

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Gyvybės mokslų centras

Biomokslų institutas

Neurobiologijos magistro studijų programos 2 kursas

Miglė Beatričė MICKEVIČIŪTĖ

Magistro baigiamasis darbas

**EEG pokyčiai TMS terapijos įtakoje ir jų ryšys su depresija sergančiųjų  
BDNF koncentracija serume**

Darbo vadovas:

Doc., dr. Kastytis Dapšys

Vilnius 2021

## SANTRUMPOS

5-HT – serotoninas

BDNF – smegenų neurotrofinis faktorius (ang. *brain-derived neurotrophic factor*)

BŽ – biocheminis žymuo

EEG – elektroencefalografija

EIT – elektros impulsų terapija

GAD – gydymui atspari depresija

HAM-D – Hamiltono depresijos simptomų vertinimo skalė (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*)

HPA – pagumburio-hipofizės-antinksčių ašis

INF – interferonai

iTBS – teta pliūpsnių stimuliacija su pertrūkiais (ang. *intermittent theta-burst stimulation*)

MADRS – Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalė (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*)

MAPK – mitogeno aktyvuota baltymų kinazė

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

Met - metioninas

NE – norepinefrinas

NF-kB – branduolio faktorius kB

NM – neuromediatoriai

rTMS – kartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija

SASI – spektrinis asimetrijos indeksas

SNP – vieno nukleotido polimorfizmais

TBS – teta pliūpsnių stimuliacija (ang. *theta-burst stimulation*)

TMS – transkranijinė magnetinė stimuliacija

Trp – triptofanas

Val- valinas

# Turinys

Įvadas.....	5
1. Literatūros apžvalga .....	7
1. 1. Gydimui atspari depresija .....	7
1. 1. 1. Ligos genotipas ir fenotipas .....	7
1. 1. 2. Ligos atsiradimo mechanizmai .....	9
1. 1. 3. Klinikiniai testai bendrai MDD paciento būklei nustatyti .....	11
1. 2. Transkranijinė magnetinė stimuliacija .....	12
1. 2. 1. GAD gydymas TMS terapija .....	15
1. 2. 2. Teta pliūpsnių stimuliavimas .....	16
1. 3. Elektroencefalografija.....	17
1. 3. 1. EEG pokyčiai sergant depresija .....	18
1. 3. 2. TMS terapijos įtaka EEG pokyčiui .....	20
1. 4. Depresijos biocheminiai žymenys .....	21
1. 4. 1. Imuniniai citokinai .....	21
1. 4. 2. Kraujagyslių endotelinis augimo faktorius .....	24
1. 4. 3. Smegenų neurotrofinis faktorius.....	26
2. Metodika.....	30
2. 1. Tiriamieji .....	30
2. 2. TMS metodika .....	30
2. 3. EEG užrašymas ir analizė .....	31
2. 4. Iš kraujo išskirtų biožymenų tyrimas .....	32
2. 5. Statistinė analizė .....	32
3. Rezultatai .....	34
3. 1. iTBS rTMS terapijos įtaka EEG dažnių galios spektro pokyčiui ir palyginimas su sveika kontrole .....	34
3. 1. 1. GAD pacientai prieš gydymą TMS terapija ir sveika kontrolė .....	34
3. 1. 2. GAD pacientai prieš ir po TMS terapijos .....	36
3. 1. 3. GAD pacientai po TMS terapijos ir sveika kontrolė .....	36
3. 2. BDNF kiekio serume pokyčio tyrimas .....	39
3. 2. 1. Koreliacijos tarp BDNF ir EEG tyrimas .....	39
3. 2. 2. Koreliacijos tarp BDNF kiekio serume ir EEG pokyčių tyrimas .....	41
3. 3. Klinikinių testų pokyčio tyrimas.....	41
3. 3. 1. Koreliacijos tarp klinikinių testų rezultatų ir BDNF kiekio serume pokyčių tyrimas .....	42
4. Rezultatų aptarimas .....	43

Išvados .....	45
SANTRAUKA .....	46
SUMMARY .....	48
Literatūros sąrašas .....	50
Priedai .....	65

## Įvadas

Depresija yra viena plačiausiai paplitusių pasaulyje ligų, žurnalo *The Lancet* duomenimis ja serga 264 milijonai žmonių (James ir kt., 2018). Depresija, arba kitaip didysis depresijos epizodas (ang. *major depressive disorder*, MDD), yra dažnas ir rimtas nuotaikos sutrikimas, kuris gali privesti iki savižudybės (Truschel, 2019). Kaip ir kitos ligos depresija gali būti gydoma vaistais, tačiau apie 30 % pacientų, sergančių depresija, yra atsparūs farmakologiniam ar psichoterapiniam gydymui (Rush ir kt., 2006). Transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) yra vienas sparčiausiai populiarėjančių gydymui atsparios depresijos (GAD) terapijos metodų. TMS – neinvazinis gydymo metodas, kurio metu pulsuojančiu magnetiniu lauku yra stimuliuojama tam tikra lokalizuota smegenų dalis ir sukeliama neuronų depoliarizacija (Philip ir kt., 2018). TMS stimuliavimo protokolai yra paremti 1 Hz arba 10 Hz stimuliavimu. Stimuliavimas žemu dažniu sukelia slopinamą efektą, siejamą su neuronų membranų hiperpoliarizacija, kai tuo tarpu stimuliavimas aukštu dažniu pasižymi sužadinančiu poveikiu per membranų depoliarizaciją (Rosa & Lisanby, 2012). Kartotinė TMS (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) turi svarbią įtaką gydymo atsakui, remisijos pasiekimui bei Hamiltono depresijos simptomų vertinimo skalės (HAM-D) įverčių sumažėjimui (Gaynes ir kt., 2014). Žmonių tyrimai rodo, jog TMS gerina priekinės galvos smegenų srities kraujotaką (Teneback ir kt., 1999), o sveikiems žmonėms sukelia nuotaikos pokyčius (M. S. George ir kt., 1996). Naujai pasiūlytas rTMS protokolas TBS su pertrūkais (ang. *intermittent theta-burst stimulation*, iTBS) yra geriau pacientų toleruojamas, greitesnis stimuliacijos metodas nei rTMS (Blumberger ir kt., 2018; Bulteau ir kt., 2019). Tyrimai rodo, jog iTBS yra tiek pat veiksmingas kiek ir rTMS (C.-T. Li ir kt., 2014) bei tai, jog iTBS taip pat lengvina depresijos simptomus (E. J. Cole ir kt., 2020; Cristancho ir kt., 2020).

Elektroencefalografija (EEG) yra galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo tyrimas. EEG yra naudinga, kaip biožymuo (BŽ), padedantis diagnozuoti ligas ir jas gydyti (de Aguiar Neto & Rosa, 2019). Šis tyrimas informatyviausias tiriant patologinius smegenų bioelektrinio aktyvumo pakitimus, kurie gali būti susiję su smegenų funkciniais, kognityviniais sutrikimais. Kombinuojant TMS gydymą su EEG stebėjimų dėka galima analizuoti smegenų aktyvumo pokytį prieš ir po gydymo (Tremblay ir kt., 2019).

Biocheminiais žymenimis kraujyje manoma, jog yra citokinai ir kraujagyslių endotelinis faktorius (VEGF) Tyrimai rodo, jog imuninė sistema ir jos disfunkcija yra susiję su MDD. Citokinių disfunkcija gali lemti paciento „ligos elgesį“, simptomus panašius į depresijos (Zunszain ir kt., 2012). Padidėjęs citokinių kiekis sergant depresija (Dowlati ir kt., 2010;

Strawbridge ir kt., 2019), gali būti gydomas TMS terapija (James ir kt., 2018; Tateishi ir kt., 2020). Naujausi tyrimai rodo, jog ir VEGF gali būti tinkamas depresijos BŽ, manoma, jog VEGF kiekis kraujyje mažėja (Clark-Raymond ir kt., 2017; Elfving ir kt., 2010), o TMS terapijos įtakoje šis pokytis reikšmingai padidėja (Fukuda ir kt., 2020). Smegenų neurotrofinis faktorius (BDNF) – baltymas, susijęs su smegenų plastiškumu, kurio sumažėjimas kraujo plazmoje yra randamas pas depresijos pacientus (Yu & Chen, 2011). Genetiniame lygmenyje šio baltymo Val66Met-polimorfizmas taip pat gali lemti MDD (Björkholm & Monteggia, 2016). BDNF kiekio padidėjimas yra siejamas su TMS terapija (Stevanovic ir kt., 2019; Zhao ir kt., 2019).

**Tyrimo tikslas:** Įvertinti TMS įtaką pacientų, sergančių depresija, bioelektriniam smegenų aktyvumui ir nustatyti šių pokyčių ryšį su BDNF koncentracija kraujo serume - potencialiu depresijos biocheminiu žymeniu.

**Tyrimo uždaviniai:**

1. Išanalizuoti pacientų, sergančių depresija, EEG, užregistruotą prieš ir po gydymo kurso, apskaičiuoti kiekybinius EEG parametrus.
2. Įvertinti bioelektrinio galvos smegenų aktyvumo pokyčius TMS įtakoje ir palyginti rezultatus su kontrolinės (sveikų) grupės duomenimis.
3. Nustatyti ryšį tarp bioelektrinio galvos smegenų aktyvumo kitimo TMS įtakoje ir biocheminio depresijos žymens – BDNF koncentracijos kraujo serume kitimo.
4. Nustatyti ryšį tarp BDNF koncentracijos kraujo serume kitimo ir klinikinių testų įverčių kitimo.

# 1. Literatūros apžvalga

## 1. 1. Gydimui atspari depresija

Depresija yra kompleksiška liga, vieno bendro ligos atsiradimo mechanizmo nėra (Otte ir kt., 2016). Šia liga serga įvairaus amžiaus bei lyties žmonės, nors tyrimai rodo, jog moterys yra labiau linkusios sirgti depresija (Seedat ir kt., 2009). Dažniausi ligos simptomai yra depresyvi nuotaika, anhedonija, svorio ar apetito pokytis, nemiga ar mieguistumas, nuovargis, jautimasis beverčiu ar kaltu, koncentracijos praradimas ar neryžtingumas (Uher ir kt., 2014). Vienas svarbiausių depresijos požymių yra mintys apie savižudybę, jos idealizavimas ar net bandymas nusižudyti (Ansorge ir kt., 2007).

Efektyviais depresijos gydymo metodais yra laikomi psichoterapija, vaistai, elektros impulsų terapija (EIT) ir kiti neinvaziniai smegenų stimuliavimo metodai. Tačiau nepaisant plataus gydymo pasirinkimo apie 70-90 % pacientų pilnai pagyja ir pasiekia remisiją, kiti 10-30% depresijos atvejų neturi atsako vaistams ar kitiems gydymo metodams (Al-harbi, 2012; Bewernick & Schlaepfer, 2015; Somani & Kar, 2019). Depresija, pasižyminti blogu ar nepakankamu atsaku į du tinkamus (optimalios dozės ir trukmės) gydymus su dvejomis ar daugiau skirtingomis antidepresantų klasėmis, yra vadinama gydymui atsparia depresija (GAD). Ir, deja, 30 % sergančių GAD nereaguoja į jokių gydymą (Al-harbi, 2012; Keller, 2005).

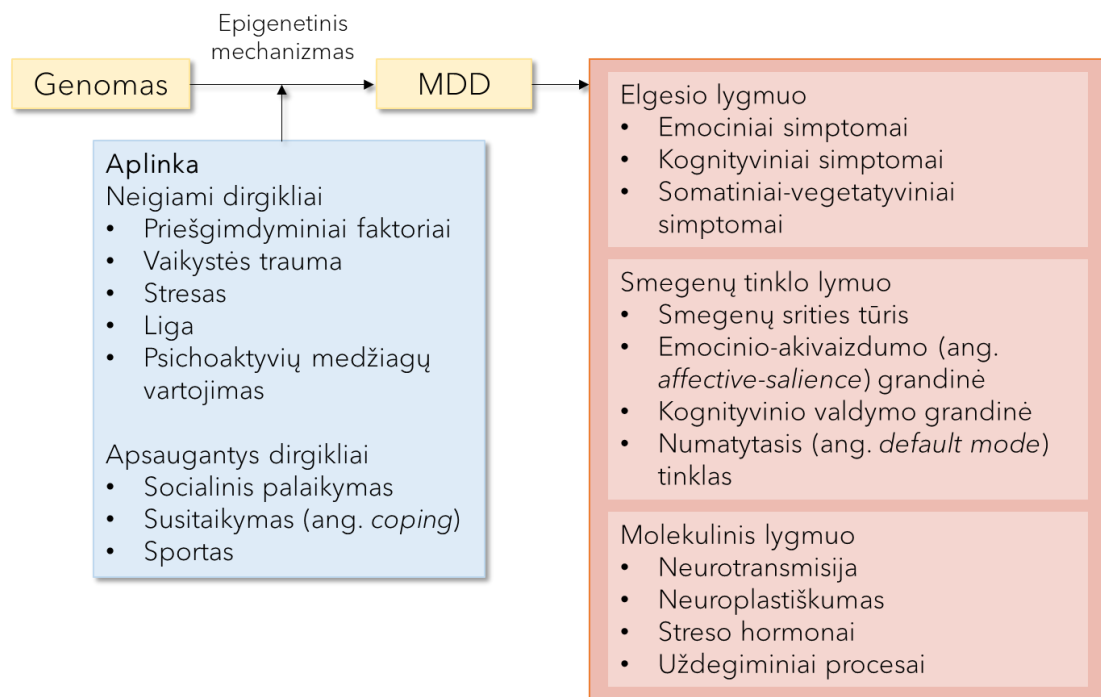
### 1. 1. 1. Ligos genotipas ir fenotipas

Ligos atsiradimo mechanizmas nėra iki galo žinomas. Rizika susirgti depresija yra 15-18 % viso gyvenimo metu, ir pasireiškia vienam iš penkių žmonių kažkuriuo gyvenimo metu (Malhi & Mann, 2018). Tyrimai rodo, jog MDD yra paveldima ir 30-40 % ligos atvejų yra genetinės kilmės (Hasler, 2010). Nors ir yra įrodyta, kad genetika turi įtakos ligos simptomų atsiradimams, tačiau genetinės variacijos identifikavimas vis dar yra didelis iššūkis (Mullins & Lewis, 2017). Yra žinoma, jog tarp MDD ir kitų psichinių ligų, kaip šizofrenija ar bipolinis sutrikimas, egzistuoja genetinis persiklojimas ir genas, kuris ekspresuoja vienos ligos nukleotidų seką, iš dalies sutampa su kita ligą išreiškiančio geno ekspresuojama nukleotidų seka (Otte ir kt., 2016). Rizika susirgti depresija yra labai poligeniška, genomo masto asociacijos tyrimai (angl. *genome-wide association studies*, GWAS) identifikavo tik kelis genus, kurie buvo sėkmingai replikuoti (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, 2013). Tyrimai rodo, kad ryšys tarp depresijos ir genetikos yra glaudus, tačiau pilnas jo ištyrimas yra sudėtingas procesas.

Fenotipinis indėlis ligos išsivystymui yra tik iš dalies žinomas. GWAS tyrimų rezultatų, genų, susijusių su MDD, replikavimo srityje, išvadų trūkumas dalinai gali būti paaiškintas, jog

reikšminga genetinė variacija suteikia padidėjusią riziką tik esant įvairiems streso faktoriams ar kitoms nepalankioms aplinkos sąlygoms, pavyzdžiui, nedarbas. Šis reiškinys vadinasi genų-aplinkos sąveika (ang. *gene-environment interaction*, G×E) (Otte ir kt., 2016). Traumos vaikystėje, kaip smurtas ar vaiko atstūmimas, yra vienas didžiausių aplinkos faktorių, lemiantis depresijos atsiradimą suaugus (Mandelli ir kt., 2015). Pirmame paveiksle pavaizduota genų-aplinkos sąveikos schema. Vienas iš daugiausia dėmesio gaunančių genų G×E tyrimuose yra serotonino pernešėjo aktyvatoriaus polimorfizmas (ang. *serotonin transporter promoter polymorphism*), kuris „sąveikauja“ su stresiniais gyvenimo įvykiais ar vaikystės traumomis (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, 2013; Mullins & Lewis, 2017). Manoma, jog yra daugiau genų, lemiančių depresijos atsiradimą, tačiau plačiausias dėmesys yra skiriamas polimorfizmui tų genų, kurie yra susiję su serotonino, noradrenalino ir dopamino neurotransmisija (Shadrina ir kt., 2018).



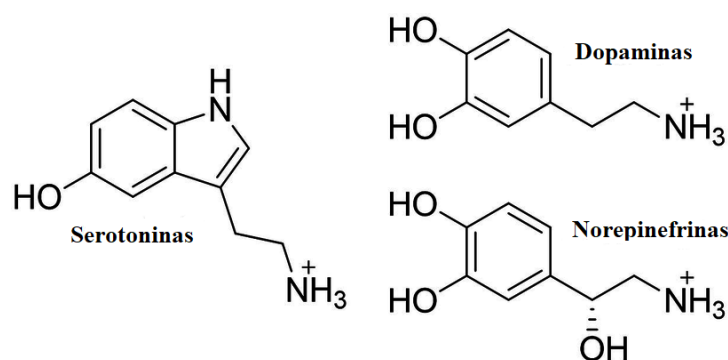


1 pav. Genų-aplinkos sąveikos modelis lemiantis depresiją. Schemoje pavaizduotas modelis, grindžiamas polinkiu į genetinius pažeidžiamumus, kuriems sąveikaujant su neigiamais ir saugančiais aplinkos dirgikliais išsivysto depresija. Kai kurie aplinkos dirgikliai kinta epigenetiniuose mechanizmuose tam, kad sukurti MDD fenotipą, kuriam būdingi pokyčiai molekuliniame, smegenų tinklo ir elgesio lygmenyse (Adaptuota pagal Otte et al., 2016).

### 1. 1. 2. Ligos atsiradimo mechanizmai

Metams bėgant ir tyrimų kiekiui didėjant pasidarė aiškesnė depresijos patofiziologija, tačiau nei vienas ligos modelis ar mechanizmas pilnai nepaaiškino visų ligos pusių. Skirtingos ligos priežastys ar patofiziologija gali būti pagrindas skirtingų pacientų epizodų atsiradimui ar netgi pagrindas to paties paciento skirtingų epizodų atsiradimui skirtingu metu. Kitais ligos atsiradimo mechanizmais gali būti pagumburio-hipofizės-antinksčių (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) ašies pakitimai, kortizolio kiekio padidėjimas (Malhi & Mann, 2018). Šis mechanizmas buvo tyrinėjamas daug dešimtmečių (Malhi & Mann, 2018). HPA galutinis produktas – gliukokortikoidas, kuris turi stiprų vaidmenį palaikant homeostazę po streso. HPA disfunkcijos pakanka būti neuromediatorių (NM) disbalanso priežastimi, sukeliančia sveikatos problemas, tokias kaip depresija (Lima-Ojeda ir kt., 2018; Maniam ir kt., 2014). Sunkios depresijos atvejais HPA yra siejama su padidėjusiu kortizolio kiekiu plazmoje ir sutrikusiomis kognityvinėmis funkcijomis (Lima-Ojeda ir kt., 2018; Otte ir kt., 2016). Kortizolio padidėjimo atveju, biologinis skirtumas atsiranda dėl per didelio su stresu susijusio kortizolio išskyrimu ir susilpnėjusiu gliukokortikoido receptorių-sąlygotu grįžtamojo ryšio slopinimu (ang. *glucocorticoid receptor-mediated feedback inhibition*) (Malhi & Mann, 2018).

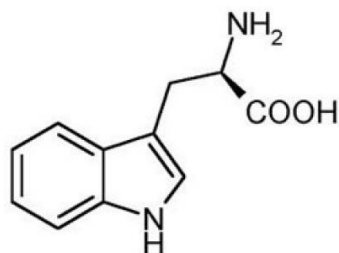
Antroji ir viena svarbiausių depresijos atsiradimo teorijų yra – monoaminų hipotezė. Monoaminų pirminę struktūrą galima pamatyti antrame paveiksliuke (žr. 2 pav.). Teorija teigia, jog nepakankamas monoaminų NM kiekis tam tikrose smegenų dalyse gali lydėti link depresijos (Shadrina ir kt., 2018). Ši teorija susilaukė daug dėmesio jau nuo 1950-ųjų metų ir buvo pagrįsta tada, kai buvo sukurti tricikliniai antidepresantai ir monoaminų oksidazės inhibitoriai (Malhi & Mann, 2018; Otte ir kt., 2016). Daug serotonerginių, noradrenerginių ir dopaminerginių neuronų yra lokalizuoti vidurinėse smegenyse ir smegenų kamieno branduoliuose ir driekiasi per visas smegenis. Anomiškai monoaminerginė sistema yra atsakinga už daug smegenų funkcijų, kaip nuotaikos, dėmesio, apdovanojimo (ang. *reward*), miego, apetito ir pažinimo, reguliavimą (Hasler, 2010).



2 pav. Monoaminų molekulinė struktūra: serotoninas, dopaminas ir norepinefrinas.

Serotoninas (5-hidoksitriptaminas, 5-HT) yra vienas plačiausiai tyrinėtų NM veikiančių depresijos vystymąsi. Ši medžiaga yra svarbi smegenų vystymuisi bei moduliuoja smegenų funkcijas tokias kaip: emocijas, pažinimą, motorines funkcijas ir skausmą. 5-HT signalai taip pat turi įtakos neuroendokrininėms funkcijoms, kaip: miegui, cirkadiniam ritmui, reprodukcijai, apetitui (Martinowich & Lu, 2008). Sumažėjus triptofanui (Trp) centrinėje serotonino sistemoje matoma suprastėjusi jos funkcija, po ko seka 5-HT sintezės mažėjimas. Šis sumažėjimas lemia depresyvių simptomų vystymąsi, šis procesas yra dar greitesnis, jei pacientas yra remisijoje ar tuo metu, kai jis yra sveikas, tačiau jo šeimoje yra depresijos atvejų (Hasler, 2010). 5-HT sintezę ir jo veikimą galima paaiškinti taip: Trp (žr. 3 pav.) yra paimamas serotonerginių neuronų ir paverčiamas į 5-HT, kuris yra kaupiamas sinapsinėse pūslelėse. Neuronų stimuliacija lemia sinapsinių pūslelių susiliejamą su membrana ir serotonino išsiliejimą į sinapsę. Paleistas 5-HT susijungia su posinapsinių neuronų receptoriais, taip aktyvuodamas signalo perdavimo kelią. 5-HT veikimas yra nutraukiamas tada, jei pūslelės išsilieja per toli sinapsės ir yra metabolizuojamas arba jei yra reabsorbuojamas 5-HT transporterių pagalba atgal

į priešsinapsinį neuroną tolimesniam serotonino saugojimui ir metabolizmui (Chameau & van Hooft, 2006; Szeitz & Bandiera, 2018).



3 pav. Triptofano molekulinė struktūra.

Trečiaja priežastimi gali būti uždegiminiai procesai. Yra žinoma, jog periferiniai citokinai ir jų koncentracija yra susiję su smegenų funkcija, žmogaus gerove ir pažintinėmis funkcijomis (ang. *cognition*) (Malhi & Mann, 2018). Ketvirtasis ligos mechanizmas yra neurogenezės ir neuroplastiškumo sutrikdymas, pavyzdžiui, neurogenezės procesas yra kontroliuojamas reguliuojamųjų baltymų tokių, kaip smegenų neurotrofinis faktorius (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), kurio kiekis yra sumažėjęs sergant MDD (Malhi & Mann, 2018; Phillips, 2017; Shadrina ir kt., 2018).

GAD atsiradimo aiškaus mechanizmo, kaip ir MDD, nėra. Depresija yra heterogeniškas sutrikimas, jos gydymas taip pat, tačiau manoma, kad rezistentiškumas gali priklausyti nuo lyties ar amžiaus. Senyvo amžiaus pacientai gali būti linkę mažiau pasiduoti vaistų įtakai nei vidutinio. Asmenys, gaunantys mažesnes pajamas ir kurių gyvenimo kokybė prastesnė, turintys žemesnį statusą, socialinį palaikymą, patiriantys didesnę stresą, silpniau reaguoja į antidepresantų gydymą (Al-harbi, 2012). Rizikos faktoriais GAD atsiradimui taip pat yra per trumpas vaistų vartojimas, dozių praleidimas, nemalonūs pašaliniai poveikiai, netinkami vaistai ar jų dozė, sąveika su kitais vaistais, alkoholio ar psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas (Al-harbi, 2012).

### 1. 1. 3. Klinikiniai testai bendrai MDD paciento būklei nustatyti

Klinikinėje praktikoje svarbiausias gydymo tikslas yra depresijos simptomų sumažėjimas, tai galima pamatuoti įvairiais klinikiniais testais. Klinikiniai tyrimai apima visas ligos simptomų sritis. Vertinant GAD eigą būtina atsižvelgti į paciento gebėjimą savarankiškai gyventi, gyvenimo kokybę ir trukmę, socialinę funkciją (asmens darbingumą, šeimyninę padėtį) bei atkryčių dažnį ar savižudybės pavojų. Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami klinikiniai testai yra Hamiltono depresijos simptomų vertinimo skalė (ang. *Hamilton*

*Depression Rating Scale*, HAM-D) ir Montgomerio-Asbergo depresijos vertinimo skalė (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) (Bagby ir kt., 2004; Max Hamilton, 1960; Montgomery & Asberg, 1979).

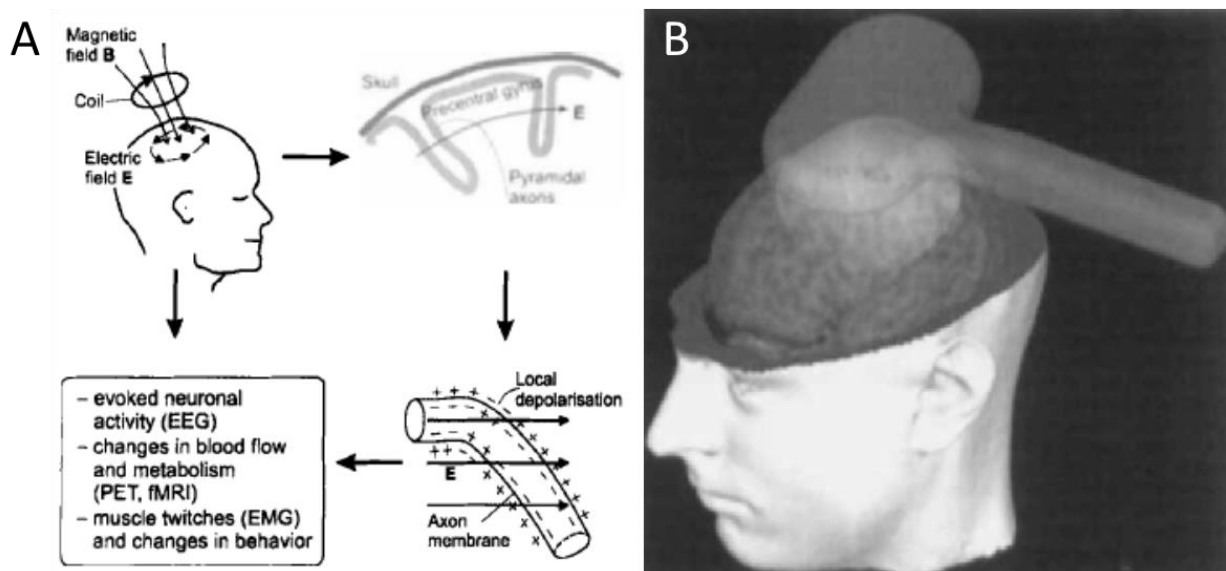
HAM-D yra vienas populiariausių depresijos vertinimo skalių. Jis buvo sukurtas 1960 m. pirmosios kartos antidepresantų gydymo efektyvumui nustatyti. Ši skalė nėra naudojama, kaip depresijos diagnozavimo instrumentas, ši skalė yra naudojama depresijos sunkumo įvertinimui prieš gydymą bei progresui įvertinti po gydymo. HAM-D originalioje skalėje yra nurodytas 21 punktas pagal kuriuos yra vertinamas depresijos sunkumas, tačiau vis dažniau yra naudojama HAM-D17 skalė: depresiška nuotaika, kaltės jausmas, savižudybė, ankstyvoji nemiga, vidurinioji nemiga, vėlyvoji nemiga, darbas ir veikla, sulėtėjimas, sujaudinimas, psichinis nerimas, somatinis nerimas, somatiniai virškinimo simptomai, bendrieji somatiniai simptomai, lytiniai simptomai, hipochondrija, svorio netekimas, įžvalga. Kiti 4 simptomai HAM-D21 skalėje: paros svyravimai, depersonalizacija ir derealizacija, paranoidiniai simptomai ir obsesiniai ir kompulsiniai simptomai. Depresijos formos balų lygiai: 10-13 balų lengva, 14-17 – lengva-vidutinė, >17 – vidutinė-sunki (Bagby ir kt., 2004; M. Hamilton, 1980; Max Hamilton, 1960)

MADRS yra naudojamas psichiatrų paciento depresijos sunkumui nustatyti. Ši skalė buvo išrasta 1979 m. Stuart Montgomery ir Marie Asberg psichiatrinio gydymo progresui vertinti. Ši skalė turi 10 kriterijų pagal kuriuos yra vertinamas depresijos sunkumas: objektyvus liūdesys, liūdesys, vidinė įtampa, pablogėjęs miegas, pablogėjęs apetitas, koncentracijos stoka, nuovargis, negalėjimas jausti, pesimistinės mintys ir suicidinės mintys. Šie dešimt kriterijų yra depresijos simptomų pamatas. MADRS depresijos formos balų lygiai: 0-6 balų beveik be simptomų, 7-19 – lengva depresija, 20-34 – vidutinė, >34 – sunki depresija (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) – Strokingine, s.a.*; Montgomery & Asberg, 1979).

## 1. 2. Transkranijinė magnetinė stimuliacija

Transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) yra neinvazinis smegenų stimuliavimo metodas. Taikant šį metodą stengiamasi sukelti smegenų aktyvumo pokyčius, kurių išlikimo laikas yra ilgesnis nei tik stimuliavimo metu (Klompjari ir kt., 2015). Pasikartojančios TMS (rTMS) metu smegenims taikoma greita stiprių magnetinių stimulų trumpų pulsų seka, ši seka sukelia neuroninio sužadimumo pokyčius (Bewernick & Schlaepfer, 2015). Priklausomai nuo stimuliavimo parametrų žievinis aktyvumas gali būti padidintas arba sumažintas (Fitzgerald ir kt., 2006).

rTMS veikimo mechanizmas yra pagrįstas tuo, jog stimuliavimo metu veikia ne tik magnetinis laukas, bet yra sukuriama ir elektrinis (matavimo vienetas -  $V/m$ ), ir srovės tankio laukai (matavimo vienetas –  $A/m^2$ ) (Peterchev ir kt., 2012). Tam, kad būtų stimuliuojami neuronai, elektrinis laukas  $E$  turi būti taikomas audiniams, jis lemia darnų laisvųjų krūvių judėjimą vidinėje ir išorinėje ląstelės erdvėse (žr. 4 pav. A dalį) (Jarmo Ruohonen, 2003). Ritė, sukurianti magnetinį lauką, uždedama ant galvos paviršiaus taip, kad stiprūs magnetiniai impulsai būtų perduodami į santykinai židininę smegenų žievės sritį, kas lemia neuronų depoliarizaciją plintančią apibrėžtame regione ir taip yra iššaukiamas veikimo potencialas (žr. 4 pav. B dalį) (Bewernick & Schlaepfer, 2015; Garnaat ir kt., 2018; Jarmo Ruohonen, 2003). Magnetinis laukas gali laisvai keliauti ir įsiskverbti pro audinius, ši stimuliacija gali prasiskverbti net pro pačią storiausią kaukolę (Jarmo Ruohonen, 2003).



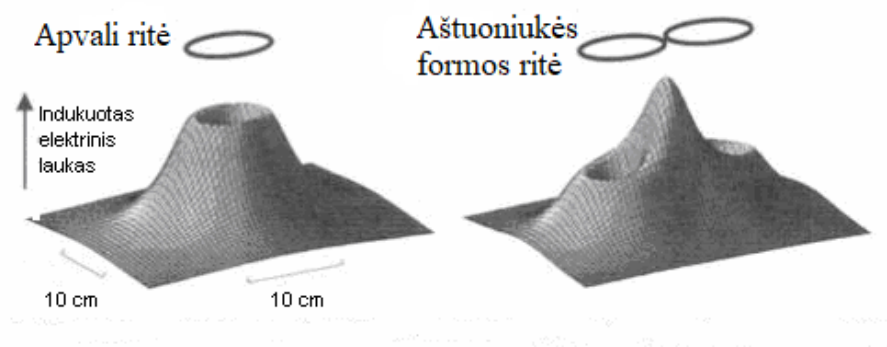
4 pav. A - TMS pagrindas. Ritės srovės pulsai  $I$  sukuria magnetinį lauką  $B$ , kuris indukuoja elektrinį lauką  $E$ . Elektrinis laukas daro įtaką membranos potencialui, kas gali lemti lokalizuotą membranos depoliarizaciją. TMS gali lemti darnų neuronų aktyvavimą, metabolinius ir hemodinaminius pokyčius, elgesio pokyčius. Smegenų funkcinius pokyčius galima stebėti EEG ar fMRI pagalba. B - TMS ritės lokalizavimo pavyzdys. Lokalizavimas yra atliekamas taikant smegenų žemėlapi (Jarmo Ruohonen, 2003).

Stimuliavimo ritė yra vienas svarbiausių TMS komponentų. Tai yra vienintelė dalis TMS sistemoje, kuri yra arčiausiai ar turi tiesioginį kontaktą su galvos paviršiumi. Yra du pagrindiniai stimuliavimo ritės tipai: apvali ir aštuoniukės (ang. *figure-8*) formos, pastaroji pavaizduota 5 paveiksle. Apvalios formos ritė yra paprasto dizaino, išorinis diametras kinta nuo 8 iki 15 cm ir viduje apie 5-20 apvijų. Apvalios ritės dažniausiai yra naudojamos tada, kai reikia didesnio stimuliavimo lauko. Aštuoniukės formos ritės yra sudarytos iš dviejų apvalių ričių,

išdėstytų šalia viena kitos. Jos yra pagamintos iš glaustai susuktų vario laidų, kurie yra izoliuoti plastiko dangalu su temperatūros sensoriais. Vienas iš pagrindinių aštuoniukės formos ritės pranašumų yra fokusavimas aiškiai apibrėžtame regione (Fatemi-Ardekani, 2008). Ričių fokusavimo laukai pavaizduoti 6 paveiksle.



5 pav. Aštuoniukės formos ritė (Fatemi-Ardekani, 2008).



6 pav. Apvalios ritės ir aštuoniukės formos ritės indukuojamo elektrinio lauko pavidalai (J. Ruohonen & Ilmoniemi, 1999).

Elektrinio lauko kelias smegenyse ir jo stipris TMS stimuliavimo metu priklauso ir nuo kitų biologinių bei fizikinių parametru, tokių kaip magnetinio pulso bangos formos, forma, ritės orientacija, intensyvumas, dažnis, stimuliavimo modelis ir kt. TMS pulsai gali būti vienfaziai arba dvifaziai. Vienfaziai pulsai naudojami vieno pulso, specifinę taikinio vietą stimuliuojančiuose eksperimentuose (Sakai ir kt., 1997), tuo tarpu dvifaziai pulsai naudojami rTMS dėl mažesnės energijos, reikalingos sukelti veikimo potencialą (Sommer ir kt., 2006). Dvifazis pulsas gali būti apibūdinamas kaip du vienfaziai skirtingų krypčių pulsai (Klomjai ir kt., 2015).

### 1. 2. 1. GAD gydymas TMS terapija

rTMS, priklausomai nuo stimuliacijos dažnio, turi tiek žadinantį, tiek slopinantį efektus. Ilgalaikis TMS efektas kol kas dar nėra žinomas, tačiau mokslininkai tiki, jos šis metodas gali pagerinti posinapsinį perdavimą, pavyzdžiui, per ilgalaikę potenciaciją (ang. *long-term potentiation*). Šis ilgalaikis rTMS poveikis pastebimas ne tik motorinėje žievėje, bet ir regos, prefrontalinėje, momeninėje žievėje ir smegenėlėse. TMS yra plačiai naudojamas, kaip gydymo priemonė. Jį galima taikyti žievinio aktyvumo patologiniam padidėjimui ar sumažėjimui sureguliuoti ir tinka tokių sutrikimų, kaip depresija, šizofrenija, epilepsija ir kitų ligų gydymui (Fatemi-Ardekani, 2008; George & Belmaker, 2007)

rTMS jau keletą dešimtmečių yra naudojamas kaip depresijos gydymo metodas. Depresijos priežastis yra siejama su prefrontalinės dorsolateralinės žievės (PFDLŽ), priekinės juostinės žievės (ang. *anterior cingulate cortex*), gumburo ir pagumburio branduolių disfunkcija (Leuchter ir kt., 2012). Būtent per šių sričių neuronų tinklo sutrikimus yra bandoma suprasti depresijos atsiradimą, tačiau dažniausiu taikiniu gydant depresiją smegenyse yra PFDLŽ (Leuchter ir kt., 2013; Zhang ir kt., 2015). Aukšto dažnio (pvz., 10 Hz) TMS kairėje PFDLŽ ir žemo dažnio (pvz., 1 Hz) TMS dešinėje PFDLŽ rodo efektyvų veikimą vaistams atsparios depresijos atvejais (Zhang ir kt., 2015). Kiti tyrimai šią teoriją patvirtinti yra atliekami. Padberg su kolegomis (2002) ištyrė, jog 10 sesijų 10 Hz rTMS su 1500 stimulų/dieną kairėje PFDLŽ srityje silpnina depresijos simptomus. Tas pats efektas pasiekiamas kai žemo dažnio (1 Hz) pulsais stimuliuojama dešinioji PFDLŽ (Gross ir kt., 2007). Tačiau žemų dažnių (1 Hz ir mažiau) stimuliavimas yra turi slopinantį poveikį, o aukštų dažnių (nuo 5 Hz ir daugiau) stimuliavimas yra žadinantis (Rosa & Lisanby, 2012).

TMS yra tinkama ir mažinti depresijos simptomus (McNAMARA ir kt., 2001). Pirmieji TMS naudos tyrimai, atlikti daugiau nei prieš 30 m., parodė, jog ši terapija gali pakelti nuotaiką sveikiems asmenims (Bickford ir kt., 1987). George ir kiti (1997) nuotaikos pokyčių tyrime parodė, kad kairiojo pusrutulio PFDLŽ TMS gerina pacientų nuotaiką, palyginus su netikros stimuliacijos (ang. *sham*) grupe. Pastebėta, jog, taikant rTMS, tokių psichiatrinių testų, kaip HAM-D ir Montgomery-Asberg (MADRS) depresijos vertinimo skalės įverčiai sumažėja (Martin ir kt., 2003; Padberg ir kt., 2002). Martis (2003) tirdamas GAD pacientus po 1-4 savaitės gydymo TMS terapija, nerado jokių neigiamų šalutinių poveikių pažintinėms funkcijoms.

### 1. 2. 2. Teta pliūpsnių stimuliavimas

Teta pliūpsnių stimuliacija (ang. *theta-burst stimulation*, TBS) yra naujai pasiūlytas, efektyvesnis rTMS protokolas. TBS su pertrūkiais (ang. *intermittent theta-burst stimulation*, iTBS) yra neinvazinė galvos smegenų stimuliacija taikoma GAD gydymui. iTBS efektas sinapsiniam plastiškumui yra pasiekiamas žymiai greičiau nei įprastos rTMS bei TBS yra geriau toleruojamas pacientų. iTBS susideda iš 3 pulsų, esant 50 Hz dažniui ir kartojami esant 5 Hz dažniui, 2 s „on” ir 8 s „off”. Tai reiškia, jog iTBS seansas patrupėja iki apytiksliai 3 min., kas yra dešimt kartų trumpiau nei rTMS seansas (Blumberger ir kt., 2018; Huang & Rothwell, 2004). iTBS terapija galima taikyti kelis kartus per dieną (Bulteau ir kt., 2019), sesijos metu galima stimuliuoti didesniu impulsų kiekiu bei geriau pasirinkti stimuliuojamą PFDLŽ sritį (Bentley ir kt., 2020; E. J. Cole ir kt., 2020). Reikšminga paminėti tai, jog iTBS sukelia vienodą efektą kaip ir rTMS (Bakker ir kt., 2015).

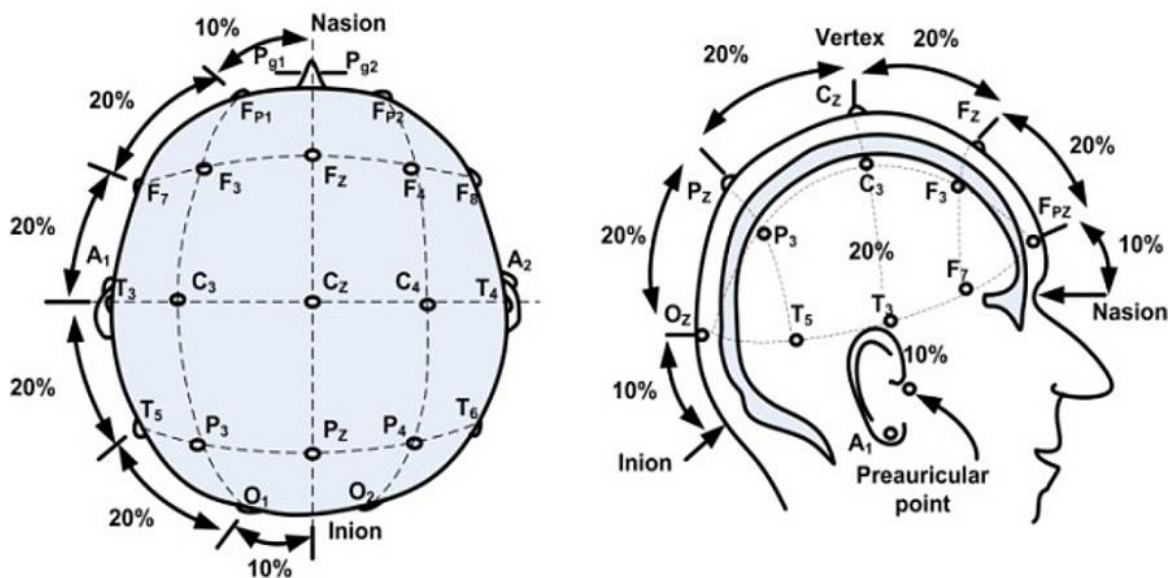
iTBS efektyvumą tyrinėję Duprat su kolegomis (2016) ištyrė, jog užtenka keturių dienų stimuliacijos PFDLŽ srityje pasiekti reikšmingą klinikinį atsaką besitęsiantį net dvi savaites po stimuliacijos. Tas pats tyrimas rodo ir HAM-D įverčių sumažėjimą bei tai, jog 30% tirtų pacientų pasiekė remisiją (Duprat ir kt., 2016). Li su kolegomis (2014) tyrė iTBS efektyvumą ir antidepresantų veiksmingumą, patvirtino savo hipotezę, kad iTBS yra tiek pat veiksminga rTMS forma. Kiti panašus tyrimas rodo, jog iTBS gali sukelti efektą lygų antidepresantų vartojimui (Blumberger ir kt., 2018). Cole ir kolegoms (2020) ištyrė tai, jog iTBS mažina depresijos simptomus, t.y. HAM-D ir MADRS testų rezultatus, ir savižudiško elgesio požymius. Cristancho ir kolegų (2020) tyrimas taip pat rodo reikšmingą MADRS testų pagerėjimą po iTBS PFDLŽ srityje.

TBS gali sustiprinti hipokampines sinapsines jungtis ir sinapsinį aktyvumą (Capocchi ir kt., 1992). Kiti tyrimai rodo, jog iTBS gali būti efektyvus tik jaunesnio amžiaus asmenims – vyresnio amžiaus asmenims iTBS nėra efektyvus gerinant plastiškumą (Opie ir kt., 2017). Tačiau kadangi tai yra naujas galvos smegenų stimuliavimo metodas, ne visi tyrėjai gauna tokį patį efektą. McGirr su kolegomis (2021) atlikę tyrimus su pacientais, sergančiais bipoline depresija, po iTBS kurso nepastebėjo jokio reikšmingo pokyčio MADRS įverčiui ir pažymėjo, jog šiam depresijos tipui iTBS nėra pakankamas. Bulteau ir kolegoms (2019) pastebėjo, jog iTBS kursas du kartus į dieną yra gerai toleruojamas pacientų sergančių rezistentiška bipoline depresija, po jo nėra pastebimo jokie nuotaikų svyravimai, tačiau jokie reikšmingi pokyčiai nėra pastebimi MADRS testų įverčiui nei pacientams, nei *sham* grupei. Stubbeman su kolegomis (Stubbeman ir kt., 2018) ištyrė, jog abipusė TBS-20 Hz lėmė net 72% jų tirtų GAD pacientų pasiekti remisiją.



### 1. 3. Elektroencefalografija

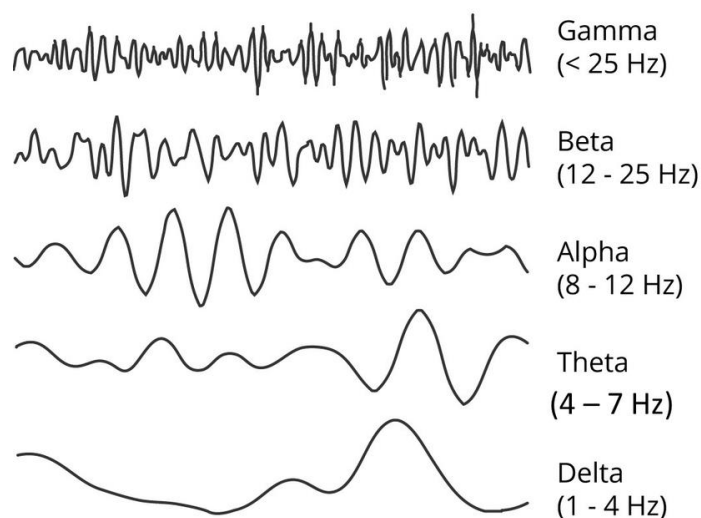
Elektroencefalografija (EEG) yra neinvazinis, pakankamai pigus, turintis gerą laikinę skiriamąją gebą, tyrimo metodas, kuris rodo elektrinį smegenų aktyvumą - posinapsinius potencialus, kurie yra matuojami uždėjus elektrodus ant galvos odos. Elektrodai yra padengiami elektrai pralaidžiu specialiu geliu, uždedami ant galvos odos ir prilaikomi tam tikroje vietoje klijais arba spaudimo pagalba, taikant tam tikrą EEG kepurę. Norint ant galvos išdėstyti matuojančius elektrodus dažniausiai yra remiamasi tarptautine 10/20 sistema (žr. 7 pav.). Sistema yra paremta santykiu tarp elektrodų lokalizacijos ir smegenų žievės srities. Skaičiai 10 ir 20 reiškia tai, kad atstumai tarp gretimų elektrodų sudaro 10 % arba 20 % viso kaukolės priekio-užpakalio arba kairės-dešinės pusės atstumo (Aminoff, 2012; Mansor ir kt., 2011; Whitton ir kt., 2018).



7 pav. Tarptautinė 10/20 elektrodų išdėstymo sistema. F – priekinė, T – smilkininė, C – centrinė, P – momeninė, O – pakaušinė sritys. Elektrodai su nelyginiu skaičiumi yra išdėstyti kairiame pusrutulyje, su lyginiu – dešiniame, per centrą einantys elektrodai pažymėti z raide (Mansor ir kt., 2011).

EEG pagalba galima stebėti penkis bangų dažnio diapazonus: delta (<4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-14 Hz) ir beta (14-30 Hz) bei gama (>30 Hz) (žr. 8 pav.). Delta bangos yra aukščiausios amplitudės ir lėčiausios bangos, normaliai pasireiškia pas suaugusius asmenis gilaus miego būsenoje. Teta bangos dažniausiai matomos pas vaikus, tačiau gali pasireikšti pas paauglius ir suaugusius, esant mieguistumo ar susijaudinimo būsenoms. Teta aktyvumas yra

siejamas su akių atmerkimu ar jų judinimu. Alfa bangų dažnio diapazonas pasireiškia prabudus, taip pat atsiranda užmerkus akis ir atsipalaidavus. Alfa aktyvumas susilpnėja ar išnyksta atmerkiant akis, esant įvairiems sensoriniams stimulams, vykdant protinę veiklą ar jaučiant nerimą. Tuo tarpu beta bangos dažnis yra siejamas su motoriniu elgesiu ir padidėja vykdant aktyvią veiklą. Žemos amplitudės beta bangos yra asocijuojamos su aktyviu ir nerimastingu mąstymu bei aktyvia koncentracija. Gama bangos atsiranda, kai skirtingos neuronų populiacijos yra aktyvuojamos įvairių kognityvinių ar motorinių funkcijų metu (Aminoff, 2012; de Freitas ir kt., 2016).



8 pav. EEG stebimi delta, teta, alfa, beta, gama bangų dažnių diapazonai (Siavash Sakhavi, 2017).

### 1. 3. 1. EEG pokyčiai sergant depresija

Encefalograma atspindi bioelektrinį žmogaus smegenų aktyvumą realiuoju laiku. Po EEG atradimo 1926 m., EEG yra analizuojamos ir interpretuojamos siekiant surasti ryšį tarp smegenų funkcijos ir psichinių ligų (Wilder, 1983). EEG signalas yra glaudžiai susijęs su smegenų aktyvumu ir emocinėmis būsenomis, jame gali atsispindėti emocinė transformacija realiuoju metu (Cai ir kt., 2018). Cole ir Ray (1985) savo tyrime ištyrė, jog aktyvumas smegenų momeninėje dalyje yra susijęs su pažintinėmis užduotimis ir emocinėmis būsenomis. Kiek vėliau, Henriques ir Davidson (1997) tyrime palygino sveikų ir MDD sergančių pacientų alfa bangų aktyvumus, atliekant žodines ir erdvines užduotis. Jie nustatė, jog MDD pacientai blogiau atliko erdvines užduotis, kas yra susiję su alfa diapazono sumažėjimu dešinio pusrutulio užpakalinėje dalyje. Sergant MDD stebima padidėjusi virpesių (ang. *oscillatory*) sinchronizacija visuose smegenų regionuose, tačiau dažniausiai yra paminima padidėjusi alfa bangų sinchronizacija (Leuchter ir kt., 2013). Klimesch ir kt. (1999) nustatė, jog lėtesnės alfa bangos gali atspindėti kai kurias dėmesio būsenas, pavyzdžiui, budrumą ir lūkesčius. Kiti tyrėjai

teigia, jog būtent beta bangos yra susijusios su lūkesčiais (Freeman & Quiroga, 2012). Manoma, jog sergant depresija kairiame smegenų pusrutulyje alfa bangų aktyvumas yra padidėjęs (P. F. Lee ir kt., 2018), o beta bangų centrinėje-kairėje pusėje - sumažėjęs (Hosseini-fard ir kt., 2013). Grin-Yatseko ir kt. (2010) ištyrė 110 sergančių depresija ir 530 sveikų pacientų išsiaiškino, jog sergant depresija padidėja teta, alfa ir beta aktyvumai momeninėje ir pakaušinėje srityse. Delta ir teta bangos, manoma, irgi yra svarbios depresijoje, tačiau tam reikia daugiau tyrimų (de Aguiar Neto & Rosa, 2019).

Manoma, kad alfa asimetrija, ypač priekinių elektrodo, yra vienas populiariausių EEG biožymenų nustatant depresiją. Tai gali būti susiję su emocijų „*approach-withdrawal*“ modeliu, kuris teigia, jog kairėje priekinė pusė yra susijusi su artėjimo (angl. *approach*) elgesiu, kai tuo tarpu dešinė priekinė pusė yra susijusi su atsitraukimo (angl. *withdrawal*) elgesiu (Coan & Allen, 2004; de Aguiar Neto & Rosa, 2019). Tai yra susiję su tuo, kad alfa bangų diapazono padidėjimas kairinėje priekinėje dalyje siejasi su pasyvumu – artėjimo elgesio mažėjimu (de Aguiar Neto & Rosa, 2019). Cai su kolegomis (2018) nepavyko išskirti depresija sergančių nuo sveikų pasitelkus alfa asimetriją, tačiau Koo ir kt. (2019) patvirtino teoriją, jog kairiame pusrutulyje alfa aktyvumas yra padidėjęs tiems, kurie serga depresija, palyginus su sveika grupe. Grünwald ir kt. (2018) ramybės būsenos smegenų aktyvumo asimetrijos tyrimo rezultatai rodo didesnę asmenų, sergančių depresija, dešinės pusės alfa aktyvumą, kai tuo tarpu tiriant sveiką grupę – jokios asimetrijos nerado. Bruder su kolegomis (2001) atliko pasiduodančių ir nepasiduodančių gydymui antidepresantu fluoksetinu MDD pacientų tyrimą - nereaguojantys į gydymą pacientų alfa aktyvumas dešiniame pusrutulyje buvo didesnis nei kairiame, skirtingai nei pas tuos, kurie reagavo į gydymą. Tačiau ne visi tyrėjai sutinka, kad alfa asimetrija yra geras biožymuo nustatant depresiją. Kaip ir Bruder, taip ir van der Vinne su kolegomis (2017) nerado statistiškai reikšmingo pokyčio tarp sveikų ir depresija sergančių asmenų.

Kitų tyrimų metu buvo rasta EEG pokyčių, kurie laikomi reikšmingais. Stebint atskirus elektrodus, Pz elektrodas pasižymėjo ženkliai padidėjusiu spektriniu asimetrijos indeksu (SASI). SASI yra indeksas, kuris matuoja santykinę asimetriją tarp aukštesnio ir žemesnio dažnio juostų (Bachmann ir kt., 2017; de Aguiar Neto & Rosa, 2019). Liu su bendradarbiais (2017) ištyrė, jog delta ir teta bangų amplitudė yra padidėjusi centrinėse pakaušinėse ir šoninėse srityse tiems, kurie pasveiko nuo depresijos. Kai kurie tyrėjai teigia, jog dešinio pusrutulio EEG signalai yra labiau tinkami diagnozuojant MDD nei kairiojo pusrutulio (Acharya ir kt., 2018). Be to, alfa banga yra plačiai paplitusi visose depresija sergančio asmens smegenų srityse (P. F. Lee ir kt., 2018).

### 1. 3. 2. TMS terapijos įtaka EEG pokyčiui

Kombinuotas TMS ir EEG gydymas leidžia neinvaziškai tyrinėti smegenų būsenas ir jų dinamiką motorinėje ir nemotorinėje žievėse, įskaitant ir žievinių struktūrų sąveiką milisekundžių laikinėje skalėje. TMS naudą prieš ir po gydymo yra žymiai lengviau nustatyti kartu kombinuojant ir EEG tyrimo metodą. Šią kombinaciją naudoja gydant Parkinsono ligą, šizofreniją, insultą ir, žinoma, depresiją. MDD gydymas rTMS metodu buvo patvirtintas 2008 m. ir nuo tada tai naujas farmakologiniam gydymui atsparios depresijos gydymo būdas (Tremblay ir kt., 2019).

Kaip anksčiau minėta, sergant depresija pasireiškia priekinės smegenų srities asimetrija, Funk ir George (2008) parodė, jog būtent šių sričių gydymas rTMS gali būti naudingas atstatyti asimetriją, savo tyrime tyrėjai naudojo 10 Hz rTMS kursą. Tais pačiais metais, Price ir kolegos (2008) tyrinėjo alfa asimetriją ir jos pokytį po rTMS terapijos, vis dėlto gauti rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi. Tačiau šie tyrinėjimai tuo nesibaigė, Vakili su kolegomis (2017) lygino 5 Hz rTMS kairiame PFDLŽ įtaką EEG darnumui prieš ir po gydymo, kas parodė, jog rTMS poveikis yra lokalus ir fokusuotas aplink stimuliavimo vietą. Taip pat tyrimai rodo, jog kasdienė rTMS PFDLŽ srityje yra tinkama GAD gydymui (Mark S. George & Post, 2011). Zrenner ir kt. (2019) savo tyrime pagrindė, jog aukšto dažnio rTMS GAD asmenyse gerina alfa sinchronizaciją kairiame PFDLŽ. Kairios prefrontalinės dalies 10 Hz rTMS net po vieno stimuliacijos karto padidino delta diapazono aktyvumą sveikiems pacientams palyginus su *sham* stimuliacijos grupe (Griskova ir kt., 2007).

Bailey su bendradarbiais (2018) bandė įrodyti, jog depresija sergančių pacientų, reaguojančių į rTMS gydymą, bus didesnis teta ir alfa aktyvumas priekinėje-vidurinėje srityje nei nereaguojančių pacientų. Po 5-8 sav. gydymo buvo išrinkti 10 iš 39 pacientų, kurie reagavo į gydymą, palyginus su pirma savaite. Rezultatai parodė, jog šioje srityje, kuri yra susijusi su darbine atmintimi, padidėjo teta ir alfa aktyvumas. Tyrimai su 1 Hz rTMS kairioje PFDLŽ stimuliacija rodo alfa, beta, gama dažnių aktyvumo padidėjimą ramybės būsenoje, 1 Hz stimuliavimas dešinėje PFDLŽ lemia alfa ir beta dažnių didesnę aktyvumą (Noda, 2021).

Speer su kolegomis (2009), pasitelkę pozitronų emisijos tomografiją pastabėjo, jog po 10 dienų 10 Hz rTMS seanso pagerėjo kraujo tekėjimas ne tik kairėje prefrontalinėje srityje, bet ir funkciškai bei anatomiškai sujungtose vietose. Panašūs rezultatai buvo gauti taikant 10 Hz rTMS PFDLŽ (Knoch ir kt., 2006).

## 1. 4. Depresijos biocheminiai žymenys

### 1. 4. 1. Imuniniai citokinai

Didėjančių tyrimų ir palankių rezultatų kiekis rodo, jog imuninės sistemos disfunkcija yra susijusi su MDD. Dėl šios priežasties vis dažniau citokinai yra siūlomi kaip tinkamas depresijos biocheminis žymuo (BŽ), arba kitaip biožymuo. BŽ yra apibrėžiamas kaip bet kokia medžiaga, struktūra ar procesas, kurį galima išmatuoti kūne ir kuris gali paveikti ar numatyti ligos dažnį ir gydymo atsaką (Yuan ir kt., 2019; Strimbu & Tavel, 2010). Būtent su uždegiminiais procesais susiję faktoriai gali būti išmatuojami periferiniame kraujyje ir yra didelė tikimybė jiems tapti BŽ. 1991 m. Smith pirmasis pastebėjęs depresijos ir citokinų ryšį sergant depresija - jis teigė, jog per didelę makrofagų monokinų sekreciją sukelia depresiją (Smith, 1991).

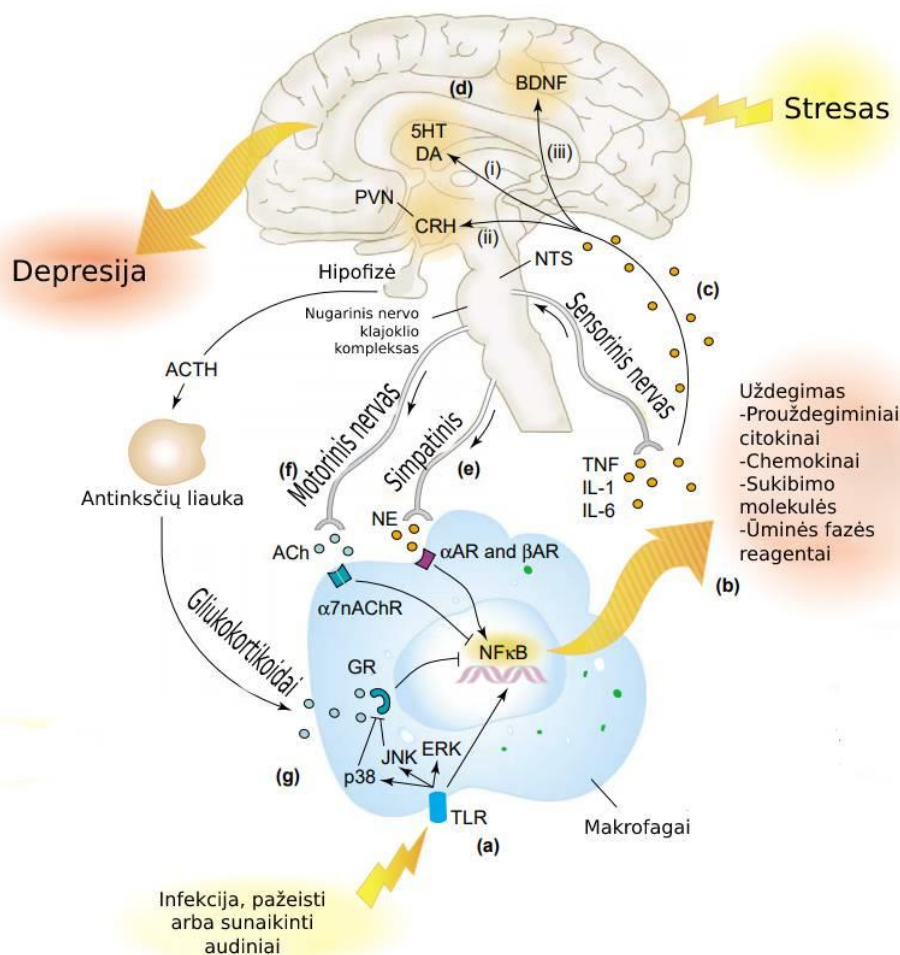
Uždegimas yra reguliuojamas procesas, vykstantis kaip atsakas į traumą ar stresą. Citokinai tai mažos molekulinės masės reguliuojantys baltymai, kurie tarpininkauja ląsteliniame ir humoraliniame imunitete, kitaip sakant, yra gaminamos imuninio atsako metu (Mills ir kt., 2013; Wilson & Warise, 2008). Citokinai yra gaminami imuninių ląstelių, šios viduląstelinės signalizuojančios molekulės yra labai stiprios, veikia mažomis koncentracijomis ir paprastai reguliuoja šalia esančias molekules (Wilson & Warise, 2008). Citokinai moduluoja reakcijas, vykstančias antigenuose ar sukeliama žalojančių agentų (ang. *injurious agents*), reguliuojant leukocitų ir kitų ląstelių judėjimą, proliferaciją ir diferenciaciją (Wilson & Warise, 2008).

Citokinai gali būti skirstomi į prouždegiminius ir antiuždegiminius, priklausomai nuo poveikio į ląstelę. Prouždegiminiams citokinams priklauso interleukinas-1 $\alpha$  ir interleukinas-1 $\beta$  (IL-1 $\alpha$  ir IL-1 $\beta$ , atitinkamai), auglio nekrozės faktorius (TNF- $\alpha$ ) ir IL-6. Šios molekulės koordinuoja lokalius ir sisteminius imuninius atsakus sukeltus dėl mikrobinių patogenų. Tuo tarpu IL-10 yra vadinamas antiuždegiminiu citokinu. Smegenyse pro- ir antiuždegiminių citokinų normalus balansas reguliuoja atsako į imuninį stimulą intensyvumą ir trukmę (Dantzer, 2009; Dantzer ir kt., 2008; Khairova ir kt., 2009; Mills ir kt., 2013).

Citokinai, būdami didelėmis molekulėmis, negali lengvai prasiskverbti pro kraujo-smegenų barjerą. Pirmasis kelias yra tiesioginis įėjimas per nesandarias kraujo-smegenų barjero sritis, pavyzdžiui, apvadiniuose organuose (ang. *circumventricular organs*); antrasis kelias – prisijungiant prie pernešimo molekulių, ekspresuojamų smegenų endotelyje; trečiasis – klajoklio nervo aferentinių skaidulų aktyvavimas, kurios perduoda citokinų signalus į specifinius smegenų branduolius, pavyzdžiui, atskirojo laido branduolį (ang. *nucleus of the solitary tract*) (žr. 4 pav.) (Maier & Watkins, 1998; Raison ir kt., 2006).

Centrinėje nervų sistemoje (CNS) yra citokinų tinklas, sudarytas iš neuronų ir glijos elementų, kuris ne tik gamina pačius citokinus, ekspresuoja citokinų receptorius, bet ir stiprina citokinų signalą, kas turi įtakos NM išskyrimui ir netgi elgesiui. Citokinai gali tiesiogiai veikti smegenis sukeldami „ligos elgesį“ (ang. *sickness behaviour*), koordinuotą subjektyvių elgesio ir fiziologinių pokyčių rinkinį, atsirandantį sergantiems pacientams infekcijos metu. Šis elgesys panašus į depresijos simptomus, tokius kaip anhedonija, anoreksija, sutrikęs miego režimas ir kt. (Dantzer, 2004; Raison ir kt., 2006; Zunszain ir kt., 2012). Šie citokinų sukelti elgesio pokyčiai yra siejami su 5-HT, norepinefrino (NE) ir dopamino metabolizmo pokyčiais svarbiose smegenų srityse, susijusiose su emocijomis, pavyzdžiui, limbinėje sistemoje, ir psichomotorines funkcijas ir atlygį reguliuojančiuose pamato branduoliuose (žr. 9 pav.) (Dunn ir kt., 1999; Raison ir kt., 2006).

Citokinai turi poveikį ne tik NM, bet ir HPA ašiai pagumburyje ir migdoliniuose kūnuose, smegenų regionuose, kurie atsakingi už nerimą ir baimę. Šiuos efektus lemia HPA ašies audiniuose gausiai išsidėstę ir patys citokinai, ir jų receptoriai, kas palengvina citokinų signalų integraciją. Citokinų signalo perdavimo keliai, įskaitant mitogeno aktyvuotas baltymų kinazes (MAPK) ir branduolio faktorių kB (NF-kB), sutrikdo gliukokortikoidų receptorių signalizavimą ir gali prisidėti prie pakitusio gliukokortikoidų sukulto prouždegiminių citokinų išskyrimo grįžtamojo ryšio reguliavimo (Raison ir kt., 2006; SILVERMAN ir kt., 2005; Wang ir kt., 2004). Buvo parodyta, kad NF-kB indukcija smegenyse su periferiniu citokinu IL-1 keičia daugelį IL-1 elgsenos efektų, įskaitant socialinę atskirtį bei sumažėjusį maisto vartojimą (žr. 9 pav.) (Nadjar ir kt., 2005).



9 pav. Sąveika tarp streso ir imuniteto ir depresija. **A.** NF- $\kappa$ B aktyvavimas imuninio veikimo metu per *Toll*-tipo receptorių veda prie uždegiminio atsako, įskaitant **B.** uždegiminių citokinų, TNF- $\alpha$ , IL-1 ir IL-6, išskyrimą. **C.** Šie citokinai patenka į smegenis per kraujo-smegenų barjero nesandarias sritis, aktyvaus transporto molekules, aferentines nervines skaidulas, kurios perduoda informaciją per *nucleus tractus solitarius*. **D.** Patekę į smegenis, citokinų signalai dalyvauja keliuose procesuose (oranžinė spalva), kurie yra susiję su depresijos vystymusi, įskaitant: i) pasikeitusį 5-HT ir dopamino metabolizmą, ii) CRH suaktyvėjimą paraventriculiniame branduolyje (PVN) ir tolimesnę adrenokortikotropinio hormono (ACTH) bei gliukokortikoidų (kortizolio) gamybą ir/arba išsiskyrimą, iii) sinapsinio plastiškumo sutrikimas, keičiantis atitinkamiems augimo faktoriams (pvz. BDNF). **E.** Aplinkos stresorių poveikis skatina uždegiminio signalo NF- $\kappa$ B aktyvavimą dėl padidėjusio uždegiminio simpatinės nervų sistemos atsako (išsiskiria NE, kuris jungiasi su  $\alpha$ AR ir  $\beta$ AR adrenoreceptoriais). **F.** Stresoriai taip pat skatina motorinio klajoklinio slopinimo neutralizavimą (Acetocholino išskyrimas) (mėlynas). **G.** Mitogeno aktyvuotos baltymų kinazės kelių, įskaitant p38 ir Jun amino-terminalinę kinazę (JNK), aktyvinimas slopina gliukokortikoidų receptorių funkciją, taip išlaisvindamas NF- $\kappa$ B nuo neigiamo reguliavimo gliukokortikoidų, išsiskiriančių dėl HPA ašies (mėlynas) (Adaptuota pagal Raison ir kt., 2006).

GAD yra siejama su padidėjusiais uždegiminiais procesais, pavyzdžiui, uždegiminių baltymų, TNF- $\alpha$ , IL-6 ir IL-8 kiekio padidėjimu (Strawbridge ir kt., 2019). Dowlati (2010) atlikęs daugiau nei 20 straipsnių meta analizę išsiaiškino, jog TNF- $\alpha$  ir IL-6 kiekiai buvo ženkliai padidėję kraujyje tų žmonių, kurie serga depresija. Kiti tyrime tirti citokinai, IL-1 $\beta$ , IL-

4, IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-8, IL-10, nepasižymėjo statistiškai reikšmingais rezultatais (Dowlati ir kt., 2010). Tačiau senesni tyrimai vis dėlto parodo, kad IL-1  $\beta$  ir IL-2 kiekiai padidėja depresijos atveju (Maes ir kt., 1991). Yuan ir kolegos (2019) meta analizės tyrime išsiaiškino, jog IL-4 buvo padidėjęs pas pacientus, turinčius bipolinį sutrikimą, sumažėjusį pas asmenis su savižudišku elgesiu, tačiau nepakitęs MDD. Yra manoma, jog BŽ yra ir IL-1 bei C-reaktyvinis baltymas (CRP), kuris yra gaminamas hepatocitų kaip atsakas į padidėjusį IL-6 kiekį (C. Yang ir kt., 2019; Zunszain ir kt., 2012). Tyrimai su žiurkėmis rodo, jog TNF- $\alpha$  kiekis sumažėja esant depresyviu ar į nerimą panašiam elgesiui (Karson ir kt., 2013).

Kadangi TMS terapija yra taikoma gydant GAD, įvairūs tyrimai yra atliekami, tam, jog išsiaiškinti, ar TMS gali pamažinti citokinių kiekį ir uždegiminiuosius procesus susijusius su depresija. TMS įtakoje pacientams su gydymui atsparia depresija IL-1 $\beta$  ir TNF- $\alpha$  kiekiai serume pamažėja bei tyrimas rodo tai, kad šių citokinių kiekis serume neigiamai koreliuoja su HAM-D testų įverčiais (Zhao ir kt., 2019). rTMS naudą reikšmingam periferinio IL-1 $\beta$  kiekio ir HAM-D įverčių sumažėjimui pastebi ir kiti tyrėjai (Tateishi ir kt., 2020). Nepaisant to, kad ši tyrimų sritis yra pakankamai nauja, kiti tyrėjai nerado sumažėjusių CRP, IL-6 kiekių serumo po TBS (Chou ir kt., 2020).

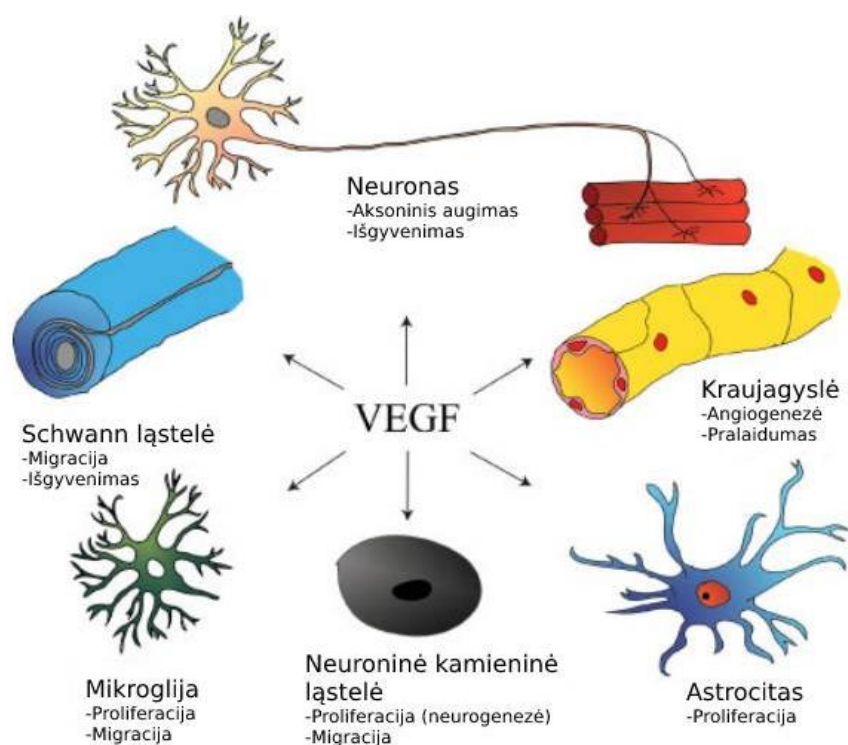
#### 1. 4. 2. Kraujagyslių endotelinis augimo faktorius

Jau daugelį metų yra žinoma, jog kraujagyslės yra svarbios medžiagų perdavimui. Širdies ir kraujagyslių sistema yra pirmasis organas, kuris embriono stadijoje pasiekia pilną funkcionalumą (Ferrara, 2002). 1989 m. kraujagyslių endotelinis augimo faktorius (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) buvo aprašytas kaip angiogeninis mitogenas. Dabar yra žinoma, jog VEGF yra pagrindinis fiziologinės ir pataloginės angiogenezės reguliatorius (Clark-Raymond & Halaris, 2013; Ferrara Napoleone, 2009). Pastaraisiais metais šis baltymas tapo populiariu taikiniu psichiatrijos tyrimuose, išskirtinai susijusiuose su MDD kaip reikšmingas biožymuo.

VEGF yra svarbus ne tik kraujagyslinės sistemos gyvavimui, bet ir kaulų formavimuisi, žaizdų gijimui ir vystymuisi (Duffy ir kt., 2013). VEGF susidaro iš antiparalelinių polipeptidų, kurie sudaro cistino mazgo homodimerą, kovalentiškai sujungtą dviem tarpmolekuliniiais disulfidiniiais ryšiais (Hoeben ir kt., 2004; Karaman ir kt., 2018). VEGF šeimą sudaro 7 baltymai. VEGF-A, arba kitaip vadinamas kraujagyslių pralaidumo faktorius, yra vienas svarbiausių kraujagyslių susidarymo reguliatorius (Ferrara ir kt., 2003; Hoeben ir kt., 2004;



Holmes & Zachary, 2005). Sveikų suaugusių žmonių audiniuose didžiausia VEGF-A mRNA koncentracija randama plaučiuose, inkstuose, širdyje ir antinksčiuose (Hoeben ir kt., 2004).



11 pav. VEGF poveikis skirtingo tipo ląstelėms – Švano ląstelėms, mikroglijai, neuroninėms kamieninėms ląstelėms, astroцитams, kraujagyslėms, neuronams (Adaptuota pagal Storkebaum ir kt., 2004).

Buvo manoma, jog VEGF, kaip augimo faktorius, apsiriboja tik endotelinio tipo ląstelėmis, tačiau naujais tyrimais rodo, jog VEGF turi tiesioginį veikimo poveikį neuroninio tipo ląstelėms (žr. 11 pav.) (Storkebaum ir kt., 2004). Jo poveikis sinapsiniui plastiškumui yra giminingas su hipokampu susijusiais procesais, pavyzdžiui mokymasis ir atmintis (Cao ir kt., 2004; Licht ir kt., 2011). Hipoksija yra svarbiausias stimulus VEGF ekspresijai hipokampe ir kituose periferiniuose organuose (Tang ir kt., 2010). Šis neurotrofinas turi neuroprotektinį poveikį ir svarbią rolę hipokampo neurovaskulinėje kamieninių ląstelių nišoje (Clark-Raymond ir kt., 2017; Storkebaum ir kt., 2004; Warner-Schmidt & Duman, 2008). Genetiniai tyrimai parodė, kad su VEGF susiję polimorfizmai yra susiję su MDD (Lizano ir kt., 2018; Xie ir kt., 2017). Po daugiau nei dešimtmečio Licht su kolegomis (2016) ištyrė tai, jog VEGF yra glutamaterginės sinapsinės funkcijos reguliatorius. Tyrimai rodo, jog neurogenezės pašalinimas radiacijos įtakoje lemia baimės atsiradimą ir su depresija susijusį elgesį (Saxe ir kt., 2006). Neurogenezė gali būti atkurta vartojant antidepresantus bei yra jų gydymo taikiny (Jessica E. Malberg & Schechter, 2005). Iki klinikiniai tyrimai rodo, jos neurogeninis VEGF vaidmuo yra svarbus kai kurių antidepresantų veiksmingumui, pavyzdžiui, SSRI, MAOI, bei tai, jog

antidepresantai padidina hipokampo ląstelių gamybą ir neurogenezę (J. E. Malberg ir kt., 2000; Warner-Schmidt & Duman, 2007). VEGF gali turėti įtakos tarpininkaujant ir/ar nustatant sėkmingą atsaką į gydymą antidepresantais (Clark-Raymond & Halaris, 2013).

Kraujagyslių endotelinis faktorius yra dar vienas potencialus depresijos biožymuo. Warner-Schmidt ir Duman (2008) ištyrė, jog VEGF gali tarpininkauti depresijos patofiziologijoje daugelyje kelių, tokiuose kaip, neurogenezė, neuroninių ląstelių išgyvenimui, sinapsiniame plastiškume, antidepresantų sukeltame endotelinių ląstelių skaičiaus ir funkcijos padidėjime. Kaip ir BDNF, taip ir VEGF yra manoma, jog kiekis kraujyje sumažėja sergant depresija ar esant kitiems stresoriams (Clark-Raymond ir kt., 2017). Elfving su kolegomis (2010) rado mažesnius VEGF baltymo kiekius depresija sergančių žiurkių hipokampe palyginus su sveikomis žiurkėmis, tačiau autoriai nepastebėjo jokio VEGF pokyčio serume, kas reiškia, jog periferinis VEGF kiekis gali neatspindėti to, kas iš tikrųjų yra CNS. Kita vertus, Carvalho su kolegomis (2015) meta analizės metu pastebėjo padidėjusius periferinio VEGF kiekius sergančiuose depresija palyginus su kontrole. Šią teoriją patvirtino ir metais vėliau atliktas tyrimas (Sharma ir kt., 2016). Fukuda ir kiti tyrėjai (2020) rado reikšmingai padidėjusį VEGF kiekį serume GAD pacientams po TMS terapijos. VEGF periferinio kiekio kitimas TMS įtakoje yra pakankamai nauja tema, tačiau ja domisi vis daugiau mokslininkų.

#### 1. 4. 3. Smegenų neurotrofinis faktorius

Smegenų neurotrofinis faktorius yra gerai išstudijuotas augimo faktorius, turintis daug svarbių funkcijų CNS. BDNF smegenyse dalyvauja neuronų brendimo, sinapsių formavimosi ir sinapsinio plastiškumo procesuose (Park & Poo, 2013; Schröter ir kt., 2020). Ši medžiaga yra svarbi neuronų išgyvenimui ir išsilaikymui tiek centrinėje, tiek periferinėje nervų sistemose (Murer ir kt., 2001). BDNF yra vienas iš daugiausiai išnagrinėtų BŽ. Atlikus tyrimus su žmonėmis, paaiškėjo, jog BDNF kiekis plazmoje yra sumažėjęs tiems, kurie serga bipoliniu sutrikimu, manija ir depresija (Cunha ir kt., 2006; Yu & Chen, 2011).

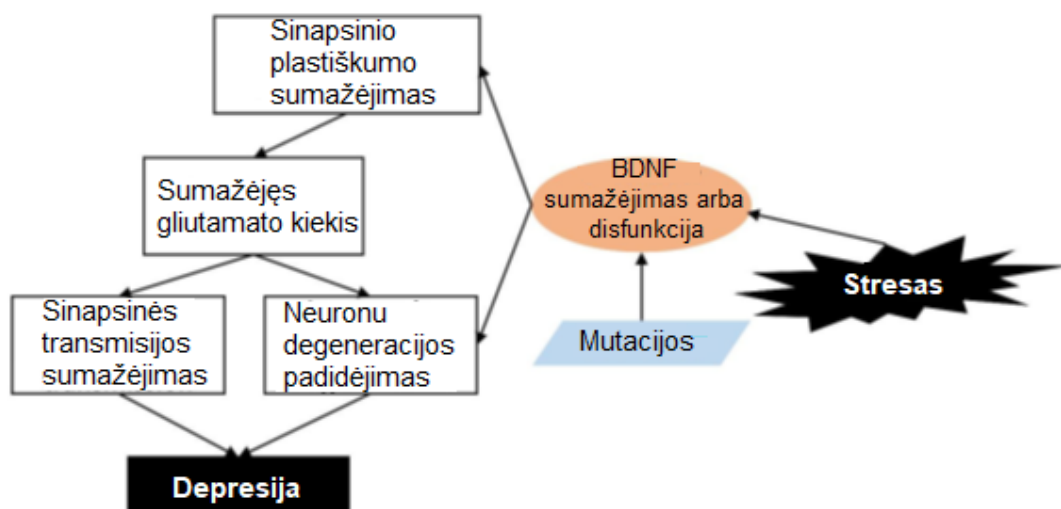
BDNF priklauso neurotrofinų šeimai, BDNF gali būti tiek centrinėje, tiek periferinėje nervų sistemose neuronuose fiziologinėmis sąlygomis ir astrocituose po traumos, uždegimo ar po antidepresantų paskyrimo (Phillips, 2017). Manoma, kad smegenyse neuronai yra didžiausias ląstelinis BDNF šaltinis, o sintezė vyksta tuose smegenų regionuose, kurie yra susiję su emocijomis ir kognityvine funkcija, pvz, hipokampe ir priekinėje, entorinalinėje ir momeninėje srityse (Phillips, 2017). Neuronuose BDNF yra sintetinamas neuronų kūnuose ir glijos ląstelėse bei yra transportuojamas į aksono terminalę, kur yra išleidžiamas (Leßmann &

Brigadski, 2009). BDNF taip pat gali būti nukreipiamas į dendritus, kur vyksta nuo aktyvumo priklausomas BDNF transliacijos procesas (Björkholm & Monteggia, 2016; Lau ir kt., 2010). Tyrimai susiję su genų ekspresija rodo, jog BDNF yra labiausiai susikaupęs žievėje, hipokampe, migdoliniuose kūnuose, priekinių smegenų pamate, nugariniame nervo klajoklio komplekse, užpakalinėse ir priekinėse smegenyse (Phillips, 2017). BDNF mRNR transkripcija gali būti reguliuojama neuroniniu aktyvumu  $Ca^{2+}$  įtekėjimą, per pralaidžius  $Ca^{2+}$  N-metil-D-asparto rūgšties glutamato receptorius ir įtampa valdomus  $Ca^{2+}$  kanalus (Björkholm & Monteggia, 2016; Ghosh ir kt., 1994; Phillips, 2017; Zafra ir kt., 1991).

BDNF pirmiausiai yra sintetinamas kaip pre-pro-BDNF, kuris proteazių pagalba yra skaidomas iki subrendusio BDNF (Björkholm & Monteggia, 2016; Leal ir kt., 2015). BDNF pro-domenas yra ligandas, šis ligandas gali būti skaidomas viduląsteliniais fermentais proteolitinu būdu ir būti sekretuojamas kaip subrendęs (14 kDa) arba gali būti sekretuojamas kaip pro-BDNF ir vėliau skaidomas proteazių į ekstraląstelinę terpę (Björkholm & Monteggia, 2016; Deinhardt & Chao, 2014; Phillips, 2017; Seidah ir kt., 1996). Suaugusių pelių hipokampo sužadamosiose presinapsinėse terminalėse yra randamos didelio tankio šerdies pūslelės, kurios yra BDNF ir jo pro-peptidas (Dieni ir kt., 2012; T. Yang ir kt., 2020). Daugiausia tyrimų buvo atlikti pirmiausia genetiniame ir epigenetiniame lygmenyje, toliau – periferinio baltymo lygmenyje. Genetiniame lygmenyje, Val66Met-polimorfizmas yra funkciškai svarbiausias palyginus su kitais vieno nukleotido polimorfizmais (SNP). 66-tame kodone valino (Val) amino rūgštis yra pakeista metioninu (Met) ir 66Val tampa 66Met. Individai su Val66Met SNP turi sumažėjusią epizodinę atmintį ir neįprastą hipokampo funkciją, kuri, kaip manoma, atsiranda dėl sutrikusios ląstelių judėjimo ir nuo veiklos priklausomos BDNF sekrecijos (Björkholm & Monteggia, 2016; Egan ir kt., 2003). Yra manoma, kad Val66Met SNP vaidina svarbų vaidmenį sukeltant kai kuriuos psichiatrinius sutrikimus ir bruožus, įskaitant nuotaikos sutrikimus ir sutrikusį pažinimą (Notaras ir kt., 2015). Įdomu tai, jog žmonių simptomai buvo rasti analogiški genetiškai modifikuotose pelėse, kurios nešiojo žmonių BDNF Val66Met alelį. Pas šias peles buvo sutrikusi atmintis bei nerimastingas ir į depresiją panašus fenotipas streso įtakoje (Björkholm & Monteggia, 2016; Yu ir kt., 2012).

BDNF pirmiausia buvo vertinamas kaip reguliuojamasis peptidas svarbus ankstyvajam neuronų vystymuisi ir jų išgyvenimui. Tačiau šiuo metu yra įrodyta, jog jis yra itin svarbus sinapsiniam plastiškumui (Park & Poo, 2013). Populiariausia smegenų sritis neurogenezės procesams tirti yra hipokampus. MacQueen ir kolegų (2003) tyrimas rodo, jog depresija sergančių pacientų hipokampo tūris mažėja. Banasr ir kolegų (2004) darbas metais vėliau rodo, jog gyvūnų modeliuose yra stebimas sumažėjęs hipokampo tūris ir sumažėjusi neurogenezė.

Tyrimai su graužikais, kurie patiria stresą, rodo sinapsinio plastiškumo anomalius vaizdus hipokampe ir priekinėje žievėje (Krishnan & Nestler, 2008).



10 pav. BDNF ir depresijos ryšys yra gana plačiai studijuojamas. BDNF yra susijęs su sinapsių formavimusi, nuo aktyvumo priklausomų pokyčių reguliavimu sinapsėje ir jos funkcija. Baltymo disfunkcija ar sumažėjimas lemia sinapsinio plastiškumo sutrikimą, sumažėjusį gliutamato ar sužadinamųjų neuronų kiekį (Adaptuota pagal Yang ir kt., 2020).

Buvo atlikta daug tyrimų skirtų surasti BDNF ir depresijos sąryšį. Dešimtame paveiksle pavaizduota BDNF baltymo ir depresijos ryšio mechanizmas. Depresija sergančių ir asmenų, pasižyminčių savižudišku elgesiu, serume ir plazmoje yra stebimas periferinio subrendusio BDNF kiekio sumažėjimas (Birkenhäger ir kt., 2012; B. H. Lee ir kt., 2007; Phillips, 2017; Schröter ir kt., 2020). Pomirtiniai tyrimai su žmonėmis sergančiais MDD rodo BDNF baltymo sumažėjimą hipokampe (Phillips, 2017). Kitų tyrimų metu išsiaiškinta, jog pacientai sergantys depresija turi sumažėjusį pro-BDNF kiekį hipokampe (Dunham ir kt., 2009). Pomirtiniai pacientų, užbaigusių gyvenimą savižudybe, tyrimai rodo sumažėjusį BDNF kiekį hipokampe (Dwivedi ir kt., 2009). BDNF yra stipriai susijęs su depresijos patofiziologija ir yra siejamas su antidepresantų gydymo mechnizmu (Duclot & Kabbaj, 2015; Haile ir kt., 2014). Tyrimai parodė, jog BDNF kiekio serume sumažėjimas normalizuojasi tada, kai yra paskiriamas gydymas antidepresantais, impulsų terapija ar po fizinio aktyvumo (Brunoni ir kt., 2014; Matrisciano ir kt., 2009; Phillips, 2017). Kiti tyrimai irgi patirtina hipotezę, jog BDNF kiekis padidėja po antidepresantų kurso ir normalizuojasi remisijos metu (Molendijk ir kt., 2011). Antidepresantai gali sunormalizuoti ne tik BDNF kiekį hipokampe, bet taip pat pagerinti neurogenezę bei hipokampinių ląstelių išgyvenimą (Bergami ir kt., 2008; Caviedes ir kt., 2017).

Ne tik antidepresantai ar fizinis aktyvumas, gali atstatyti periferinį ar smegenyse esantį BDNF kiekį, yra manoma, jog depresijos atveju BDNF kiekis padidėja po TMS kurso. Senesni

tyrimai rodo, kad rTMS reikšmingai padidina BDNF ekspresiją žiurkių smegenyse, šis pokytis panašus į antidepresantų efektą (Müller ir kt., 2000). Kombinuojant TMS ir BDNF kiekio kraujyje matavimus, buvo iširta, jog kartotinė TMS padidina BDNF kiekį serume ir tai, kad BDNF kiekis po gydymo neigiamai koreliuoja su HAM-D testų rezultatais (Zhao ir kt., 2019). rTMS protokolas - TBS - padidina BDNF kiekį kraujyje (Stevanovic ir kt., 2019). Ankstyvieji tyrimai rodo, jog aukšto dažnio (20 Hz) rTMS pagerina HAM-D klinikinių testų rezultatus ir padidina BDNF kiekį kraujyje (Yukimasa ir kt., 2006). Tyrimai su nerimo sutrikimais rodo, jog 5-HT padidėjimas yra tiesiogiai susijęs su BDNF kiekio serume padidėjimo po rTMS kurso (Lu ir kt., 2018).

Kita vertus, ne visi atlikti tyrimai sutinka su tuo, kad TMS padidina ar pakeičia, palyginus su bazine linija (ang. *baseline*), BDNF kiekį serume. Senesni tyrimai rodo, jog sveikos kontrolės, tiek vyrų, tiek moterų, BDNF kiekiai po TMS nesikeičia (Lang ir kt., 2008). Aukšto dažnio (25 Hz) stimuliacija sveikiems vyrams kairioje PFDLŽ srityje sumažina BDNF kiekį serume (Schaller ir kt., 2014). Tokius pačius rezultatus su sveika kontrole – BDNF kiekio serume sumažėjimą po motorinės žievės ir kairios PFDLŽ stimuliavimo – gauna ir Gaede su kolegomis, nors joks pokytis nėra stebimas po *sham* stimuliavimo (Gaede ir kt., 2014).

Tyrimai rodo, jog ne tik TMS turi įtakos BDNF kiekio padidėjimui serume ar plazmoje, manoma, jog ir EIT turi įtakos šiam pokyčiui. Okamoto ir kt. (2008) nustatė, jog GAD pacientų atsakas į EIT gali būti susijęs su dopaminerginiais neuronais bei BDNF kiekio padidėjimu, kuris tyrime buvo pastebėtas po EIT kurso. Kitame tyrime gauti rezultatai rodė, jog nors ir HAM-D įverčiai reikšmingai sumažėjo, jokio patikimo pokyčio BDNF kiekio serume nerado po EIT kurso (Zheng ir kt., 2021). Tokius pačius rezultatus gavo ir Allen su bendradarbiais (2015) bei Ryan su kolegomis (2018).

## 2. Metodika

Tyrimo duomenys buvo rinkti ir yra Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės (RVPL) nuosavybė. Visiems tyrimo dalyviams buvo taikomi griežtai apibrėžti protokolai, apimantys TMS procedūras (RVPL forma Nr. KS P 36), EEG procedūras ir kraujo paėmimą (RVPL forma KS D 5.4-1).

### 2. 1. Tiriamieji

Tyrimo dalyvavo 20 GAD pacientų – 12 moterų, 8 vyrai, 20 sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų – 12 moterų, 8 vyrai. GAD pacientų amžius 24-69 metai, vidutinis amžius  $45 \pm 13,7$  m., sveikos kontrolės amžius  $44 \pm 13,6$  m. Visoms šioms dalyvių grupėms buvo imti kraujo mėginiai: sveikai grupei vieną kartą, GAD pacientams prieš TMS gydymą ir po jo. Sveikai kontrolinei grupei EEG buvo užrašytas vieną kartą, GAD pacientų grupei: 20 tiriamųjų buvo užrašyta EEG prieš gydymą, iš jų – 14 EEG buvo užrašytas ir po gydymo. Pastarosios GAD grupės vidutinis amžius  $46 \pm 14$  m., lytis: 10 moterų, 4 vyrai. Šiai grupei buvo atrinkti 14 sveikos kontrolės tiriamųjų iš 20, jų vidutinis amžius  $45 \pm 13$  m., lytis: 10 moterų, 4 vyrai.

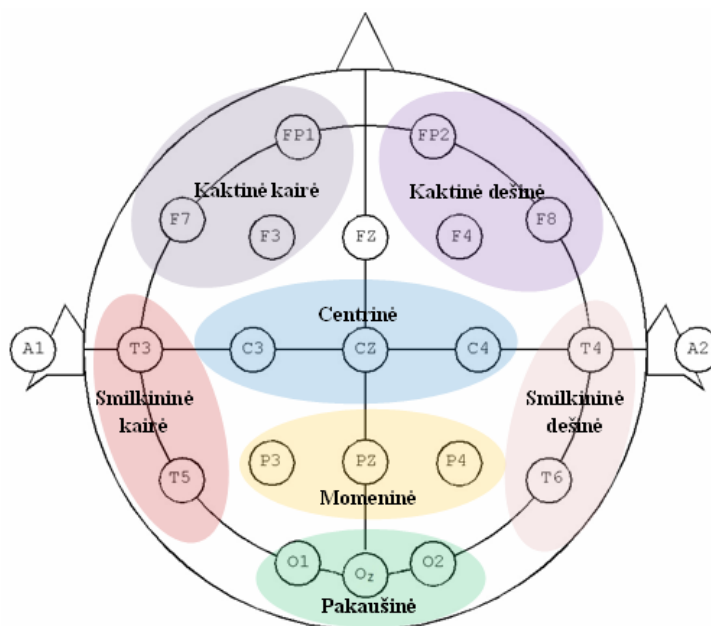
### 2. 2. TMS metodika

Procedūroms buvo atliktos naudojant Medtronic Magpro X100 TMS stimulatorius su MagVenture Cool Coil B65 skysčiu aušinama aštuoniukės formos rite. Stimuliacijos metu buvo taikomi bifaziniai 280  $\mu$ s trukmės impulsai. Neuronavigaciniam ritės pozicionavimui naudota Localite TMS Navigator MR-less sistema. Neuronavigacinėje sistemoje naudotas standartinis MNI žemėlapis (angl. *MNI ICBM152 non-linear symmetric T1 Average Brain*). Kairiosios prefrontalinės dorsolateralinės žievės (PFDLŽ) taikinyje MNI žemėlapyje buvo parinktas pagal Talairach koordinacijų sistemą, remiantis Teneback ir kt. (1999), Fitzgerald ir kt. (2009) bei Fox ir kt. (2012) tyrimais. Kiekvienam GAD pacientui per pirmą procedūrą buvo nustatomas individualus motorinis slenkstis (MS). Tai buvo mažiausias stimuliacijos intensyvumas, kuris sukeldavo ne mažiau nei 50 % dešinės rankos nykščio trūkčiojimą, stimuliuojant kairiojo galvos pusrutulio motorinę, ranką valdančią, žievės sritį. iTBS rTMS stimuliacija susidėjo iš 2 s trukmės 50 Hz 3-jų impulsų iškrūvių 5 Hz dažniu. Stimuliacijos intensyvumas siekė 80 proc. MS intensyvumo. Impulsai buvo pateikiami blokais po 20 su 8 s intervalu – iš viso 600 impulsų per vieną procedūrą. Per dieną atliekamos dvi procedūros. iTBS rTMS kursą sudarė 30 procedūrų.

### 2. 3. EEG užrašymas ir analizė

EEG buvo užrašyta naudojant *EBNeuro Galileo Mizar* aparatą. EEG užfiksuoti buvo pasitelkta tarptautinė 10-20 sistema ir 20 apvalių tiltinių Ag/AgCl elektrodų. Fpz elektrodas naudotas kaip įžeminamasis elektrodas, ausų elektrodai naudoti kaip palyginamieji (žr. 7 pav.).

Elektrodų varža buvo išlaikoma  $<5\text{ k}\Omega$ . Ramybės būsenos EEG užmerktomis akimis buvo užrašoma 10 min. Tolimesnei analizei buvo naudojami 30 s intervalai be artefaktų. EEG spektro  $S(\omega)$  vidutinės galios reikšmės ( $\mu\text{V}^2$ ) apskaičiuotas greitos Fourier transformacijos (FFT) būdu. Absoliučios galios vertės išmatuotos delta (1 – 3,5 Hz), teta (3,5 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz) ir beta (12 – 32 Hz) dažnių intervalams. TMS pacientams EEG užrašyta buvo atliekama 2 kartus - prieš pirmą ir po paskutinės procedūros, o sveikiems pacientams – vieną kartą. EEG dažnių vidurkiai buvo gauti pagal šių sričių duomenis: kaktinė kairė (KaK) – Fp1, F7, F3 elektrodų vidurkis, kaktinė dešinė (KaD) – Fp2, F4, F8 elektrodų vidurkis, smilkininė kairė (SmK) – T3, T5 elektrodų vidurkis, smilkininė dešinė (SmD) – T4, T6 elektrodų vidurkis, centrinė (Cen) – C3, Cz, C4 elektrodų vidurkis, momeninė (Mom) – P3, Pz, P4 elektrodų vidurkis, pakaušio (Pak) – O1, Oz, O2 elektrodų vidurkis (12 pav.).

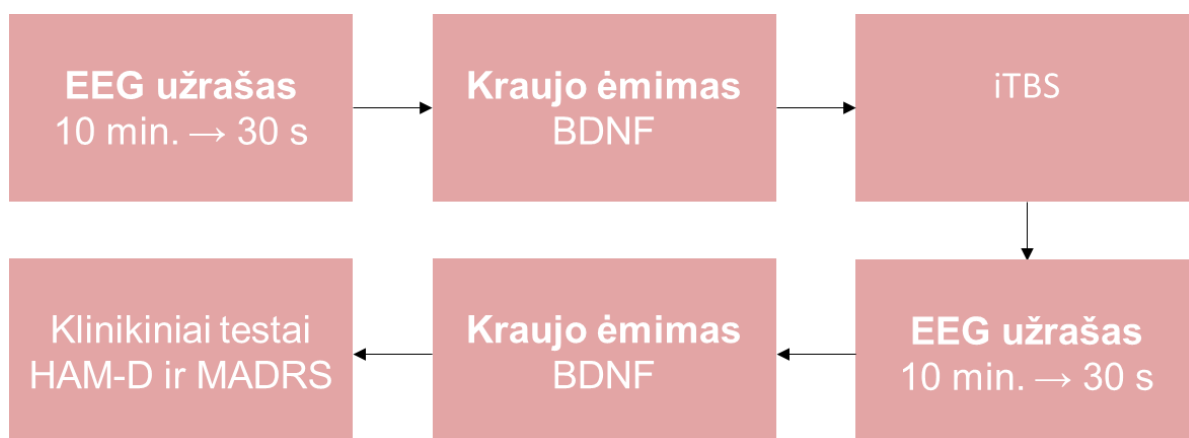


12 pav. Galvos smegenų sritys, kurių bioelektrinis aktyvumas buvo analizuojamas.

Surinkti tyrimo duomenys buvo apdoroti naudojantis duomenų analizės programa *OriginPro 9.0*. Visiems tiriamiesiems buvo paskaičiuoti EEG spektrinės galios vidurkiai ir standartinis nuokrypis (SD), duomenys pateikiami grafiškai.

#### 2. 4. Iš kraujo išskirtų biožymenų tyrimas

Kraujo mėginiai iš venos (6 mL) buvo surinkti į ACD mėgintuvėlius, iš viso 2 mėgintuvėliai po 3 mL kraujo. Kraujo mėginiai buvo laikomi 30 min. kambario temperatūroje ir 15 min. centrifuguojami 1000xg. Gautas serumas (3 mL) buvo atpilamas į 2 Eppendorf tipo mėgintuvėlius po 1 mL ir laikomas  $\leq -20$  °C temperatūroje iki biocheminių tyrimų atlikimo. Biocheminiai tyrimai: buvo vertinamas BDNF baltymo kiekis tiriamųjų kraujo serume. BDNF koncentracija buvo matuojama ELISA rinkiniais (R&D ar kt.). Kraujo mėginiai TMS pacientams buvo imami 3 kartus (prieš pirmą, po dešimties ir po paskutinės procedūros) bei 1 kartą sveikų asmenų kontrolinei grupei. Tyrimo eiga pavaizduota 13 paveiksle.



13 pav. Tyrimo eigos schema.

#### 2. 5. Statistinė analizė

EEG ir TMS pacientai bei sveika kontrolė buvo suskirstyti į tris grupes: 1. GAD pacientai prieš TMS ir sveika kontrolė, N20; 2. GAD pacientai prieš ir po TMS, N14; 3. GAD pacientai po TMS ir sveika kontrolė, N14. Buvo matuoti šių grupių galios vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai (SD). GAD pacientų elektrofiziologinių pokyčių prieš TMS terapiją ir sveikos kontrolės bei GAD pacientų po TMS terapijos ir sveikos kontrolės parametrų statistinis patikimumas buvo apskaičiuotas Mann-Whitney testu dviem nepriklausomoms imtims. Wilcoxon testo pagalba buvo įvertintas GAD pacientų elektrofiziologinių skirtumų prieš ir po TMS terapijos statistinis patikimumas dviem priklausomomis imtims.

Norint nustatyti ryšį tarp tiriamųjų BDNF pokyčio ir jį EEG buvo sudarytos šios grupės: 1. GAD pacientų EEG ir BDNF prieš TMS, N20; 2. GAD pacientų EEG ir BDNF po TMS, N14; 3. sveikos kontrolės EEG ir BDNF, N20. Šioms grupėms buvo matuotas galios dažnių vidurkis ir standartinis nuokrypis (SD) bei paskaičiuotas Spearman koreliacijos koeficientas.



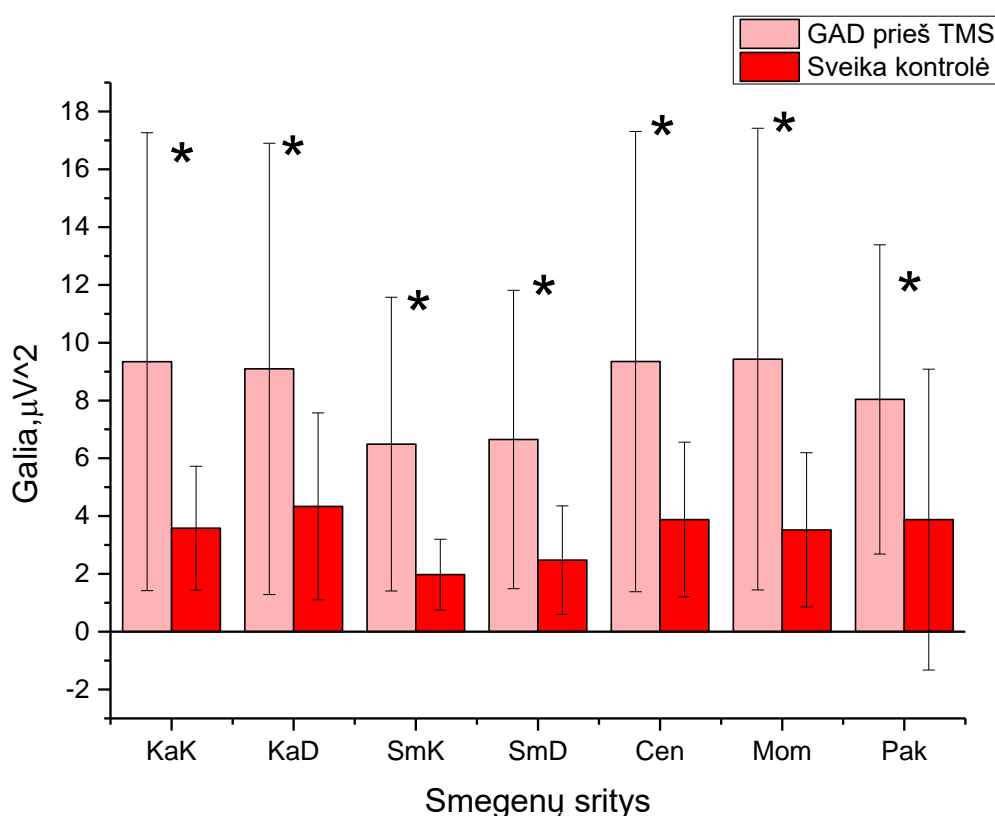
Prieš pirmą ir po paskutinės iTBS rTMS gydymo kurso procedūros buvo įvertinti GAD pacientų depresijos simptomai pasitelkiant klinikinius HAM-D ir MARDS testus. Tam, kad palyginti kaip pasikeitė prieš ir po gydymo depresijos simptomai nustatyti klinikiniais testais buvo pamatuoti 20 tiriamųjų vidurkiai ir SD.

### 3. Rezultatai

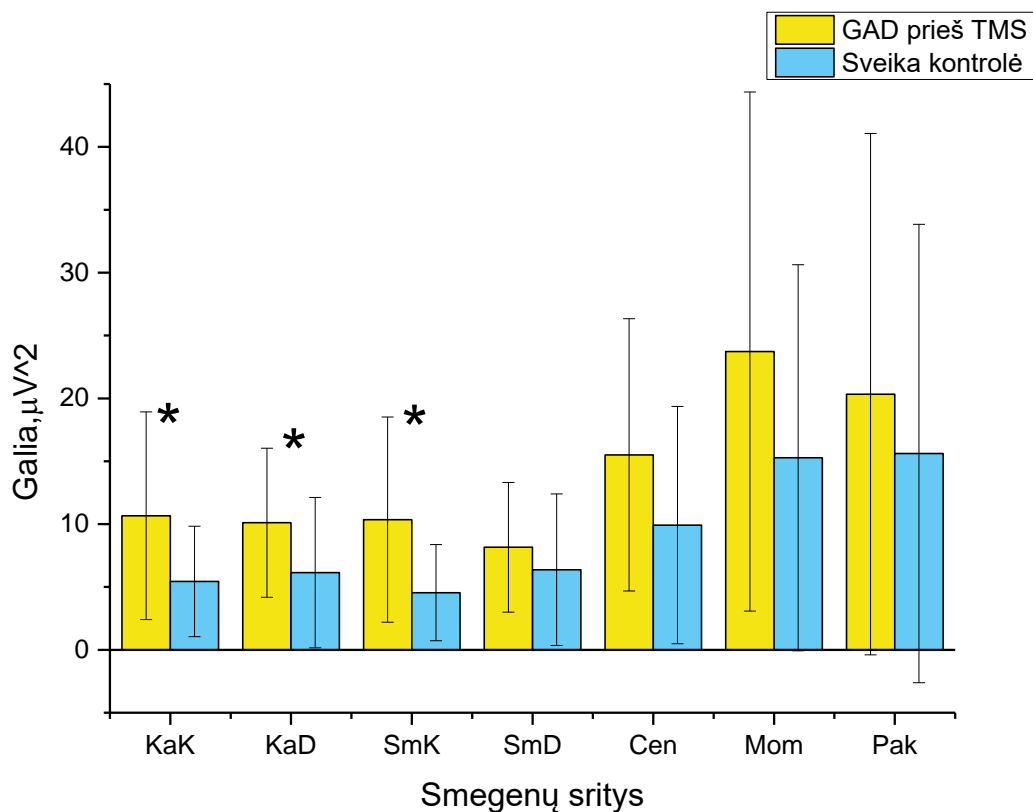
#### 3. 1. iTBS rTMS terapijos įtaka EEG dažnių galios spektro pokyčiui ir palyginimas su sveika kontrole

##### 3. 1. 1. GAD pacientai prieš gydymą TMS terapija ir sveika kontrolė

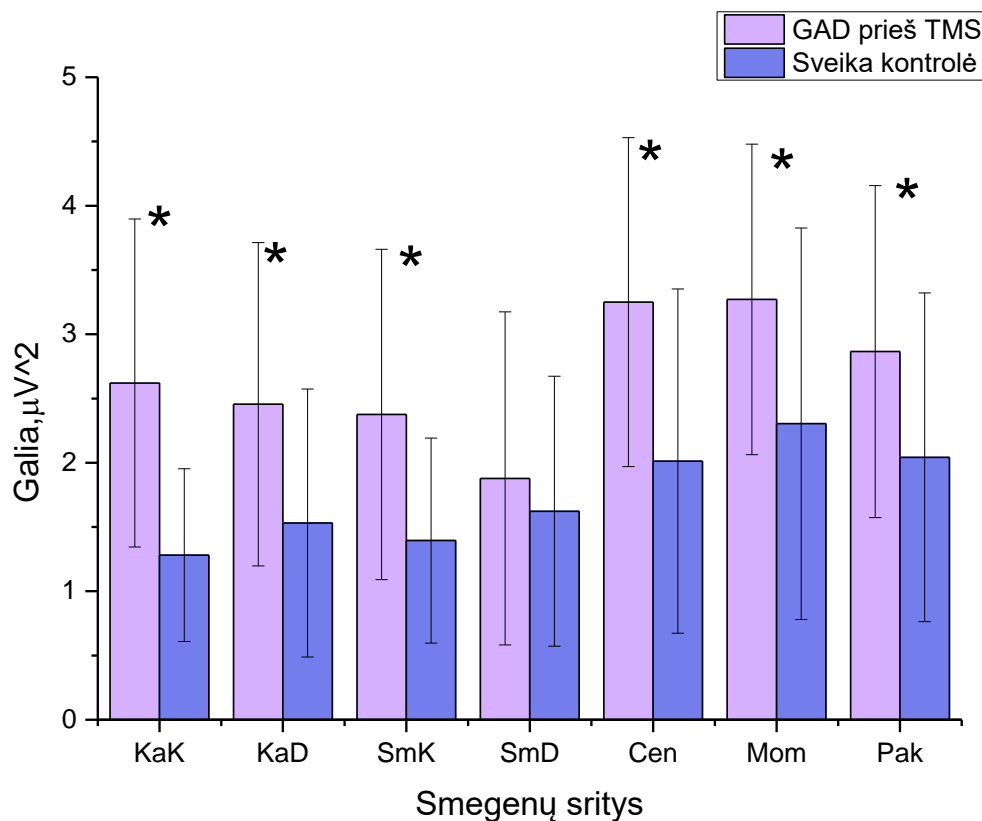
Visų apskaičiuotų vidurkių vertės pateikiamos Priede Nr. 1, o jų p vertės Priede Nr. 2. Palyginus GAD pacientus prieš TMS terapiją ir sveiką kontrolę pagal Mann-Whitney testą ( $p < 0,05$ ) (Priedas Nr. 2) buvo gautas reikšmingai didesnis teta aktyvumas visose septyniose tirtose smegenų srityse lyginant su sveika kontrole (KaK, KaD, SmK, SmD, Cen, Mom, Pak) (žr. 14 pav.). Penkioliktame paveiksle matomas reikšmingas skirtumas KaK, KaD, SmK srityse lyginant su sveika alfa dažnio diapazone. GAD pacientų reikšmingai didesnis beta aktyvumas matomas kaktinėse, centrinėje, momeninėje, pakaušinėje ir kairioje smilkininėje srityse palyginus su sveika kontrole (žr. 16 pav.). Delta dažnio diapazone reikšmingas skirtumas nestebimas (žr. Priedas Nr. 3).



14 pav. EEG spektrinės galios vidurkių skirtumai tarp pacientų prieš gydymą TMS terapija ir sveikos kontrolės **teta** dažnio diapazone ( $N_{20}$ ,  $*p < 0,05$ ).



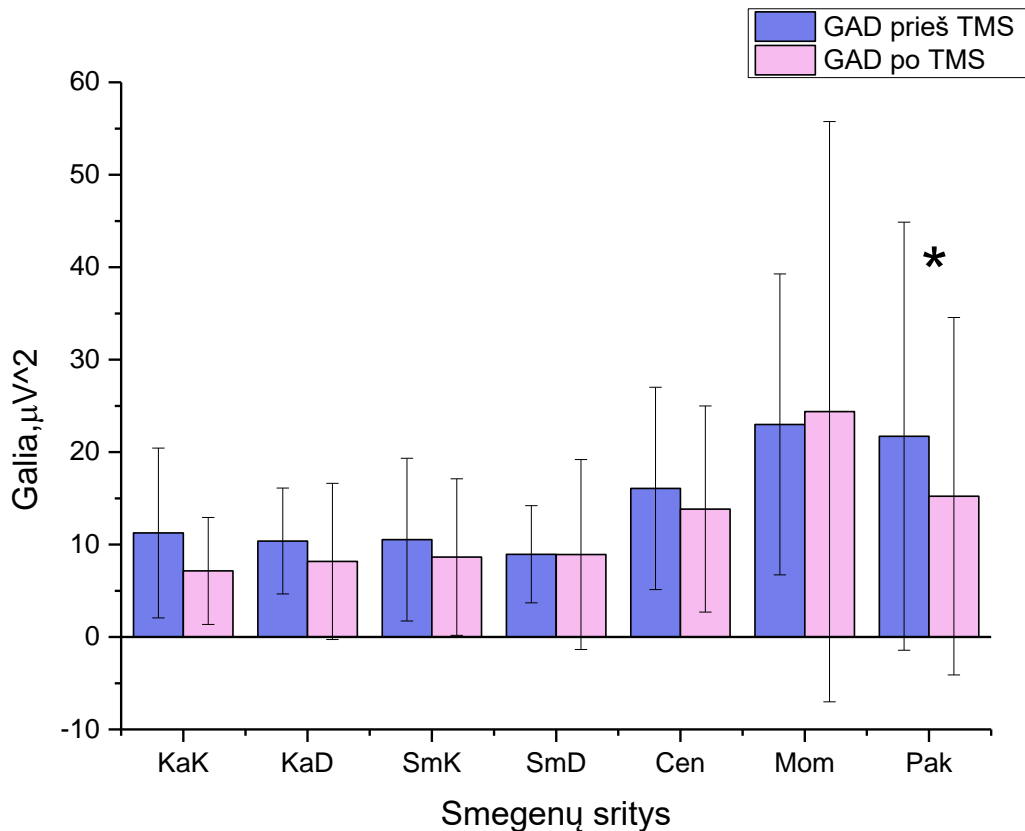
15 pav. EEG spektrinės galios vidurkių skirtumai tarp pacientų prieš gydymą TMS terapija ir sveikos kontrolės **alfa** dažnio diapazone (N20, \* $p < 0,05$ ).



16 pav. EEG spektrinės galios vidurkių skirtumai tarp pacientų prieš gydymą TMS terapija ir sveikos kontrolės **beta** dažnio diapazone (N20, \* $p < 0,05$ ).

### 3. 1. 2. GAD pacientai prieš ir po TMS terapijos

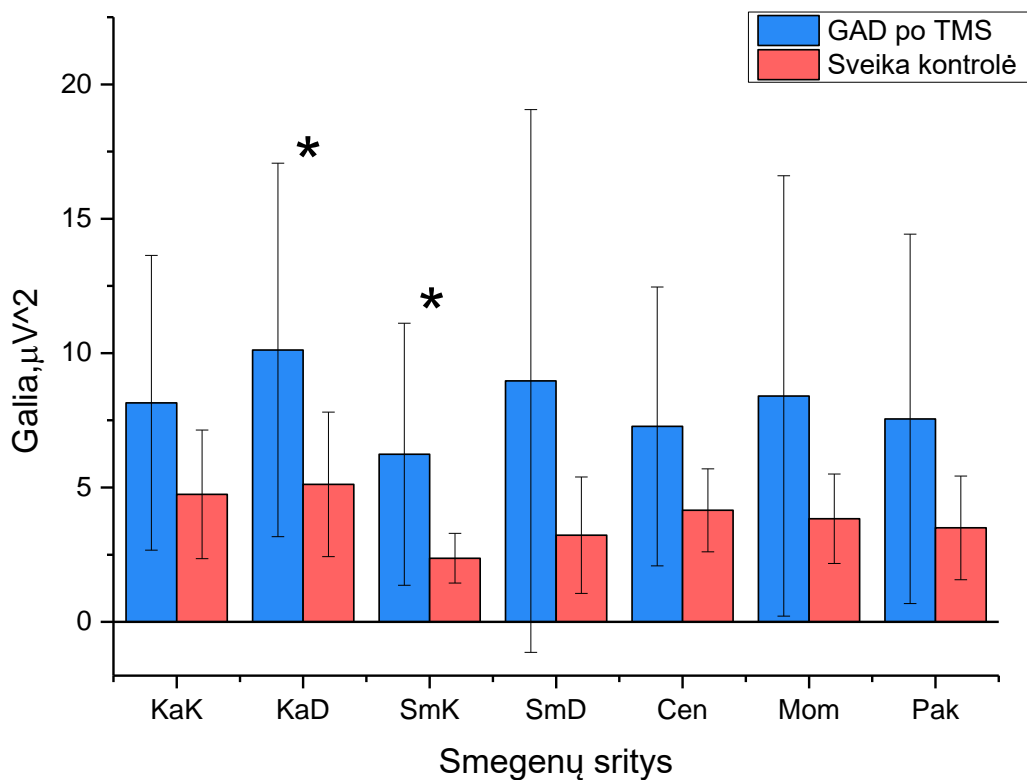
Visų vidurkių vertės pateikiamos Priede Nr. 4, o jų p vertės Priede Nr. 5. Palyginus GAD pacientus prieš ir po gydymo TMS terapiją pagal Wilcoxon testą ( $p < 0,05$ ) (Priedas Nr. 6) gautas reikšmingas alfa aktyvumo sumažėjimas pakaušinėje srityje po iTBS gydymo kurso (žr. 17 pav.). Delta, teta ir beta dažnių diapazonuose reikšmingas pokytis tarp GAD pacientų nestebimas (žr. Priedas Nr. 6, 7, 8).



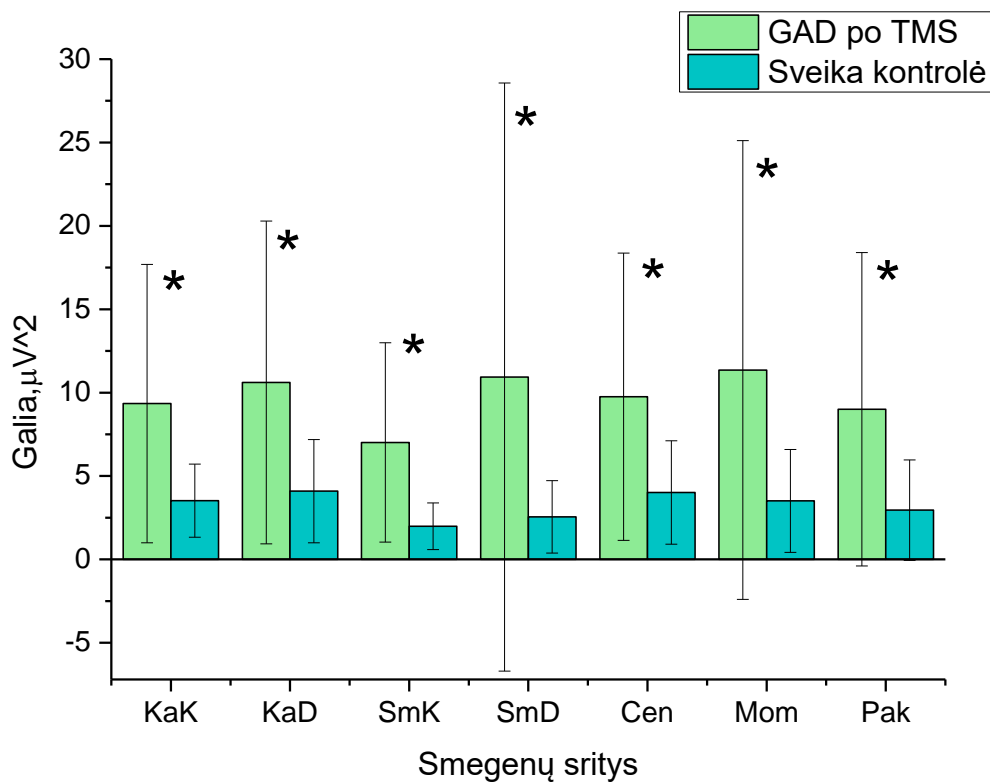
17 pav. EEG spektrinės galios vidurkių pokytis tarp GAD pacientų prieš ir po gydymo TMS terapija **alfa** dažnio diapazone (N14, \* $p < 0,05$ ).

### 3. 1. 3. GAD pacientai po TMS terapijos ir sveika kontrolė

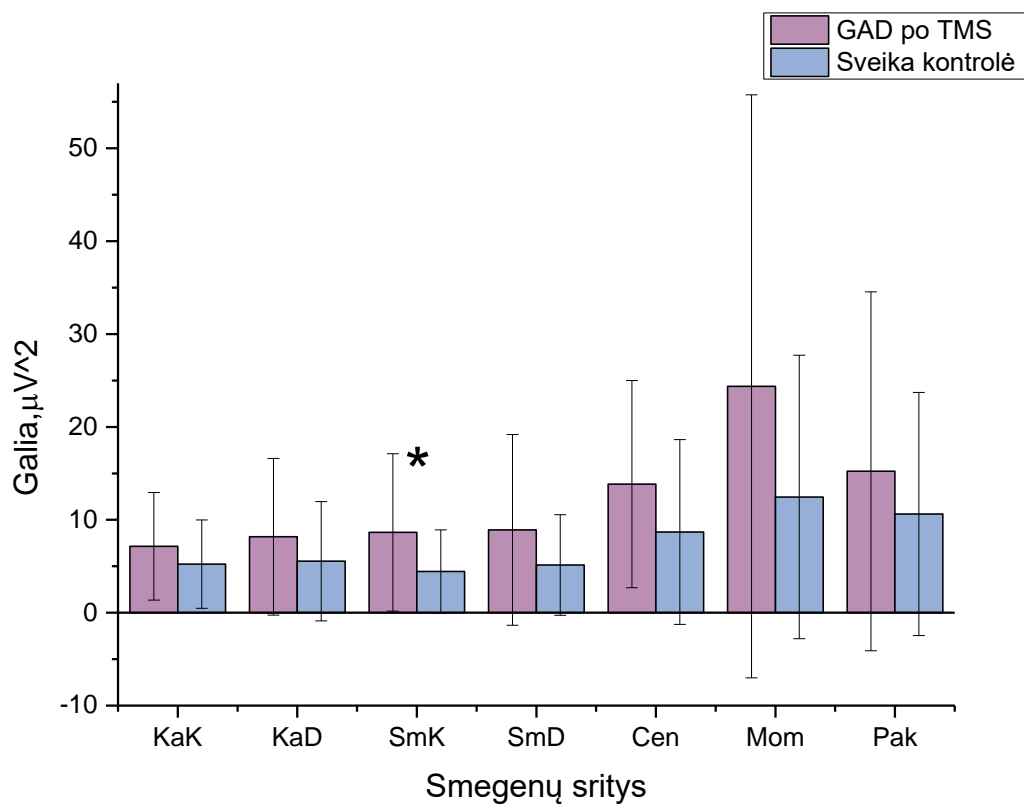
Visų vidurkių vertės pateikiamos Priede Nr. 9, o jų p vertės Priede Nr. 10. Pagal Mann-Whitney testą ( $p < 0,05$ ) (Priedas Nr. 7) buvo gauti reikšmingi skirtumai visuose dažnio diapazonuose. Delta dažnio diapazone (žr. 18 pav.) stebimas reikšmingai didesnis aktyvumas GAD pacientų kaktinėje kairėje ir smilkininėje dešinėje srityse, kai tuo tarpu teta dažnio diapazone (žr. 19 pav.) stebimas ryškiai mažesnis šio dažnio sveikos kontrolės aktyvumas visose srityse. GAD pacientų beta dažnio aktyvumas (žr. 21 pav.) yra reikšmingai didesnis palyginus su kontrole visose galvos smegenų srityse, alfa dažnio aktyvumas stebimas visose srityse, tačiau reikšmingas skirtumas matomas tik smilkininėje kairėje srityje (žr. 20 pav.)



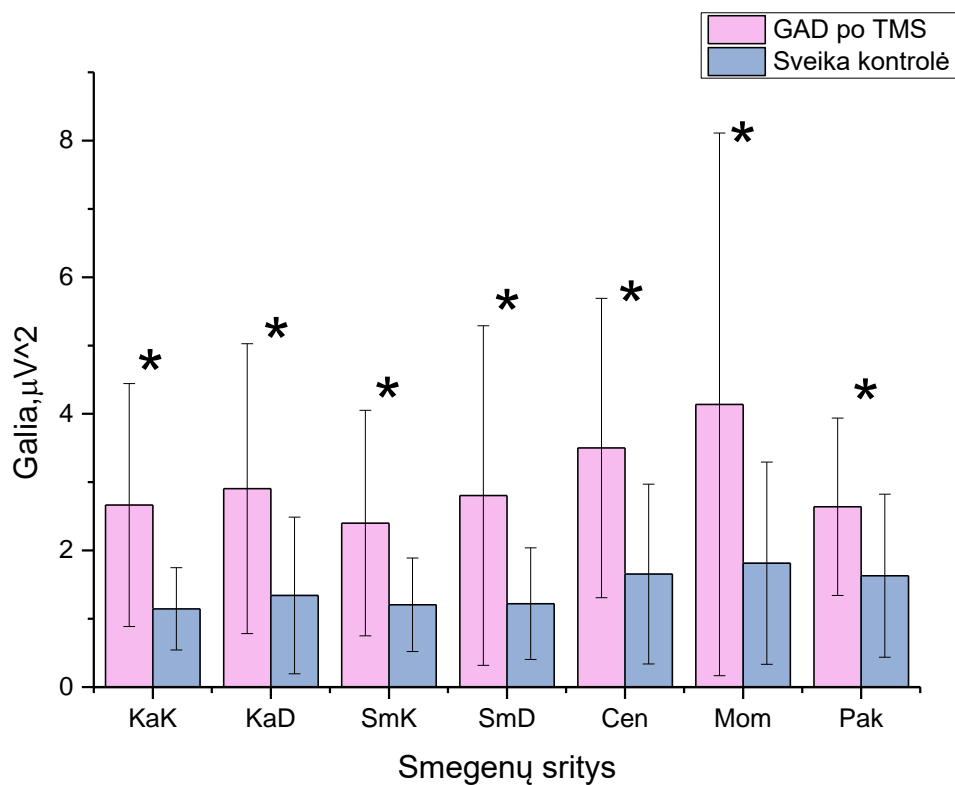
18 pav. EEG spektrinės galios vidurkių skirtumai tarp GAD pacientų po TMS terapijos ir sveikos kontrolės **delta** dažnio diapazone (N14, \* $p < 0,05$ ).



19 pav. EEG spektrinės galios vidurkių skirtumai tarp GAD pacientų po TMS terapijos ir sveikos kontrolės **theta** dažnio diapazone (N14, \* $p < 0,05$ ).



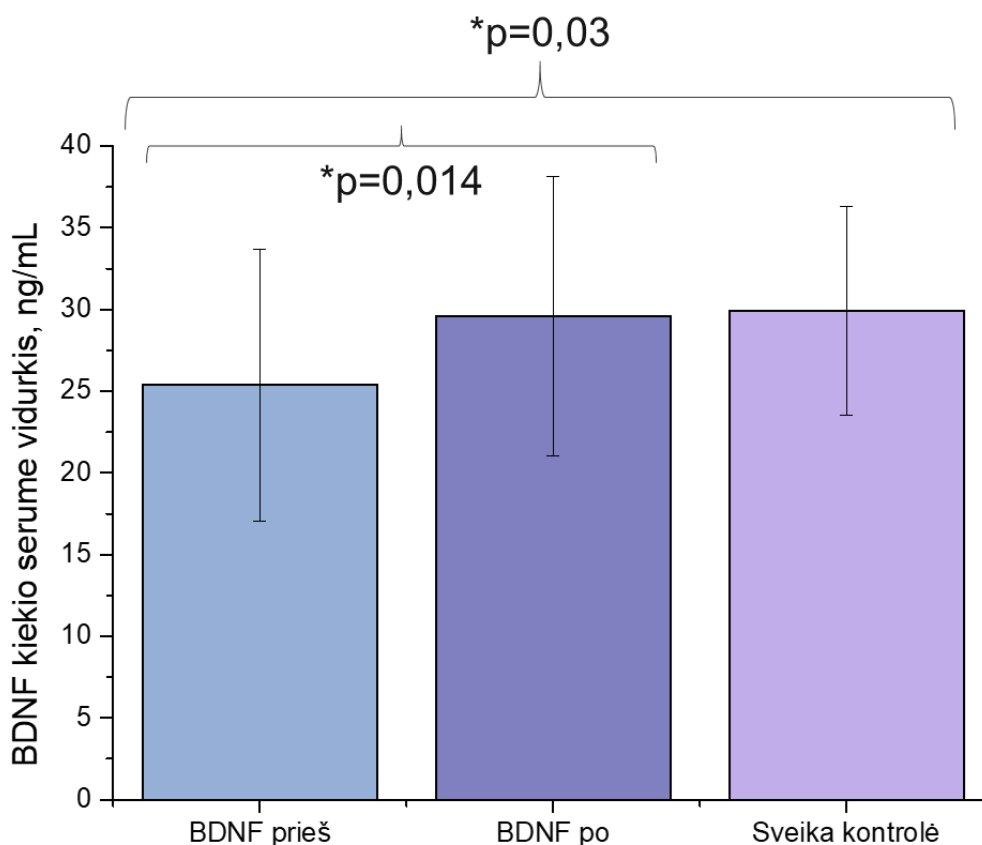
20 pav. EEG spektrinės galios vidurkių skirtumai tarp GAD pacientų po TMS terapijos ir sveikos kontrolės **alfa** dažnio diapazone (N14, \* $p < 0,05$ ).



21 pav. EEG spektrinės galios vidurkių skirtumai tarp GAD pacientų po TMS terapijos ir sveikos kontrolės **beta** dažnio diapazone (N14, \* $p < 0,05$ ).

### 3. 2. BDNF kiekio serume pokyčio tyrimas

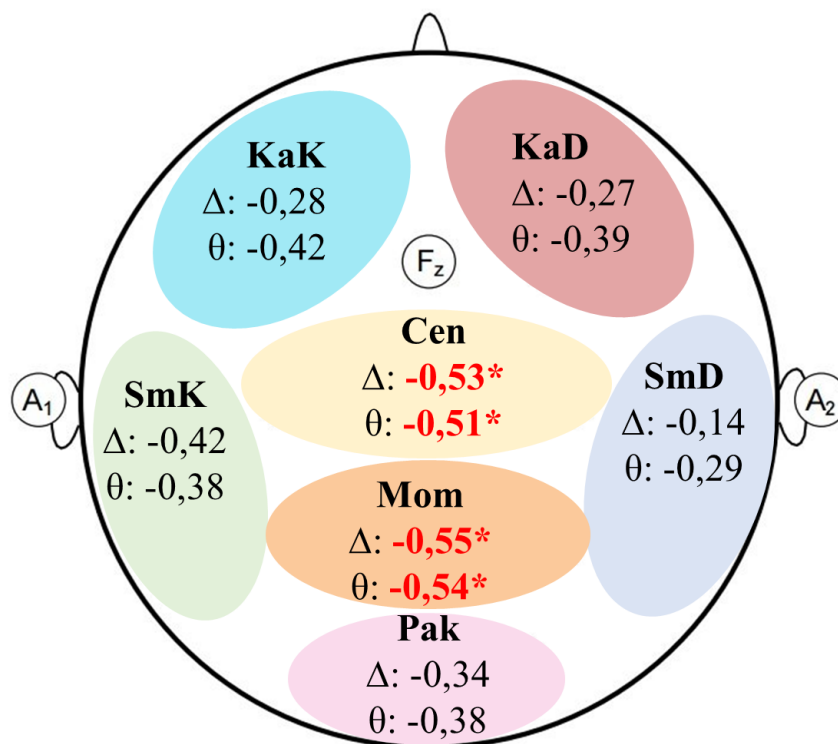
Suvidurkinus 20 sveikos kontrolės ir 20 GAD pacientų BDNF kiekio kraujo serumo vertes ir vertinant pagal Wilcoxon testą ( $p < 0,05$ ) gautas reikšmingas BDNF kiekio padidėjimas GAD pacientų kraujo serume TMS terapijos įtakoje. Taip pat galima pastebėti, jog GAD pacientų BDNF kiekis serume prieš TMS reikšmingai skyrėsi nuo sveikų tiriamųjų, o po TMS terapijos palyginus su sveika kontrole, reikšmingo skirtumo nebeliko (žr. 22 pav.).



22 pav. BDNF kiekio serume vidurkių palyginimas tarp GAD pacientų prieš ir po gydymą TMS terapija su sveika kontrole, N20.

#### 3. 2. 1. Koreliacijos tarp BDNF ir EEG tyrimas

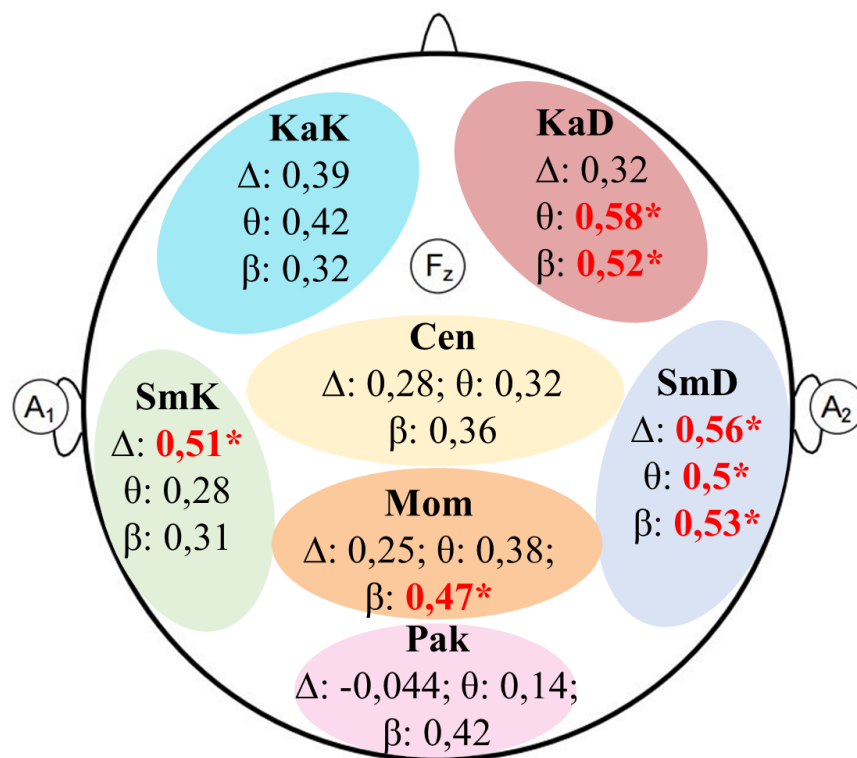
Darbo metu norėta išsiaiškinti EEG skirtingų dažnio diapazonų spektrinės galios ryšį su BDNF kiekiu. Spearman koreliacija buvo apskaičiuota prieš ir po gydymo TMS terapija. GAD pacientų prieš TMS terapiją reikšminga neigiama koreliacija gauta delta ir teta dažnių diapazonuose (žr. 23 pav.), pilna lentelė su alfa ir beta dažnių diapazonais pateikta Priede Nr. 11. Tarp GAD pacientų EEG ir BDNF po TMS terapijos reikšminga koreliacija nebuvo rasta (žr. Priedas Nr. 12).



23 pav. Spearman koreliacijos koeficientai tarp GAD pacientų EEG ir BDNF prieš TMS delta ( $\Delta$ ) ir teta ( $\theta$ ) dažnio diapazonuose (N20, \* $p < 0,05$ ).

Tokia pati koreliacija buvo paskaičiuota ir sveikai kontrolei. Kaktinėje dešinėje srityje gauta teigiama koreliacija teta ir beta dažnio diapazonuose. Smilkininėje kairioje pusėje gauta teigiama koreliacija delta dažnio diapazone, kai tuo tarpu smilkininėje dešinėje gautos teigiamos koreliacijos delta, teta ir beta dažnio diapazonuose. Momeninėje srityje gauta teigiama koreliacija beta dažnio diapazone. Rezultatai pateikti 24 paveiksle.





24 pav. Spearman koreliacijos koeficientai tarp sveikos kontrolės EEG ir BDNF kiekio serume delta ( $\Delta$ ), teta ( $\theta$ ) ir beta ( $\beta$ ) dažnio diapazonuose (N20, \* $p < 0,05$ ).

### 3. 2. 2. Koreliacijos tarp BDNF kiekio serume ir EEG pokyčių tyrimas

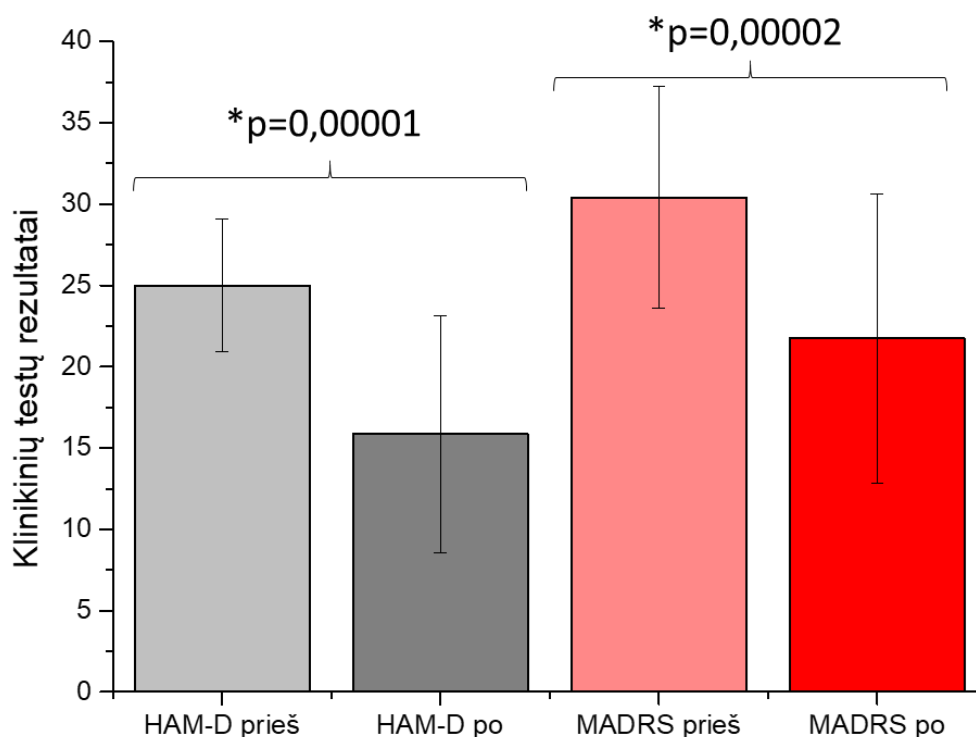
Buvo paskaičiuotas Spearman koreliacijos koeficientas tarp BDNF pokyčio (BDNF<sub>2</sub>-BDNF<sub>1</sub>) ir EEG pokyčio (EEG<sub>2</sub>-EEG<sub>1</sub>), tačiau reikšminga koreliacija nebuvo gauta (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Koreliacijos koeficientai tarp BDNF kiekio serume ir EEG pokyčio (N14).

		KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak
Koreliacijos koeficientas	Delta	-0.0593	-0.3582	-0.0418	-0.2615	0.03297	-0.011	-0.3099
	Teta	-0.0462	-0.1604	-0.1033	-0.3143	0.02857	0.02418	-0.411
	Alfa	0.06374	-0.2615	0.11209	-0.2659	0.05055	0.15165	-0.2044
	Beta	0.4022	0.3011	0.22637	0.12527	0.32747	0.33187	0.23516

### 3. 3. Klinikinių testų pokyčio tyrimas

Įvertinus klinikinių testų rezultatus pagal Wilcoxon testą ( $p < 0,05$ ) gauta, jog po TMS kurso tiek HAM-D, tiek MADRS GAD pacientų įverčiai reikšmingai sumažėjo (žr. 25 pav.). Tikslios vidurkių vertės pateiktos Priede Nr. 13.



25 pav. Klinikinių testų – HAM-D ir MADRS – pokytis prieš ir po TMS terapijos (N20,  $p < 0,05$ )

### 3. 3. 1. Koreliacijos tarp klinikinių testų rezultatų ir BDNF kiekio serume pokyčių tyrimas

Buvo paskaičiuotas Spearman koreliacijos koeficientas tarp BDNF pokyčio ( $BDNF_2 - BDNF_1$ ) ir klinikinių testų pokyčio ( $HAM-D_2 - HAM-D_1$  arba  $MADRS_2 - MADRS_1$ ), tačiau reikšminga koreliacija nebuvo gauta (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Koreliacijos koeficientai tarp BDNF ir klinikinių testų (HAM-D ir MADRS) pokyčio (N20).

	HAM-D	MADRS
<b>Prieš gydymą TMS</b>	-0,045	0,14
<b>p vertė</b>	0,85	0,54
<b>Po gydymo TMS</b>	-0,19	-0,25
<b>p vertė</b>	0,43	0,29

## 4. Rezultatų aptarimas

Palyginus GAD pacientus prieš TMS terapiją su sveika kontrole užfiksuoti reikšmingai didesni teta aktyvumas visose tirtose srityse lyginant su sveika kontrole. Alfa dažnio diapazone matomas GAD pacientų reikšmingai didesnis aktyvumas kaktinėje, smilkininėje kairėje srityse. Tokių priekinėse srityse didesnę alfa bangų aktyvumą stebi ir kiti tyrėjai (de Aguiar Neto & Rosa, 2019; Grünewald ir kt., 2018). Nors ir alfa dažnio aktyvumas didesnis, tačiau reikšminga asimetrija nėra stebima – kaip ir kituose darbuose, kuriuose šios tendencijos nepavyko pastebėti (Bruder ir kt., 2001; Cai ir kt., 2018; van der Vinne ir kt., 2017). Beta dažnio diapazone gautas GAD pacientų reikšmingai didesnis aktyvumas matomas kaktinėje, centrinėje, momeninėje, pakaušinėje ir smilkininėje kairėje srityse palyginus su sveika kontrole. Jau atlikti tyrimai taip pat rodo teta, alfa ir beta dažnių diapazono didesnę aktyvumą depresija sergančių asmenų palyginus su sveika kontrole (Y. Li ir kt., 2016). O tuo tarpu delta dažnio diapazone – reikšmingi skirtumai nėra stebimi, kuriuos yra aptikę kiti tyrimų autoriai (Griskova ir kt., 2007). Tačiau pastarasis tyrimas buvo atliktas tik su sveikais pacientais, sergančių gydymui atsparia depresija asmenų EEG pokyčiai gali skirtis nei sveikos kontrolės.

Palyginus gydymui atsparios depresijos pacientus prieš ir po TMS terapijos, gautas reikšmingas alfa aktyvumo sumažėjimas pas pacientus po TMS terapijos. Šie pokyčiai gali lemti budrumo padidėjimą, nes alfa dažnių galios padidėjimas yra siejamas su atsipalaidavimo ir budrumo sumažėjimu (de Aguiar Neto & Rosa, 2019; Grin-Yatsenko ir kt., 2010).

Iš gautų rezultatų su GAD pacientais po TMS terapijos ir sveika kontrole galima pastebėti GAD pacientų reikšmingai didesnę aktyvumą tik kaktinėje kairėje ir smilkininėje dešinėje srityse, o alfa aktyvumas reikšmingai didesnis smilkininėje kairėje srityje palyginus su sveika kontrole. Beta ir teta aktyvumas didesnis visose tirtose galvos smegenų srityse.

Ištyrus BDNF kiekio serume pokytį prieš ir po TMS terapijos nustatyta, jog depresija sergančių asmenų kraujyje serume mažesnę BDNF kiekį bei tai, kad po gydymo TMS terapija šis kiekis reikšmingai padidėja – sutampa ir su kitų tyrėjų darbais (Birkenhäger ir kt., 2012; Kunugi ir kt., 2010; Lu ir kt., 2018; Phillips, 2017; Schröter ir kt., 2020; Stevanovic ir kt., 2019). Tačiau ne tik TMS terapija gali padėti šio kiekio padidėjimui, tam turi įtakos ir antidepresantai (Polyakova ir kt., 2015; Teche ir kt., 2013). Svarbu paminėti, jog po GAD pacientų gydymo TMS terapija BDNF kiekis atsistato ir reikšmingas skirtumas tarp sergančiųjų ir sveikos kontrolės išnyksta.

Tyrimo metu gauta reikšminga neigiama GAD pacientų prieš TMS terapiją koreliacija delta ir teta dažnių diapazonuose, kas reiškia kuo didesnis teta ir delta aktyvumas – tuo mažesnis periferinio BDNF kiekis. Reikšminga koreliacija su GAD pacientų BDNF kiekiu serume ir EEG po TMS terapijos nebuvo gauta. Pamatavus tokią pačią koreliaciją su sveikais pacientais gautos reikšmingos teigiamos koreliacijos kaktinėje kairėje srityje teta ir beta dažnio diapazonuose, smilkininėje kairėje – delta, o smilkininėje dešinėje – delta, teta ir beta. Momeninėje srityje buvo gauta teigiama koreliacija beta dažnio diapazone. Šios koreliacijos gali reikšti – kuo didesnis BDNF kiekis serume, tuo didesnis šių dažnių aktyvumas. Šios išvalgos gali būti naudingos tolimesniuose tyrimuose. Reikšminga koreliacija tarp  $\Delta$ BDNF ir  $\Delta$ EEG nebuvo gauta.

Įvertinus klinikinių testų rezultatus buvo gauti reikšmingi HAM-D ir MADRS testų įverčių sumažėjimai, kaip ir anksčiau tai teigiančiuose straipsniuose (Yukimasa ir kt., 2006; Tateishi ir kt., 2020; Zhao ir kt., 2019). Reikšminga koreliacija tarp  $\Delta$ BDNF ir  $\Delta$ HAM-D ar  $\Delta$ MADRS nebuvo stebima.

Gauti rezultatai rodo, kad GAD pacientų smegenų bioelektrinis aktyvumas reikšmingai skiriasi nuo sveikos kontrolės. Tyrimo metu gauta duomenų, liudijančių, jog po iTBS gydymo keičiasi GAD pacientų alfa dažnio aktyvumas pakaušinėje srityje. TMS terapija taip pat turi įtakos BDNF kraujo serume kiekio reikšmingam padidėjimui, kuris po gydymo nesiskiria nuo sveikos kontrolės. Stebint klinikinių testų įverčių pokytį po iTBS, galima teigti, jog ši terapija pagerina klinikinius pacientų simptomus. Gauti rezultatai paremia kitų tyrėjų išvadas, kad iTBS yra gana efektyvus metodas taikyti gydymui atsparios depresijos pacientams.

Galima akcentuoti ir kelis šio darbo trūkumus: buvo tirta pakankamai nedidelė tiriamųjų imtis. Tik 14-kai pacientų iš 20-ties buvo užregistruota EEG po TMS kurso. Dėl nepakankamo abiejų lyčių kiekio, darbe nebuvo galima išanalizuoti smegenų bioelektrinio aktyvumo skirtumų parentų lyčių skirtumu. Reikia pažymėti, jog GAD pacientų TMS terapijos grupei nebuvo galima specialiai atrinkti, nes gydymą TMS terapija skiria gydytojai-psichiatrai. Šio darbo metu nebuvo analizuojamas vaistų poveikis pacientų EEG ar BDNF kiekio serume skirtumui, bet reikia pastebėti, kad TMS terapijos kurso metu skiriami vaistai ir jų dozavimas nesikeitė. Vaistų ir TMS sąveika ir jos įtaka EEG būtų įdomi tema tolimesniems darbams.

## Išvados

1. Gydimui atsparios depresijos pacientų prieš TMS terapiją teta, alfa ir beta dažnių aktyvumas buvo didesnis palyginus su sveika kontrole.
2. TMS terapijos įtakoje reikšmingai sumažėjo gydymui atsparios depresijos pacientų alfa aktyvumas pakaušinėje srityje.
3. TMS terapijos įtakoje BDNF kiekis pacientų kraujo serume statistiškai reikšmingai padidėjo, o depresijos simptomų klinikiniai įverčiai sumažėjo.
4. Rasta neigiama koreliacija tarp biocheminio žymens ir EEG parametrų prieš TMS terapiją - kuo mažesnis GAD pacientų BDNF kiekis kraujo serume – tuo didesnis delta ir teta dažnio aktyvumas centrinėje ir momeninėje srityse.
5. Koreliacijos tarp BDNF pokyčio ir klinikinių testų pokyčio nebuvo aptikta.

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
GYVYBĖS MOKSLŲ CENTRAS  
BIOMOKSLŲ INSTITUTAS

Miglė Beatričė MICKEVIČIŪTĖ

Magistro baigiamasis darbas

**EEG pokyčiai TMS terapijos įtakoje ir jų ryšys su depresija sergančiųjų BDNF koncentracija serume**

SANTRAUKA

Šiame darbe buvo vertinama transkranijinės magnetinės stimuliacijos (TMS) įtaka gydymui atsparios depresijos (GAD) pacientų bioelektriniam smegenų aktyvumui (EEG) ir nustatomas šių pokyčių ryšys su potencialaus depresijos biožymenis – smegenų neurotrofinio faktoriaus (BDNF) – koncentracija kraujyje serume.

Pacientų EEG užrašai užregistruoti prieš ir po TMS gydymo kurso bei sveikos kontrolės buvo išanalizuoti ir apskaičiuoti jų kiekybiniai parametrai. Tyrimo metu pacientams buvo taikomas pertrūkstamos teta pliūpsnių su pertrūkiais stimuliacijos protokolas (iTBS). Šis protokolas susidėjo iš 2s trukmės 50 Hz 3-jų impulsų iškrūvių 5 Hz dažniu. Darbo metu taip pat buvo analizuojamos GAD pacientų ir kontrolinės (sveikos) grupės BDNF kiekio kraujyje serume rezultatai bei GAD pacientų – klinikinių testų – HAM-D ir MADRS – įverčių rezultatai.

Darbo metu nustatyta, jog GAD pacientų prieš iTBS terapiją teta, alfa ir beta dažnių diapazono aktyvumai buvo didesni palyginus su sveika kontrole. Po iTBS terapijos gauti rezultatai rodo, jog teta, alfa ir beta aktyvumas išlieka reikšmingai didesnis bei tai, jog delta aktyvumas reikšmingai padidėja palyginus su sveika kontrole grupe. Išanalizavus GAD pacientus prieš ir po TMS terapijos nustatyta, jog alfa aktyvumas reikšmingai sumažėja pakaušinėje srityje, kituose dažniuose reikšmingas pokytis nebuvo pastebėtas.

TMS terapijos įtakoje gautas reikšmingas BDNF kiekio padidėjimas. Palyginus TMS terapijos įtaką BDNF kiekiui serume su sveika kontrole, reikšmingo skirtumo nebeliko tarp šių grupių nebeliko. Koreliacija tarp GAD pacientų BDNF kiekio serume su jų EEG prieš TMS, gauta reikšminga neigiama koreliacija delta ir teta dažnių diapazonuose centrinėje ir

momeninėje srityse. Sveikos kontrolės koreliacija tarp jų BDNF ir EEG rodė reikšmingą teigiamą koreliaciją delta – smilkininėse, teta – kaktinėje ir smilkininėje dešinėse, beta – kaktinėje ir smilkininėje dešinėje bei momeninėje srityse.

Atlikus klinikinių testų pokyčio analizę, gauti rezultatai rodo, jog iTBS reikšmingai sumažina depresijos simptomus.

Raktiniai žodžiai: gydymui atspari depresija (GAD), transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS), teta pliūpsnių stimuliacija su pertrūkiais (iTBS), smegenų neurotrofinis faktorius (BDNF).

VILNIUS UNIVERSITY  
LIFE SCIENCES CENTER  
INSTITUTE OF BIOSCIENCES

Miglė Beatričė MICKEVIČIŪTĖ

Master thesis

**Changes in EEG after TMS and its correlation with BDNF serum levels in patients with depression**

SUMMARY

The work evaluated the effect of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the bioelectrical brain activity (EEG) of patients with treatment resistant depression (TRD). The work also determined the relationship between these changes and the serum concentration of a potential biomarker of depression, brain neurotrophic factor (BDNF).

Patients' EEG readings were recorded before and after the course of TMS treatment. Healthy control group's readings were also analysed and their quantitative parameters were calculated. In the study, patients underwent intermittent theta burst stimulation protocol (iTBS). This protocol consisted of two-second-long 50 Hz 3-pulse discharges at 5 Hz. The results of BDNF serum levels in TRD patients and the control (healthy) group, as well as the results of clinical tests of HAM-D and MADRS in TRD patients were also analysed during the study.

The master's thesis found that the activities of the theta, alpha and beta frequency range of TRD patients before iTBS therapy were higher compared to the healthy control group. The results obtained after iTBS therapy show that theta, alpha and beta activities remained significantly higher, and that delta activity significantly increased compared to the healthy control group. Analysis of TRD patients before and after TMS therapy showed a significant decrease in alpha activity in the occipital region, with no significant change observed at other frequencies.

TMS therapy resulted in a significant increase in BDNF levels. When comparing the effect of TMS therapy on BDNF serum levels with a healthy control group's levels, there was no significant difference between these groups. Correlation between BDNF serum levels of TRD patients with their EEG before TMS resulted in a significant negative correlation in the



delta and theta frequency ranges in central and parietal lobes. The correlation of the healthy control group's BDNF levels and EEG readings showed a significant positive correlation between delta – temporal, theta – right frontal and right temporal, beta – right frontal, right temporal, and parietal lobes.

Analysis of changes in the clinical trials showed that iTBS significantly reduced depressive symptoms.

Keywords: treatment resistant depression (TRD), transcranial magnetic stimulation (TMS), intermittent theta-burst stimulation (iTBS), brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

## Literatūros sąrašas

- Acharya, U. R., Oh, S. L., Hagiwara, Y., Tan, J. H., Adeli, H., & Subha, D. P. (2018). Automated EEG-based screening of depression using deep convolutional neural network. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *161*, 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.04.012>
- Al-harbi. (2012). Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*, *369*. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>
- Allen, A. P., Naughton, M., Dowling, J., Walsh, A., Ismail, F., Shorten, G., Scott, L., McLoughlin, D. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2015). Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. *Journal of Affective Disorders*, *186*, 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.033>
- Aminoff, M. J. (2012). Electroencephalography. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology* (p. 37–84). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0308-1.00003-0>
- Ansonge, M., Hen, R., & Gingrich, J. (2007). Neurodevelopmental origins of depressive disorders. *Current Opinion in Pharmacology*, *7*(1), 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.11.006>
- Bachmann, M., Lass, J., & Hinrikus, H. (2017). Single channel EEG analysis for detection of depression. *Biomedical Signal Processing and Control*, *31*, 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2016.09.010>
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *American Journal of Psychiatry*, *161*(12), 2163–2177. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2163>
- Bailey, N. W., Hoy, K. E., Rogasch, N. C., Thomson, R. H., McQueen, S., Elliot, D., Sullivan, C. M., Fulcher, B. D., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2018). Responders to rTMS for depression show increased fronto-midline theta and theta connectivity compared to non-responders. *Brain Stimulation*, *11*(1), 190–203. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.015>
- Bakker, N., Shahab, S., Giacobbe, P., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Kennedy, S. H., & Downar, J. (2015). rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: Safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimulation*, *8*(2), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.002>
- Banasr, M., Hery, M., Printemps, R., & Daszuta, A. (2004). Serotonin-Induced Increases in Adult Cell Proliferation and Neurogenesis are Mediated Through Different and Common 5-HT Receptor Subtypes in the Dentate Gyrus and the Subventricular Zone. *Neuropsychopharmacology*, *29*(3), 450–460. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300320>
- Bentley, J. N., Irwin, Z. T., Black, S. D., Roach, M. L., Vaden, R. J., Gonzalez, C. L., Khan, A. U., El-Sayed, G. A., Knight, R. T., Guthrie, B. L., & Walker, H. C. (2020). Subcortical Intermittent Theta-Burst Stimulation (iTBS) Increases Theta-Power in Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC). *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 41. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00041>
- Bergami, M., Rimondini, R., Santi, S., Blum, R., Götz, M., & Canossa, M. (2008). Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(40), 15570–15575. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803702105>
- Bewernick, B., & Schlaepfer, T. E. (2015). Update on Neuromodulation for Treatment-Resistant Depression. *F1000Research*, *4*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6633.1>

- Bickford, R. G., Guidi, M., Fortesque, P., & Swenson, M. (1987). Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: Response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery*, 20(1), 110–116. <https://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00025>
- Birkenhäger, T. K., Geldermans, S., Van den Broek, W. W., van Beveren, N., & Fekkes, D. (2012). Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 46(3), 285–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.12.006>
- Björkholm, C., & Monteggia, L. M. (2016). BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, 102, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.034>
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Daskalakis, Z. J., & Downar, J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 391(10131), 1683–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2)
- Bruder, G. E., Stewart, J. W., Tenke, C. E., McGrath, P. J., Leite, P., Bhattacharya, N., & Quitkin, F. M. (2001). Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biological Psychiatry*, 49(5), 416–425. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01016-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01016-7)
- Brunoni, A. R., Baeken, C., Machado-Vieira, R., Gattaz, W. F., & Vanderhasselt, M.-A. (2014). BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 15(5), 411–418. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.892633>
- Bulteau, S., Beynel, L., Marendaz, C., Dall’Igna, G., Peré, M., Harquel, S., Chauvin, A., Guyader, N., Sauvaget, A., Vanelle, J.-M., Polosan, M., Bougerol, T., Brunelin, J., & Szekely, D. (2019). Twice-daily neuronavigated intermittent theta burst stimulation for bipolar depression: A Randomized Sham-Controlled Pilot Study. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 49(5), 371–375. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.10.002>
- Cai, H., Han, J., Chen, Y., Sha, X., Wang, Z., Hu, B., Yang, J., Feng, L., Ding, Z., Chen, Y., & Gutknecht, J. (2018, vasario 6). *A Pervasive Approach to EEG-Based Depression Detection* [Research Article]. Complexity; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2018/5238028>
- Cao, L., Jiao, X., Zuzga, D. S., Liu, Y., Fong, D. M., Young, D., & During, M. J. (2004). VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nature Genetics*, 36(8), 827–835. <https://doi.org/10.1038/ng1395>
- Capocchi, G., Zampolini, M., & Larson, J. (1992). Theta burst stimulation is optimal for induction of LTP at both apical and basal dendritic synapses on hippocampal CA1 neurons. *Brain Research*, 591(2), 332–336. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91715-q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91715-q)
- Carvalho, A. F., Köhler, C. A., McIntyre, R. S., Knöchel, C., Brunoni, A. R., Thase, M. E., Quevedo, J., Fernandes, B. S., & Berk, M. (2015). Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.002>
- Caviedes, A., Lafourcade, C., Soto, C., & Wyneken, U. (2017). BDNF/NF-κB Signaling in the Neurobiology of Depression. *Current Pharmaceutical Design*, 23(21), 3154–3163. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170111141915>
- Chameau, P., & van Hoof, J. (2006). *Serotonin 5-HT(3) receptors in the central nervous system.* - Abstract—Europe PMC. <https://europepmc.org/article/med/16826372>

- Chou, P.-H., Lu, M.-K., Tsai, C.-H., Hsieh, W.-T., Lai, H.-C., Shityakov, S., & Su, K.-P. (2020). Antidepressant efficacy and immune effects of bilateral theta burst stimulation monotherapy in major depression: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.024>
- Clark-Raymond, A., & Halaris, A. (2013). VEGF and depression: A comprehensive assessment of clinical data. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 1080–1087. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.04.008>
- Clark-Raymond, A., Meresh, E., Hoppensteadt, D., Fareed, J., Sinacore, J., Garlenski, B., & Halaris, A. (2017). Vascular endothelial growth factor: Potential predictor of treatment response in major depression. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 18(8), 575–585. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1117655>
- Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2004). Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological Psychology*, 67(1), 7–50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.03.002>
- Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., Nejad, R., Pankow, H., Choi, E., Aaron, H., Espil, F. M., Pannu, J., Xiao, X., Duvio, D., Solvason, H. B., Hawkins, J., Guerra, A., Jo, B., Raj, K. S., ... Williams, N. R. (2020). Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 177(8), 716–726. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070720>
- Cole, H. W., & Ray, W. J. (1985). EEG correlates of emotional tasks related to attentional demands. *International Journal of Psychophysiology*, 3(1), 33–41. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(85\)90017-0](https://doi.org/10.1016/0167-8760(85)90017-0)
- CONVERGE consortium. (2015). Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*, 523(7562), 588–591. <https://doi.org/10.1038/nature14659>
- Cristancho, P., Kamel, L., Araque, M., Berger, J., Blumberger, D. M., Miller, J. P., Barch, D. M., & Lenze, E. J. (2020). iTBS to Relieve Depression and Executive Dysfunction in Older Adults: An Open Label Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 28(11), 1195–1199. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.03.001>
- Cunha, A. B. M., Frey, B. N., Andreatza, A. C., Goi, J. D., Rosa, A. R., Gonçalves, C. A., Santin, A., & Kapczinski, F. (2006). Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience Letters*, 398(3), 215–219. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.085>
- Dantzer, R. (2004). Cytokine-induced sickness behaviour: A neuroimmune response to activation of innate immunity. *European Journal of Pharmacology*, 500(1–3), 399–411. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.040>
- Dantzer, R. (2009). Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunology and allergy clinics of North America*, 29(2), 247–264. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- de Aguiar Neto, F. S., & Rosa, J. L. G. (2019). Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105, 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.021>
- de Freitas, S. B., Marques, A. A., Bevilaqua, M. C., de Carvalho, M. R., Ribeiro, P., Palmer, S., Nardi, A. E., Dias, G. P., de Freitas, S. B., Marques, A. A., Bevilaqua, M. C., de Carvalho, M. R., Ribeiro, P., Palmer, S., Nardi, A. E., & Dias, G. P. (2016). Electroencephalographic findings in patients with major depressive disorder during

- cognitive or emotional tasks: A systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 38(4), 338–346. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1834>
- Deinhardt, K., & Chao, M. V. (2014). Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*, 76 Pt C, 603–609. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.054>
- Dieni, S., Matsumoto, T., Dekkers, M., Rauskolb, S., Ionescu, M. S., Deogracias, R., Gundelfinger, E. D., Kojima, M., Nestel, S., Frotscher, M., & Barde, Y.-A. (2012). BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons. *Journal of Cell Biology*, 196(6), 775–788. <https://doi.org/10.1083/jcb.201201038>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Duclot, F., & Kabbaj, M. (2015). Epigenetic mechanisms underlying the role of brain-derived neurotrophic factor in depression and response to antidepressants. *The Journal of Experimental Biology*, 218(1), 21–31. <https://doi.org/10.1242/jeb.107086>
- Duffy, A. M., Bouchier-Hayes, D. J., & Harmey, J. H. (2013). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF. *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*. Landes Bioscience. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482/>
- Dunham, J. S., Deakin, J. F. W., Miyajima, F., Payton, T., & Toro, C. T. (2009). Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.03.008>
- Dunn, A. J., Wang, J., & Ando, T. (1999). Effects of Cytokines on Cerebral Neurotransmission. R. Dantzer, E. E. Wollman, & R. Yirmiya (Sud.), *Cytokines, Stress, and Depression* (p. 117–127). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-0-585-37970-8\\_8](https://doi.org/10.1007/978-0-585-37970-8_8)
- Duprat, R., Desmyter, S., Rudi, D. R., van Heeringen, K., Van den Abbeele, D., Tandt, H., Bakic, J., Pourtois, G., Dedoncker, J., Vervaeke, M., Van Auteville, S., Lemmens, G. M. D., & Baeken, C. (2016). Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *Journal of Affective Disorders*, 200, 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.015>
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Zhang, H., Mondal, A. C., Roberts, R. C., Conley, R. R., & Pandey, G. N. (2009). Neurotrophin Receptor Activation and Expression in Human Postmortem Brain: Effect of Suicide. *Biological Psychiatry*, 65(4), 319–328. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.035>
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257–269. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00035-7)
- Elfving, B., Plougmann, P. H., & Wegener, G. (2010). Differential brain, but not serum VEGF levels in a genetic rat model of depression. *Neuroscience Letters*, 474(1), 13–16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.02.063>
- Fatemi-Ardekani, A. (2008). Transcranial Magnetic Stimulation: Physics, Electrophysiology, and Applications. *Critical Reviews<sup>TM</sup> in Biomedical Engineering*, 36(5–6), 375–412. <https://doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.v36.i5-6.30>
- Ferrara, N. (2002). VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nature Reviews Cancer*, 2(10), 795–803. <https://doi.org/10.1038/nrc909>
- Ferrara, N., Gerber, H.-P., & LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*, 9(6), 669–676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
- Ferrara Napoleone. (2009). Vascular Endothelial Growth Factor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(6), 789–791. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179663>

- Fitzgerald, P. B., Fountain, S., & Daskalakis, Z. J. (2006). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *117*(12), 2584–2596. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>
- Freeman, W., & Quiroga, R. Q. (2012). *Imaging Brain Function With EEG: Advanced Temporal and Spatial Analysis of Electroencephalographic Signals*. Springer Science & Business Media.
- Fukuda, A. M., Hindley, L. E., Kang, J. W. D., Tirrell, E., Tyrka, A. R., Ayala, A., & Carpenter, L. L. (2020). Peripheral vascular endothelial growth factor changes after transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Neuroreport*, *31*(16), 1121–1127. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001523>
- Funk, A. P., & George, D. M. S. (2008). Prefrontal EEG Asymmetry as a Potential Biomarker of Antidepressant Treatment Response with Transcranial Magnetic Stimulation (TMS): A Case Series. *Clinical EEG and Neuroscience*. <https://doi.org/10.1177/155005940803900306>
- Gaede, G., Hellweg, R., Zimmermann, H., Brandt, A. U., Dörr, J., Bellmann-Strobl, J., Zangen, A., Paul, F., & Pfueller, C. F. (2014). Effects of deep repetitive transcranial magnetic stimulation on brain-derived neurotrophic factor serum concentration in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*, *69*(2), 112–119. <https://doi.org/10.1159/000358088>
- Gaynes, B. N., Lloyd, S. W., Lux, L., Gartlehner, G., Hansen, R. A., Brode, S., Jonas, D. E., Evans, T. S., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2014). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(5), 477–489. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08815>
- Garnaat, S. L., Yuan, S., Wang, H., Philip, N. S., & Carpenter, L. L. (2018). Updates on Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, *41*(3), 419–431. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.006>
- George, & Belmaker, R. H. (2007). *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*. American Psychiatric Pub.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Kimbrell, T. A., Little, J. T., Williams, W. E., Danielson, A. L., Greenberg, B. D., Hallett, M., & Post, R. M. (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(12), 1752–1756. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.12.1752>
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Steppel, J., Pascual-Leone, A., Basser, P., Hallett, M., & Post, R. M. (1996). Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *8*(2), 172–180. <https://doi.org/10.1176/jnp.8.2.172>
- George, Mark S., & Post, R. M. (2011). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(4), 356–364. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060864>
- Ghosh, A., Carnahan, J., & Greenberg, M. E. (1994). Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science (New York, N.Y.)*, *263*(5153), 1618–1623. <https://doi.org/10.1126/science.7907431>
- Grin-Yatsenko, V. A., Baas, I., Ponomarev, V. A., & Kropotov, J. D. (2010). Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. *Clinical Neurophysiology*, *121*(3), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.11.015>

- Griskova, I., Ruksenas, O., Dapsys, K., Herpertz, S., & Höppner, J. (2007). The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neuroscience Letters*, *419*(2), 162–167. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.030>
- Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*(3), 165–173. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01049.x>
- Grünewald, B. D., Greimel, E., Trinkl, M., Bartling, J., Großheinrich, N., & Schulte-Körne, G. (2018). Resting frontal EEG asymmetry patterns in adolescents with and without major depression. *Biological Psychology*, *132*, 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.003>
- Haile, C. N., Murrough, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Foulkes, A., Iqbal, S., Mahoney, J. J., De La Garza, R., Charney, D. S., Newton, T. F., & Mathew, S. J. (2014). Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(2), 331–336. <https://doi.org/10.1017/S1461145713001119>
- Hamilton, M. (1980). Rating depressive patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *41*(12 Pt 2), 21–24.
- Hamilton, Max. (1960). A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*(1), 56–62.
- Hasler, G. (2010). PATHOPHYSIOLOGY OF DEPRESSION: DO WE HAVE ANY SOLID EVIDENCE OF INTEREST TO CLINICIANS? *World Psychiatry*, *9*(3), 155–161. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x>
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1997). Brain Electrical Asymmetries during Cognitive Task Performance in Depressed and Nondepressed Subjects. *Biological Psychiatry*, *42*(11), 1039–1050. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00156-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00156-X)
- Hoeben, A., Landuyt, B., Highley, M. S., Wildiers, H., Van Oosterom, A. T., & De Bruijn, E. A. (2004). Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacological Reviews*, *56*(4), 549–580. <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.3>
- Holmes, D. I., & Zachary, I. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: Angiogenic factors in health and disease. *Genome Biology*, *6*(2), 209. <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-2-209>
- Hosseini-fard, B., Moradi, M. H., & Rostami, R. (2013). Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *109*(3), 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2012.10.008>
- Huang, Y.-Z., & Rothwell, J. C. (2004). The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(5), 1069–1075. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.026>
- Yang, C., Wardenaar, K. J., Bosker, F. J., Li, J., & Schoevers, R. A. (2019). Inflammatory markers and treatment outcome in treatment resistant depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *257*, 640–649. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.045>
- Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., Cheng, J., Yu, S., & Liu, H. (2020). The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *14*, 82. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082>
- Yu, H., & Chen, Z. (2011). The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacologica Sinica*, *32*(1), 3–11. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.184>

- Yu, H., Wang, D.-D., Wang, Y., Liu, T., Lee, F. S., & Chen, Z.-Y. (2012). Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Alters Vulnerability to Stress and Response to Antidepressants. *Journal of Neuroscience*, *32*(12), 4092–4101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5048-11.2012>
- Yuan, N., Chen, Y., Xia, Y., Dai, J., & Liu, C. (2019). Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: A cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 233. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0570-y>
- Yukimasa, T., Yoshimura, R., Tamagawa, A., Uozumi, T., Shinkai, K., Ueda, N., Tsuji, S., & Nakamura, J. (2006). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*, *39*(2), 52–59. <https://doi.org/10.1055/s-2006-931542>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, *392*(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Karaman, S., Leppänen, V.-M., & Alitalo, K. (2018). Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development*, *145*(dev151019). <https://doi.org/10.1242/dev.151019>
- Karson, A., Demirtaş, T., Bayramgürler, D., Balci, F., & Utkan, T. (2013). Chronic administration of infliximab (TNF- $\alpha$  inhibitor) decreases depression and anxiety-like behaviour in rat model of chronic mild stress. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *112*(5), 335–340. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12037>
- Keller, M. B. (2005). Issues in treatment-resistant depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66* Suppl 8, 5–12.
- Khairova, R. A., Machado-Vieira, R., Du, J., & Manji, H. K. (2009). A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*(4), 561–578. <https://doi.org/10.1017/S1461145709009924>
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Research Reviews*, *29*(2), 169–195. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *58*(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Knoch, D., Treyer, V., Regard, M., Müri, R. M., Buck, A., & Weber, B. (2006). Lateralized and frequency-dependent effects of prefrontal rTMS on regional cerebral blood flow. *NeuroImage*, *31*(2), 641–648. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.025>
- Koo, P. C., Berger, C., Kronenberg, G., Bartz, J., Wybitul, P., Reis, O., & Hoepfner, J. (2019). Combined cognitive, psychomotor and electrophysiological biomarkers in major depressive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *269*(7), 823–832. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0952-9>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, *455*(7215), 894–902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- Kunugi, H., Hori, H., Adachi, N., & Numakawa, T. (2010). Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression: HPA, BDNF



- and depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(5), 447–459. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02135.x>
- Lang, U. E., Hellweg, R., Gallinat, J., & Bajbouj, M. (2008). Acute prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: No effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in serum. *Journal of Affective Disorders*, 107(1–3), 255–258. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.08.008>
- Lau, A. G., Irier, H. A., Gu, J., Tian, D., Ku, L., Liu, G., Xia, M., Fritsch, B., Zheng, J. Q., Dingledine, R., Xu, B., Lu, B., & Feng, Y. (2010). Distinct 3'UTRs differentially regulate activity-dependent translation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(36), 15945–15950. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002929107>
- Leal, G., Afonso, P. M., Salazar, I. L., & Duarte, C. B. (2015). Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Research*, 1621, 82–101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.019>
- Lee, B. H., Kim, H., Park, S. H., & Kim, Y. K. (2007). Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, 101(1–3), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.005>
- Lee, P. F., Kan, D. P. X., Croarkin, P., Phang, C. K., & Doruk, D. (2018). Neurophysiological correlates of depressive symptoms in young adults: A quantitative EEG study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 47, 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.09.030>
- Leßmann, V., & Brigadski, T. (2009). Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update. *Neuroscience Research*, 65(1), 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.06.004>
- 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>
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Jin, Y., & Phillips, B. (2013). The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00037>
- Li, C.-T., Chen, M.-H., Juan, C.-H., Huang, H.-H., Chen, L.-F., Hsieh, J.-C., Tu, P.-C., Bai, Y.-M., Tsai, S.-J., Lee, Y.-C., & Su, T.-P. (2014). Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: A randomized sham-controlled study. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 7), 2088–2098. <https://doi.org/10.1093/brain/awu109>
- Li, Y., Kang, C., Qu, X., Zhou, Y., Wang, W., & Hu, Y. (2016). Depression-Related Brain Connectivity Analyzed by EEG Event-Related Phase Synchrony Measure. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00477>
- Licht, T., Goshen, I., Avital, A., Kreisel, T., Zuberdat, S., Eavri, R., Segal, M., Yirmiya, R., & Keshet, E. (2011). Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(12), 5081–5086. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007640108>
- Licht, T., Rothe, G., Kreisel, T., Wolf, B., Benny, O., Rooney, A. G., French-Constant, C., Enikolopov, G., & Keshet, E. (2016). VEGF preconditioning leads to stem cell remodeling and attenuates age-related decay of adult hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(48), E7828–E7836. <https://doi.org/10.1073/pnas.1609592113>
- Lima-Ojeda, J. M., Rupprecht, R., & Baghai, T. C. (2018). Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 19(5), 349–359. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1289240>
- Liu, M., Zhou, L., Wang, X., Jiang, Y., & Liu, Q. (2017). Deficient manipulation of working memory in remitted depressed individuals: Behavioral and electrophysiological

- evidence. *Clinical Neurophysiology*, 128(7), 1206–1213. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.011>
- Lizano, P., Lutz, O., Ling, G., Padmanabhan, J., Tandon, N., Sweeney, J., Tamminga, C., Pearlson, G., Ruaño, G., Kocherla, M., Windemuth, A., Clementz, B., Gershon, E., & Keshavan, M. (2018). VEGFA GENE variation influences hallucinations and frontotemporal morphology in psychotic disorders: A B-SNIP study. *Translational Psychiatry*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0271-y>
- Lu, R., Zhang, C., Liu, Y., Wang, L., Chen, X., & Zhou, X. (2018). The effect of bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum brain-derived neurotrophic factor and serotonin in patients with generalized anxiety disorder. *Neuroscience Letters*, 684, 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.008>
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., Nahmias, C., & Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(3), 1387–1392. <https://doi.org/10.1073/pnas.0337481100>
- Maes, M., Bosmans, E., Suy, E., Vandervorst, C., DeJonckheere, C., & Raus, J. (1991). Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84(4), 379–386. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1991.tb03163.x>
- Maier, S. F., & Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review*, 105(1), 83–107. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.105.1.83>
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
- Malberg, J. E., Eisch, A. J., Nestler, E. J., & Duman, R. S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(24), 9104–9110.
- Malberg, Jessica E., & Schechter, L. E. (2005). Increasing hippocampal neurogenesis: A novel mechanism for antidepressant drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 11(2), 145–155. <https://doi.org/10.2174/1381612053382223>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Mandelli, L., Petrelli, C., & Serretti, A. (2015). The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. Childhood trauma and adult depression. *European Psychiatry*, 30(6), 665–680. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.007>
- Maniam, J., Antoniadis, C., & Morris, M. J. (2014). Early-Life Stress, HPA Axis Adaptation, and Mechanisms Contributing to Later Health Outcomes. *Frontiers in Endocrinology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00073>
- Mansor, W., Rani, M. S. A., & Wahy, N. (2011). Integrating Neural Signal and Embedded System for Controlling Small Motor. *Advances in Mechatronics*. <https://doi.org/10.5772/22210>
- Martin, J. L. R., Barbanoj, M. J., Schlaepfer, T. E., Thompson, E., Pérez, V., & Kulisevsky, J. (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 182(6), 480–491. <https://doi.org/10.1192/bjp.182.6.480>
- Martinowich, K., & Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 73–83. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>

- Martis, B., Alam, D., Dowd, S. M., Hill, S. K., Sharma, R. P., Rosen, C., Pliskin, N., Martin, E., Carson, V., & Janicak, P. G. (2003). Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clinical Neurophysiology*, *114*(6), 1125–1132. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00046-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00046-4)
- Matrisciano, F., Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Scaccianoce, S., Panaccione, I., Wang, L., Ruberto, A., Tatarelli, R., Nicoletti, F., Girardi, P., & Shelton, R. C. (2009). Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *Journal of psychiatric research*, *43*(3), 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.014>
- McGirr, A., Vila-Rodriguez, F., Cole, J., Torres, I. J., Arumugham, S. S., Keramatian, K., Saraf, G., Lam, R. W., Chakrabarty, T., & Yatham, L. N. (2021). Efficacy of Active vs Sham Intermittent Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Patients With Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, *4*(3), e210963. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0963>
- McNAMARA, B., Ray, J. L., Arthurs, O. J., & Boniface, S. (2001). Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, *31*(7), 1141–1146. <https://doi.org/10.1017/S0033291701004378>
- Mills, N. T., Scott, J. G., Wray, N. R., Cohen-Woods, S., & Baune, B. T. (2013). Research Review: The role of cytokines in depression in adolescents: a systematic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54*(8), 816–835. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12080>
- Molendijk, M. L., Bus, B. a. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W. J. H., Kenis, G., Prickaerts, J., Voshaar, R. C. O., & Elzinga, B. M. (2011). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: State-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Molecular Psychiatry*, *16*(11), 1088–1095. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.98>
- Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) – Strokingine. (s.a.). Gauta 2021 m. gegužės 28 d., <https://strokingine.ca/en/assessments/montgomery-asberg-depression-rating-scale-madrs/>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *134*, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Müller, M. B., Toschi, N., Kresse, A. E., Post, A., & Keck, M. E. (2000). Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *23*(2), 205–215. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00099-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00099-3)
- Mullins, N., & Lewis, C. M. (2017). Genetics of Depression: Progress at Last. *Current Psychiatry Reports*, *19*(8), 43. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0803-9>
- Murer, M. G., Yan, Q., & Raisman-Vozari, R. (2001). Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, *63*(1), 71–124. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00014-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00014-9)
- Nadjar, A., Bluthé, R.-M., May, M. J., Dantzer, R., & Parnet, P. (2005). Inactivation of the Cerebral NF  $\kappa$  B Pathway Inhibits Interleukin-1  $\beta$  -Induced Sickness Behavior and c-Fos Expression in Various Brain Nuclei. *Neuropsychopharmacology*, *30*(8), 1492–1499. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300755>
- Noda, Y. (2021). Potential Neurophysiological Mechanisms of 1Hz-TMS to the Right Prefrontal Cortex for Depression: An Exploratory TMS-EEG Study in Healthy Participants. *Journal of Personalized Medicine*, *11*(2). <https://doi.org/10.3390/jpm11020068>

- Notaras, M., Hill, R., & van den Buuse, M. (2015). The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: Progress and controversy. *Molecular Psychiatry*, *20*(8), 916–930. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.27>
- Okamoto, T., Yoshimura, R., Ikenouchi-Sugita, A., Hori, H., Umene-Nakano, W., Inoue, Y., Ueda, N., & Nakamura, J. (2008). Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *32*(5), 1185–1190. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.02.009>
- Opie, G. M., Vosnakis, E., Ridding, M. C., Ziemann, U., & Semmler, J. G. (2017). Priming theta burst stimulation enhances motor cortex plasticity in young but not old adults. *Brain Stimulation*, *10*(2), 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.003>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*(1), 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Padberg, F., Zwanzger, P., Keck, M. E., Kathmann, N., Mikhael, P., Ella, R., Rupprecht, P., Thoma, H., Hampel, H., Toschi, N., & Möller, H.-J. (2002). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depression: Relation between Efficacy and Stimulation Intensity. *Neuropsychopharmacology*, *27*(4), 638–645. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00338-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00338-X)
- Park, H., & Poo, M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(1), 7–23. <https://doi.org/10.1038/nrn3379>
- Peterchev, A. V., Wagner, T. A., Miranda, P. C., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lisanby, S. H., Pascual-Leone, A., & Bikson, M. (2012). Fundamentals of Transcranial Electric and Magnetic Stimulation Dose: Definition, Selection, and Reporting Practices. *Brain stimulation*, *5*(4), 435–453. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.10.001>
- Philip, N. S., Barredo, J., Aiken, E., & Carpenter, L. L. (2018). Neuroimaging Mechanisms of Therapeutic Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depressive Disorder. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, *3*(3), 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.10.007>
- Phillips, C. (2017). Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plasticity*, *2017*, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2017/7260130>
- Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *174*, 432–440. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.044>
- 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>
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, *27*(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- Ryan, K. M., Dunne, R., & McLoughlin, D. M. (2018). BDNF plasma levels and genotype in depression and the response to electroconvulsive therapy. *Brain Stimulation*, *11*(5), 1123–1131. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.011>
- Rosa, M. A., & Lisanby, S. H. (2012). Somatic Treatments for Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 102–116. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.225>
- Ruohonen, J., & Ilmoniemi, R. J. (1999). Modeling of the stimulating field generation in TMS. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, *51*, 30–40.

- Ruohonen, Jarmo. (2003). Chapter 1 Background physics for magnetic stimulation. *Supplements to Clinical Neurophysiology* (T. 56, p. 3–12). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70204-1](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70204-1)
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Sakai, K., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Furubayashi, T., & Kanazawa, I. (1997). Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Experimental Brain Research*, *113*(1), 24–32. <https://doi.org/10.1007/BF02454139>
- Saxe, M. D., Battaglia, F., Wang, J.-W., Malleret, G., David, D. J., Monckton, J. E., Garcia, A. D. R., Sofroniew, M. V., Kandel, E. R., Santarelli, L., Hen, R., & Drew, M. R. (2006). Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(46), 17501–17506. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607207103>
- Schaller, G., Sperling, W., Richter-Schmidinger, T., Mühle, C., Heberlein, A., Maihöfner, C., Kornhuber, J., & Lenz, B. (2014). Serial repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) decreases BDNF serum levels in healthy male volunteers. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *121*(3), 307–313. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1102-1>
- Schröter, K., Brum, M., Brunkhorst-Kanaan, N., Tole, F., Ziegler, C., Domschke, K., Reif, A., & Kittel-Schneider, S. (2020). Longitudinal multi-level biomarker analysis of BDNF in major depression and bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *270*(2), 169–181. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01007-y>
- Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., Berglund, P., Bromet, E. J., Brugha, T. S., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Ono, Y., Ormel, J., Pennell, B.-E., Posada-Villa, J., Sampson, N. A., ... Kessler, R. C. (2009). Cross-National Associations Between Gender and Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, *66*(7), 785. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36>
- Seidah, N. G., Benjannet, S., Pareek, S., Chrétien, M., & Murphy, R. A. (1996). Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases. *FEBS Letters*, *379*(3), 247–250.
- Shadrina, M., Bondarenko, E. A., & Slominsky, P. A. (2018). Genetics Factors in Major Depression Disease. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 334. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
- Sharma, A. N., da Costa e Silva, B. F. B., Soares, J. C., Carvalho, A. F., & Quevedo, J. (2016). Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *Journal of Affective Disorders*, *197*, 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.067>
- Siavash Sakhavi. (2017). *APPLICATION OF DEEP LEARNING METHODS IN BRAIN-COMPUTER INTERFACE SYSTEMS*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.32800.28166>
- SILVERMAN, M. N., PEARCE, B. D., BIRON, C. A., & MILLER, A. H. (2005). Immune Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis during Viral Infection. *Viral immunology*, *18*(1), 41–78. <https://doi.org/10.1089/vim.2005.18.41>
- Smith, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*, *35*(4), 298–306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-z)

- Somani, A., & Kar, S. K. (2019). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: The evidence thus far. *General Psychiatry*, *32*(4). <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100074>
- Sommer, M., Alfaro, A., Rummel, M., Speck, S., Lang, N., Tings, T., & Paulus, W. (2006). Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *117*(4), 838–844. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.10.029>
- Speer, A. M., Benson, B. E., Kimbrell, T. K., Wassermann, E. M., Willis, M. W., Herscovitch, P., & Post, R. M. (2009). Opposite Effects of High and Low Frequency rTMS on Mood in Depressed Patients: Relationship to Baseline Cerebral Activity on PET. *Journal of affective disorders*, *115*(3), 386–394. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.006>
- Stevanovic, I., Mancic, B., Ilic, T., Milosavljevic, P., Lavrnja, I., Stojanovic, I., & Ninkovic, M. (2019). Theta burst stimulation influence the expression of BDNF in the spinal cord on the experimental autoimmune encephalomyelitis. *Folia Neuropathologica*, *57*(2), 129–145. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.86294>
- Storkebaum, E., Lambrechts, D., & Carmeliet, P. (2004). VEGF: Once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, *26*(9), 943–954. <https://doi.org/10.1002/bies.20092>
- Strawbridge, R., Hodsoll, J., Powell, T. R., Hotopf, M., Hatch, S. L., Breen, G., & Cleare, A. J. (2019). Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, *246*, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.037>
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, *5*(6), 463–466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>
- Stubbeman, W. F., Zarrabi, B., Bastea, S., Ragland, V., & Khairkhan, R. (2018). Bilateral neuronavigated 20Hz theta burst TMS for treatment refractory depression: An open label study. *Brain Stimulation*, *11*(4), 953–955. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.012>
- Szeitz, A., & Bandiera, S. M. (2018). Analysis and measurement of serotonin. *Biomedical Chromatography*, *32*(1), e4135. <https://doi.org/10.1002/bmc.4135>
- Tang, K., Xia, F. C., Wagner, P. D., & Breen, E. C. (2010). Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *170*(1), 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.10.007>
- Tateishi, H., Mizoguchi, Y., Kawaguchi, A., Imamura, Y., Matsushima, J., Kunitake, H., Murakawa, T., Haraguchi, Y., Kunitake, Y., Maekawa, T., Kato, T. A., Asami, T., & Monji, A. (2020). Changes in interleukin-1 beta induced by rTMS are significantly correlated with partial improvement of cognitive dysfunction in treatment-resistant depression: A pilot study. *Psychiatry Research*, *289*, 112995. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112995>
- Teche, S. P., Nuernberg, G. L., Sordi, A. O., de Souza, L. H., Remy, L., Ceresér, K. M. M., & Rocha, N. S. (2013). Measurement methods of BDNF levels in major depression: A qualitative systematic review of clinical trials. *The Psychiatric Quarterly*, *84*(4), 485–497. <https://doi.org/10.1007/s11126-013-9261-7>
- Teneback, C. C., Nahas, Z., Speer, A. M., Molloy, M., Stallings, L. E., Spicer, K. M., Risch, S. C., & George, M. S. (1999). Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *11*(4), 426–435. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.4.426>
- Tremblay, S., Rogasch, N. C., Premoli, I., Blumberger, D. M., Casarotto, S., Chen, R., Di Lazzaro, V., Farzan, F., Ferrarelli, F., Fitzgerald, P. B., Hui, J., Ilmoniemi, R. J., Kimiskidis, V. K., Kugiumtzis, D., Lioumis, P., Pascual-Leone, A., Pellicciari, M. C.,

- Rajji, T., Thut, G., ... Daskalakis, Z. J. (2019). Clinical utility and prospective of TMS–EEG. *Clinical Neurophysiology*, *130*(5), 802–844. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.001>
- Truschel, J. (2019). Depression Definition and DSM-5 Diagnostic Criteria. *Psycom.Net - Mental Health Treatment Resource Since 1986*. <https://www.psycom.net/depression-definition-dsm-5-diagnostic-criteria/>
- Uher, R., Payne, J. L., Pavlova, B., & Perlis, R. H. (2014). MAJOR DEPRESSIVE DISORDER IN DSM-5: IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE AND RESEARCH OF CHANGES FROM DSM-IV: Review: Major Depressive Disorder in DSM-5. *Depression and Anxiety*, *31*(6), 459–471. <https://doi.org/10.1002/da.22217>
- Vakili, A. Z., Philip, N. S., Carpenter, L. L., & Greenberg, B. D. (2017). Changes in EEG signal after 5-Hz Dorsolateral Prefrontal cortex (DLPFC) Transcranial Magnetic Stimulation in patients with Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression. *Brain Stimulation*, *10*(4), e28. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.030>
- van der Vinne, N., Vollebregt, M. A., van Putten, M. J. A. M., & Arns, M. (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, *16*, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.006>
- Wang, X., Wu, H., & Miller, A. H. (2004). Interleukin 1alpha (IL-1alpha) induced activation of p38 mitogen-activated protein kinase inhibits glucocorticoid receptor function. *Molecular Psychiatry*, *9*(1), 65–75. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001339>
- Warner-Schmidt, J. L., & Duman, R. S. (2007). VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(11), 4647–4652. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610282104>
- Warner-Schmidt, J. L., & Duman, R. S. (2008). VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression. *Current Opinion in Pharmacology*, *8*(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.10.013>
- Whitton, A. E., Decy, S., Ironside, M. L., Kumar, P., Beltzer, M., & Pizzagalli, D. A. (2018). EEG source functional connectivity reveals abnormal high-frequency communication among large-scale functional networks in depression. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, *3*(1), 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.07.001>
- Wilder, B. J. (1983). EEG in clinical practice: J.R. Hughes (Butterworths, London, 1982, 235 pp., U.S. \$24.95). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *56*(5), 536. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90242-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90242-0)
- Wilson, D. R., & Warise, L. (2008). Cytokines and Their Role in Depression. *Perspectives in Psychiatric Care*, *44*(4), 285–289. <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2008.00188.x>
- Xie, T., Stathopoulou, M. G., de Andrés, F., Siest, G., Murray, H., Martin, M., Cobaleda, J., Delgado, A., Lamont, J., Peñas-Lledó, E., Llerena, A., & Visvikis-Siest, S. (2017). VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression. *Translational Psychiatry*, *7*(3), e1055–e1055. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.36>
- Zafra, F., Castrén, E., Thoenen, H., & Lindholm, D. (1991). Interplay between glutamate and gamma-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *88*(22), 10037–10041. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.22.10037>
- Zhang, Y. Q., Zhu, D., Zhou, X. Y., Liu, Y. Y., Qin, B., Ren, G. P., & Xie, P. (2015). Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, *48*(3), 198–206. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20144270>

- Zhao, X., Li, Y., Tian, Q., Zhu, B., & Zhao, Z. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in elderly patients with refractory depression. *The Journal of International Medical Research*, 47(5), 1848–1855. <https://doi.org/10.1177/0300060518817417>
- Zheng, W., Cen, Q., Nie, S., Li, M., Zeng, R., Zhou, S., Cai, D., Jiang, M., & Huang, X. (2021). Serum BDNF levels and the antidepressant effects of electroconvulsive therapy with ketamine anaesthesia: A preliminary study. *PeerJ*, 9, e10699. <https://doi.org/10.7717/peerj.10699>
- Zrenner, B., Gordon, P., Kempf, A., Belardinelli, P., McDermott, E., Soekadar, S., Fallgatter, A., Zrenner, C., Ziemann, U., & Dahlhaus, F. M. (2019). Alpha-synchronized stimulation of the left DLPFC in depression using real-time EEG-triggered TMS. *Brain Stimulation*, 12(2), 532. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.753>
- Zunszain, P. A., Hepgul, N., & Pariante, C. M. (2012). Inflammation and Depression. P. J. Cowen, T. Sharp, & J. Y. F. Lau (Sud.), *Behavioral Neurobiology of Depression and Its Treatment* (T. 14, p. 135–151). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2012\\_211](https://doi.org/10.1007/7854_2012_211)



Priedai

Priedas Nr. 1

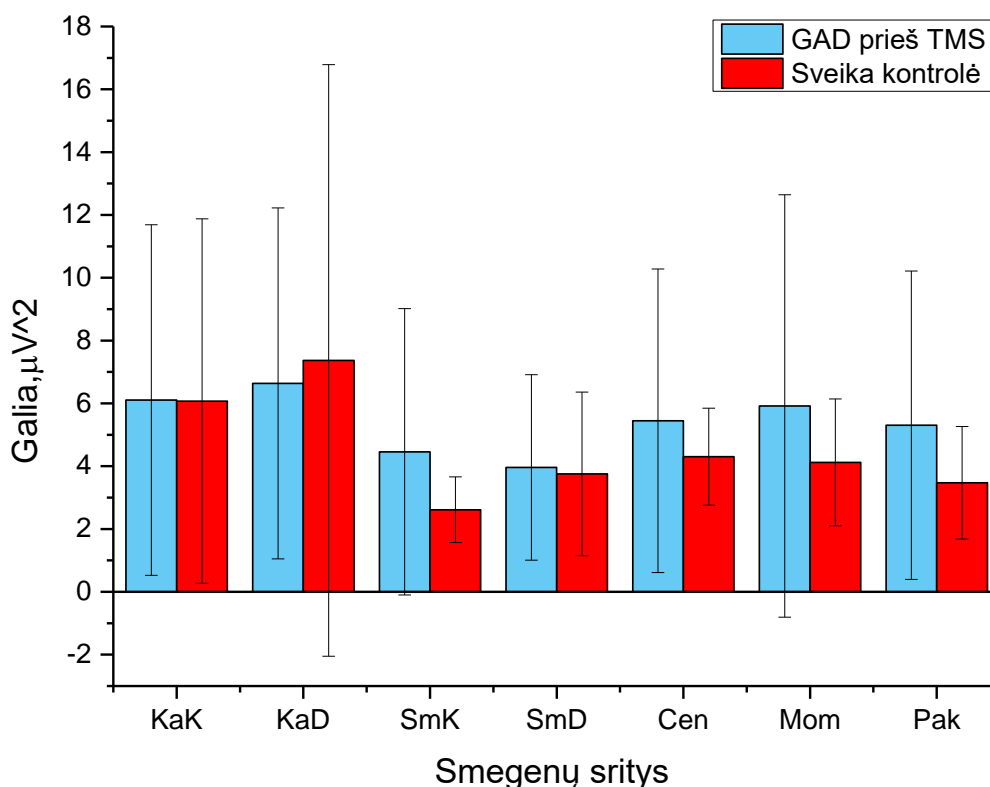
1 lentelė. EEG dažnių spektro galios ( $\mu V^2$ ) vidurkiai GAD pacientų prieš TMS terapiją ir sveikos kontrolės (N=20; \*p<0,05 pagal Mann-Whitney testą).

Smegenų sritis		Dažnis			
		Delta	Teta	Alfa	Beta
KaK	Prieš TMS	6,11 ± 5,58	9,34 ± 7,92	10,67 ± 8,25	2,62 ± 1,28
	Sveiki	6,07 ± 5,8	3,58 ± 2,14	5,44 ± 4,39	1,28 ± 0,67
KaD	Prieš TMS	6,64 ± 5,59	9,09 ± 7,81	10,11 ± 5,93	2,46 ± 1,26
	Sveiki	7,37 ± 9,42	4,34 ± 3,23	6,14 ± 5,98	1,53 ± 1,04
SmK	Prieš TMS	4,46 ± 4,56	6,49 ± 5,08	10,36 ± 8,16	2,38 ± 1,29
	Sveiki	2,61 ± 1,05	1,97 ± 1,22	4,55 ± 3,83	1,39 ± 0,80
SmD	Prieš TMS	3,96 ± 2,95	6,65 ± 5,16	8,16 ± 5,16	1,88 ± 1,30
	Sveiki	3,75 ± 2,6	2,48 ± 1,88	6,37 ± 6,03	1,62 ± 1,05
Cen	Prieš TMS	5,45 ± 4,83	9,35 ± 7,96	15,51 ± 10,82	3,25 ± 1,28
	Sveiki	4,30 ± 1,54	3,88 ± 2,67	9,92 ± 9,44	2,01 ± 1,34
Mom	Prieš TMS	5,92 ± 6,72	9,43 ± 7,99	23,72 ± 20,64	3,27 ± 1,21
	Sveiki	4,12 ± 2,02	3,52 ± 2,67	15,28 ± 15,35	2,30 ± 1,52
Pak	Prieš TMS	5,3 ± 4,91	8,04 ± 5,35	20,34 ± 20,74	2,87 ± 1,29
	Sveiki	3,47 ± 1,79	3,88 ± 5,21	15,61 ± 18,23	2,04 ± 1,28

Priedas Nr. 2

2 lentelė. GAD pacientų prieš gydymą TMS terapija ir sveikos kontrolės palyginimo Mann-Whitney testu p vertės (p<0,05).

Dažnis	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak
Delta	0,7	0,86	0,9	0,97	0,6	0,7	0,78
Teta	<b>0,00037*</b>	<b>0,0033*</b>	<b>0,00014*</b>	<b>0,00018*</b>	<b>0,00033*</b>	<b>0,00037*</b>	<b>0,00018*</b>
Alfa	<b>0,02*</b>	<b>0,012*</b>	<b>0,003*</b>	0,16	0,072	0,11	0,14
Beta	<b>0,00013*</b>	<b>0,0046*</b>	<b>0,011*</b>	0,61	<b>0,0022*</b>	<b>0,015*</b>	<b>0,029*</b>



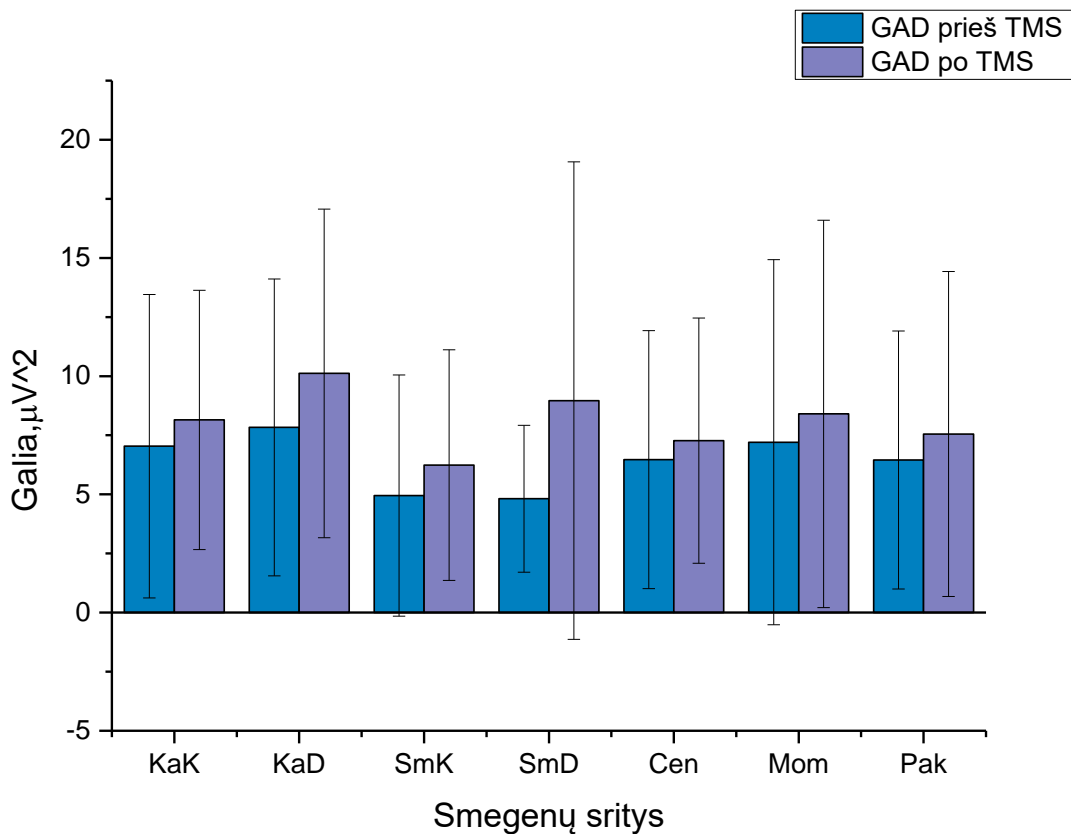
1 pav. EEG spektrinės galios vidurkių skirtumai tarp GAD pacientų prieš gydymą TMS terapija ir sveikos kontrolės delta dažnio diapazone (N20).

3 lentelė. EEG dažnių spektro galios ( $\mu V^2$ ) vidurkiai GAD pacientų prieš ir po TMS terapijos (N=14; \*p<0,05 pagal Wilcoxon testą).

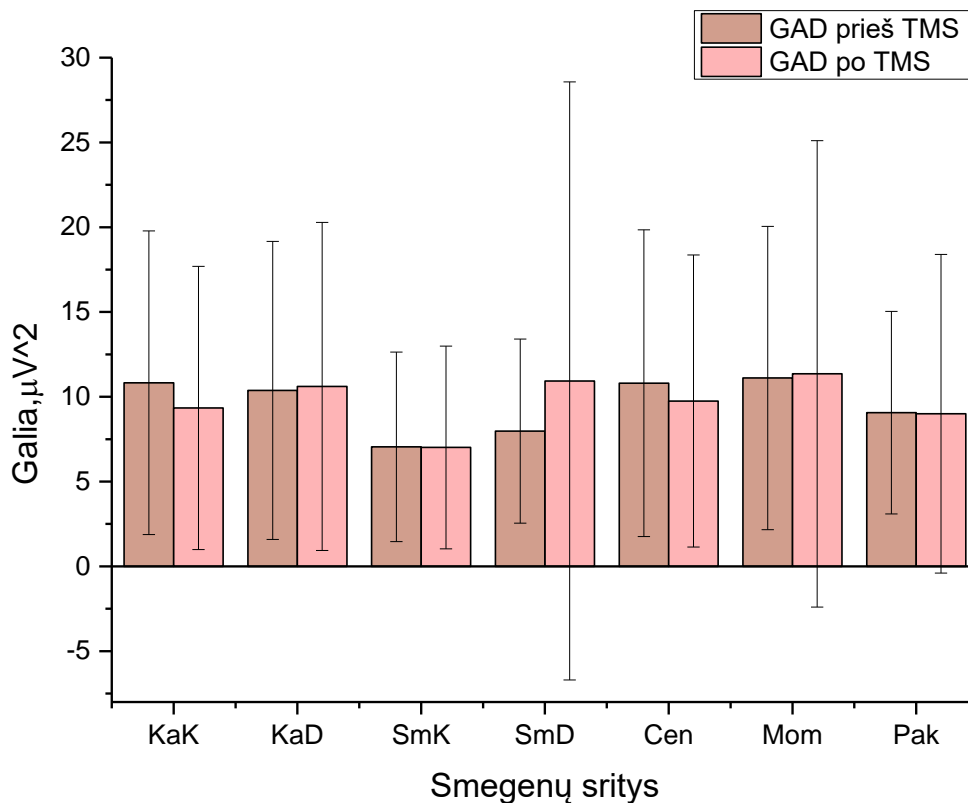
Smegenų sritis		Dažnis			
		Delta	Teta	Alfa	Beta
KaK	Prieš TMS	7,04 ± 6,42	10,83 ± 8,95	11,25 ± 9,18	2,62 ± 1,39
	Po TMS	8,15 ± 5,48	9,34 ± 8,35	7,15 ± 5,79	2,67 ± 1,78
KaD	Prieš TMS	7,83 ± 6,28	10,38 ± 8,79	10,38 ± 5,73	2,59 ± 1,38
	Po TMS	10,12 ± 6,95	10,61 ± 9,68	8,17 ± 8,44	2,90 ± 2,12
SmK	Prieš TMS	4,95 ± 5,10	7,05 ± 5,59	10,53 ± 8,80	2,22 ± 1,27
	Po TMS	6,24 ± 4,88	7,01 ± 5,98	8,65 ± 8,47	2,40 ± 1,65
SmD	Prieš TMS	4,82 ± 3,11	7,98 ± 5,43	8,95 ± 5,26	2,08 ± 1,45
	Po TMS	8,97 ± 10,10	10,94 ± 17,63	8,92 ± 10,27	2,80 ± 2,49
Cen	Prieš TMS	6,47 ± 5,46	10,80 ± 9,04	16,07 ± 10,94	3,33 ± 1,40
	Po TMS	7,27 ± 5,19	9,75 ± 8,61	13,84 ± 11,15	3,50 ± 2,19
Mom	Prieš TMS	7,20 ± 7,72	11,11 ± 8,94	22,99 ± 16,27	3,25 ± 1,26
	Po TMS	8,41 ± 8,19	11,36 ± 13,75	24,73 ± 31,38	4,14 ± 3,97
Pak	Prieš TMS	6,64 ± 5,46	9,06 ± 5,97	21,72 ± 23,15	2,76 ± 1,28
	Po TMS	7,55 ± 6,87	9,00 ± 9,39	15,23 ± 19,33	2,64 ± 1,30

4 lentelė. GAD pacientų prieš ir po gydymo TMS terapija palyginimo Wilcoxon testu p vertės (N14,  $p < 0,05$ ).

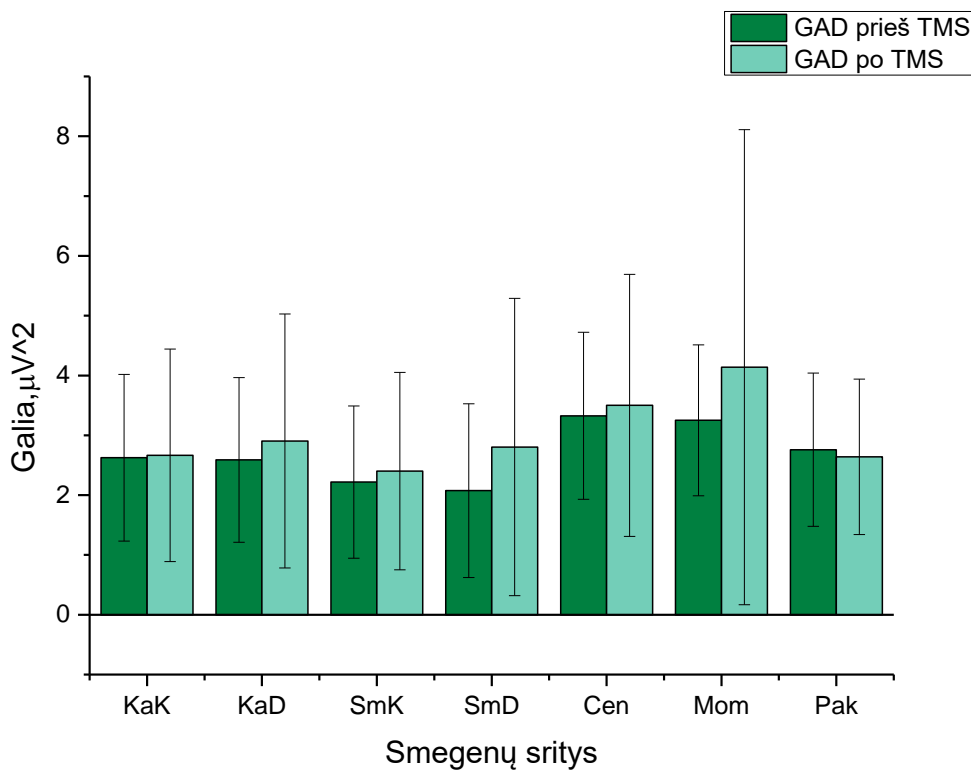
Dažnis	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak
<b>Delta</b>	0,67	0,39	0,36	0,27	0,71	0,71	0,46
<b>Teta</b>	0,27	0,58	0,76	0,81	0,63	0,5	0,46
<b>Alfa</b>	0,06	0,22	0,27	0,63	0,27	0,43	<b>0,024*</b>
<b>Beta</b>	1	0,67	0,81	0,08	0,9	0,9	0,5



2 pav. EEG spektrinės galios vidurkių pokytis tarp GAD pacientų prieš ir po gydymo TMS terapija delta dažnio diapazone (N14,  $*p < 0,05$ ).



3 pav. EEG spektrinės galios vidurkių pokytis tarp GAD pacientų prieš ir po gydymo TMS terapija teta dažnio diapazone (N14, \* $p < 0,05$ ).



4 pav. EEG spektrinės galios vidurkių pokytis tarp GAD pacientų prieš ir po gydymo TMS terapija beta dažnio diapazone (N14, \* $p < 0,05$ ).

5 lentelė. EEG dažnių spektro galios ( $\mu V^2$ ) vidurkiai GAD pacientų po TMS terapijos ir sveikos kontrolės (N=14; \*p<0,05 pagal Mann-Whitney testą).

Smegenų sritis		Dažnis			
		Delta	Teta	Alfa	Beta
KaK	Po TMS	8,15 ± 5,48	9,34 ± 8,35	7,15 ± 5,79	2,67 ± 1,78
	Sveiki	4,74 ± 2,39	3,52 ± 2,19	5,23 ± 4,76	1,15 ± 0,60
KaD	Po TMS	10,12 ± 6,95	10,61 ± 9,68	8,17 ± 8,44	2,90 ± 2,12
	Sveiki	5,12 ± 2,69	4,09 ± 3,09	5,54 ± 6,43	1,34 ± 1,15
SmK	Po TMS	6,24 ± 4,88	7,01 ± 5,98	8,65 ± 8,47	2,40 ± 1,65
	Sveiki	2,37 ± 0,93	1,99 ± 1,4	4,44 ± 4,48	1,20 ± 0,68
SmD	Po TMS	8,97 ± 10,10	10,94 ± 17,63	8,92 ± 10,27	2,80 ± 2,49
	Sveiki	3,22 ± 2,17	2,56 ± 2,17	5,14 ± 5,41	1,22 ± 0,82
Cen	Po TMS	7,27 ± 5,19	9,75 ± 8,61	13,84 ± 11,15	3,50 ± 2,19
	Sveiki	4,15 ± 1,54	4,02 ± 3,1	8,69 ± 9,95	1,65 ± 1,32
Mom	Po TMS	8,41 ± 8,19	11,36 ± 13,75	24,73 ± 31,38	4,14 ± 3,97
	Sveiki	3,84 ± 1,67	3,51 ± 3,08	12,46 ± 15,26	1,81 ± 1,48
Pak	Po TMS	7,55 ± 6,87	9,00 ± 9,39	15,23 ± 19,33	2,64 ± 1,30
	Sveiki	3,50 ± 1,93	2,95 ± 3,01	10,63 ± 13,08	1,63 ± 1,19

6 lentelė. GAD pacientų po TMS terapijos ir sveikos kontrolės palyginimo Mann-Whitney testu p vertės (N14, p<0,05).

Dažnis	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak
Delta	0,069	<b>0,044*</b>	<b>0,03*</b>	0,056	0,21	0,18	0,19
Teta	<b>0,007*</b>	<b>0,004*</b>	<b>0,002*</b>	<b>0,002*</b>	<b>0,014*</b>	<b>0,024*</b>	<b>0,035*</b>
Alfa	0,29	0,14	<b>0,049*</b>	0,25	0,19	0,21	0,51
Beta	<b>0,007*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,009*</b>	<b>0,002*</b>	<b>0,007*</b>	<b>0,005*</b>	<b>0,03*</b>

7 lentelė. Spearman koreliacijos koeficientas tarp GAD pacientų EEG ir BDNF prieš TMS (N20, \*p<0,05).

Dažnis	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak
Delta	-0,28	-0,27	-0,42	-0,14	<b>-0,53*</b>	<b>-0,55*</b>	-0,34
Teta	-0,42	-0,39	-0,38	-0,29	<b>-0,51*</b>	<b>-0,54*</b>	-0,38
Alfa	-0,32	-0,35	-0,38	-0,28	-0,29	-0,29	-0,3
Beta	0,072	0,18	-0,1	0,14	-0,13	-0,1	0,0045

8 lentelė. Spearman koreliacijos koeficientas tarp GAD pacientų EEG ir BDNF po TMS (N14, \* $p < 0,05$ ).

<b>Dažnis</b>	<b>KaK</b>	<b>KaD</b>	<b>SmK</b>	<b>SmD</b>	<b>Cen</b>	<b>Mom</b>	<b>Pak</b>
<b>Delta</b>	0,2	0,47	-0,0022	0,3	0,081	0,09	-0,033
<b>Teta</b>	0,081	0,27	0,086	0,12	0,046	0,029	0,12
<b>Alfa</b>	-0,14	-0,029	-0,029	0,24	-0,077	-0,024	0,2
<b>Beta</b>	0,064	0,0066	0,24	-0,049	0,059	0,086	0,18

9 lentelė. Klinikinių testų vidurkių pokytis po TMS terapijos, N20.

	<b>Vidurkis</b>	<b>SD</b>
<b>HAM-D prieš gydymą TMS</b>	25	4,05
<b>HAM-D po gydymo TMS</b>	15,85	7,3
<b>MADRS prieš gydymą TMS</b>	30,4	6,81
<b>MADRS po gydymo TMS</b>	21,75	8,88