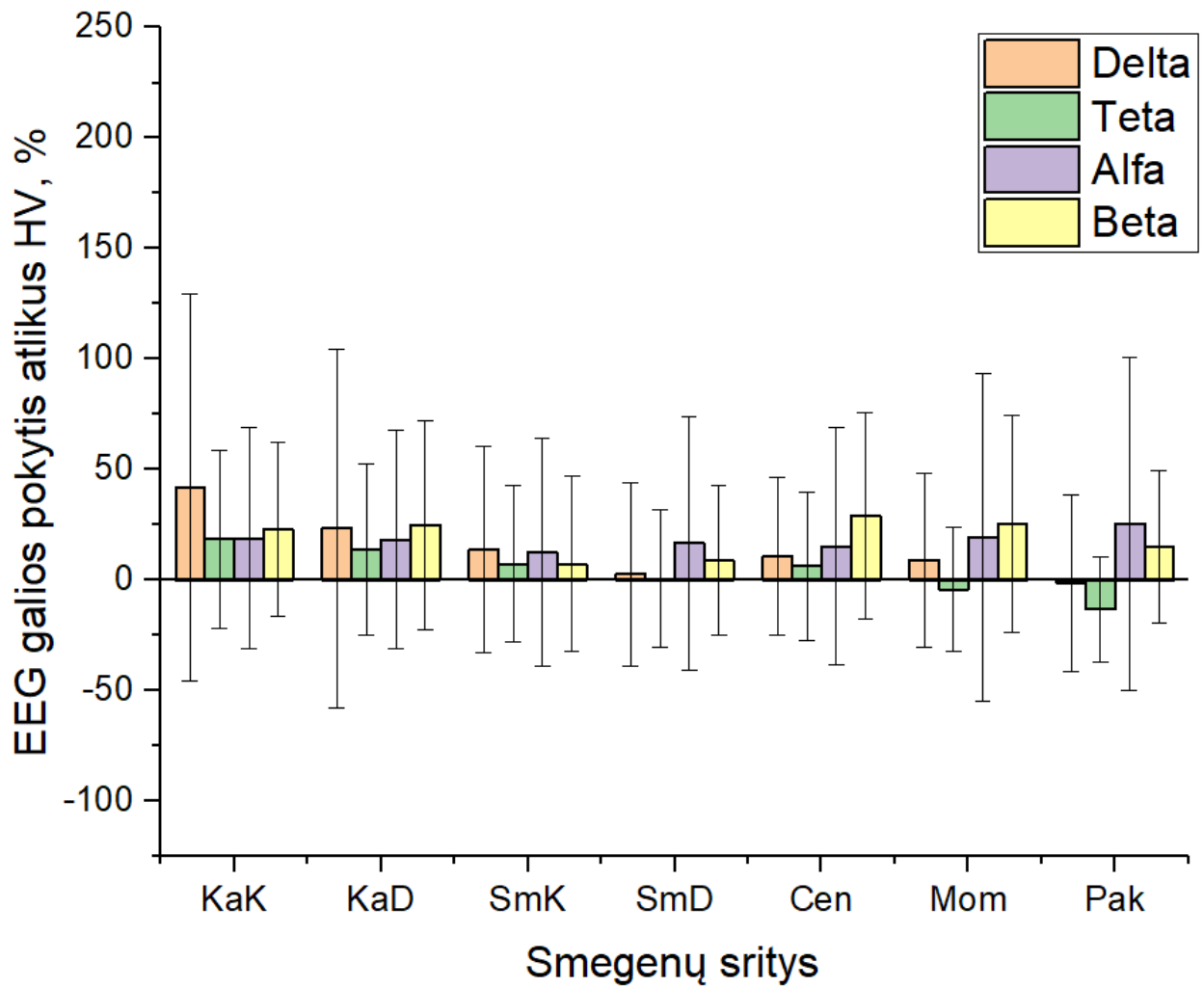
3.4. Pacientų prieš ir po TMS kurso bei sveikos kontrolės EEG reakciją į gilaus kvėpavimo mėginį.



Pav. 3.4.1. Pacientų prieš TMS kursą santykinė EEG reakcija į HV.



Pav. 3.4.2. Pacientų po TMS kursą santykinė EEG reakcija į HV.



Pav. 3.4.3. Sveikos kontrolės santykinė EEG reakcija į HV.

Tarpusavyje palyginus pacientų prieš TMS, po TMS ir sveikos kontrolės grupes, statistiškai patikimų skirtumų negauta.

3.5. Klinikinių depresijos vertinimo testų balų pokyčių koreliacija su pacientų EEG reakcija į HV prieš atliekant TMS kursą.

Lentelė 3.5.1. Klinikinių depresijos vertinimo testų balų pokyčių koreliacijos su pacientų EEG reakcija į HV prieš atliekant TMS kursą koreliacijos koeficientai visoms smegenų sritims ir visiems EEG dažnių diapazonams. R – Spearman‘o koreliacijos koeficientai.

| | Delta | | Teta | | Alfa | | Beta | |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | HAM-D pokytis | MADRS pokytis | HAM-D pokytis | MADRS pokytis | HAM-D pokytis | MADRS pokytis | HAM-D pokytis | MADRS pokytis |
| KaK, R | 0,38064 | 0,27033 | 0,21122 | 0,0022 | 0,06821 | 0,21758 | 0,08361 | -0,14725 |
| <i>p vertė</i> | <i>0,17939</i> | <i>0,34992</i> | <i>0,46853</i> | <i>0,99405</i> | <i>0,81679</i> | <i>0,45492</i> | <i>0,77628</i> | <i>0,61542</i> |
| KaD, R | -0,18042 | -0,10769 | 0,08801 | -0,08571 | -0,10781 | -0,00659 | 0,21342 | 0,05934 |
| <i>p vertė</i> | <i>0,53709</i> | <i>0,71403</i> | <i>0,7648</i> | <i>0,77079</i> | <i>0,71373</i> | <i>0,98215</i> | <i>0,4638</i> | <i>0,8403</i> |
| SmK, R | -0,20462 | 0,10769 | 0,16282 | 0,03736 | -0,28383 | 0,18681 | 0,33443 | 0,39341 |
| <i>p vertė</i> | <i>0,48285</i> | <i>0,71403</i> | <i>0,57812</i> | <i>0,89909</i> | <i>0,32541</i> | <i>0,5225</i> | <i>0,24252</i> | <i>0,16403</i> |
| SmD, R | -0,33443 | 0,01978 | -0,06821 | 0,09451 | -0,32563 | 0,07253 | 0,08581 | 0,33626 |
| <i>p vertė</i> | <i>0,24252</i> | <i>0,94649</i> | <i>0,81679</i> | <i>0,74794</i> | <i>0,2559</i> | <i>0,80538</i> | <i>0,77054</i> | <i>0,23979</i> |
| Cen, R | 0,0462 | 0,2 | 0,41144 | 0,12088 | 0,0154 | -0,16923 | 0,39604 | 0,27473 |
| <i>p vertė</i> | <i>0,87537</i> | <i>0,493</i> | <i>0,14385</i> | <i>0,68061</i> | <i>0,95832</i> | <i>0,56302</i> | <i>0,16098</i> | <i>0,34183</i> |
| Mom, R | -0,17382 | 0,1033 | 0,40044 | 0,15604 | -0,0132 | 0,08571 | 0,36744 | 0,16484 |
| <i>p vertė</i> | <i>0,55232</i> | <i>0,72528</i> | <i>0,15595</i> | <i>0,59423</i> | <i>0,96427</i> | <i>0,77079</i> | <i>0,19621</i> | <i>0,57335</i> |
| Pak, R | -0,35204 | 0,31429 | 0,27723 | 0,23956 | -0,17822 | 0,12967 | 0,08141 | 0,16923 |
| <i>p vertė</i> | <i>0,21706</i> | <i>0,2738</i> | <i>0,33727</i> | <i>0,40943</i> | <i>0,54215</i> | <i>0,65862</i> | <i>0,78204</i> | <i>0,56302</i> |

Statistiškai patikimų koreliacijų negauta.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Lyginant tiriamųjų pacientų EEG spektrinę galią su sveikos kontrolės EEG spektrine galia, prieš pacientams atliekant TMS kursą, patikimi skirtumai rasti delta ir teta, t.y. žemo dažnio bangų diapazone, tiek lyginant foninę EEG, tiek EEG po HV. Literatūroje dažniausiai aprašomi yra alfa dažnio EEG galios pokyčiai depresijos atveju (Olbrich & Arns, 2013), tačiau šiame tyrime statistiškai patikimų skirtumų alfa dažnio diapazone negauta. Tačiau, pagal (Dv et al., 2009), padidėjusi teta galia ir pagal (V. Knott et al., 2000) padidėjusi delta galia prieš pradedant gydymą gali būti žymuo, prognozuojantis prastą atsaką į gydymą, kaip ir buvo nustatyta tiriamiesiems pacientams. Kitą vertus, (Cook et al., 1999) skirtumų tarp reaguojančių ir nereaguojančių pacientų teta dažnio galios nerado.

Po TMS kurso patikimi skirtumai tarp pacientų ir sveikos kontrolės taip pat rasti delta ir teta dažnio diapazone. Alfa dažnio spektro galioje pokyčių su sveika kontrole nerasta, kaip ir prieš TMS kursą. Tiek prieš TMS kursą, tiek po TMS, pacientų spektrinė galia visuose dažnių diapazonuose buvo didesnė už sveikos kontrolės, išskyrus foninės EEG pakaušio srities alfa dažnio spektrinę galią, kur skirtumas buvo visiškai nežymus. Pagal (Price et al., 2008), kai depresijos pacientai yra atsparūs gydymui, jų alfa dažnio spektrinė galia nesiskiria nuo sveikos kontrolės, o šiame tyrime statistiškai patikimų skirtumų alfa dažnio galioje negauta.

Tiriant TMS įtaką GAD pacientams, buvo lyginti pacientų EEG prieš TMS kursą ir po jo. Statistiškai patikimi skirtumai gauti lyginant EEG po gilaus kvėpavimo, delta ir beta dažnio diapazone. Nors yra žinoma, kad sergant depresija būna padidėjusi alfa galia (Begić et al., 2011), o TMS turi įtaką EEG (Lebiecka et al., 2018), šiame tyrime tiriant TMS įtaką pacientams gauti tik du statistiškai patikimi skirtumai. Paminėtina, kad TMS labai nežymiai pakeitė foninės EEG alfa dažnio spektrinę galią.

Apskaičiavus santykinę gilaus kvėpavimo įtaką pacientams prieš TMS, po TMS bei kontrolinei sveikų žmonių grupei, lyginant šias grupes tarpusavyje patikimų skirtumų negauta. Taip pat yra ir didelis duomenų išsibarstymas, atsirandantis dėl didelių reakcijos į HV skirtumų tarp individualių tiriamųjų. Prieš TMS kursą pacientams pastebima tendencija yra, kad gilus kvėpavimas labiausiai padidina santykinę alfa dažnio galią ir tai ypač išryškėja užpakalinėse smegenų srityse. Žinoma, kad gilus kvėpavimas iššaukia lėtų bangų (delta ir teta dažniai) atsiradimą EEG, tačiau santykinė žemo dažnio spektrinė galia, atlikus gilų kvėpavimą prieš TMS

kursą, keičiasi nežymiai lyginant su alfa galia. Po TMS kurso, pacientų santykinė alfa galia po gilaus kvėpavimo keičiasi ženkliai mažiau, nors statistiškai patikimų skirtumų ir nerasta.

Atliekant koreliacinę analizę tarp pacientų depresijos simptomų vertinimo testų HAM-D ir MADRS santykinų pokyčių (šių testų balų pokyčio prieš ir po TMS kurso) bei pacientų santykinų HV sukeltų EEG pokyčių prieš atliekant TMS kursą buvo norima iširti, ar EEG reakcija į HV gali būti naudojama kaip žymuo, padedantis prognozuoti reakciją į TMS gydymą, tačiau statistiškai patikimų koreliacijos koeficientų negauta.

Literatūroje nepavyko rasti tyrimų, tyrusių depresijos pacientų EEG reakcijos į gilaus kvėpavimo mėginį pokyčius TMS įtakoje. Rastas vienas tyrimas, kuris tyrė kokybinę gydymui atsparios depresijos pacientų EEG reakciją į gilaus kvėpavimo mėginį. Tirti 40 pacientų ir 72 sveiki žmonės. Vertinta foninė EEG ir EEG reakcija į 3 min. gilaus kvėpavimo mėginį. Palyginamoji analizė lyginant 120 skirtingų parametrų parodė, kad atsparių gydymui pacientų EEG buvo mažiau delta, teta ir alfa bangų, o žievės ritminė sinchronizacija buvo didesnė. Reaguojančių į gydymą pacientų ir sveikų tiriamųjų reakcija į HV buvo panaši, o nereaguojančių pacientų reakcija į HV buvo silpniau išreikšta, tik ryškesnė kaktinėse ir centrinėse srityse. Derinant foninės EEG analizę ir EEG reakcijos į HV analizę, tyrėjai gavo 90 % reakcijos į gydymą prognozavimo patikimumą (Назмутдинов И.Г., 1998).

Apibendrinant galima padaryti išvadą, kad, nepaisant to, jog ryškių bei statistiškai reikšmingų TMS įtakos EEG reakcijai į HV rezultatų gauti nepavyko, tačiau kvėpavimo įtakos į galvos smegenų fiziologinius pokyčius tyrimai gali duoti nemažai įdomios papildomos informacijos apie galvos smegenų funkcijų pakitimus esant psichikos sutrikimams.

Norint toliau tęsti TMS įtakos EEG reakcijai į HV tyrimus, reikėtų atsižvelgti į šio tyrimo trūkumus. Šiame tyrime nebuvo vertinta amžiaus ir lyties įtaka tirtiems parametrams. Kadangi tiriamųjų grupė buvo 15 žmonių, į lytis suskirstytos grupės buvo mažos, išsiskyrė jų amžius. Taip pat nebuvo vertintas ir galimas vaistų poveikis, tačiau TMS kurso metu vaistai ir jų dozės nekito, buvo palaikomos vienodos.

6. IŠVADOS

1. Lyginant pacientų prieš TMS terapiją foninės EEG bei EEG po HV spektrinę galią su sveikų žmonių kontroline grupe, statistiškai patikimi skirtumai gauti žemo dažnio – delta ir teta – diapazonuose, visose smegenų srityse ir tiek foninės EEG, tiek EEG po HV pacientų spektrinė galia buvo didesnė už sveikos kontrolės.

2. Lyginant pacientų po TMS terapijos foninės EEG bei EEG po HV spektrinę galią su sveikų žmonių kontroline grupe, statistiškai patikimi skirtumai taip pat gauti žemo dažnio – delta ir teta – diapazonuose, visose smegenų srityse. Tiek foninės EEG tiek EEG po HV pacientų spektrinė galia taip pat buvo didesnė už sveikos kontrolės.

3. Delta dažnio diapazone prieš TMS kursą pacientų EEG spektrinė galia buvo statistiškai patikimai mažesnė kaktinėje kairėje srityje, beta dažnio diapazone – didesnė dešinėje smilkininėje srityje.

4. Apskaičiuota gilaus kvėpavimo mėginio santykinė įtaka EEG spektro galiai pacientams prieš TMS kursą, po TMS kurso ir sveikų žmonių kontrolinei grupei, lyginant šių grupių duomenis tarpusavyje statistiškai patikimų skirtumų negauta.

5. Apskaičiuota klinikinių HAM-D bei MADRS depresijos simptomų vertinimo testų balų santykinių pokyčių koreliacija su santykinę gilaus kvėpavimo mėginio įtaka EEG spektrinei galiai prieš pacientams atliekant TMS kursą statistiškai patikimų koreliacijų negauta.

Literatūros sąrašas

- Akdemir Akar, S., Kara, S., Agambayev, S., & Bilgiç, V. (2015). Nonlinear analysis of EEGs of patients with major depression during different emotional states. *Computers in Biology and Medicine*, *67*, 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.09.019>
- Bachmann, M., Lass, J., Suhhova, A., & Hinrikus, H. (2013). Spectral asymmetry and Higuchi's fractal dimension measures of depression electroencephalogram. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, *2013*, 251638. <https://doi.org/10.1155/2013/251638>
- Begić, D., Popović-Knapić, V., Grubišin, J., Kosanović-Rajačić, B., Filipčić, I., Telarović, I., & Jakovljević, M. (2011). Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression. *Psychiatria Danubina*, *23*(4), 355–362.
- Brian, J. E. (1998). Carbon Dioxide and the Cerebral Circulation. *Anesthesiology*, *88*(5), 1365–1386. <https://doi.org/10.1097/00000542-199805000-00029>
- Bruder, G. E., Sedoruk, J. P., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., & Tenke, C. E. (2008). Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: Pre- and post-treatment findings. *Biological Psychiatry*, *63*(12), 1171–1177. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.10.009>
- Chang, J. S., Yoo, C. S., Yi, S. H., Her, J. Y., Choi, H. M., Ha, T. H., Park, T., & Ha, K. (2012). An integrative assessment of the psychophysiologic alterations in young women with recurrent major depressive disorder. *Psychosomatic Medicine*, *74*(5), 495–500. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31824d0da0>
- Cook, I. A., Leuchter, A. F., Witte, E., Abrams, M., Uijtdehaage, S. H., Stubbeman, W., Rosenberg-Thompson, S., Anderson-Hanley, C., & Dunkin, J. J. (1999).

- Neurophysiologic predictors of treatment response to fluoxetine in major depression. *Psychiatry Research*, 85(3), 263–273. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(99\)00010-4](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(99)00010-4)
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Dukart, J., Regen, F., Kherif, F., Colla, M., Bajbouj, M., Heuser, I., Frackowiak, R. S., & Draganski, B. (2014). Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(3), 1156–1161. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321399111>
- Dv, I., S, G., P, D., D, M., Jw, D., Je, A., & M, F. (2009). Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 19(11), 772–777. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.06.001>
- Gibbs, F. A., Davis, H., & Lennox, W. G. (1935). THE ELECTRO-ENCEPHALOGRAM IN EPILEPSY AND IN CONDITIONS OF IMPAIRED CONSCIOUSNESS. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 34(6), 1133–1148. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1935.02250240002001>
- Gold, C., Fachner, J., & Erkkilä, J. (2013). Validity and reliability of electroencephalographic frontal alpha asymmetry and frontal midline theta as biomarkers for depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 54(2), 118–126. <https://doi.org/10.1111/sjop.12022>
- Jaworska, N., Blier, P., Fusee, W., & Knott, V. (2012). Alpha Power, Alpha Asymmetry and Anterior Cingulate Cortex Activity in Depressed Males and Females. *Journal of Psychiatric Research*, 46(11), 1483–1491. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.003>

- Kane, N., Grocott, L., Kandler, R., Lawrence, S., & Pang, C. (2014). Hyperventilation during electroencephalography: Safety and efficacy. *Seizure*, *23*(2), 129–134.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.10.010>
- Kayser, J., & Tenke, C. E. (2010). In Search of the Rosetta Stone for Scalp EEG: Converging on Reference-free Techniques. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *121*(12), 1973–1975.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.030>
- Kearney-Ramos, T. E., Dowdle, L. T., Lench, D. H., Mithoefer, O. J., Devries, W. H., George, M. S., Anton, R. F., & Hanlon, C. A. (2018). Transdiagnostic Effects of Ventromedial Prefrontal Cortex Transcranial Magnetic Stimulation on Cue Reactivity. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *3*(7), 599–609.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.03.016>
- Khachidze, I., M, G., K, I., & M, A. (2020). EEG response to hyperventilation in patients with CNS disorder. *General Internal Medicine and Clinical Innovations*, *5*(1).
<https://doi.org/10.15761/GIMCI.1000188>
- Knott, V. J., Telner, J. I., Lapierre, Y. D., Browne, M., & Horn, E. R. (1996). Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *Journal of Affective Disorders*, *39*(3), 175–184. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00003-1](https://doi.org/10.1016/0165-0327(96)00003-1)
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., & Evans, K. (2000). Pre-treatment EEG and it's relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome. *Pharmacopsychiatry*, *33*(6), 201–205. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8356>
- Koo, P. C., Thome, J., Berger, C., Foley, P., & Hoepfner, J. (2017). Current source density analysis of resting state EEG in depression: A review. *Journal of Neural Transmission*

(Vienna, Austria: 1996), 124(Suppl 1), 109–118. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1432-2>

Korb, A. S., Cook, I. A., Hunter, A. M., & Leuchter, A. F. (2008). Brain electrical source differences between depressed subjects and healthy controls. *Brain Topography*, 21(2), 138–146. <https://doi.org/10.1007/s10548-008-0070-5>

Lebiecka, K., Zuchowicz, U., Wozniak-Kwasniewska, A., Szekely, D., Olejarczyk, E., & David, O. (2018). Complexity Analysis of EEG Data in Persons With Depression Subjected to Transcranial Magnetic Stimulation. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01385>

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>

Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., Cai, C., & Horvath, S. (2012). Resting-State Quantitative Electroencephalography Reveals Increased Neurophysiologic Connectivity in Depression. *PLOS ONE*, 7(2), e32508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032508>

Mendez, O. E., & Brenner, R. P. (2006). Increasing the yield of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 23(4), 282–293. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000228514.40227.12>

- Olbrich, S., & Arns, M. (2013). EEG biomarkers in major depressive disorder: Discriminative power and prediction of treatment response. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 25(5), 604–618. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.816269>
- Price, G. W., Lee, J. W., Garvey, C., & Gibson, N. (2008). Appraisal of sessional EEG features as a correlate of clinical changes in an rTMS treatment of depression. *Clinical EEG and Neuroscience*, 39(3), 131–138. <https://doi.org/10.1177/155005940803900307>
- Ricardo-Garcell, J., González-Olvera, J. J., Miranda, E., Harmony, T., Reyes, E., Almeida, L., Galán, L., Díaz, D., Ramírez, L., Fernández-Bouzas, A., & Aubert, E. (2009). EEG sources in a group of patients with major depressive disorders. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 71(1), 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.021>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Sanna, A., Fattore, L., Badas, P., Corona, G., Cocco, V., & Diana, M. (2019). Intermittent Theta Burst Stimulation of the Prefrontal Cortex in Cocaine Use Disorder: A Pilot Study. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00765>
- Schaffer, C. E., Davidson, R. J., & Saron, C. (1983). Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biological Psychiatry*, 18(7), 753–762.
- Silverstein, W. K., Noda, Y., Barr, M. S., Vila-Rodriguez, F., Rajji, T. K., Fitzgerald, P. B., Downar, J., Mulsant, B. H., Vigod, S., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2015).

NEUROBIOLOGICAL PREDICTORS OF RESPONSE TO DORSOLATERAL
PREFRONTAL CORTEX REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC
STIMULATION IN DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW. *Depression and
Anxiety*, 32(12), 871–891. <https://doi.org/10.1002/da.22424>

- Sokhadze, E. M., Lamina, E. V., Casanova, E. L., Kelly, D. P., Opris, I., Tasman, A., & Casanova, M. F. (2018). Exploratory Study of rTMS Neuromodulation Effects on Electrocortical Functional Measures of Performance in an Oddball Test and Behavioral Symptoms in Autism. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00020>
- Son, S., Kwon, O.-Y., Jung, S., Kim, Y.-S., Kim, S.-K., Kang, H., Park, K.-J., Choi, N.-C., & Lim, B. H. (2012). Relationship between Hyperventilation-Induced Electroencephalographic Changes and PCO₂ Level. *Journal of Epilepsy Research*, 2(1), 5–9. <https://doi.org/10.14581/jer.12002>
- Stewart, J. L., Towers, D. N., Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2011). The Oft-Neglected Role of Parietal EEG Asymmetry and Risk for Major Depressive Disorder. *Psychophysiology*, 48(1), 82–95. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01035.x>
- Suppa, A., Huang, Y.-Z., Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., Ziemann, U., & Rothwell, J. C. (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulation*, 9(3), 323–335. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006>
- Tenke, C. E., Kayser, J., Manna, C. G., Fekri, S., Kropfmann, C. J., Schaller, J. D., Alschuler, D. M., Stewart, J. W., McGrath, P. J., & Bruder, G. E. (2011). Current Source Density Measures of EEG Alpha Predict Antidepressant Treatment Response. *Biological Psychiatry*, 70(4), 388–394. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.016>

Trivedi, M. H., Fava, M., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., Quitkin, F., Warden, D., Ritz, L., Nierenberg, A. A., Lebowitz, B. D., Biggs, M. M., Luther, J. F., Shores-Wilson, K., Rush, A. J., & STAR*D Study Team. (2006). Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *The New England Journal of Medicine*, 354(12), 1243–1252.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa052964>

World Health Organization & Noncommunicable Disease and Mental Health Cluster. (2003). *Investing in mental health*. World Health Organization.

World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization.

Kramer, T. A. M. (2002). *Endogenous versus exogenous: still not the issue*. *Med. Gen. Med.* 4.
Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/418269>

Назмутдинов И.Г. Нейрофизиологические предикторы эффективности психофармакотерапии больных эндогенными депрессиями. В кн.: Пантелева Г.П., Цуцельковская М.Я. «Аффективные и шизоаффективные психозы». Материалы научно-практической конференции с международным участием 7-8 апреля 1998 г.
<http://www.psychiatry.ru/lib/54/book/20/chapter/35>.

VILNIAUS UNIVERSITETAS
GYVYBĖS MOKSLŲ CENTRAS
BIOMOKSLŲ INSTITUTAS

Povilas MARMA

Magistro baigiamasis darbas

TMS įtaka EEG reakcijai į gilaus kvėpavimo mėginį gydymui atsparios depresijos atveju.

SANTRAUKA

Depresija (angl. major depressive disorder) yra dažnas psichiatrinis nuotaikos sutrikimas. Ne visiems depresijos pacientams padeda gydymas vaistais ir dideliai daliai žmonių po antidepresantų kurso būna diagnozuojama vaistams atspari depresijos forma.

Esant tokiai ligos formai dažnai yra skiriama transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS), kuri pagerina depresija sergančių žmonių klinikinę būseną. Tiek depresijos, tiek TMS įtakos jai tyrimuose naudojamas EEG metodas.

Įprastos EEG užrašymo procedūros metu atliekamas gilaus kvėpavimo mėginys (HV) sukelia EEG pokyčius ir yra nedaug ištirtas depresijos atveju, o tyrimų, kur tiriama jo įtaka EEG, kai atliekama ir TMS terapija nėra. Manome, kad gilaus kvėpavimo ir TMS įtaka EEG gali suteikti naudingų įžvalgų.

Atlikus gilaus kvėpavimo įtakos EEG užrašui analizę ir palyginus tiriamuosius prieš TMS, po TMS ir sveiką kontrolę, statistiškai patikimi rezultatai tarp šių grupių gauti tik lyginant absoliučias vertes. Lyginant santykinę HV įtaką EEG, statistiškai patikimų rezultatų negauta. Klinikinių testų duomenų su HV įtaka EEG koreliacijoje, patikimų koeficientų negauta.

VILNIUS UNIVERSITY
LIFE SCIENCES CENTER
INSTITUTE OF BIOSCIENCES

Povilas MARMA

Master thesis

The Effect of TMS on EEG Reaction to Hyperventilation in Treatment-resistant Depression Patients

SUMMARY

Depression is an often occurring psychiatric disorder. Not all depression patients are responding to treatment. When so – transcranial magnetic stimulation (TMS) is prescribed. EEG is a method often used when analysing both depression and the effect of TMS on the disease. Hyperventilation (HV) is common routine when recording EEG and it has an effect on EEG as well as TMS. There is no literature on the effect of TMS on the EEG reaction to HV. After analysis of the TMS effect on reaction to EEG, statistically significant differences were found only when comparing the absolute values of EEG. No statistically significant differences were found when comparing the relative effect of HV to EEG.