

VILNIAUS UNIVERSITETAS

**Kastytis Dapšys**

PSIČIKOS SUTRIKIMŲ TYRIMAS IR JŲ GYDYMO ĮVERTINIMAS  
KLAUSOS SUKELTO POTENCIALO P300 METODU

Daktaro disertacija  
Biomedicinos mokslai, biofizika (02 B)

Vilnius, 2011

Disertacija rengta 2007 – 2011 metais Vilniaus universitete ir Respublikinėje  
Vilniaus psichiatrijos ligoninėje

Mokslinis vadovas:

prof. habil. dr. Osvaldas Rukšėnas (Vilniaus Universitetas, biomedicinos  
mokslai, biofizika - 02 B)

## TURINYS

SANTRUMPOS.....	6
1. ĮVADAS .....	7
1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai. ....	9
1.2. Mokslinis naujumas ir praktinė nauda. ....	10
1.3. Ginamieji teiginiai: .....	12
2. LITERATŪROS APŽVALGA .....	13
2.1. Su įvykiu susiję sukeltieji galvos smegenų potencialai (SĮSP). ....	13
2.2. P300 potencialas ir jo taikymas kognityviųjų funkcijų tyrimams. ....	15
2.3. P300 potencialo pakitimai psichikos sutrikimų atveju. ....	19
2.3.1. P300 potencialo pakitimai esant šizofrenijos spektro sutrikimams. 19	
2.3.2. Klausos sukulto P300 potencialo pakitimai kitų psichikos sutrikimų atveju. ....	22
2.4. Atipinių antipsichotikų įtaka kognityviosioms šizofrenijos spektro sutrikimų turinčių pacientų funkcijoms ir P300 potencialui. ....	23
2.5. Elektros impulsų terapija ir jos įtaka kognityviosioms pacientų funkcijoms. ....	27
2.6. Nefarmakologiniai kognityviųjų funkcijų sutrikimų gydymo būdai. ....	32
3. METODIKA .....	37
3.1. Vaistų terapijos įtakos klausos sukeltam P300 potencialui tyrimai. ....	37
3.1.1. Tiriamieji. ....	37
3.1.2. Tyrimo eiga ir duomenų analizė vaistų įtakos tyrimuose. ....	38
3.2. Elektros impulsų terapijos įtakos klausos sukeltam P300 potencialui tyrimas. ....	39
3.2.1. Tiriamieji .....	39
3.2.2. Tyrimo eiga .....	40
3.2.3. EIT procedūra.....	41
3.2.4. EIT parametrai.....	43
3.3. Metaglosoterapijos įtakos P300 potencialo parametrams tyrimas. ....	44
3.3.1. Tiriamieji .....	44
3.3.2. Metaglosoterapijos eiga.....	44

3.3.3. Psichologiniai kognityviųjų funkcijų tyrimo testai, taikyti MGT terapijos vertinimui.....	45
3.4. P300 potencialo registravimas ir analizė.....	46
4. Rezultatai.....	50
4.1. Atipinio antipsichotiko risperidono įtaka klausos sukeltajam kognityviajam potencialui P300.....	50
4.1.1. Risperidono terapijos grupės pacientų P300 bangos parametrai prieš gydymą.....	50
4.1.2. PANSS testo balų reikšmių kitimas risperidono terapijos poveikyje ir klinikinių simptomų koreliacija su pacientų P300 potencialo parametrais.....	53
4.1.3. Risperidono įtaka P300 potencialui esant šizofrenijai.....	56
4.1.4. Risperidono įtaka P300 potencialui šizoafektinio sutrikimo atveju	58
4.3. Atipinio antipsichotiko kvetiapino įtaka klausos sukeltajam kognityviajam potencialui P300.....	61
4.3.1. Kvetiapino terapijos grupės pacientų P300 bangos parametrai prieš gydymą.....	61
4.3.2. Kvetiapino terapijos įtaka P300 potencialo parametrams.....	63
4.4. EIT poveikis klausos sukeltajam potencialui P300.....	67
4.4.1. EIT poveikis klausos sukeltajam potencialui P300 šizofrenijos spektro sutrikimų atveju.....	67
4.4.2. EIT poveikis klausos sukeltajam potencialui P300 nuotaikos sutrikimų atveju.....	71
4.4.3. Klinikinių simptomų kitimas EIT poveikyje ir jų koreliacija su P300 bangos parametrais.....	73
4.4.4. Ryšys tarp P300 bangos parametru ir EIT procedūros rodikliu.....	77
4.4.5. Jaunesnių ir vyresnių EIT pacientų P300 bangos parametru kitimo EIT poveikyje rezultatai.....	78
4.5. Metaglosoterapijos įtaka P300 bangos parametrams.....	82
4.5.1. Metaglosoterapijos grupės pacientų P300 bangos parametrai prieš terapiją.....	82

4.5.2. P300 potencialo parametrų kitimas metaglosoterapijos poveikyje.	84
4.6. Klinikinių šizofrenijos simptomų, vertintų PANSS testu, ir P300 bangos parametrų koreliacija.....	89
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	90
5.1. Šizofrenijos spektro sutrikimų gydymo atipiniais antipsichotikais įtaka klausos sukulto potencialo P300 parametrams. ....	90
5.2. Elektros impulsų terapijos įtaka klausos sukeltam P300 potencialui. ...	93
5.3. Metaglosoterapijos (MGT) įtaka klausos sukulto potencialo P300 parametrams. ....	96
IŠVADOS .....	99
LITERATŪRA .....	100
SUMMARY .....	110
SPAUSDINTI DARBAI.....	112
PADEKA .....	116
GYVENIMO APRAŠYMAS .....	117

## SANTRUMPOS

APV	- antipsichotiniai vaistai
DSM-IV	- diagnostinis ir statistinis psichikos ligų vadovas, 4-ta redakcija
CNS	- centrinė nervų sistema
EEG	- elektroencefalografija
EIT	- elektros impulsų terapija
fMRT	- funkcinio magnetinio rezonanso tomografija
GABA	- gama amino sviesto rūgštis
HAMD	- Hamiltono depresijos vertinimo skalė
MADRS	- Montgomery-Åsberg depresijos vertinimo skalė
MGT	- metaglosoterapija
N2L	- N2 latencija
P3A	- P300 amplitudė
P3L	- P300 latencija
PANSS	- pozityvių ir negatyvių simptomų skalė
PSI	- popriepuolinio slopinimo indeksas
RT	- atpažinimo laikas
RVPL	- Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė
SEI	- priepuolio energijos indeksas
SĮSP	- su įvykiu susiję potencialai
SP	- sukeltieji potencialai
SPSP	- slopinantys postsinapsiniai potencialai
TLK-10	- tarptautinė ligų klasifikacija
WAIS	- Wechslerio suaugusiųjų intelekto skalė
ŽPSP	- žadinantys postsinapsiniai potencialai

## 1. ĮVADAS

Neurokognityvieji sutrikimai dažnai siejami su elgesio pakitimais įvairių psichikos sutrikimų atveju (Goldberg ir Gold, 2002). Tai ypač pastebima esant šizofrenijos spektro sutrikimams. Dėl to sutrinka pacientų normalus socialinis funkcionavimas, jiems sunkiau prisitaikyti, dažnai tai tampa viena svarbiausių neįgalumo priežasčių. Yra nemažai metodų, skirtų psichikos sutrikimų simptomų gydymui, tačiau jų įtaka kognityviosioms arba pažintinėms asmens funkcijoms yra mažai iširta. Taip pat dažnai yra sudėtinga pakankamai tiksliai ir objektyviai įvertinti kognityviasias funkcijas. Yra daug testų, tačiau didžioji jų dalis yra sunkiai prieinama Lietuvoje dirbantiems specialistams. Ir ne tik dėl kainos, bet ir dėl tinkamos aprobacijos trūkumo. Čia gali pagelbėti neurofiziologinių metodų taikymas. Taip vadinamieji kognityvieji sukeltieji potencialai arba su įvykiu susiję potencialai (SĮSP, angl. *event-related potentials – ERPs*) leidžia įvertinti kai kurias kognityviasias funkcijas. Jie nuo pat sukūrimo pradžios yra sėkmingai taikomi ir psichikos sutrikimų tyrimuose. Pagrindiniai SĮSP privalumai būtų neinvaziškumas, objektyvumas, santykinis pigumas (Kuperberg, 2004, Luck, 2005). Kadangi SĮSP registravimas nekenksmingas, juos galima registruoti net kelis kartus per dieną. Tai leidžia juos taikyti kognityviųjų funkcijų pokyčių, sukeltų, pavyzdžiui, medikamentinio gydymo ar kitos terapinės procedūros, įvertinimui. Tačiau SĮSP ypatybės psichikos sutrikimų atveju dar nėra pakankamai gerai iširtos, nėra tvirtos nuomonės, kurie SĮSP parametrai yra informatyviausi ir su kokiais informacijos apdorojimo procesais jie siejasi (Luck, 2005). Taip pat dar mažokai žinoma apie įvairių terapijos metodų įtaką SĮSP. Gana didelėje SĮSP įvairovėje išsiskiria P300 potencialas. Tai vienas pirmųjų atrastų kognityviųjų sukeltųjų potencialų ir vienas geriausiai iširtų (Duncan ir kt., 2009). Šiuo metu laikoma, kad P300 potencialas atspindi aktyvaus dėmesio ir operatyvinės atminties atnaujinimo procesus (Donchin ir Coles, 1988). Tas faktas, kad P300 parametrai šizofrenijos atveju yra pakitę (Bramon ir kt., 2005, Ford ir kt., 1994, Galderisi ir kt., 2009, Juckel ir kt.,

1996, Molina ir kt., 2008), lyginant su sveikais žmonėmis, rodo, jog tai gana jautrus kognityviųjų funkcijų pakitimų rodiklis.

Labiausiai paplitęs psichikos sutrikimų gydymo metodas yra medikamentinis gydymas. Jis yra patogus, nesudėtingas. Šiuo metu yra sukurtas didelis kiekis vaistų įvairiems psichikos sutrikimams gydyti. Tačiau, nežiūrint gana griežtų medikamentų aprobavimo reikalavimų, jų poveikis nėra iki galo ištirtas. Pavyzdžiui, naujos kartos antipsichotikai (tokie kaip respiridonas, olanzapinas, kvetiapienas), skirti šizofrenijos simptomų gydymui, efektyviai mažina psichozės simptomus (Kim ir Kang, 2004, Velligan ir kt., 2003), turi mažiau pašalinių reiškinių, negu jų pirmtakai tipiniai antipsichotikai (Riedel ir kt., 2010), bet jų įtaka kognityviosioms paciento funkcijoms nėra patenkinama (Goldberg, 2007, Gopal ir Variend, 2005, O'Carroll, 2000, Wexler, 2007). Be to, dar nėra pakankamai ištirtas jų poveikis informacijos apdorojimo procesams galvos smegenyse. *Todėl naujų antipsichotikų poveikio P300 potencialo parametrą tyrimas yra svarbus, norint gauti kuo išsamesnius duomenis apie informacijos apdorojimo procesus galvos smegenyse naujos kartos atipinių antipsichotikų poveikyje.*

Greta medikamentinių gydymo metodų taikomi ir kiti metodai, kurie ypač tinka esant rezistentiškumui gydymui vaistais. Vienas tokių efektyvių terapijos metodų yra elektros impulsų terapija (EIT, angl. *electroconvulsive therapy – ECT*). Jos metu, leidžiant impulsinę elektros srovę per smegenis, iššaukiamas generalizuotas bioelektrinio aktyvumo iškrūvis (Abrams, 1997). Jo poveikyje smegenyse ir neuronuose atsiranda įvairių fiziologinių pokyčių, kurie duoda teigiamą terapinį efektą (Frais, 2010). Tai saugi procedūra, ypač taikant modifikuotą EIT metodą – kai pacientas trumpam užmigdomas, jam suleidžiami miorelaksantai ir taip išvengiama klinikinio traukulių priepuolio. Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje (RVPL) procedūra atliekama modernia įranga, aparatu „Thymatron Dx“, kuris gali registruoti ir vieną paciento EEG kreivę. Yra įvertinama eilė EIT metu vykstančio bioelektrinio aktyvumo iškrūvio parametrų (Abrams, 1994). EIT poveikio mechanizmai dar nėra galutinai ištirti, tačiau kartais stebimi neigiami



šalutiniai reiškiniai, apimantys daugiausiai atminties procesus (Benbow, 2005). *EIT įtaka kognityviosioms paciento funkcijoms ištirta mažai. Taip pat netirtas EIT procedūros parametrų ryšys su kognityviųjų sukeltųjų potencialų parametrų kitimu.*

Kaip jau buvo minėta, šizofrenijos spektro sutrikimų atveju, turimų vaistų teigiamas poveikis kognityviosioms funkcijoms nėra pakankamas, todėl ieškoma kitų būdų pažintinėms funkcijoms gerinti. Vienas iš jų – tai medikamentų, skirtų kognityviesiems procesams gerinti, kūrimas. Tokių vaistų būtinybė yra pripažįstama (Goldberg, 2007). Tačiau tai gana ilgas ir brangus procesas. Alternatyva šiuo atveju gali būti taip vadinamas kognityvusis gydymas (angl. *cognitive remediation*). Tai gali būti įvairių pratimų, skirtų atskirų kognityviųjų funkcijų treniravimui, rinkinys, taip pat ir kompiuterizuoti testų variantai (Hodge ir kt., 2010, Hogarty ir kt., 2004, Kurtz ir kt., 2007). Vienas įdomesnių tokio poveikio variantų yra metaglosoterapija (Matulis, 1977) – nežinomos, neutralios kalbos mokymas, kuris, manoma, gali padėti ilgai šizofrenija sergančiam pacientui atkurti deramą ryšį su realybe, iš naujo suformuluoti kitos kalbos konstrukcijomis sveikiems žmonėms įprastas sąvokas. *Metaglosoterapijos poveikis kognityviosioms funkcijoms iš viso nežinomas, nes niekada nebuvo tirtas.*

### **1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai.**

Pagrindinis darbo tikslas buvo įvertinti informacijos apdorojimo klausos sistemoje kitimą atipinių antipsichotikų risperidono ir kvetiapino poveikyje ir nemedikamentinių terapijos metodų - elektros impulsų terapijos bei metaglosoterapijos - poveikyje taikant su įvykiu susijusio potencialo P300 skaitmeninio registravimo ir kiekybinės analizės metodus.

Buvo iškelti šie darbo uždaviniai:

1. Ištirti atipinio antipsichotiko risperidono poveikį šizofrenijos spektro sutrikimų turinčių pacientų P300 potencialo parametrams. Palyginti pacientų ir kontrolinės sveikų žmonių grupės duomenis siekiant įvertinti kognityviųjų funkcijų sutrikimo laipsnį. Nustatyti ryšį tarp sukeltųjų

potencialų parametru kitimo ir testais įvertintų klinikinių simptomų kitimo.

2. Ištirti atipinio antipsichotiko kvetiapino poveikį šizofrenijos spektro sutrikimų turinčių pacientų P300 potencialo parametrus. Palyginti pacientų ir kontrolinės sveikų žmonių grupės duomenis siekiant įvertinti kognityviųjų funkcijų sutrikimo laipsnį. Nustatyti ryšį tarp sukeltųjų potencialų parametru kitimo ir testais įvertintų klinikinių simptomų kitimo.
3. Įvertinti kognityviųjų funkcijų kitimą elektros impulsų terapijos poveikyje šizofrenijos spektro sutrikimų ir nuotaikos sutrikimų atveju, taikant kiekybinę P300 potencialo analizę. Nustatyti ryšį tarp P300 parametru kitimo ir EIT procedūros įvertinimo rodiklių bei testais įvertintų klinikinių simptomų kitimo.
4. Įvertinti informacijos apdorojimo klausos sistemoje procesų ypatybes metaglosoterapijos poveikyje ir rasti ryšį tarp P300 potencialo parametru bei kognityviųjų testų rezultatų kitimo.

## **1.2. Mokslinis naujumas ir praktinė nauda.**

### **Mokslinis naujumas:**

1. Pirmą kartą Lietuvoje tirtas antipsichotiko risperidono poveikis dviejose skirtingose šizofrenijos spektro sutrikimų turinčių pacientų grupėse – šizofrenijos sutrikimo ir šizoafektinio sutrikimo atvejais.
2. Pirmą kartą Lietuvoje tirtas antipsichotiko kvetiapino poveikis anksčiau tokiais vaistais negydytų šizoafektinių sutrikimų turinčių pacientų kognityviosioms funkcijoms, įvertintoms SĮSP registravimo ir analizės metodu.
3. Pirmą kartą Lietuvoje tirti P300 potencialo parametru pokyčiai EIT poveikyje, ieškota koreliacijos tarp jų ir EIT procedūros kokybės rodiklių bei klinikinių simptomų. Pirmą kartą atsižvelgta į skirtingas diagnozes ir pacientų amžių.

4. Pirmą kartą pasaulyje tirta ilgai šizofrenija sergančiųjų metaglosoterapijos įtaka klausos sukeltajam potencialui P300 ir jo parametrų ryšys su kai kuriais kognityviaisiais psichologiniais testais.

#### **Praktinė nauda:**

1. Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje (RVPL) išbandyti, įdiegti ir sėkmingai naudojami kognityviųjų sukeltųjų potencialų registravimo principai, įvertinti jų analizės metodai.
2. Išanalizuota ir pakoreguota RVPL atliekamų psichofarmakologinių galvos smegenų sukeltųjų potencialų tyrimų praktika.
3. Įsisavinti ir įdiegti SĮSP tyrimo principai vertinant elektros impulsų terapijos poveikį pacientų kognityviosioms funkcijoms.
4. Įsisavintas ir išbandytas šizofrenija sergančių pacientų kognityviųjų funkcijų gerinimo metodas – metaglosoterapija.

#### **Praktinės rekomendacijos**

1. Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje atliekant psichofarmakologinius galvos smegenų sukeltųjų potencialų tyrimus siūloma daugiau remtis „natūralistinio tyrimo“ principais, nes kasdienėse gydymo stacionare sąlygose monoterapija antipsichotikais greičiau yra išimtis, negu taisyklė.
2. SĮSP parametrų pokyčiai galėtų būti EIT terapinio efekto rodiklis, todėl EIT kurso metu siūloma P300 potencialą registruoti ne tik terapijos pradžioje ir pabaigoje, bet ir įpusėjus kursui (po 5 procedūrų arba 2 savaitžių gydymo).
3. Atliekant EIT daugiau dėmesio reikia skirti tokiam EIT procedūros kokybės rodikliui, kaip priepuolio energijos indeksas (SEI), nes jis koreliuoja su sukeltąjo potencialo P300 parametru – reikšmingo dirgiklio atpažinimo laiku.
4. Parodyta EIT įtaka klausos sukeltajam potencialui P300 priklausomai nuo pacientų amžiaus, todėl siūloma į tai atsižvelgti atliekant

tolimesnius EIT poveikio galvos smegenų funkcijoms tyrimus ir parenkant stimuliavimo parametrus.

5. Gauta duomenų, kad nemedikamentiniai terapijos metodai gali būti efektyvesni už esamus medikamentinius gerinant psichikos sutrikimų turinčių pacientų kognityviasias funkcijas, todėl verta skirti daugiau dėmesio tokių metodų taikymui psichiatrijos stacionaruose.
6. Parodyta, kad klausos sukeltas potencialas P300 yra jautrus kognityviųjų funkcijų tyrimo metodas, todėl rekomenduojama jį plačiau taikyti tiek psichikos sutrikimo apspręstų kognityviųjų deficitų įvertinimui, tiek įvairių terapijos metodų įtakos minėtoms funkcijoms nustatyti.
7. Siūloma RVPL atliekant pacientų, turinčių psichikos sutrikimų, su įvykiu susijusių potencialų tyrimus, taikyti ne tik klinikinių simptomų įvertinimo testus, bet ir psichologinius kognityviųjų funkcijų įvertinimo metodus, parinktus atsižvelgiant į pasaulinę tokių tyrimų praktiką.

### **1.3. Ginamieji teiginiai:**

1. Klausos sukkeltojo potencialo P300 parametrai (N2 latencija, P300 latencija, P300 amplitudė ir reikšmingo dirgiklio atpažinimo laikas) yra jautrūs informacijos apdorojimo klausos sistemoje procesų pažeidimo šizofrenijos spektro sutrikimų atveju rodikliai.
2. Didesnę teigiamą įtaką klausos sukeltajam potencialui P300 turėjo atipinis antipsichotikas kvetiapienas.
3. Nemedikamentiniai psichikos sutrikimų gydymo metodai nenusileidžia efektyvumu gerinant pacientų kognityviasias funkcijas medikamentinei terapijai atipiniais antipsichotikais.

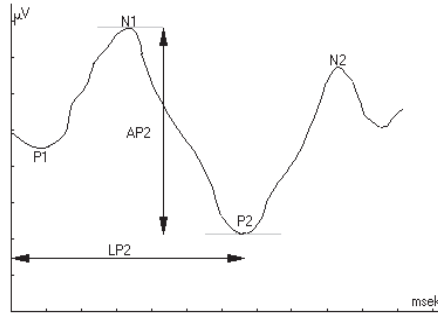
## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1. Su įvykiu susiję sukeltieji galvos smegenų potencialai (SĮSP).

Sukeltieji potencialai (SP) (angl. *evoked potentials - EP*) - tai galvos (kūno) paviršiuje registruojami bioelektriniai signalai, atsirandantys kaip atsakas į konkretų dirgiklį, kuris sukelia neuronų bei nervinių pluoštų elektrinę reakciją. Šią elektrinę reakciją dėl daugelio pavienių silpnų potencialų sumavimosi galima registruoti galvos paviršiuje. Ypatinę įtaką SP generacijai turi žievės dendritinių pluoštų bei įvairių smegenų branduolių gradualiniai žadinantys ir slopinantys postsinapsiniai potencialai (ŽPSP ir SPSP). Mažesnė yra veikimo potencialų įtaka. Taigi, SP yra įvairių tipų potencialų suma (Frodl ir kt., 1998, Gnezdickij, 1997, Vaughan, 1969).

SP registracijai yra naudojama įprasta elektroencefalografijos technika. Labiausiai paplitęs metodas SP išryškinimui yra atsakų vidurkinimo metodas – registruojami ir sumuojami atsakai į konkrečius dirgiklius. Šis metodas pagrįstas tuo, kad didėjant suvidurkintų atsakų skaičiui, mažėja triukšmų lygis ir išryškėja sukulto potencialo (Regan, 1989; Hruby ir Marsalek 2003; Korostenskaja ir kt., 2000; Gnezdickij, 1997).

Pagrindinės SP bangos charakteristikos yra (Regan, 1989): *poliariškumas* – teigiamos smailės žymimos raide P (nuo angl. *positive*), neigiamos - N (nuo angl. *negative*); *latencija* (L) - laiko tarpas nuo dirgiklio pateikimo pradžios iki smailės viršūnės, matuojama milisekundėmis (ms); *amplitudė* (A) - tai smailės aukštis (įtampos kitimas), matuojama mikrovoltais ( $\mu\text{V}$ ) (Pav. 2.1).



Pav. 2.1. Sukeltojo potencialo bangos pagrindiniai parametrai. AP2 – P2 bangos amplitudė, LP2 – P2 bangos latencija.

Pagal išskirtų atsakų pobūdį SP skirstomi į (Gnezdickij, 1997, Regan, 1989):

- 1) egzogeninius (priklauso nuo fizikinių dirgiklio parametrų; naudojami kaip įvairių CNS dalių funkcinio pažeidimo nustatymo metodas);
- 2) endogeninius, arba su įvykiu susijusius (angl. *event related potentials - ERP*) (nepriklauso nuo dirgiklio fizikinių charakteristikų, bet priklauso nuo tiriamojo reakcijos į dirgiklį - dėmesio, motyvacijos ir kitų kognityviųjų procesų).

SĮSP gali suteikti objektyvią informaciją apie CNS procesus, tokius kaip dėmesys, darbinė atmintis, atpažinimas, reikšmingos informacijos atskyrimas nuo nereikšmingos, reikšmingos informacijos išiminimas ir atgaminimas. Yra gana daug endogeninių SP rūšių, tačiau geriausiai ištirti ir plačiausiai taikomi yra šie (Regan, 1989):

- 1) pasiruošimo potencialas (angl. *readiness* arba *bereitschafts potential*);
- 2) laukimo banga (angl. *contingent negative variation - CNV* arba *expectancy wave*);
- 3) nesutapimo negatyvumas (angl. *mismatch negativity - MMN*);
- 4) P300 potencialas.

## 2.2. P300 potencialas ir jo taikymas kognityviųjų funkcijų tyrimams.

Kognityviųjų procesų analizė, taikant SĮSP registravimo metodą grindžiama tuo, kad išskiriama ne reakcija į patį dirgiklį, atsirandanti po aferentacijos, bet analizuojami endogeniniai įvykiai, susiję su dirgiklio atpažinimu ir įsiminimu. Yra registruojami atsakai į reikšmingus ir nereikšmingus dirgiklius. Kaip atsakas į reikšmingą dirgiklį 300 ms srityje išryškėja kognityvusis kompleksas. Tai atspindi “P300” pavadinimas. Dar ši banga žymima P3, nes tai yra trečia teigiama (angl. *positive*) smailė sukkelto potencialo bangų sekoje (Pav. 2.2) (Korostenskaja, 2000, Picton, 1992, Polich ir Kok, 1995).

Analizuojant P300 metodu užregistruotus atsakus į reikšmingą ir nereikšmingą dirgiklius akivaizdu, kad atsakas į nereikšmingą dirgiklį pasižymi ilgu latentiniu periodu, gerai išreikštomis sensorinio atsako smailėmis N90-P150. Vėlesnės P200 smailės gali ir nebūti. Atsako į reikšmingą dirgiklį kreivė pasižymi banga, susidedančia iš 2 kompleksų – sensorinio (smailės P1-N1-P2) ir vėlesnio, kognityviojo (smailės N2-P3-N3). Komplexas N2-P3-N3 yra susijęs su dirgiklio atpažinimu, išskyrimu, atsiminimu ir apsisprendimu, t.y kognityviosiomis smegenų funkcijomis (Regan, 1989).

20-60% atvejų užrašymo metu išryškėja du P3 bangos komponentai – smailė P3a ir smailė P3b. P3b yra laikomas tikroju P3 (Hruby ir Marsalek, 2003, Muller-Gass ir Campbell, 2002, Picton, 1992, Polich, 2007).

P3a komponentas registruojamas frontalinėje srityje, ypač centrinėje jos dalyje. Būdinga teigiama poliarizacija, 60 ms trumpesnė nei P3b bangos latencija. Manoma, kad jos atsiradimą lemia limbinės sistemos ir neokortikaliųjų galvos smegenų sričių aktyvumo padidėjimas pateikus naują, bet nereikšmingą (atitraukiamąjį, angl. *distractor*) dirgiklį (regos, klausos ar somatosensorinį) (Hagen ir kt., 2006, Halgren ir kt., 1998, Luck, 2005, Polich ir Comerchero, 2003).

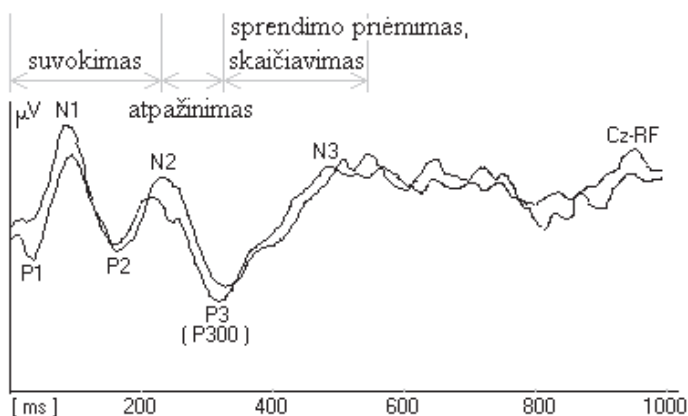
P3b komponentas - tai teigiama - 5 - 15  $\mu$ V amplitudės banga, išplitusi centrinėje parietalinės srities dalyje, atsiranda kaip reakcija į retą dirgiklį (klausos, regos, somatosensorinį ar uoslės). Šios bangos atsiradimas

aiškinamas kortikolimbinės sistemos aktyvumo padidėjimu, smilkininių sričių ir asociatyvinės žievės neuronų veikla: galutinis šių procesų rezultatas – dėmesio atkreipimas ir darbinės atminties "įjungimas" (Donchin, 1981, Picton, 1992, Soltani ir Knight, 2000).

Yra kelios teorijos, bandančios paaiškinti P300 potencialo atsiradimą (Hruby ir Marsalek, 2003):

- 1) P300 atspindi nervų sistemos veiklą, kai vidinis aplinkos modelis yra peržiūrimas ir nustatomas jo neatitikimas realiai situacijai (reto dirgiklio pasirodymas po eilės dažnų dirgiklių);
- 2) P300 atspindi slopinimo procesus, kurie vyksta retam dirgikliui pasirodžius, kai yra nutraukiama reguliarių veiksmų grandinė, susiformavusi kaip atsakas į dažnus dirgiklius;
- 3) P300 atspindi "nuostabą" dėl reto dirgiklio pasirodymo;
- 4) P3a yra orientacinis atsakas į reto dirgiklio pasirodymą, o P3b – reto dirgiklio atpažinimo ir išiminimo rezultatas.

Šiuo metu labiausiai paplitęs procesų, atspindimų P300 bangos komponentų, paaiškinimas yra pateiktas Pav. 2.2.



Pav. 2.2. Sveiko žmogaus atsakas į nereikšmingą (viršuje) ir reikšmingą (apačioje) dirgiklius (M. Korostenskaja ir kt., 2000). Dvi kreivės – dviejų skirtingų to paties paciento potencialų registravimų rezultatai. Pažymėti smailių atsiradimą atitinkantys kognityvieji procesai.



Su P300 susieti struktūriniai procesai – tai elementarios operacijos, kurias atlieka neuroniniai tinklai, būtini arba bent dalinai naudingi taikinio identifikavimui (reto dirgiklio atpažinimui). Kadangi P300 yra registruojamas nuo galvos paviršiaus, tai jis atspindi tik dalį integruotų neuroninių tinklų, kurie užtikrina ir palaiko kognityvųjį informacijos apdorojimą (Anderer ir kt., 2003, Polich ir Kok, 1995).

Žinoma, kad energetiniai procesai, kuriuos atspindi SP, yra moduluojami įvairių neurotransmiterių sistemų ir priklauso nuo dėmesio, motyvacijos, streso ar emocijų. P300 generacijai ypatingai svarbios yra glutamaterginės, GABAerginės ir acetilcholino sistemos, kurios atlieka integracinį vaidmenį dėmesio, mokymosi ir atminties procesuose (Anderer ir kt., 2003, Frodl ir kt., 1998, Polich ir Kok, 1995, Vandoolaeghe ir kt., 1998).

P300 generacijos šaltiniai nėra labai tiksliai žinomi, bet, naudojantis įvairiais metodais, skirtingi autoriai yra nustatę eilę P300 generacijai svarbių galvos smegenų vietų (Anderer ir kt., 2003, Frodl-Bauch ir kt., 1999, Jing ir kt., 2001, Kaustio ir kt., 2002, Salisbury ir kt., 1999). Tai būtų: kaktinės skiautės, smilkininės skiautės, viršutinis smilkininis vingis (angl. *superior temporal gyrus*), užpakalinis smilkininis vingis (angl. *posterior temporal gyrus*), vidutinė smilkininė skiautė (angl. *medial temporal lobe*), Amono ragas (angl. *hippocampus*), parahipokampinis vingis (angl. *parahippocampal gyrus*), migdolinis kūnas (angl. *amygdala*), smilkininės bazalinės sritys, melsvoji dėmė (lot. *locus coeruleus*), sliekas (lot. *fornix*), galinis ruoželis (lot. *stria terminalis*).

Nors P300 topografija yra plati, ji, kaip ir P300 bangos forma bei parametrai, priklauso nuo dirgiklio modalumo. Tačiau yra nustatyta, kad P300 nepriklausomai nuo modalumo rodo asimetriją tarp pusrutulių (ypač F3/F4 ir C3/C4 elektrodų dėjimo vietose). Tai yra, didesnė P300 amplitudė registruojama virš dešiniojo smegenų pusrutulio. Ir tai gali būti rodikliu, kad pagrindiniai P300 generatoriai yra išsidėstę dešiniajame pusrutulyje.

Vertinant P300 tyrimo metu gautus duomenis yra svarbūs

kognityviojo komplekso komponentų parametrai - amplitudė ir latencija. P300 latencija siejama su informacijos apdorojimo greičiu, o amplitudė - su atsake dalyvaujančių neuronų skaičiumi. Parodyta, kad P300 amplitudė priklauso nuo tiriamojo lūkesčių dirgiklio atžvilgiu, nuo jo dėmesio bei emocinės būklės. Taip pat ji yra siejama su reto dirgiklio pasirodymo tikimybe: kuo mažesnė dirgiklio pasirodymo tikimybė, tuo didesnė registruojamo atsako amplitudė. Taigi pagrindiniu parametru yra laikoma P300 latencija (Hruby ir Marsalek, 2003; Korostenskaja ir kt., 2000; Muller-Gass ir Campbell, 2002).

Atliekant P300 potencialo analizę, dažniausiai matuojami šie parametrai:

- 1) N2 piko latencija, ms;
- 2) N2 piko amplitudė (matuojama nuo piko P2)  $\mu\text{V}$ ;
- 3) P3 piko latencija (laikas nuo dirgiklio pradžios iki bangos viršūnės), ms;
- 4) P3 piko amplitudė (matuojama nuo bazinės linijos arba nuo smailės N2 viršūnės),  $\mu\text{V}$ .

Kai kurie autoriai dar siūlo matuoti ir taip vadinamą reikšmingo dirgiklio atpažinimo laiką – P300 ir N2 bangų latencijų skirtumą (Korostenskaja, 2003, Polich ir Kok, 1995).

Paprastai P300 vidutinis latentinis periodas sveikųjų populiacijoje sudaro apie 312 - 352 ms, tačiau senstant jis keičiasi.

Yra stipri teigiama koreliacija tarp žmogaus amžiaus ir P300 smailės latencijos, taip pat neigiama koreliacija tarp amžiaus ir P300 piko amplitudės. Vidutinis P300 latencijos didėjimo senstant koeficientas ("senėjimo koeficientas") paprastai būna nuo 0,9 iki 1,8 ms per metus.

P300 latentinio periodo padidėjimas senstant siejamas su informacijos apdorojimo procesų sulėtėjimu, o amplitudės sumažėjimas - su neuronų resursų, dalyvaujančių nervinėje reakcijoje, sumažėjimu. Svarbu pažymėti, kad vaikų P300 latentinio periodo kitimas bręstant skiriasi nuo suaugusiųjų. Vaikų P300 piko latencija iki 16 - 17 m. mažėja, ir tik po to pradeda didėti (Korostenskaja et al., 2000). Atsižvelgiant į skirtingo amžiaus grupių P300 normos reikšmes, galima skirti natūralų, būdingą normaliai

senatvei, kognityviųjų funkcijų susilpnėjimą nuo pataloginių pakitimų. P300 tyrimas leidžia objektyviau įvertinti kognityviasias funkcijas.

Psichiatrinėje praktikoje labiausiai paplitę P300 tyrimai. P300 naudojamas įvairiems kognityviesiems sutrikimams sergant psichikos ligomis (įvairių rūšių demencijomis, Alzheimerio liga, šizofrenija, depresija ir kt.) nustatyti. Taip pat P300 tyrimas yra naudingas įvertinant, ar pacientui padeda vaistai, intensyvi detoksikacija ir elektros impulsų terapija

### **2.3. P300 potencialo pakitimai psichikos sutrikimų atveju.**

#### **2.3.1. P300 potencialo pakitimai esant šizofrenijos spektro sutrikimams.**

Šizofrenija yra lėtinis psichozinis sutrikimas, pasižymintis charakteringų požymių ir simptomų kompleksu. Specifinių laboratorinių tyrimų, leidžiančių diagnozuoti šizofreniją, nėra. Visi šio sutrikimo požymiai reiškiasi sergant ir kitais psichikos bei organiniais sutrikimais (Dembinskas, 2003). Vertinant iš neurobiologinio taško, šizofrenija yra žievės funkcijos sutrikimas, daugiau apimantis kaktines ir smilkinines sritis, kurio būtinas bruožas yra informacijos apdorojimo sutrikimas (Goldberg ir Gold, 2002). Šizofrenijos spektro sutrikimams būdingas ir būtinas trijų psichikos sferų sutrikimas:

- 1) mąstymo (pasireiškia keistomis mintimis, idėjomis, įsitikinimais bei interpretacijomis),
- 2) emocijų (reiškiasi jų nuskurdimo arba iškrypimo procesais, empatijos stoka),
- 3) valios (laipsniškas jos susilpnėjimas).

Be ligai būdingų klinikinių simptomų beveik visais atvejais pastebimi ir žymūs kognityviųjų funkcijų sutrikimai. Šiuo metu yra gan sunku pateikti paprastą kognityviųjų sutrikimų sąrašą sergant šizofrenija. Nepakankamas neuroninio ir neuropsichologinio šių sutrikimų pagrindo supratimas neleidžia nustatyti, ar kognityvieji sutrikimai yra atskiri simptomai, ar jie tik atspindi kokį nors gilesnį sutrikimą (Gopal ir Variend, 2005). Nors

kognityviųjų funkcijų pablogėjimas nėra formalus psichikos sutrikimų klinikinių simptomų sąvado – DSM (angl., *Diagnostical Statistical Manual*) – skalės simptomas, jis visgi laikomas kertiniu šizofrenijos bruožu. Vis gausėja tyrimų, parodančių, kad su šizofrenija susiję kognityvieji sutrikimai ne tik kad nėra tiesiog psichozių ar jų gydymo pasekmė, bet patys yra vieni iš pagrindinių ligos požymių, kurie dažniausiai būna pastebimi ligai dar nė neprasidėjus (Gopal ir Variend, 2005, Kremen ir kt., 2000, Mohamed ir kt., 1999, O'Carroll, 2000).

Išskiriamos trys pagrindinės kognityviųjų sutrikimų grupės: atmintis, dėmesys, vykdomosios funkcijos. Atmintį sąlyginai galima skirstyti į trumpalaikę ir ilgalaikę bei žodinę ir erdvinę. Atminties pablogėjimai nepriklauso nuo ligos stadijos - sutrikimų skirtumų atskirais ligos tarpsniais nustatyti nepavyko (Gopal ir Variend, 2005). Žodinės atminties sutrikimai daugelyje tyrimų pateikiami kaip esminis šizofrenijos komponentas (O'Carroll, 2000). Dėmesio sutrikimai susiję su sulėtėjusiu kognityviojo apdorojimo greičiu (Gopal ir Variend, 2005). Tai, kad šizofrenija sergantys žmonės turi sunkumų sprendžiant problemas bei planuojant, yra plačiai žinoma. Tokio tipo kognityvieji sutrikimai vadinami vykdomosiomis funkcijomis, kurios apima: sekos nustatymą, organizavimą ir lankstumą. Atminties, dėmesio ir vykdomųjų funkcijų sutrikimai sąveikauja tarpusavyje ir sudaro platų įvairių kognityviųjų sutrikimų spektrą. Yra manoma, jog šie kognityvieji sutrikimai yra glaudžiai susiję su kaktinės žievės disfunkcija (Mohamed ir kt., 1999; O'Carroll, 2000).

Kognityvieji sutrikimai svarbūs pacientui orientuojantis visuomenėje. Sumažėjęs dėmesingumas trukdo pacientui sekti pokalbį, laikytis vaistų instrukcijų, užbaigti terapijos kursą bei išsilaikyti darbe. Prasta atmintis taip pat turi daugybę pasekmių: pakenktas socialinis funkcionavimas, sunkumai darbe ir suprastėjusi gyvenimo kokybė. Be to, šizofrenija sergantys pacientai turi daug sunkumų vykdant užduotis, reikalaujančias vykdančiųjų funkcijų – jiems sunku nuo vieno taisyklių rinkinio pereiti prie kito, taigi, jie labai sunkiai adaptuojasi prie pokyčių (Keefe et al, 2005; O'Carroll, 2000).

Šizofrenijos pasireiškimui labai svarbūs yra neurotransmiteriai, ypač būdingas dopaminerginės sistemos hiperaktyvumas. Manoma, kad dopaminerginės sistemos aktyvumas skirtingose smegenų srityse yra nevienodas. Keliama hipotezė, kad žievės hipodopaminerginė būklė lemia neigiamus šizofrenijos simptomus, o požievinė hiperdopaminerginė būklė sąlygoja pozityvius simptomus. Yra žinoma, kad šizofrenijos atveju pakinta serotonino sistemos veikla: sumažėja 5-HT<sub>2A</sub> tipo receptorių kiekis ir padidėja 5-HT<sub>1A</sub> kiekis. Taip pat yra nustatyta, kad, sergant šizofrenija, sumažėja glutamato kiekis ir padidėja jo receptorių skaičius. Be to, aptiktas GABAerginės sistemos sumažintas aktyvumas, kuris gali sukelti dopaminerginių neuronų padidintą aktyvumą. Tačiau šiuo metu nėra surastas nė vienas šizofrenijai specifiškas neurocheminis pakitimas (Gelder, 2009, Harrison, 1999).

Prie šizofrenijos spektro sutrikimų, kuriems esant buvo tirti SISP pokyčiai, priskiriamas ir šizoafektinis sutrikimas. Šizoafektiniu sutrikimu yra laikomas toks sutrikimas, kai reiškiasi šizofrenijos ir nuotaikos (afektinių) sutrikimų požymiai. Šizoafektinio sutrikimo simptomatika gali apimti daugelį šizofrenijos, depresijos ar manijos simptomų. Nuotaikos sutrikimų simptomai gali pasireikšti nuolatos arba priepuoliais, psichoziniai simptomai gali atitikti nuotaiką arba ne. Klinikinėje praktikoje šizoafektinis sutrikimas dažnai diagnozuojamas tuomet, kai gydytojas abejoja dėl šizofrenijos arba afektinio sutrikimo. Manoma, kad šio sutrikimo dažnis populiacijoje yra 0,6-0,8 proc. Jis vienodai paplitęs tarp vyrų ir moterų (Dembinskas, 2003, Kay, 2006).

Sergant šizofrenija yra nustatomi P300 amplitudės sumažėjimas ir latencijos pailgėjimas (Ford ir kt., 1994, Jeon ir Polich, 2003). Kai kurie autoriai siūlo amplitudės sumažėjimą vertinti kaip šizofrenijos specifinį žymeklį (Blackwood ir kt., 1987, Gallinat ir kt., 2001, Sangal ir Sangal, 1996, Turetsky ir kt., 1998). Manoma, kad toks P300 amplitudės pakitimas rodo įvairių informacinių procesų, vykstančių smegenyse, sutrikimą (Aikawa ir kt., 1995, Coburn ir kt., 1998, Frodl ir kt., 2002, Higashima ir kt., 2003). P300 amplitudės sumažėjimas, priešingai negu sergant depresija, šizofrenijos atveju

po gydymo neatsistato (Mathalon ir kt., 2000).

Svarbu įvertinti ir P300 komplekso smailę N2, kuri apibūdina naujo dirgiklio atpažinimą, o vėlesnė banga P300 – reikšmingo dirgiklio atskyrimą ir darbinės atminties atnaujinimą. Manoma, jog N2 pakitimai atitinkamai įtakoja ir P300 pokyčius (Mori ir kt., 2007).

Yra įrodyta, kad visi minėti pokyčiai sergant šizofrenija yra labiau išreikšti kairėje smilkininėje dalyje (Faux ir kt., 1993, McCarley ir kt., 1997, McCarley ir kt., 1993, Morstyn ir kt., 1983, Salisbury ir kt., 1998), tuo tarpu depresinio susirgimo metu pokyčiai yra žymesni dešiniojo pusrutulio priekinėje dalyje (Frodl ir kt., 1998, Jeon ir Polich, 2003, Salisbury ir kt., 1999). Reiktų paminėti ir tai, jog P300 potencialo pakitimai šizofrenijos spektro sutrikimų atveju geriau išryškėja pateikus garsinį dirgiklį, nei regimajį (Polich ir Kok, 1995).

Šizoafektinio sutrikimo atveju kai kurie autoriai nurodo geresnes neurokognityviasias funkcijas, lyginant su šizofrenijos pacientais (Gruber ir kt., 2006, Heinrichs ir kt., 2008). Tačiau P300 potencialų tyrimų, atliktų išimtinai šizoafektinį sutrikimą turintiems pacientams, praktiškai nėra, išskyrus porą tyrimų (Korostenskaja ir kt., 2009, Mathalon ir kt., 2010).

### **2.3.2. Klausos sukulto P300 potencialo pakitimai kitų psichikos sutrikimų atveju.**

Anksčiau buvo teigiama, kad depresija sergančių žmonių P300 parametrai nesiskiria nuo kontrolės grupės atitinkamų parametru. Tačiau naujausių tyrimų duomenimis, depresija sergantys pacientai turi mažesnę P300 amplitudę ir/arba ilgesnę latenciją. Yra manoma, kad aptikti skirtumai priklauso nuo depresinio susirgimo tipo (Bruder ir kt., 1998).

Dažniausiai yra nustatoma, kad depresija sergančių žmonių P300 latencija yra pailgėjusi, bet šio pokyčio ryšys su kuriuo nors depresijos susirgimo tipu nėra nustatytas. Tačiau yra parodyta, kad P300 amplitudės sumažėjimas kairėje smilkininėje srityje koreliuoja su psichozės simptomų buvimu, o P300 amplitudės sumažėjimas dešinėje smilkininėje srityje – su

afektiniais simptomais (Salisbury, 1999).

Taip pat yra nustatyti N100, P200 ir N200 latencijų pailgėjimas, tačiau minėtų komponentų amplitudžių pakitimų nėra aptikta (Karaaslan ir kt., 2003, Kaustio ir kt., 2002, Vandoolaeghe ir kt., 1998).

Rasta P300 bangos parametru pakitimų esant priklausomybei nuo alkoholio – dažniausiai nustatomas amplitudės sumažėjimas (Pfefferbaum ir kt., 1989).

Buvo atliekami tyrimai ir įvairios kilmės demencijų atveju. SĪSP parametrai skyrėsi požievinės ir žievinės kilmės demencijų atvejais (Goodin ir Aminoff, 1986, Rosenberg ir kt., 1985). Taip pat pranešta apie galimybę remiantis P300 potencialo tyrimais atskirti pacientus su ankstyvąja Alzheimerio ligos forma ir sveikus žmones (Holt ir kt., 1995, Polich, 1990). Tačiau tikslių bioelektrinių demencijos žymeklių surasti dar nepavyko (Duncan, 2009).

SĪSP pokyčių tyrimai kitų psichikos sutrikimų atveju (organiniai trauminiai galvos smegenų pažeidimai, aktyvumo ir dėmesio sutrikimas, autizmas) yra pavieniai, o duomenys gana priešaringi (Itagaki ir kt., 2011).

#### **2.4. Atipinių antipsichotikų įtaka kognityviosioms šizofrenijos spektro sutrikimų turinčių pacientų funkcijoms ir P300 potencialui.**

**Antipsichotiniai vaistai.** Antipsichotiniai vaistai (APV) slopina psichomotorinį sujaudinimą ir mažina arba pašalina psichozinius simptomus. Visiems APV būdinga savybė – blokuoti dopamino receptorius. APV gydomas aktyvumas didžia dalimi ir priklauso nuo to, kiek stipriai jie blokuoja centrinius dopamino receptorius. Be to, jie blokuoja ir kitus receptorius (noradrenalino, acetilcholino, serotonino, histamino ir kt.). Nuo to, kuriose smegenų dalyse ir kokius receptorius blokuoja APV, priklauso jų šalutinis poveikis (ekstrapiramidiniai pašaliniai reiškiniai ir kt.).

**Tipiniai ir atipiniai antipsichotikai.** Tipinių antipsichotikų pagrindinis veikimo mechanizmas, nulemiantis jų antipsichozinį poveikį, yra dopamino 2 receptorių (D<sub>2</sub>) blokada. Suprantama, kad tipiniai antipsichotikai

veikia ir kitus receptoriu, dėl to ir pasireiškia jų šalutinis poveikis, tačiau poveikis D<sub>2</sub> receptoriams yra svarbus šių vaistų veikimo mechanizmui. Šie vaistai paveikia pozityvius psichozės simptomus (haliucinacijas, kliesdus ir kt.). Kadangi tipiniai APV blokuoja ir kitus D<sub>2</sub> receptorių, atsiranda šalutinių poveikių, tokių kaip ekstrapiramidiniai simptomai ir kt. (Gelder, 2009, Keefe ir kt., 2004, Molina ir kt., 2008).

Tyrimais nustatyta, kad tipiniai antipsichotikai neturi didesnės įtakos P300 potencialo amplitudei ir latencijai šizofrenijos atveju (Ford ir kt., 1994, Umbricht ir kt., 1998).

Atipinių antipsichotikų poveikis serotonino receptoriams yra labai svarbus. Ypatinę svarbą turi serotonino 2A (5-HT<sub>2a</sub>) receptoriai. Atipinių antipsichotikų blokuojantis poveikis 5-HT<sub>2a</sub> receptoriams teigiamai terapiškai veikia psichozės išreikštumą, mažina pozityvius ir negatyvius šizofrenijos simptomus. Be to, dauguma atipinių antipsichotikų turi blokuojantį poveikį α<sub>2</sub> adrenoreceptoriams. Atipiniai antipsichotikai nėra homogeniška vaistų grupė, tačiau jų indikacijos yra panašios. Atipiniai antipsichotikai yra daugiausiai skirti šizofrenijos simptomams gydyti, tačiau pastaraisiais metais jų taikymas psichikos sutrikimams gydyti plečiasi. Jie vartojami gydyti bipoliniam sutrikimui, psichozinei depresijai, psichozei ir sujaudinimui sergant demencija (Kay, 2006).

Skiriami tokie atipiškumo kriterijai:

1) vaisto antipsichozinis poveikis didžiajai daliai pacientų tokiomis dozėmis, kurios nesukelia žymesnių ūmių ekstrapiramidinių šalutinių efektų - tai pagrindinis kriterijus;

2) nesukelia hiperprolaktemijos;

3) geresnis poveikis negatyviems simptomams;

4) ilgai skiriant nesukelia tardyvinės diskinezijos ir distonijos.

Plačiausiai taikomi atipiniai antipsichotikai yra klozapinas, risperidonas, olanzapinas, kvetiapienas (Gelder, 2009). Yra pranešama apie atipinių APV teigiamą įtaką pacientų kognityviosioms funkcijoms (Meltzer ir McGurk, 1999, Purdon, 1999).



Šioje apžvalgoje apsiribosime dviejų darbe tirtų APV – risperidono ir kvetiapino - trumpu aprašymu ir jų poveikio kognityviosioms funkcijoms apibūdinimu.

**Risperidono poveikis kognityviosioms funkcijoms ir P300 potencialui.** Risperidonas yra selektyviai veikiantis monoaminerginės sistemos antagonistas. Jis labiausiai blokuoja serotonininius 5 – HT<sub>2</sub> ir dopamininius D<sub>2</sub> receptorius. Taip pat risperidonas veikia alfa –1 adrenoreceptorius ir mažiau histamininius H<sub>1</sub> bei alfa – 2 adrenoreceptorius. Cholinerginių receptorių šis vaistas neblokuoja. Nors risperidonas stipriai blokuoja D<sub>2</sub> receptorius (dėl to susilpnėja šizofrenijos simptomai), tačiau motoriką jis slopina mažiau ir rečiau sukelia katalepsiją nei įprasti neuroleptikai. Dėl tolygaus serotonininių ir dopamininių receptorių blokavimo galvos smegenyse nepageidaujamas vaisto poveikis ekstrapiramidinei sistemai mažesnis, todėl jį galima vartoti ilgiau (pvz., gydant šizofreniją) (Kay, 2006).

Yra tirtas risperidono poveikis ne tik pagrindiniams šizofrenijos simptomams, bet ir kognityviosioms pacientų funkcijoms, kurios buvo vertintos neuropsichologiniais testais, taikomais JAV Nacionalinio psichikos sveikatos instituto (angl. *National Institute of Mental Health* - NIMH) programoje MATRICS (angl. *Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*). Atlikus 12 tyrimų apžvalgą (Houthoofd ir kt., 2008) nustatyta, kas risperidonas pagerino kai kurias kognityviasias funkcijas, tokias kaip informacijos apdorojimo greitis, problemų sprendimas, dėmesys, verbalinis mokymasis ir atmintis. Pastebima, kad teigiamas poveikis buvo ryškesnis taikant ilgo veikimo risperidono formas.

Risperidono poveikis SĮSP yra ištirtas mažai. Jo įtaka P300 parametrą apžvelgta vos keliuose straipsniuose (Iwanami ir kt., 2002, Nieman ir kt., 2002, Umbricht ir kt., 1999). Minėtuose straipsniuose gautas teigiamas risperidono efektas – P300 latencija sumažėjo. Korostenskaja su bendraautoriais (Korostenskaja ir kt., 2006) po 4 savaičių gydymo risperidonu žymesnių P300 parametrų pokyčių negavo. Dar keletas tyrimų pažymi

teigiamą risperidono poveikį P50 potencialui (Devrim-Ucok ir kt., 2008, Yee ir kt., 1998).

**Kvetiapino poveikis kognityviosioms funkcijoms ir P300 potencialui.** Kvetiapinas yra atipinis antipsichozinis preparatas, kuris pasižymi didesniu giminingumu 5-HT<sub>2A</sub> serotonino nei dopamino D<sub>2</sub> receptoriams. Šio vaisto molekulės labai greitai disocijuoja nuo D<sub>2</sub> receptorių, priešingai nei tipinių antipsichotikų. Labai retai sukelia ekstrapiramidinius pašalinius simptomus. Neturi ryškaus anticholinerginio poveikio, tačiau yra alfaadrenerginis antagonistas (Kay, 2006). Kaip ir kiti atipiniai antipsichotikai, jis efektyvesnis gydant neigiamus simptomus (Riedel ir kt., 2007a, Riedel ir kt., 2007b).

Yra duomenų, kad kvetiapis gerina kognityviasias pacientų, turinčių šizofrenijos spektro sutrikimų, funkcijas. Taip, nustatyta, kad kvetiapis buvo pranašesnis gerinat šias funkcijas, negu olanzapinas (Riedel, 2007). Yra pranešimų, kad kvetiapis labiausiai pagerina šias kognityviasias funkcijas: darbinę atmintį, regimąją atmintį ir vykdomąsias funkcijas (Kivircik Akdede ir kt., 2005, Riedel ir kt., 2010). Tiesa, tyrimas, kuriame buvo taikomas fMRT metodas, parodė, kad kvetiapino poveikyje pagerėja atskirų smegenų žievės sričių kraujotaka atliekant darbinės atminties užduotis, nors pačių kognityviųjų testų rezultatai reikšmingai nepasikeitė (Meisenzahl ir kt., 2006).

Kvetiapino poveikis P300 potencialui yra ištirtas labai silpnai. Yra tik trys straipsniai skirti tokiems tyrimams. Buvo atlikti tik pirminiai tyrimai. 13 šizofrenija sergančių pacientų buvo gydyti kvetiapinu 16 savaičių (Zhang ir kt., 2009) – nustatytas klinikinių simptomų pagerėjimas, o taip pat statistškai patikimas P300 amplitudės padidėjimas. 7 šizoafektinį sutrikimą turintys pacientai buvo gydomi kvetiapinu 4 savaites ir nustatytas P300 bangos latencijos sutrumpėjimas (Korostenskaja, 2009). Panašūs rezultatai gauti 20 šizofrenijos pacientų gydant 3 mėnesius (Park ir kt., 2010) – sutrumpėjo P300 bangos amplitudė.

Apibendrinant atipinių antipsichotikų įtakos kognityviosioms šizofrenijos spektro sutrikimų turinčių pacientų funkcijoms problemą, reikia pažymėti, kad kai kurie autoriai daro išvadą, jog, nežiūrint pranešimų apie teigiamą jų įtaką, bendras efektas yra nepakankamas, pakitimai kognityviojoje sferoje išlieka (Gopal ir Variend, 2005, O'Carroll, 2000, Wexler, 2007), todėl reiktų ieškoti naujų metodų, kurie būtų nukreipti tiesiogiai kognityviųjų funkcijų gerinimui (Keefe ir kt., 2004, Woodward ir kt., 2005). Be to yra tyrimų, kurių rezultatai rodo ryšį tarp kognityviųjų funkcijų pablogėjimo ir antipsichotikų, kurie veikia D<sub>2</sub> receptorių, vartojimo (Hori ir kt., 2006, Uchida ir kt., 2009). Toks efektas gali atsirasti ir dėl papildomo anticholinerginių vaistų skyrimo (Meltzer ir Sumiyoshi, 2008, Vinogradov ir kt., 2009).

## **2.5. Elektros impulsų terapija ir jos įtaka kognityviosioms pacientų funkcijoms.**

Elektros impulsų terapija (EIT) yra psichikos ligonių gydymo metodas, paremtas traukulių priepuolio iššaukimu taikant galvos smegenų elektrostimuliaciją. EIT dozės vienetu laikomas traukulinio slenksčio dydis. Tai minimalios elektros srovės įtampos ir trukmės reikšmės (išreiškiamos elektrinio krūvio dydžiu ir matuojamos milikulonais - mC), kurioms esant sukliamas priepuolis (Abrams, 1994). EIT dozė parenkama individualiai. Nepakankama EIT dozė turi mažą terapinį poveikį, labai didelė - sukelia pašalinius reiškinius, ypač kognityviųjų funkcijų srityje.

Manoma, kad, norint gauti klinikinį poveikį, traukuliai turėtų trukti ne mažiau kaip 20 - 25 sek. Gydymo kursas susideda iš 8-12 procedūrų ir trunka apie mėnesį (atliekant procedūras kas antrą dieną). Po EIT skiriamas palaikomasis gydymas medikamentais (Payne ir Prudic, 2009, Tang ir Ungvari, 2003).

**EIT veikimo mechanizmai.** Tikslūs EIT veikimo mechanizmai nėra gerai žinomi. Remiantis turimais duomenimis, galima būtų išskirti dvi fazes, kurių metu pasireiškia EIT terapinis poveikis. Pirmai fazei priskiriami

procesai, vykstantys elektros srovės iššaukto priepuolio metu. Antrai fazei priskiriami priepuolio sukelti pokyčiai (Mann, 1998).

EIT sukelia traukulių priepuolį kai per galvą leidžiama elektros srovė pateikia smegenims pakankamą elektronų skaičių su reikiamu energijos kiekiu, kad vyktų sinchroniška optimalaus neuronų skaičiaus depolarizacija (Abrams, 1994).

EIT sukkelto priepuolio metu įvyksta daugybė pokyčių. Aktyvaus slopinimo procesų tyrimai parodė, kad jie yra atsakingi už prieštraukulines EIT savybes. Viena tokių savybių yra priepuolio išreikštumas (angl. *seizure expression*). Tai yra slopinimo procesai stebimi elektroencefalogramos (EEG) pagalba tarpriepuolinių ir priepuolinių fazių metu.

Terapinis EIT efektyvumas yra siejamas su (Krystal ir Weiner, 1999):

- 1) didesne EEG amplitude priepuolio metu,
- 2) didesniu EEG suderinamumu abėjuose pusrutuliuose po elektros srovės pateikimo,
- 3) greitesniu lėtų bangų atsiradimu,
- 4) didesne EEG amplitude iškart po priepuolio,
- 5) mažesniu popriepuolinio EEG suderinamumu tarp pusrutulių.

Kita prieštraukulinė EIT savybė yra traukulinio slenksčio (angl. *seizure threshold*) padidėjimas EIT kurso metu. Traukulinis slenkstis yra apibūdinamas kaip minimalus elektrinis intensyvumas, sukeliantis pakankamos trukmės generalizuotą priepuolį. Traukulinis slenkstis yra individualus dydis. Jam nustatyti yra taikoma titravimo procedūra. Parodyta, kad kuo žymesnis yra traukulinio slenksčio padidėjimas, tuo geresnio terapinio atsako galima tikėtis. Bet kuo pradinis traukulinis slenkstis yra didesnis, tuo sunkiau gali būti pasiektas terapinis poveikis (Coffey ir kt., 1995; 1995, Sackeim, 1999).

Nustatyta, kad pacientams, kurių traukulinio slenksčio padidėjimas didžiausias, priepuolio išreikštumas sumažėja, kas lemia klinikinio atsako susilpnėjimą. Tokiais atvejais siūloma didinti elektros krūvį. Tai pagerina

atsaką, bet kartu didėja paciento kognityviųjų funkcijų pažeidimo rizika (Sackeim, 1999).

Kitas EIT prieštraukulinių savybių rodiklis yra priepuolio trukmės (angl. *seizure duration*) sumažėjimas. Didesnis pradinis traukulinis slenkstis yra siejamas su mažesne priepuolio trukme. Tačiau tokių pokyčių koreliacija su priepuolio terapiniu poveikiu nėra nustatyta (Flint ir Gagnon, 2002, Sackeim, 1999).

Manoma, kad bilateraliai trumpų impulsų srovės (angl. *brief-pulse wave*) sukelti priepuoliai, lyginant su vienpoliniu metodu bei stimuliuavimu sinusine banga (angl. *sine wave*), turi geresnį terapinį poveikį. Tačiau bipolinis metodas (Pav. 2.3) sukelia sunkesnius ir ilgiau trunkančius pašalinius poveikius kognityviosioms funkcijoms, bet dėl geresnių priepuolio charakteristikų jis yra plačiau taikomas (Abrams, 1997, Flint ir Gagnon, 2002, Shapira ir kt., 2000).



Pav. 2.3. Elektrodo išdėstymo schema bipoliniam EIT metodui.

Prieštraukulinė EIT veikimo mechanizmo hipotezė yra glaudžiai susijusi su poveikio neurotransmiterių sistemos teorija. Yra žinomi serotonino, noradrenalino, dopamino, acetilcholino, GABA, adozino, vazopresino, oksitocino, kortizolio, somatostatino, prolaktino,  $\beta$ -endorfino, kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus metabolizmo pokyčiai EIT metu ir po jos. Be to, po EIT yra stebimas neuropeptidų (medžiagos P, neuropeptido Y, neuropeptido FF, cholecistokinino) išskyrimas į cerebrospinalinį skystį. Tačiau šių pokyčių

įtaka terapiniam atsakui nėra nustatyta (Mann, 1998, Nemeroff ir kt., 1991, Shapira ir kt., 1992).

**Elektros impulsų terapijos taikymo sritis.** Šiuo metu EIT yra taikoma kaip psichinių sutrikimų (tokių kaip depresija, manija, šizofrenija, obsesinis – kompulsinis sutrikimas, nerimo sutrikimai), taip ir neurologinių ligų (epilepsijos, Parkinsono ligos) gydymui.

Pirminė indikacija elektros impulsų terapijai yra visų rūšių afektiniai sutrikimai. Dabartinėje klinikinėje praktikoje EIT dažniausiai taikoma sunkioms ir medikamentų terapijai atsparioms depresijoms gydyti. Tai efektyvus gydymo būdas, ypač plačiai taikomas, kai medicininės ir psichiatrinės aplinkybės reikalauja greito užtikrinto klinikinio atsako (pvz. kai yra didelė savižudybės rizika), taip pat kai dėl sveikatos būklės yra pavojingas farmakologinių preparatų naudojimas. Naudojant EIT, remisija pasiekama 40-80 proc. atvejų. Naujausių tyrimų duomenimis EIT yra efektyvesnis depresijos gydymo būdas, negu vaistų terapija, net tuo atveju, kai remisija gali būti pasiekta naudojant antidepresantus (Weiner, 2000).

EIT yra laikoma efektyvia gydant manijas su psichozės simptomais ir be jų, bei mišrius epizodus. Terapijos taikymo aplinkybės yra tokios pat kaip ir depresijos atveju. Teigiama, kad 80 proc. atvejų pasiekama remisija ar pagerėjimas, net jeigu ankstesnė terapija ličiu ar neuroleptikais buvo neefektyvi. Yra duomenų, kad pagerėjimas yra pasiekiamas greičiau negu gydant depresiją, tačiau praktikoje manijai gydyti EIT vartojama rečiau, nes sunku gauti paciento sutikimą (Sackeim, 1994, Šiurkutė, 2002, Weiner, 2000).

Gana prieštaringas yra EIT taikymas šizofrenijos gydymui. EIT taikymo aplinkybės įvairiose šalyse yra skirtingos ir iki šiol nėra vieningos nuomonės dėl terapijos efektyvumo. Dažniausiai EIT skiriama, kai nustatomas paciento atsparumas vaistų terapijai. Literatūroje tokiais atvejais nurodomas tikslingas EIT taikymas gydant pacientus su paūmėjusia šizofrenija, katatonine forma, afektiniais sutrikimais ir febriline šizofrenija (Baeza ir kt., 2009, Chanpattana ir kt., 2000, Fear, 2005, Tharyan ir Adams, 2005). Šiais atvejais

EIT yra laikoma efektyviu gydymo būdu, tačiau EIT vertė yra abejotina taikant ją lėtinių, ilgai trunkančių šizofrenijos formų gydymui. Šiuo metu vyrauja nuomonė, kad EIT yra paskutinė vaistų terapijai atsparių pacientų viltis. Yra pateikiami duomenys apie didesnę EIT efektyvumą naudojant ją kompleksiskai su antipsichoziniais medikamentais. Nėra nustatytas optimalus EIT procedūrų skaičius gydant atsparius pacientus, tačiau yra manoma, kad, norint pasiekti ženklų pagerėjimą, jų turėtų būti 12-20 (Fink, 2001, Sackeim, 1994, Tang ir Ungvari, 2003).

**EIT pašalinis poveikis kognityviosioms funkcijoms.** Pagrindinis apribojimas EIT taikymui yra jos poveikis kognityviosioms funkcijoms. Labiausiai nukenčia mokymasis ir atmintis. Po EIT kurso stebima anterogradinė (sunkumai įsisavinant naują informaciją) ir retrogradinė (sunkumai atgaminant jau įsisavintą informaciją) amnezija (Abrams, 1997, Coleman ir kt., 1996, Sackeim, 1994).

Manoma, kad retrogradinė amnezija po EIT kurso sukelia daugiau problemų. Parodyta, kad informacija apie bendruomeninius įvykius užmirštama dažniau, kaip ir informacija apie mažiau reikšmingus asmeninius išgyvenimus. Yra duomenų, kad labiausiai sutrinka procesai, susieti su artimais EIT kursui įvykiais, ypač atitinkančiais terapijos pradžią. Informacija apie labiau nutolusius įvykius dažniausiai nenukenčia, bet kai kurie pacientai gali patirti sunkumus, susijusius su informacijos apie paskutiniuosius gyvenimo metus atgaminimu. Retrogradinės amnezijos pasireiškimas retai būna gilus. Dažniau pasireiškia taškinė forma, tai yra užmirštami tik pavieniai tarpusavyje nesusiję įvykiai. Kaip anterogradinės, taip ir retrogradinės amnezijos atveju labiausiai sutrinka deklaratyvioji atmintis. Tuo tarpu, procedūrinei atminčiai EIT neturi įtakos. Dažniausiai pasibaigus EIT kursui po kelių mėnesių minėtos problemos išnyksta, tačiau kai kuriems pacientams tai tampa ilgalaikė bėda (Donahue, 2000, Lisanby ir kt., 2000).

Šių sutrikimų sunkumo laipsnis ir trukmė priklauso nuo EIT atlikimo būdo (elektrodų išdėstymo, elektros srovės tipo, elektros stimulo

stiprumo, laiko tarpo tarp procedūrų). Taip pat įtakos turi pacientų amžius, psichinio susirgimo sunkumo laipsnis, kognityviųjų funkcijų būklė prieš terapiją (Benbow, 2005, Shapira ir kt., 1998).

Yra gerai žinoma, kad sinusinės bangos dirgiklių taikymas sukelia didesnę kognityviųjų funkcijų pažeidimą negu trumpų impulsų srovė. Todėl šiuolaikiniai EIT prietaisai naudoja trumpų impulsų dirgiklius (Pagnin ir kt., 2004).

Nors neigiama EIT įtaka kai kurioms kognityviosioms pacientų funkcijoms yra žinoma, jos poveikis SISP parametrui yra iširtas silpnai. Yra tik keletas straipsnių, skirtų šiai problemai nagrinėti (Ancy ir kt., 1996, Griskova ir kt., 2005, Nurminen ir kt., 2005). Tyrimų metu nustatyta, kad normali P300 banga gali būti gero EIT efekto rodiklis (Ancy ir kt., 1996). Taip pat EIT gali padidinti N2 bangos amplitudę, bet nežymiai pailginti P300 latenciją (Griskova ir kt., 2005).

## **2.6. Nefarmakologiniai kognityviųjų funkcijų sutrikimų gydymo būdai.**

Šizofrenijos kertiniu bruožu laikomi kognityvieji sutrikimai nors ir nėra gerai suprasti, tačiau nėra nepaveikiami. Tam skirtų gydymo metodų visuma bendrai vadinama kognityviojo gydymo terapija. Pats šios terapijos veikimo būdas nėra iki galo suprstas, bet gali būti susijęs su specifiniais smegenų funkcijų pokyčiais arba su pokyčiais elgsenos lygmenyje, atsiradusiais dėl nespecifinių neuronų sužadinamumo pakitimų. Taip pat, gali būti pasirinktos naujos strategijos, gerinančios bendrą informacijos apdorojimą, pavyzdžiui, mokymas žaisti šachmatais (Kurtz ir kt., 2007, Wykes ir kt., 2007).

Įvairias kognityviają veiklą gerinančias terapijas galima suskirstyti i dvi pagrindines grupes: kompensuojamieji metodai ir kognityviojo gydymo (angl. *cognitive remediation*) metodai, sustiprinantys ar atstatantys pažeistą funkciją (Hogarty ir kt., 2004, Medalia ir kt., 2001, Wexler, 2007). Galimybė kognityviųjų pratimų pagalba atkurti smegenų funkcijas remiasi smegenų plastiškumo primatuose tyrimais, kuriais parodyta, jog daugkartinis tos pačios



veiklos kartojimas padidina aktyvių neuronų skaičių, dalyvaujančių toje veikloje. Taigi, terapiniai pratimai, įtraukiantys nepakankamai išnaudojamas funkcijas, gali aktyvuoti besijungiančias neuronines grandines ir taip panaikinti šią neuroninę disfunkciją (Genevsky ir kt., 2010, Wexler ir Bell, 2005). Kompensuojamųjų metodų atveju sutrikusią funkciją atstoja kitas žmogus arba instrukcijų rinkinys: kognityviųjų testų atlikimas ženkliai pagerėja, kuomet pacientams suteikiama instruktoriaus pagalba ir detalios rašytinės instrukcijos.

Dalis tyrimų parodė kognityviojo gydymo metodų, susijusių su dėmesio, atminties, kalbos ir problemų sprendimo treniravimu, veiksmingumą gerinant kognityviasias funkcijas (Hodge ir kt., 2010, Hogarty ir kt., 2004, Wexler ir Bell, 2005). Pastaruoju metu siūlomi ir kiti kognityviosios terapijos metodai – klausos treniravimas, kuris, autorių nuomone, pagerina verbalinę atmintį (Adcock ir kt., 2009, Fisher ir kt., 2009) bei metakognityvusis mokymas (angl. *metacognitive training*) skirtas kludiesių, kurių pagrindas yra kognityviosios klaidos (angl. *cognitive bias*), šalinimui (Aghotor ir kt., 2010, Moritz ir kt., 2011, Moritz ir kt., 2010).

Yra nustatyta, kad teigiami efektai išlieka net praėjus metams nuo terapijos pabaigos (Hogarty ir kt., 2006). Nepaisant akivaizdžių privalumų, šių terapijų veikimo mechanizmas nėra aiškus. Tai verčia gilintis į esamus metodus bei ieškoti naujų veiksmingesnių metodų.

**Metaglosoterapija – nefarmakologinis šizofrenijos simptomų gydymo būdas.** XX amžiaus antroje pusėje, kuomet buvo kuriama metaglosoterapija, sparčiai plėtėsi medikamentų įvairovė. Buvo manoma, kad vaistais bus galima išgydyti daugumą psichikos sutrikimų, taip pat ir šizofreniją. Dėl šios priežasties, tik pradėta taikyti, metaglosoterapija buvo čia pat ir užmiršta. Šiais laikais, įsitikinus, kad yra daug simptomų, kurių vaistais išgydyti neįmanoma, vyrauja intensyvus domėjimasis įvairiais nefarmakologiniais gydymo metodais. Vienas tokių – metaglosoterapija, kuris dėl minėtų aplinkybių, dar labai nedaug tyrinėtas, šia tema tėra keletas literatūros šaltinių, todėl šiame darbe buvo remtasi kertiniu metaglosoterapijos kūrėjo Dr. Anatole

C. Matulio straipsniu „Nauja užsienio kalba gydant šizofreniją: metagloso terapijos taikymas“ (Matulis, 1984).

Metagloso terapijos atsiradimas siekia 1975-1976 metus, kuomet amerikiečių psichiatras Dr. Anatole C. Matulis pradėjo analizuoti kalbą, kaip priemonę šizofrenijos gydymui. Metaglosoterapijos šaknys glūdi psichoanalitinėje teorijoje. Į šizofreniją galima žiūrėti kaip į tam tikrą regresijos iki ankstyvųjų vystymosi stadijų formą, nepriklausančią nuo psichogeninių ar somatogeninių priežasčių. Taigi, šizofrenija yra grįžimas į vaikystės stadiją, kuomet ego dar nėra visiškai nusistovėjęs arba dar tik pradeda formuotis. To pasekmėje, šizofrenija sergantis pacientas netenka savo ryšių su aplinka ir praranda saitus su realybe. Čia turima omeny, kad tiek realybės pojūtis, tiek ego, yra tos pačios vystimosi stadijos požymiai, kurie yra neatsiejami vienas nuo kito, kadangi vienas kitą kuria.

Kaip bebūtų, ryšių su aplinka praradimas paprastai nebūna visiškas, todėl gydytojai dažnai stebi pastangas atgauti sąsają su realybe. Smarkios perkėlimo (angl. *transference*) reakcijos, tiek teigiamos, tiek neigiamos, keistas elgesys, kuris tėra alegorinis siekis bendrauti, haliucinacijos ir kludiesiai, reiškiantys bandymus atkurti prarastą realybę ar jos dalis – visa tai yra pastangų atgauti ryšį su aplinka atspindys. Metaglosoterapijos hipotezė remiasi artimo ryšio tarp tokios ego regresijos ir kalbos išmokymo atsiradimo galimybe. Yra žinoma, kad tiek ego, tiek kalba, kaip bendravimo priemonė, atsiranda maždaug tuo pačiu metu, apie antrųjų gyvenimo metų pradžią, kuomet vaikas siekia suvokti save nebe tik kaip fizinę ar psichinę būtybę, bet ir kaip socialinį sutvėrimą. Be to, tokios ego funkcijos kaip kad tikrovės tyrimas ir priėmimas, atsirandančios taip pat šiuo metu, itin priklauso nuo kalbos gebėjimo. Naudojant kalbą įvardijamos vidinės būsenos ir taip padidinamas atotrūkis tarp žmogaus vidinio ir išorinio pasaulio, kalba įgalina atskirti realų pasaulį nuo išivaizduojamo, jį yra neatsiejamas ego įrankis. Ego vystymasis priklauso nuo kalbos funkcijos, tuo tarpu bet koks ego pažeidimas pasireiškia kalbos sutrikimuose.

Šizofrenijos gydymas mokant pacientą naujos kalbos remiasi pažeisto ego sustiprinimu. Mokydamasis naujos kalbos pacientas gali iš naujo tirti tikrovę ir priimti ją kaip naują, kuri iš tiesų bus ta pati sena, tik pavadinta kitais vardais. Naujoji tikrovė neturės pacientui nemalonių jausmų, kurie buvo persunkę jo senąją tikrovę: konfliktų, priešiško, baimių, sunkių emocinių išgyvenimų. Be to, šizofrenija sergantis pacientas naudoja kalbą ne tik kaip bendravimo priemonę, bet ir kaip gynybos mechanizmą. Kadangi naujai įgyta kalba pacientui turi neutralią reikšmę, o išorinis pasaulis įvardijamas mažiau bauginančiais, naujais lingvistiniais terminais, stipriai sumažėja poreikis iš viso naudoti gynybos mechanizmus.

Remiantis jau minėtu metaglosoterapijos kūrėjo A. Matulio straipsniu, siekiant efektyvaus užsienio kalbos mokymo, kaip galimybės sugrąžinti pacientą į realybę, reiktų atsižvelgti į šiuos aspektus:

1. Turi būti stengiamasi naujos užsienio kalbos pamokas pateikti kuo įdomiau, kad paciento dėmesys kuo labiau būtų sutelktas į naujai skambančius žodžius, pacientas būtų kuo labiau į šią veiklą įsitraukęs bei atitoltų nuo savo haliucinacijų ir kliesių pasaulio.
2. Turi būti stengiamasi išlaikyti teigiamą perkėlimą. Terapeutas turėtų būti tinkamas tikrovės atspindys: turėtų aiškiai žinoti kas jis yra, kelti pacientams pasitikėjimo ir saugumo jausmus. Būtų pravartu terapeutui turėti atitinkamas užsienio kalbos žinias, kalbų mokymo ir psichologinio darbo patirties.
3. Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas padedant pacientams naujai įvardinti aplinką: turėtų būti naudojami laiką, vietą ir žmogų žymintys užsienio kalbos epitetai.
4. Turėtų būti skatinamas domėjimasis pačiu savimi įvardinant drabužius, kūno dalis. Žmogaus kūnas yra ypatingai svarbus atkuriant tikrovės sąvoką.
5. Siekiant naujos tikrovės tikslumo, mokymas turėtų vykti daugiausiai glaustų klausimų-atsakymų forma. Paciento skatinimas bendrauti panaikina jo nebylumą ir socialinę atskirtį. Taip pat tai

skatins paciento norą būti suprastu bei stebėjimą to, kas vyksta aplinkui.

6. Svarbu yra gebėti atitinkamai keisti vykstančios pamokos trukmę ar temą, jei pacientai neberodo jokio susidomėjimo. Viskas turi būti daroma įdomiai ir žaismingai.
7. Pasirinkta kalba turi būti neutrali pacientams, kelti jiems kuo mažiau jausmų. Kalba, primenanti nemalonus išgyvenimus, šiai terapijai netinka.
8. Turėtų būti saugomi kasdieniniai kiekvieno paciento ir visos grupės mokymo įrašai. Jei pacientai vartoja kokius nors psichotropinius medikamentus, personalas turėtų kartas nuo karto įsitikinti, kad nėra jokių neigiamų šalutinių poveikių.

Dėl jau aukščiau minėtų priežasčių, nėra žinoma daug metagloso terapijos panaudojimo atvejų. Teorijos autorius praktiškai ją pritaikė Lafayette psichiatrijos klinikoje Detroite 1975-1976 metais. 2006m. metagloso terapija buvo pirmą kartą taikyta Lietuvoje, Respublikinėje Vilniaus Psichiatrijos Ligoninėje.

Tiek kognityviosios terapijos, tiek metaglosoterapijos įtaka sukeltiesiems potencialams anksčiau tirta nebuvo.

### 3. METODIKA

#### 3.1. Vaistų terapijos įtakos klausos sukeltam P300 potencialui tyrimai.

Sutrikimus diagnozavo gydytojai psichiatrai remiantis TLK-10 (WHO, 1992). Pacientai su organine CNS patologija ar priklausomybės nuo alkoholio sutrikimu nebuvo įtraukiami į tyrimą. Kontrolinių grupių, kurios buvo sudarytos visų tirtų vaistų tyrimams, sveiki tiriamieji neturėjo žymesnių neurologinių ar psichikos sutrikimų.

##### 3.1.1. Tiriamieji.

*Antipsichotiko risperidono tyrimas.* Buvo sudarytos dvi grupės pacientų – šizofrenijos sutrikimo (visi sutrikimų, prasidedančių žymeniu F20 pagal TLK-10, atvejai) ir šizoafektinio, depresijos tipo sutrikimo (F25.1). Šizofrenijos grupėje buvo 15 asmenų – 3 moterys ir 12 vyrų. Amžiaus vidurkis –  $30,1 \pm 11,2$  metai (nuo 18 iki 50 metų). Šizoafektinio sutrikimo grupėje buvo 11 žmonių – 7 moterys, 4 vyrai. Amžiaus vidurkis  $24,8 \pm 10,5$  metai (nuo 18 iki 51 metų). Antipsichotiko risperidono individuali dozė visiems pacientams buvo 2-3 mg dienai ( $2,2 \pm 0,5$  mg). Abiejų grupių pacientams pirmoji P300 registracija buvo atlikta nevartojus jokių antipsichotinių medikamentų. Gauti duomenys buvo lyginami su dviejų kontrolinių sveikų žmonių grupių, sudarytų atsižvelgiant į pacientų grupių charakteristikas, P300 parametrais. Pacientų ir sveikų asmenų charakteristikos pateiktos Lentelėje 3.1.

Lentelė 3.1. Risperidono terapijos tyrimo pacientų ir sveikų žmonių grupių palyginimas.

	Šizofrenijos (F20) grupė	Kontrolinė grupė	Šizoafektinio sutrikimo (F25.1) grupė	Kontrolinė grupė
Dalyvių skaičius	15	15	11	11
Amžiaus vidurkis	$30,1 \pm 11,2$ metai	$31,0 \pm 10,4$ metai	$24,8 \pm 10,5$ metai	$24,5 \pm 4,8$ metai
Vyrų	12	9	4	4
Moterų	3	6	7	7

***Antipsichotiko kvetiapino tyrimas.*** Kvetiapino terapijos grupėje buvo 10 pacientų, kurių amžiaus vidurkis –  $40,1 \pm 10,8$  metų. Vyriausiam pacientui 56-eri, o jauniausiam – 23-eji metai. Šioje grupėje buvo 9 moterys ir 1 vyras. Visiems pacientams buvo diagnozuotas šizoafektinis sutrikimas, depresinis tipas (F25.1). Parametrų palyginimui buvo sudaryta panašaus amžiaus kontrolinė 10 sveikų žmonių grupė. Jos dalyvių amžiaus vidurkis  $40,1 \pm 11,2$  (vyriausiam 56, jauniausiam 23 metai). Grupę sudarė 6 vyrai ir 4 moterys.

Terapijos metu kvetiapino individuali dozė buvo  $470 \pm 140$  mg dienai. Iki šio tyrimo nei vienas pacientas nebuvo gydytas kvetiapinu. Kitų antipsichotinių preparatų tyrimo metu pacientai negavo.

### **3.1.2. Tyrimo eiga ir duomenų analizė vaistų įtakos tyrimuose.**

Pirma P300 potencialų registracija buvo atliekama prieš pradedant vartoti vaistą, iš ryto, tarp 9 ir 12 val. Pakartotinos P300 potencialo registracijos buvo atliekamos vaistą vartojus dvi ir keturias savaites, panašiu paros metu.

Klinikiniai šizofrenijos simptomai buvo vertinami pozityvių ir negatyvių simptomų skale PANSS (angl. *positive and negative syndrome scale*). PANSS skalė sukurta 1986 metais šizofrenijos spektro sutrikimų sunkumo laipsniui nustatyti (Kay ir kt., 1987). Skalė suskirstyta į 3 dalis: pozityvių simptomų skalė (7 simptomai), negatyvių simptomų skalė (7 simptomai) ir bendra psichopatologijos skalė (16 simptomų). Visi simptomai vertinami nuo 1 iki 7 balų: 1 – nėra simptomo, 2 – minimalus, 3 – lengvas, 4 – vidutinis, 5 – vidutinio sunkumo, 6 – sunkus, 7 – ypatingai sunkus. Bendras PANSS balas gaunamas sudėjus visų trijų poskalių balus. Pagal balų skaičių šizofrenijos simptomų išreikštumas skirstomas į labai sunkų ( $> 120$  balų), sunkų (100 - 120 balų), vidutinio sunkumo (60 - 100 balų) ir remisiją ( $< 60$  balų). PANSS vertinama objektyviai - remiantis psichiatro ir slaugančiojo personalo stebėjimais.

Kontrolinės grupės tiriamųjų P300 potencialas buvo registruojamas vieną kartą, taikant tokias pat registravimo sąlygas ir dirgiklių pateikimo parametrus, kaip ir pacientų tyrimo atveju.

Sveikų žmonių ir pacientų prieš terapiją P300 potencialų parametrai buvo lyginami pasitelkus Mann-Whitney neparametrinės statistikos kriterijų nepriklausomiems kintamiesiems, o parametų pokyčiai vaistų vartojimo eigoje vertinti Wilcoxon'o kriterijumi priklausomiems dydžiams. P300 bangos ir klinikinių skalių įverčių ryšys buvo tikrinamas skaičiuojant neparametrinės Spearman'o koreliacijos koeficientus. Skaičiavimai atlikti kompiuterinėmis programomis Microsoft Office Excel 2003 ir STATISTICA 8.0.

## **3.2. Elektros impulsų terapijos įtakos klausos sukeltam P300 potencialui tyrimas.**

### **3.2.1. Tiriamieji**

Bendras tirtų pacientų skaičius buvo 38 žmonės – 21 moteris ir 17 vyrų. Amžiaus vidurkis –  $44,5 \pm 13,5$  metų. Vyriausiam pacientui – 72 metai, jauniausiam – 22 metai. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal diagnozę ir į dvi grupes pagal amžių (Lentelės 3.2 ir 3.3). Pirmą diagnozių grupę sudarė šizofrenijos spektro sutrikimų turintys pacientai (visos diagnozės, pagal TLK-10 prasidedančios F2), o antrą – pacientai su nuotaikos sutrikimais (visos diagnozės, pagal TLK-10 prasidedančios F3). Pagal amžių pacientai paskirstyti į Jaunesnių grupę (iki 49 metų imtinai) ir Vyresnių (nuo 50 metų imtinai).

Bendrai pacientų grupei ir diagnozių grupėms buvo parinktos kontrolinės sveikų žmonių grupės. Neįtraukimo į tiriamųjų grupes kriterijai buvo tie patys, kaip ir vaistų tyrimuose.

Lentelė 3.2. EIT pacientų skirstymas pagal diagnozes.

	Šizofrenijos spektro sutrikimai	Kontrolinė grupė	Nuotaikos sutrikimai	Kontrolinė grupė
Dalyvių skaičius	22	22	16	16
Amžiaus vidurkis	37,9±12,3 m.	38,0±12,1 m.	53,6±9,1 m.	48,8±6,9 m.
Vyrų	12	14	5	6
Moterų	10	8	11	10

Lentelė 3.3. EIT pacientų skirstymas pagal amžių.

	Jaunesni pacientai	Vyresni pacientai
Dalyvių skaičius	21	17
Amžiaus vidurkis	34,5±8,2 metai	56,8±6,8 metai
Vyrų	11	6
Moterų	10	11

### 3.2.2. Tyrimo eiga

Sukeltasis potencialas P300 buvo registruojamas diena prieš pirmą EIT procedūrą ir pabaigus visą EIT kursą. Pacientų gaunami medikamentai EIT kurso metu nesikeitė.

Pirmiausiai P300 potencialo parametrai buvo analizuojami bendroje pacientų grupėje, o po to – atskirose grupėse. Klinikiniai psichikos sutrikimų simptomai buvo vertinami PANSS skale šizofrenijos spektro sutrikimų atveju, o nuotaikos sutrikimų atveju taikyti du testai – Hamiltono depresijos skalė HAM-D (arba HDRS – angl., *Hamilton depression rating scale*) ir Montgomerio-Åsbergo depresijos vertinimo skalė MADRS (angl. *Montgomer-Åsberg depression rating scale*).

HAM-D - tai standartinė depresijos vertinimo skalė. Ši skalė sudaryta iš 17 klausimų, aštuoni vertinami 5 taškų skalėje (nuo 0 iki 4), devyni – 3 taškų skalėje (nuo 0 iki 2). Asmens būklė vertinama taip: 0 – 7 normalūs nuotaikos svyravimai, 8 – 13 mažas depresijos lygis, 14 – 18 vidutinis depresijos lygis, 19 – 22 sunki depresija,  $\geq 23$  labai sunki depresijos forma.

MADRS, kaip ir kitų vertinimo skalių, vertinimas turi remtis klinicine apklausa, prasidedančia bendro pobūdžio klausimais apie simptomus



ir pereinančia prie išsamesnių klausimų. Vertintojas turi nuspręsti, ar įvertinimas priklauso įvardintoms skalės padaloms. MADRS skalėje yra 10 kriterijų, kurie vertinami nuo 0 iki 6 balų skalėje. Asmens būklė vertinama taip: 0 – 6 normalūs nuotaikos svyravimai, 7 – 19 mažas depresijos lygis, 20 – 34 vidutinis depresijos lygis, 35 – 60 sunki depresijos forma.

Skales pildė pacientus gydantys psichiatrai.

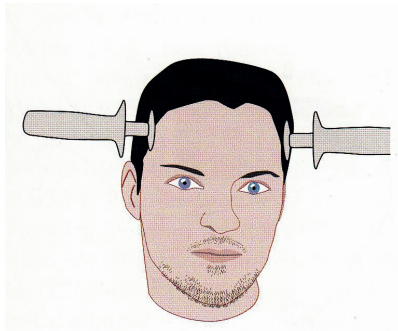
Statistinė analizė taip pat nesiskyrė nuo vaistų tyrimų duomenų analizės.

### **3.2.3. EIT procedūra**

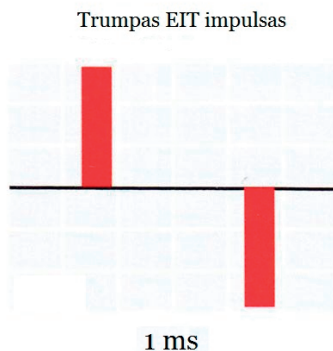
Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje atliekama modifikuota elektros impulsų terapija – t.y. prieš procedūrą pacientas yra užmigdomas trumpai veikiančiais anestetikais, o dėl elektros stimuliacijos kylantys traukuliai yra slopinami miorelaksantais.

Elektros impulsų terapiją skiria gydantis gydytojas-psichiatras. EIT atliekama reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje. Naudojamas specialus EIT aparatas „Thymatron™ DGx“ (kompanija Somatics, Inc.). EIT procedūra atliekama kas antrą dieną. EIT seansų skaičius priklauso nuo pasiekto efekto bei paciento būklės prieš pradedant gydymą. Prieš EIT procedūrą pacientas yra apžiūrimas gydytojo anesteziologo ir med. slaugytojos. Atliekama premedikacija naudojant Sol. Atropini 0,4-1 mg *į/v*. Stebima paciento fiziologinė būklė. Gydytojas anesteziologas atlieka įvadinę narkozę - Na tiopentalio tirpalas 2-5 mg/kg kūno svorio *į/v*. Suleidus anestetikus, ligoniui atliekama oksigenacija 100 % O<sub>2</sub>. Miorelaksacijai naudojamas suxamethonium chloridum (Lystenonas) 0,5-1 mg/kg kūno svorio. Stimuliacijos elektrodai tvirtinami smilkininėse srityse, bipoliai (Pav. 3.1). Sukelto bioelektrinio aktyvumo generalizuoto priepuolio įvertinimui procedūros metu buvo registruojama viena EEG kreivė – du EEG elektrodai dedami virš kairio ir dešinio antakių lankų. Gydytojas psichiatras parenka stimuliacijos parametrus, atsižvelgiant į paciento amžių, nes buvo nustatyta, kad terapiniam efektui sukelti reikalinga maksimali elektros stimuliacijos energija priklauso nuo

pacientų amžiaus (Benbow, 2005, Boylan ir kt., 2000, Sackeim ir kt., 1987). Išreiškus stimuliacijos metu suteiktą elektros krūvį procentais nuo maksimalaus įmanomo, gaunamas reguliuojamas stimuliacijos parametras – „energijos procentas“. Jis siejamas su paciento amžiumi ir yra išreiškiamas taip: „energijos procentas“=“paciento amžius“  $\pm$  5 proc. Stimuliuojama trumpalaikiais, stačiakampiais, dvifaziais, 1 ms trukmės elektros impulsais (Pav. 3.2) (Abrams, 1994). Impulsų srovės dydis yra fiksuotas (nepriklausomai nuo varžos tarp elektrodų) – 0,9 A. Kadangi srovės dydis nekinta, impulso įtampa yra proporcinga dinaminei varžai ir gali siekti 450 voltų. Keičiant energijos procentą galima didinti stimuliacijos metu suteiktą elektros krūvį (t.y. elektronų kiekį) 20 vienodų žingsnių intervalais po 25,2 milikulonus. Esant 1 ms impulso trukmei impulsų skaičių galima keisti nuo 28 iki 560 pridėdant po 28 impulsus. Maksimalus krūvis gali siekti 504 mC, o stimuliavimo trukmė – 4 sekundes.



Pav. 3.1. Stimuliacijos elektrodų vieta bipolinei EIT stimuliacijai.



Pav. 3.2. EIT trumpojo impulso forma.

### 3.2.4. EIT parametrai.

Buvo fiksuojami keli EIT procedūros ir jos metu sukulto generalizuoto bioelektrinio aktyvumo iškrūvio (dar vadinamo traukuliniu aktyvumu) parametrai: EIT procedūrų skaičius, EIT procedūros energija procentais nuo maksimalios galimos, sukulto bioelektrinio iškrūvio energijos rodiklis SEI (angl. *seizure energy index*) ir popriepuolinio slopinimo rodiklis PSI (angl. *postictal suppression index*). Tyrimais buvo nustatyta, kad SEI ir PSI rodikliai geriau koreliuoja su terapiniu EIT efektu, negu priepuolio trukmės rodiklis (Nobler ir kt., 2001, Weiner ir kt., 1991). SEI gaunamas integruojant registruojamą elektroencefalogramą nuo priepuolio pradžios iki automatiškai nustatomo priepuolio galutinio taško. Matuojamas  $\mu V^2$ . PSI skaičiuojamas taip: visa registruojama EEG amplitudė yra integruojama 1 sekundės dydžio epochomis, tuomet imamas 3 sekundžių intervalas priepuolio metu, kai integruota amplitudė yra didžiausia, taip pat imamas 3 sekundžių EEG intervalas po priepuolio pabaigos ir išmatuojama jo integruota amplitudės reikšmė, po to gauta popriepuolinės integruotos EEG reikšmė dalijama iš reikšmės, gautos priepuolio metu. PSI išreiškiamas procentais (nuo 0 iki 100 proc.).

### **3.3. Metaglosoterapijos įtakos P300 potencialo parametrams tyrimas.**

#### **3.3.1. Tiriamieji**

Tyrimė dalyvavo 11 vyrų, ilgai sergančių šizofrenija. Prieš programos pradžią ir jai pasibaigus buvo atlikti psichologiniai pažintinių funkcijų vertinimo testai ir registruoti P300 potencialai. Tiriamųjų amžiaus vidurkis –  $47,4 \pm 6,4$  metai (jauniausias - 38, vyriausias – 57 metų); išsilavinimas – vidurinis arba nebaigtas vidurinis; diagnozės – paranoidinė šizofrenija, nepertraukiama eiga (8 pacientai), paranoidinė šizofrenija, epizodinė eiga su progresuojančiu defektu (3 pacientai); gydymosi trukmė – nuo 4 metų iki 27 (vidurkis – 17 metų); stacionare gydyti nuo 6 iki 30 kartų; visų socialinė adaptacija sutrikusi, savarankiškai gyventi nesugeba, gyvena slaugos pensionatuose (gydosi ligoninėje dėl ligos paūmėjimo) arba laukia nukreipimo apgyvendinimui juose, pragyvenimo šaltinis – invalidumo pensija.

Visi pacientai tiek prieš terapiją, tiek terapijos metu gavo antipsichozinius medikamentus (6 – haloperidolio dekanato 100 mg injekcijas kas 10 dienų, 3 – klozapino 300 mg/p, 1 – amisulprido 200 mg/p, 1 – kvetiapino 400 mg/p). Visi pacientai papildomai gaudavo 6 mg/p triheksifenidilio – anticholinerginio preparato, skirto pašaliniams antipsichozinių vaistų vartojimo reiškiniams sumažinti.

Buvo sudaryta kontrolinė 11 sveikų vyrų grupė ir užregistruoti jų P300 potencialai. Amžiaus vidurkis –  $47,9 \pm 7,3$  metai (jauniausias 36, vyriausias – 60).

#### **3.3.2. Metagloso terapijos eiga.**

MGT metodika paruoša pagal Dr. A.C. Matulio 1977 metais JAV išleistą knygą „Language... a hope (Matulis, 1977). An introduction to metaglossotherapy“. Terapijos trukmė – 3 mėnesiai, užsiėmimų dažnumas – 3 kartai per savaitę (kiekvienos sesijos trukmė 30 – 40 minučių). Užsiėmimus vedė psichiatras (vyras) ir psichologė (moteris). Buvo dėstomos dvi kalbos –

anglų (6 žmonėms) ir esperanto (5 žmonėms) tiems pacientams, kuriems yra tekę mokytis anglų kalbos.

Kadangi įprasti mokymo metodai pacientų motyvacijos nebūtų palaikę, užsiėmimams buvo pagamintos įvairios vaizdinės priemonės (plakatai, paveikslėliai, maketai), buvo naudojami įvairūs žaislais ar realūs daiktai (pvz., maisto produktai, gėrimai, indai, higienos priemonės ir pan), taikomi psichodramos elementai (pvz., vaidinamos situacijos “susipažinimas kavinėje”, “apsipirkimas parduotuvėje”). Tokių užsiėmimų metu buvo ne tik mokoma naujų žodžių ir sakinių, bet kartu buvo lavinami ir pacientų socialiniai įgūdžiai. Užsiėmimai dažniausiai vykdavo klausimų – atsakymų forma. Iš pradžių klausimus uždavinėdavo tik vedantieji, o pacientai turėdavo atsakyti, vėliau ko nors paklausti vedančiojo turėdavo pacientai, o dar vėliau buvo skatinamas jų tarpusavio bendravimas, klausti ir atsakyti vienas kitam turėjo patys pacientai.

### **3.3.3. Psichologiniai kognityviųjų funkcijų tyrimo testai, taikyti MGT terapijos vertinimui.**

**Šultės lentelės:** metodas, naudojamas sensomotorinių reakcijų tempui ir dėmesio savybėms tirti (Bleicher, 2002). Tiriamajam pateikiamos 5 lentelės su atsitiktine tvarka išmėtytais skaičiais nuo 1 iki 25. Jo prašoma surasti visus skaičius eilės tvarka, juos parodyti ir pavadinti. Matuojamas laikas nuo lentelės padavimo iki paskutinio skaičiaus suradimo, taip pat matuojamas laikas, per kurį surandami 5 skaičiai arba kas 30 sek. fiksuojami surasti skaičiai. Visų penkių lentelių laikai vidurkinami ir gaunama vidutinė reikšmė sekundėmis. Pagal gautus duomenis galima nustatyti dėmesio koncentracijos svyravimus, jo perkėlimo ir paskirstymo tempą, astenizacijos lygį. Tyrimą galima kartoti daug kartų, nes skaičių padėtis beveik neįsimenama ir nėra išmokymo efekto.

**10 žodžių įsiminimo metodas:** tiriamajam perskaitoma 10 dviskiemenių žodžių ir prašoma juos įsiminti ir atgaminti. Žodžių rinkinys kartojamas 10 kartų arba tol, kol tiriamasis įsimena visus žodžius. Po 30 min. prašoma atgaminti tuos žodžius, kuriuos jis prisimena. Kiekvieno pakartojimo

metu pasižymima, kokius žodžius tiriamasis atgamino. Gaunamas išiminimo efektyvumo indeksas – visų per n kartojimų atgamtų žodžių ir kartojimų skaičiaus santykis (nuo 0 iki 10). Rezultatai pavaizduojami grafiškai. Pagal išiminimo kreivės ypatumus galima spręsti apie išiminimo proceso tempą, produktyvumą, išlaikymo ir atgaminimo savybes (Bleicher ir kt., 2002).

**Skaitmeninių simbolių kodavimo** (Digit Symbol - WAIS - Wechsler Adult Intelligence Scale) subtestas, skirtas matuoti psichomotorinių reakcijų greitį ir išmokimo gebėjimą (Blyler ir kt., 2000). Tiriamojo prašoma specialioje lentelėje pagal duotą pavyzdį po atsitiktinai parinktais skaičiais kaip galima greičiau parašyti atitinkamą ženklą. Užduoties atlikimo laikas yra 90 sek. Kiekvienas teisingai parašytas ženklas yra įvertinamas 1 balu.

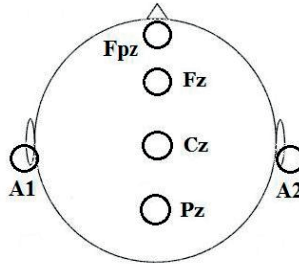
P300 potencialų registravimas ir psichologiniai testai buvo atliekami du kartus – prieš MGT ir po. Statistinis duomenų apdorojimas buvo toks pat, kaip ir vaistų bei elektros impulsų terapijos tyrimuose.

Visiems tyrimams yra gauti Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės Etikos komiteto sutikimai.

### **3.4. P300 potencialo registravimas ir analizė.**

Visų tyrimų atveju klausos sukeltas P300 potencialas buvo registruojamas pagal tuos pačius principus, o registravimo parametrai nesiskyrė.

Potencialams registruoti naudojama firmos „EBNeuro“ skaitmeninė EEG sistema „Galileo Sirius Mizar“. Registruojant P300 potencialą, aktyvieji (registruojantieji) elektrodai galvos paviršiuje išdėstomi pagal tarptautinę „10-20“ sistemą Fz, Cz, Pz taškuose (pav. 3.3). Naudoti apvalūs, tiltelio tipo, Ag/AgCl elektrodai, kurie buvo tvirtinami specialios kepuraitės pagalba. Potencialų registravimas vyko elektriškai ekranuotoje patalpoje.



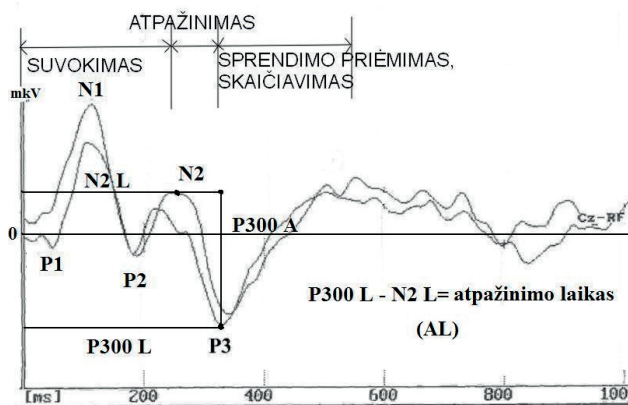
Pav. 3.3. Elektrodu išdėstymo schema klausos S1SP registracijai.

P300 registracijos sąlygos yra standartizuotos ir rekomenduojamos Tarptautinės ir Amerikos klinikinių neurofiziologų asociacijų naudoti pasaulio laboratorijose (Lentelė 3.4). Taip pat atsižvelgta į S1SP registracijos ir analizės klinikiniuose tyrimuose gaires (Duncan ir kt., 2009).

Lentelė 3.4. Pagrindiniai klausos sukulto P300 potencialo iššaukimo ir registravimo parametrai, naudojami Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje (Korostenskaja ir kt., 2000)

PARAMETRAI	PASTABOS
<i>Analizės periodas</i>	1000 ms
<i>Atsakų skaičius</i>	25
<i>Tarpstimulinis intervalas</i>	1500 ms
<i>Dirgiklio rūšis</i>	Garso tonas
<i>Dirgiklio dažnis:</i> retas (reikšmingas) dirgiklis dažnas (nereikšmingas) dirgiklis	2000 Hz 1000 Hz
<i>Dirgiklio pasirodymo tikimybė:</i> Reto (reikšmingo) dirgiklio Dažno (nereikšmingo) dirgiklio Reto/dažno dirgiklių santykis	20% 80% 1:4
<i>Dirgiklio intensyvumo lygis</i> Reto (reikšmingo) dirgiklio Dažno (nereikšmingo) dirgiklio	60 dB abiejų dirgiklių atveju
<i>Dirgiklio trukmė</i>	50 ms
<i>Elektrodų vedinys:</i> Aktyvūs elektrodai Ižeminimo elektrodas Palyginamieji elektrodai	Vienpolis vedinys Fz, Cz, Pz Fpz A1, A2
<i>Artefaktų panaikinimas</i>	>100µV
<i>Dažnių juosta</i>	0,01 Hz – 30 Hz
<i>Registracijos sąlygos:</i> Kūno padėtis Akių padėtis Pateikiama užduotis	Tiriamasis sėdi Atmerkta Tiriamąjį prašoma suskaičiuoti jam pateikiamus retus dirgiklius

P300 potencialui sukelti buvo taikomas „atsitiktinio įvykio“ (angl. „*odd-ball paradigm*“) metodas. Tiriamajam atsitiktine tvarka pateikiami dviejų rūšių garso tonų seka, 1000 Hz „dažnas“ (pasirodymo tikimybė 80%) ir 2000 Hz „retas“ (pasirodymo tikimybė 20%). Garso tonai pateikiami per aukštos kokybės audiometrijai skirtas ausines „Telephonics TDH-39P“. Paciento prašoma suskaičiuoti jam pateiktus retus (reikšmingus) signalus, o dažnus (nereikšmingus) ignoruoti. Kompiuteryje atskirai vidurkinami atsakai į reikšmingus ir į nereikšmingus dirgiklius. Taip gaunamos dviejų tipų kreivės: standartinio ilgio latentinio periodo klausos sukeltasis potencialas su sensoriniu P1-N1-P2 kompleksu (nervų sistemos atsakas į nereikšmingą dirgiklį) ir bangų grupė susidedanti iš sensorinio (bangos P1-N1-P2) ir kognityviojo (bangos N2-P3-N3) komplekso (kaip atsakas į reikšmingą dirgiklį).



Pav. 3.4. Kognityviojo komplekso P300 4 parametrų matavimas: N2L – N2 bangos latencija milisekundėmis, P300L – P300 bangos latencija milisekundėmis, P300 A – P300 bangos amplitudė mikrovoltais, AL – atpažinimo laikas milisekundėmis. Dvi kreivės – tai du skirtingi to paties paciento tyrimai.



Šiame darbe buvo matuojami 4 kognityviojo komplekso parametrai visose trijose registravimo srityse (Fz – kaktinėje srityje, Cz – centrinėje srityje, Pz – momeninėje srityje) (Pav. 3.4):

- 1) N2 bangos latencija,
- 2) P300 bangos latencija,
- 3) P300 bangos amplitudė (N2 bangos ir P300 bangos amplitudžių, išmatuotų nuo nulinės linijos, skirtumas),
- 4) reikšmingo dirgiklio atpažinimo laikas (N2 ir P300 bangų latencijų skirtumas) (Polich J. ir Kok A., 1995; Korostenskaja ir kt., 2003).

Nors kognityviojo komplekso bangas N2 ir P300 galima traktuoti kaip atskirus komponentus, tačiau šiame darbe, kurio pagrindinis tikslas buvo rasti pacientų ir sveikų tiriamųjų SĮSP parametrų skirtumus bei įvairių terapijos metodų įtaką jiems, o P300 potencialo išskyrimo ir registravimo sąlygos visuose tyrimuose buvo tos pačios, tiek N2 ir P300 bangų parametrai, tiek jų vediniai yra vertinami kaip P300 bangos parametrai.

## 4. Rezultatai.

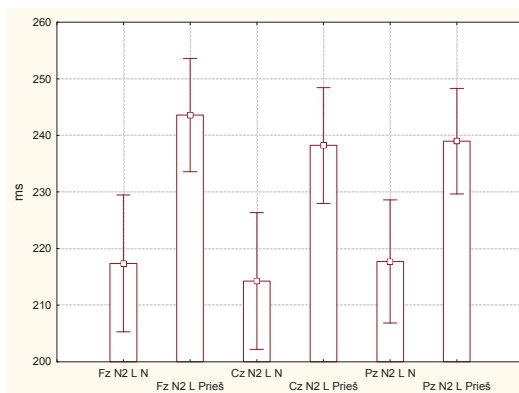
### 4.1. Atipinio antipsichotiko risperidono įtaka klausos sukeltajam kognityviajam potencialui P300.

#### 4.1.1. Risperidono terapijos grupės pacientų P300 bangos parametrai prieš gydymą.

Ištirti 26 žmonės su skirtingomis diagnozėmis, kurias galima suskirstyti į dvi grupes – šizofrenijos spektro sutrikimų grupę (15 žmonių) ir šizoafektinio, depresijos tipo sutrikimų grupę (11 žmonių). Iš pradžių analizuota bendra pacientų grupė. Lyginti pacientų P300 bangos parametrai prieš vaisto vartojimą ir sveikų žmonių P300 potencialo parametrai. Gauti patikimi N2 latencijos (Lentelė 4.1, Pav. 4.1), P3 latencijos (Lentelė 4.2, Pav. 4.2) vidurkių skirtumai visuose trijuose elektroduose ir P3 amplitudės (Lentelė 4.3, Pav. 4.3) Fz srityje. Pacientų N2 ir P3 latencijos buvo ilgesnės, o P3 amplitudė – mažesnė, negu sveikų. Atpažinimo laiko trukmė patikimai nesiskyrė.

Lentelė 4.1. Kontrolinės grupės (N2 L N ) ir pacientų prieš risperidono vartojimą (N2 L Prieš) N2 latencijos vidurkių palyginimas.

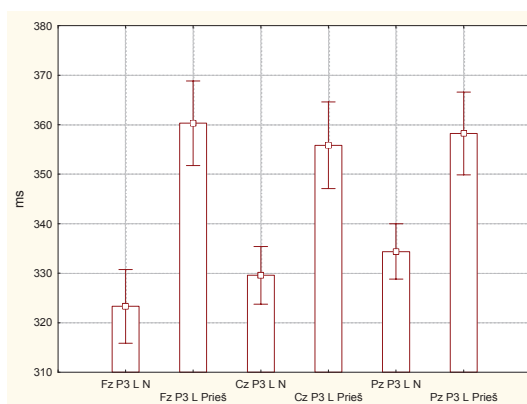
Elektrodas	Parametras	Vid. (ms), N=26	SD	Skirtumo p
Fz	N2 L N	217.4	29.9	
	N2 L Prieš	243.6	24.8	<b>0.016</b>
Cz	N2 L N	214.3	29.9	
	N2 L Prieš	238.2	25.3	<b>0.006</b>
Pz	N2 L N	217.7	26.9	
	N2 L Prieš	239.0	23.0	<b>0.010</b>



Pav. 4.1. Kontrolinės grupės (N2 L N) ir pacientų prieš risperidono vartojimą (N2 L Prieš) N2 latencijos vidurkių palyginimas. Pavaizduotos vidutinės reikšmės su pasikliautinais intervalais (0,95).

Lentelė 4.2. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 L N) ir pacientų prieš risperidono vartojimą (P3 L Prieš) P3 latencijos vidurkių palyginimas.

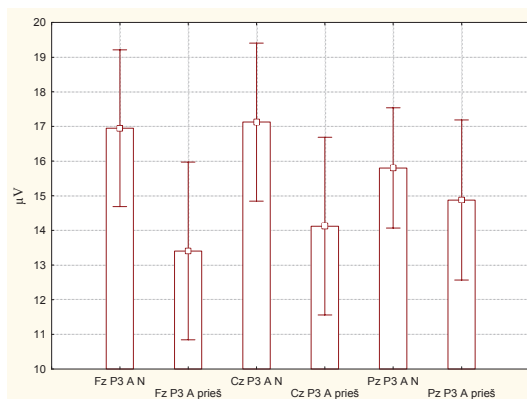
Elektrodas	Parametras	Vid. (ms) N=26	SD	Skirtumo p
Fz	P3 L N	323.3	18.5	
	P3 L Prieš	360.3	21.2	<b>0.00003</b>
Cz	P3 L N	329.6	14.5	
	P3 L Prieš	355.8	21.7	<b>0.00027</b>
Pz	P3 L N	334.4	13.8	
	P3 L Prieš	358.2	20.7	<b>0.00017</b>



Pav. 4.2. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 L N) ir pacientų prieš risperidono vartojimą (P3 L Prieš) P3 latencijos vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.3. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 A N) ir pacientų prieš risperidono vartojimą (P3 A Prieš) P3 amplitudės vidurkių palyginimas.

Elektrodas	Parametras	Vid. ( $\mu\text{V}$ ), N=26	SD	Skirtumo p
Fz	P3 A N	16.9	5.6	
	P3 A Prieš	13.4	6.3	<b>0.016</b>
Cz	P3 A N	17.1	5.7	
	P3 A Prieš	14.1	6.3	0.069
Pz	P3 A N	15.8	4.3	
	P3 A Prieš	14.9	5.7	0.600

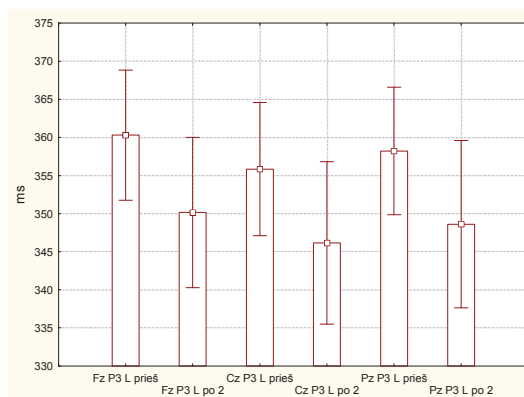


Pav. 4.3. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 A N) ir pacientų prieš risperidono vartojimą (P3 A Prieš) P3 amplitudės vidurkių palyginimas.

Lyginant pacientų P300 bangos parametrus prieš vaisto vartojimą ir 2 bei 4 savaitės vartojant vaistą, nustatyta, kad vieninteliai statistiškai reikšmingi pokyčiai buvo P300 latencijos sumažėjimas po 2 savaičių (Lentelė 4.4, Pav. 4.4), Cz elektrodo vietoje – nuo 355,8 iki 346,2 ms. Visų kitų parametrų visose matuotose vietose reikšmių kitimai buvo statistiškai nepatikimi, nors reiktų pažymėti, kad P300 bangos latencija ir atpažinimo laikas trumpėjo, o amplitudė išliko praktiškai nepakitusi.

Lentelė 4.4. Pacientų prieš risperidono vartojimą (P3 L prieš) ir vartojant dvi savaites (P3 L po 2) P3 latencijos vidurkių palyginimas.

Elektrodas	Parametras	Vid. (ms), N=26	SD	Skirtumo p
Fz	P3 L prieš	360.3	21.2	
	P3 L po 2	350.2	24.4	0.069
Cz	P3 L prieš	355.8	21.7	
	P3 L po 2	346.2	26.4	<b>0.023</b>
Pz	P3 L prieš	358.2	20.7	
	P3 L po 2	348.6	27.2	0.091



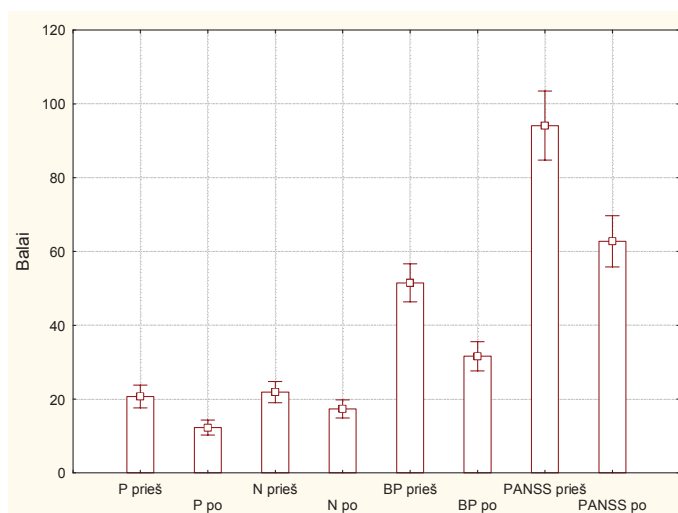
Pav. 4.4. Pacientų prieš risperidono vartojimą (P3 L prieš) ir vartojant dvi savaites (P3 L po 2) P3 latencijos vidurkių palyginimas.

#### 4.1.2. PANSS testo balų reikšmių kitimas risperidono terapijos poveikyje ir klinikinių simptomų koreliacija su pacientų P300 potencialo parametrais.

Risperidono poveikyje stebėtas reikšmingas klinikinių simptomų pagerėjimas - patikimai sumažėjo tiek atskirų subtestų, tiek bendros PANSS balų sumos įvertinimo reikšmės (Lentelė 4.5, Pav. 4.5).

Lentelė 4.5. Klinikinių simptomų vertinimo skalės PANSS balų kitimas risperidono poveikyje.

Testas	Vid. (balai), N=14	SD	Skirtumo p
Pozityvūs simptomai prieš	20.7	5.3	
Pozityvūs simptomai po	12.3	3.6	<b>0.001</b>
Negatyvūs simptomai prieš	21.9	5.0	
Negatyvūs simptomai po	17.4	4.3	<b>0.002</b>
Bendra psichopatologija prieš	51.5	8.9	
Bendra psichopatologija po	31.6	6.9	<b>0.001</b>
Bendras PANSS prieš	94.1	16.2	
Bendras PANSS po	62.8	12.1	<b>0.001</b>



Pav. 4.5. Klinikinių simptomų vertinimo skalės PANSS balų kitimas risperidono poveikyje.

Lentelė 4.6. Pacientų P300 potencialo parametrų ir PANSS testo balų reikšmių koreliacijos koeficientai prieš terapiją risperidonu (N=14).

Parametras	Elektrodas	P prieš	N prieš	BP prieš	PANSS prieš
N2 L	Fz	0.27	0.17	0.08	0.09
	Cz	0.31	-0.03	-0.25	-0.14
	Pz	0.09	0.19	-0.09	-0.06
P3 L	Fz	<b>0.57</b>	0.12	-0.24	0.11
	Cz	0.10	0.29	-0.03	0.05
	Pz	0.28	-0.02	-0.41	-0.11
P3 A	Fz	-0.01	<b>-0.64</b>	-0.08	-0.24
	Cz	-0.11	-0.53	-0.04	-0.25
	Pz	-0.01	<b>-0.70</b>	-0.28	-0.35
AL	Fz	0.39	-0.07	-0.34	0.00
	Cz	-0.33	-0.13	-0.14	-0.17
	Pz	0.05	-0.26	-0.47	-0.25

*Pastaba: P – pozityvūs simptomai, N – negatyvūs simptomai, BP – bendra psichopatologija, PANSS – bendras testo įvertis. Paryškinti skaičiai – statistiškai reikšmingi koreliacijos koeficientai.*

Iš Lentelės 4.6 matyti, kad prieš vaistų terapiją žema P300 bangos amplitudė Fz ir Pz elektroduose patikimai neigiamai koreliavo su negatyviais šizofrenijos simptomais – mažesnė amplitudė atitiko didesnę negatyvių simptomų lygį. Tai pat P300 bangos latencija katinėje srityje (Fz elektrodas) teigiamai koreliavo su pozityvių simptomų išreikštumu.

Įvertinus koreliaciją tarp klinikinių simptomų skalių reikšmių kitimo ir P300 potencialo parametrų pokyčių risperidono poveikyje (Lentelė 4.7) nustatyta, kad P300 bangos latencija Cz srityje ir amplitudė Pz srityje neigiamai koreliavo su bendros psichopatologijos ir bendros PANSS skalės pokyčiais, t.y. latencijos padidėjimas siejosi su simptomų išreikštumo sumažėjimu ir atvirksčiai. Tokiu pat būdu patikimai siejosi Pz P300 bangos

amplitudės didėjimas su negatyvių simptomų, bendros psichopatologijos ir bendros PANSS skalės reikšmių mažėjimu.

Lentelė 4.7. Pacientų P300 potencialo parametrų pokyčio ir PANSS testo balų reikšmių pokyčio risperidono poveikyje koreliacijos koeficientai (N=14) (ryškiau pažymėti statistiškai patikimi koeficientai,  $p < 0,05$ ).

Parametras	Elektrodas	P	N	BP	PANSS
N2 L	Fz	0.13	-0.35	-0.34	-0.26
	Cz	0.13	0.13	0.00	0.11
	Pz	0.24	0.16	0.10	0.17
P3 L	Fz	0.15	-0.30	-0.19	-0.31
	Cz	-0.33	-0.30	<b>-0.58</b>	<b>-0.55</b>
	Pz	0.30	-0.29	-0.35	-0.32
P3 A	Fz	-0.17	-0.25	-0.01	-0.11
	Cz	-0.51	-0.32	-0.38	-0.34
	Pz	-0.46	<b>-0.56</b>	<b>-0.56</b>	<b>-0.55</b>
AL	Fz	0.25	0.01	0.11	0.02
	Cz	-0.13	-0.12	-0.25	-0.25
	Pz	0.17	-0.27	-0.29	-0.25

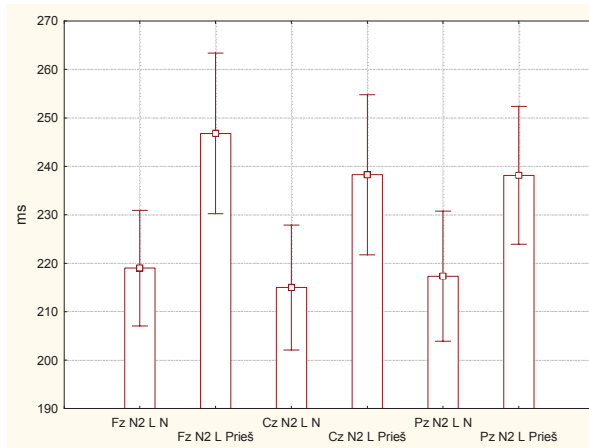
#### 4.1.3. Risperidono įtaka P300 potencialui esant šizofrenijai.

Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal diagnozę – šizofrenijos (F20.x) ir šizoafektinio sutrikimo (F25.1) grupes. Šizofrenijos grupės pacientų (N=15) P300 parametrus palyginus su sveikų žmonių grupės duomenimis nustatyta, kad N2 ir P300 latencijos buvo reikšmingai didesnės, negu sveikų žmonių (Lentelės 4.8 ir 4.9, Pav. 4.6 ir 4.7). P300 bangos amplitudė buvo mažesnė, negu sveikų, bet skirtumas nepatikimas, o atpažinimo laiko vidurkiai beveik nesiskyrė.



Lentelė 4.8. Kontrolinės grupės tiriamųjų (N2 L N) ir šizofrenijos grupės tiriamųjų prieš risperidono vartojimą (N2 L Prieš) N2 latencijos vidurkių palyginimas.

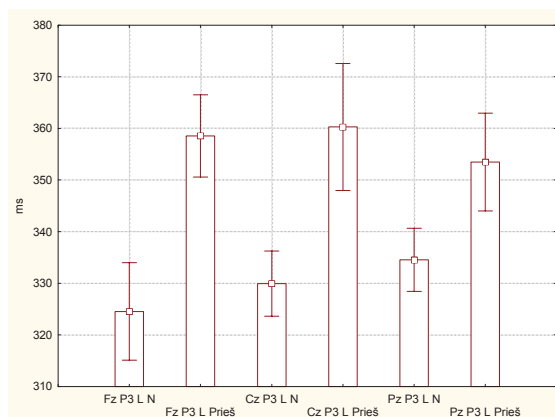
Elektrodas	Parametras	Vid. (ms), N=15	SD	Skirtumo p
Fz	N2 L N	219.0	21.5	
	N2 L Prieš	246.8	29.9	<b>0.005</b>
Cz	N2 L N	215.0	23.3	
	N2 L Prieš	238.3	29.8	<b>0.011</b>
Pz	N2 N	217.3	24.2	
	N L Prieš	238.1	25.7	<b>0.021</b>



Pav. 4.6. Kontrolinės grupės tiriamųjų (N2 L N) ir šizofrenijos grupės tiriamųjų prieš risperidono vartojimą (N2 L Prieš) N2 bangos latencijos vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.9. Kontrolinės grupės (P3 L N) ir šizofrenijos grupės tiriamųjų prieš risperidono vartojimą (P3 L Prieš) P300 latencijos vidurkių palyginimas.

Elektrodas	Parametras	Vid. (ms), N=15	SD	Skirtumo p
Fz	P3 L N	324.5	17.0	
	P3 L Prieš	358.5	14.4	<b>0.001</b>
Cz	P3 L N	329.9	11.4	
	P3 L Prieš	360.3	22.2	<b>0.004</b>
Pz	P3 L N	334.5	11.1	
	P3 L Prieš	353.5	17.1	<b>0.008</b>



Pav. 4.7. Kontrolinės grupės (P3 L N) ir šizofrenijos grupės tiriamųjų prieš risperidono vartojimą (P3 L Prieš) P300 latencijos vidurkių palyginimas.

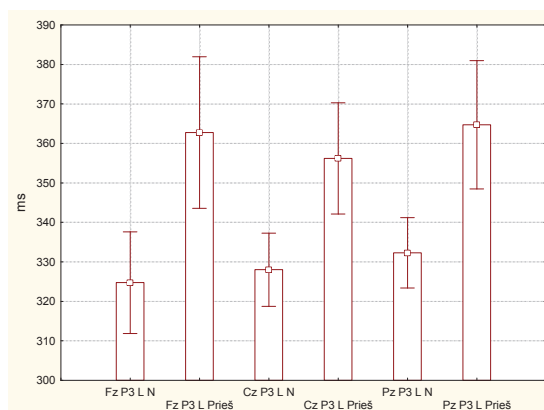
Palyginus pacientų P300 parametrus prieš vaisto vartojimą ir 2 bei 4 savaitės vaisto vartojimo, statistiškai patikimų vidurkių skirtumų nerasta ir patys absoliutūs skirtumai buvo nežymūs – didžiausias skirtumas buvo atpažinimo laiko Cz srityje po 2 sav. terapijos –  $122 \text{ ms} \pm 26,3$  prieš terapiją ir  $109,5 \pm 33,1$  ms po 2 savaičių.

#### 4.1.4. Risperidono įtaka P300 potencialui šizoafektinio sutrikimo atveju

Kaip ir šizofrenijos grupės atveju, šizoafektinio sutrikimo grupės pacientų P300 potencialo parametrai skyrėsi nuo sveikų žmonių parametru, bet skirtumai buvo mažiau išreikšti. N2 bangos latencija buvo didesnė, negu sveikų, tačiau statistiškai patikimo skirtumo negauta. Patikimai skyrėsi tik P300 bangos latencija (visose trijose tirtose srityse) bei amplitudė kaktinėje (Fz) srityje. Latencija buvo didesnė, negu sveikų (Lentelė 4.10, Pav. 4.8), o amplitudė – mažesnė (Lentelė 4.11, Pav. 4.9).

Lentelė 4.10. Kontrolinės grupės (P3 L N) ir šizoafektinio sutrikimo grupės tiriamųjų prieš risperidono vartojimą (P3 L Prieš) P300 latencijos vidurkių palyginimas.

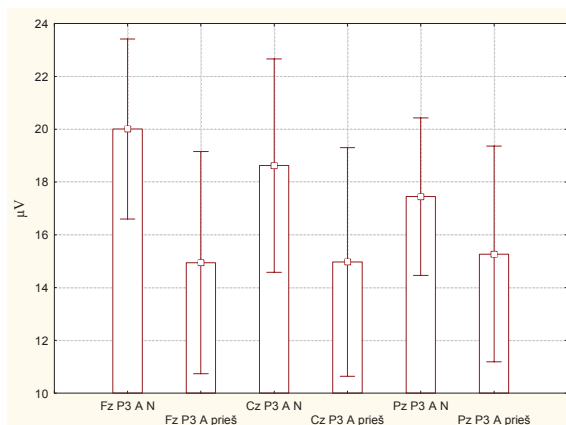
Elektrodas	Parametras	Vid. (ms), N=11	SD	Skirtumo p
Fz	P3 L N	324.7	19.2	
	P3 L Prieš	362.7	28.6	<b>0.013</b>
Cz	P3 L N	328.0	13.8	
	P3 L Prieš	356.2	21.0	<b>0.008</b>
Pz	P3 L N	332.3	13.3	
	P3 L Prieš	364.7	24.2	<b>0.008</b>



Pav. 4.8. Kontrolinės grupės (P3 L N) ir šizoafektinio sutrikimo grupės tiriamųjų prieš risperidono vartojimą (P3 L Prieš) P300 latencijos vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.11. Kontrolinės (P3 A N) grupės ir šizoafektinio sutrikimo grupės tiriamųjų prieš risperidono vartojimą (P3 A prieš) P300 amplitudės vidurkių palyginimas.

Elektrodas	Parametras	Vid. (ms) N=11	SD	Skirtumo p
Fz	P3 A N	20.0	5.1	
	P3 A prieš	14.9	6.3	<b>0.033</b>
Cz	P3 A N	18.6	6.0	
	P3 A prieš	15.0	6.4	0.182
Pz	P3 A N	17.4	4.4	
	P3 A prieš	15.3	6.1	0.424



Pav. 4.9. Kontrolinės grupės (P3 A N) ir šizoafektinio sutrikimo grupės tiriamųjų prieš risperidono vartojimą (P3 A Prieš) P300 amplitudės vidurkių palyginimas.

Palyginus šizoafektinio sutrikimo grupės pacientų P300 bangos parametrus prieš terapiją su parametrais, išmatuotais po 2 ir 4 savaičių terapijos risperidonu, gauta, kad P300 potencialas keitėsi nedaug. Po 2 savaičių terapijos N2 bangos latencija mažėjo, tačiau pokyčiai statistiškai nepatikimi, išskyrus Fz sritį, kur latencija sumažėjo nuo  $239,3 \pm 15,8$  ms iki  $233,8 \pm 13,2$  ms ( $p=0,037$ ). P300 latencija taip pat mažėjo, bet tik Cz srityje sumažėjimas reikšmingas – nuo  $356,2 \pm 21,0$  ms iki  $339,5 \pm 18,3$  ms ( $p=0,018$ ). P300 amplitudė augo, bet skirtumas nereikšmingas. Reikšmingo dirgiklio atpažinimo laikas taip pat statistiškai patikimai sutrumpėjo tik Cz srityje – nuo  $118,0 \pm 21,6$  iki  $105,8 \pm 24,4$  ms. Tuo tarpu po 4 savaičių terapijos, nors bendra kitimo tendencija tokia pat, kaip ir po 2 savaičių, tačiau statistiškai patikimų P300 potencialo parametrų vidurkių skirtumų nenustatyta.

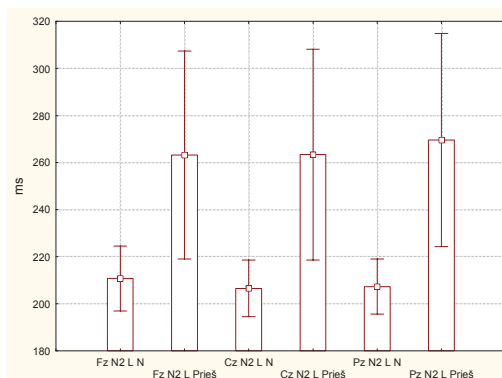
### 4.3. Atipinio antipsichotiko kvetiapino įtaka klausos sukeltajam kognityviajam potencialui P300.

#### 4.3.1. Kvetiapino terapijos grupės pacientų P300 bangos parametrai prieš gydymą.

Palyginus šios pacientų grupės (N=10) ir kontrolinės sveikų žmonių grupės (N=10) P300 bangos parametrus, buvo nustatyta, kad trys iš keturių parametru reikšmingai skyrėsi – pacientų N2 ir P300 latencijos buvo didesnės, negu sveikų asmenų visose trijose tirtose srityse (Lentelės 4.12 ir 4.13, Pav. 4.10 ir 4.11), o P300 amplitudė buvo patikimai mažesnė centrinėje (Cz) ir momeninėje (Pz) srityse (Lentelė 4.14, Pav. 4.12). Tuo tarpu atpažinimo laikas pacientų grupėje buvo ilgesnis, negu sveikų, bet vidurkių skirtumai nepatikimi.

Lentelė 4.12. Kontrolinės grupės tiriamųjų (N2 L N) ir pacientų prieš kvetiapino vartojimą (N2 L Prieš) N2 latencijos vidurkių palyginimas.

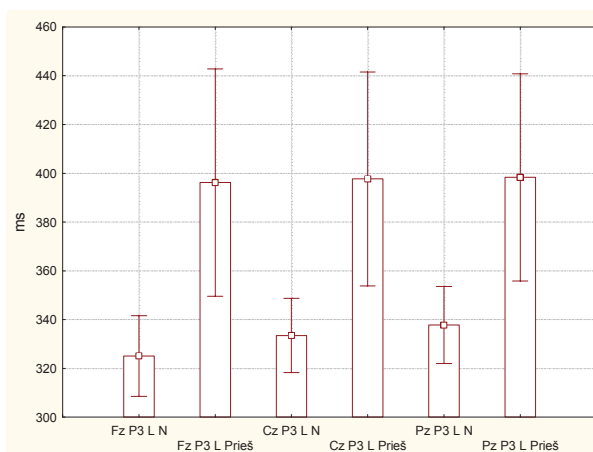
Parametras	Vid. (ms), N=10	SD	Skirtumo p
Fz N2 L N	210.7	19.3	
Fz N2 L Prieš	263.2	61.7	<b>0.017</b>
Cz N2 L N	206.5	16.9	
Cz N2 L Prieš	263.4	62.6	<b>0.009</b>
Pz N2 L N	207.3	16.4	
Pz N2 L Prieš	269.6	63.3	<b>0.009</b>



Pav. 4.10. Kontrolinės grupės tiriamųjų (N2 L N) ir pacientų prieš kvetiapino vartojimą (N2 L Prieš) N2 latencijos vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.13. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 L N) ir pacientų prieš kvetiapino vartojimą (P3 L Prieš) P3 latencijos vidurkių palyginimas

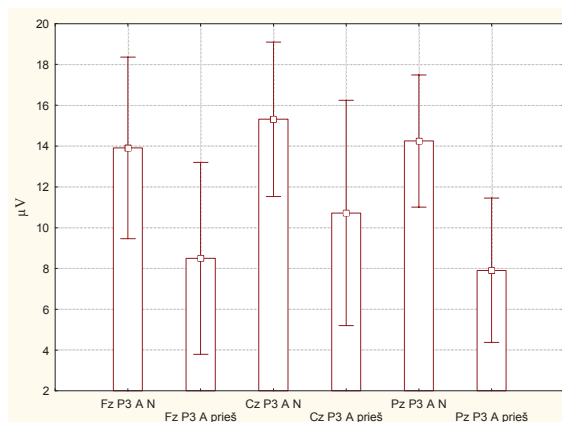
Parametras	Vid. (ms), N=10	SD	Skirtumo p
Fz P3 L N	325.1	23.1	
Fz P3 L Prieš	396.2	65.1	<b>0.013</b>
Cz P3 L N	333.5	21.2	
Cz P3 L Prieš	397.7	61.3	<b>0.008</b>
Pz P3 L N	337.8	22.1	
Pz P3 L Prieš	398.3	59.4	<b>0.005</b>



Pav. 4.11. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 L N) ir pacientų prieš kvetiapino vartojimą (P3 L Prieš) P3 latencijos vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.14. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 A N) ir pacientų prieš kvetiapino vartojimą (P3 A Prieš) P3 amplitudės vidurkių palyginimas.

Parametras	Vid. ( $\mu$ V), N=10	SD	Skirtumo p
Fz P3 A N	15.1	4.9	
Fz P3 A Prieš	11.9	5.6	0.169
Cz P3 A N	17.6	5.1	
Cz P3 A Prieš	10.5	3.0	<b>0.022</b>
Pz P3 A N	16.1	4.3	
Pz P3 A Prieš	8.7	1.8	<b>0.011</b>



Pav. 4.12. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 A N) ir pacientų prieš kvetiapino vartojimą (P3 A Prieš) P3 amplitudės vidurkių palyginimas.

Ištyrus koreliaciją tarp pacientų P300 bangos parametrų ir PANSS skalės reikšmių prieš kvetiapino vartojimą, nustatyta, kad statistiškai patikimo ryšio nebuvo.

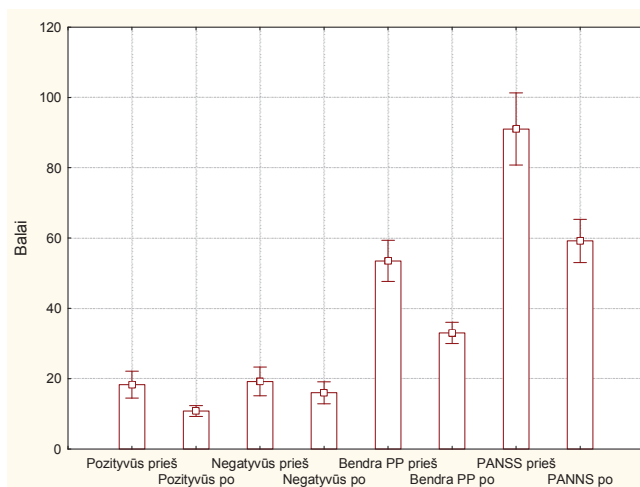
#### 4.3.2. Kvetiapino terapijos įtaka P300 potencialo parametrams.

Klinikiniai simptomai kvetiapino įtakoje po 4 gydymo savaičių ženkliai susilpnėjo. Sumažėjo tiek atskirų poskalių, tiek bendros PANSS skalės skaitinės reikšmės (Lentelė 4.15, Pav. 4.13). Visų rodiklių vidurkių skirtumai buvo statistiškai patikimi ( $p < 0,05$ ).

Lentelė 4.15. PANSS skalės verčių kitimas kvetiapino poveikyje po 4 savaičių terapijos.

Poskalės	Vid., balai, N=10	SD	Skirtumo p
Pozityvūs prieš	18.3	5.4	
Pozityvūs po	10.8	2.1	<b>0.01</b>
Negatyvūs prieš	19.2	5.7	
Negatyvūs po	16.0	4.4	<b>0.02</b>
Bendra PP prieš	53.5	8.2	
Bendra PP po	33.0	4.2	<b>0.01</b>
PANSS prieš	91.0	14.4	
PANSS po	59.2	8.6	<b>0.01</b>

PP - psichopatologija



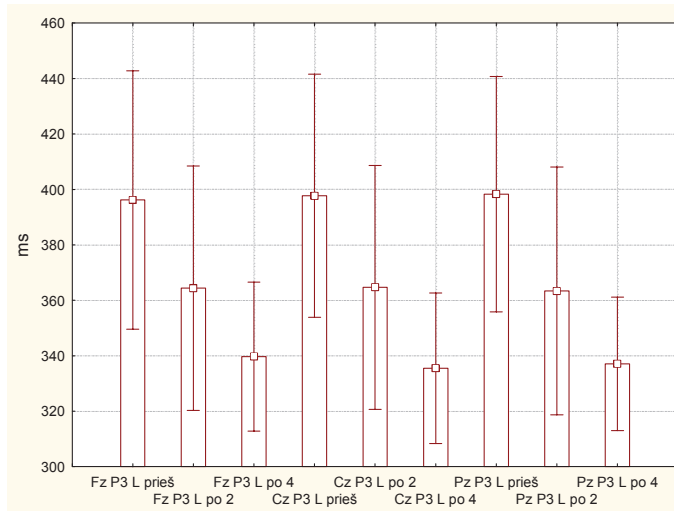
Pav. 4.13. PANSS skalės verčių kitimas kvetiapino poveikyje po 4 savaitių terapijos.

Palyginus pacientų P300 bangos parametrus prieš kvetiapino terapiją ir po 2 bei 4 savaitių terapijos, nustatyta, kad reikšmingiausiai keitėsi P300 latencija – jau po dviejų savaitių vaisto vartojimo stebimi statistiškai patikimi vidurkių skirtumai visose trijose srityse, kurie po 4 savaitių dar šiek tiek paryškėja (Lentelė 4.16, Pav. 4.14). Po 4 savaitių terapijos stebimas ir reikšmingas atpažinimo laiko sutrumpėjimas visose tirtose srityse (Lentelė 4.17, Pav. 4.15).

Lentelė 4.16. P300 bangos latencijos kitimas 2 ir 4 savaitių kvetiapino terapijos įtakoje.

Parametras	Vid. (ms), N=10	SD	p reikšmė
Fz P3 L prieš	396.2	65.1	
Fz P3 L po 2	364.4	61.7	<b>0.037</b>
Fz P3 L po 4	339.7	37.5	<b>0.022</b>
Cz P3 L prieš	397.7	61.3	
Cz P3 L po 2	364.7	61.5	<b>0.028</b>
Cz P3 L po 4	335.5	38.0	<b>0.007</b>
Pz P3 L prieš	398.3	59.4	
Pz P3 L po 2	363.4	62.5	<b>0.017</b>
Pz P3 L po 4	337.1	33.6	<b>0.005</b>

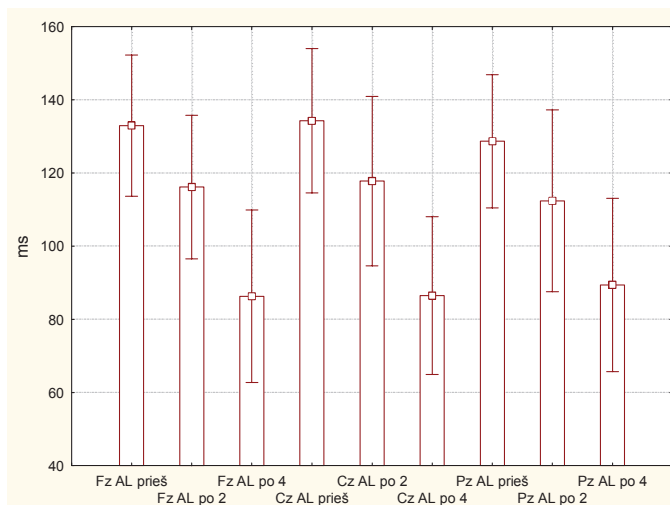




Pav. 4.14. P300 bangos latencijos kitimas 2 ir 4 savaitių kvetiapino terapijos įtakoje.

Lentelė 4.17. Atpažinimo laiko kitimas 2 (AL po 2) ir 4 (AL po 4) savaitių kvetiapino terapijos įtakoje.

Parametras	Vid. (ms), N=10	SD	p reikšmė
Fz AL prieš	133.0	27.0	
Fz AL po 2	116.2	27.4	0.074
Fz AL po 4	86.3	33.0	<b>0.028</b>
Cz AL prieš	134.3	27.6	
Cz AL po 2	117.8	32.4	0.074
Cz AL po 4	86.5	30.1	<b>0.013</b>
Pz AL prieš	128.7	25.4	
Pz AL po 2	112.4	34.8	0.059
Pz AL po 4	89.4	33.1	<b>0.011</b>



Pav. 4.15. Atpažinimo laiko kitimas 2 ir 4 savaitių kvetiapino terapijos įtakoje.

Pacientų P300 potencialo parametrų ir PANSS skalės reikšmių kitimo kvetiapino poveikyje koreliacijos tyrimo pasėkoje nustatyti keli reikšmingi koreliacijos koeficientai (Lentelė 4.18). Statistiškai patikimai teigiamai P300 latencijos kitimas Fz ir Pz srityse (Cz srities koreliacija buvo gana artima reikšmingai –  $r = 0,627$ ) koreliavo su negatyvių simptomų kitimu. P300 amplitudės koreliacija su pozityvių simptomų (Cz ir Pz srityse) ir bendros PANSS reikšmės (Pz srityje) kitimu buvo neigiama ( $r = -0,76$ ;  $r = -0,83$ ;  $r = -0,634$  atitinkamai). Taip pat reikšmingai neigiamai koreliavo atpažinimo laiko trukmės kitimas Cz srityje su pozityvių simptomų kitimu ( $r = -0,66$ ). Reiktų pažymėti, kad čia artimas patikimam buvo ir koreliacijos koeficientas Fz srityje ( $r = -0,62$ ).

Lentelė 4.18. P300 bangos parametų pokyčių koreliacija su PANSS reikšmių pokyčiais kvetiapino 4 savaičių terapijos poveikyje.

Parametras	P	N	BPP	PANSS
Fz N2 L	0.21	0.48	0.28	0.52
Cz N2 L	0.23	0.32	0.04	0.37
Pz N2 L	0.15	0.36	0.15	0.41
Fz P3 L	-0.51	<b>0.68</b>	0.12	-0.09
Cz P3 L	-0.39	0.63	0.30	0.06
Pz P3 L	-0.35	<b>0.65</b>	0.28	0.13
Fz P3 A	-0.30	0.27	-0.13	-0.04
Cz P3 A	<b>-0.76</b>	0.13	-0.25	-0.51
Pz P3 A	<b>-0.83</b>	0.40	-0.44	<b>-0.63</b>
Fz AL	-0.62	0.05	-0.01	-0.49
Cz AL	<b>-0.66</b>	0.13	0.05	-0.47
Pz AL	-0.48	0.13	-0.01	-0.36

*P* – pozityvūs simptomai, *N* – neigiamūs simptomai, *BPP* – bendra psichopatologija

#### 4.4. EIT poveikis klausos sukeltajam potencialui P300

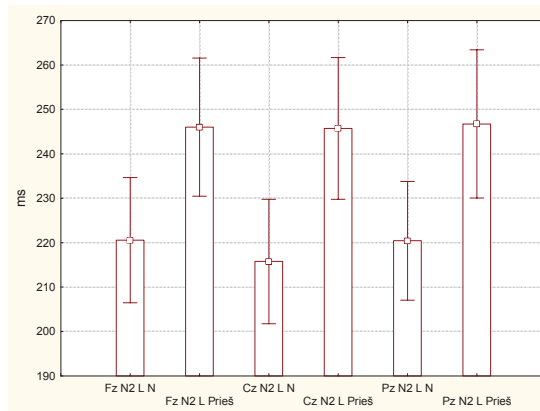
EIT poveikio rezultatai nagrinėjami atskirai šizofrenijos spektro sutrikimų ir nuotaikos sutrikimų atvejais. Šiuo diagnostiniu pagrindu sudarytos dvi pacientų grupės, kurių vidutinės P300 bangos reikšmės atskirai lygintos su sveikų žmonių kontrolinės grupės duomenimis. Taip pat EIT poveikis vertintas atskirai abiejose grupėse.

##### 4.4.1. EIT poveikis klausos sukeltajam potencialui P300 šizofrenijos spektro sutrikimų atveju.

Pradžioje lyginti pacientų (N=22) P300 bangos parametrai prieš terapiją ir kontrolinės sveikų žmonių grupės (N=22) parametrai, siekiant nustatyti galimus išankstinius kognityviųjų funkcijų sutrikimus pas pacientus. Gauti rezultatai rodo, kad iš keturių vertintų P300 potencialo parametų trys pacientų grupės parametrai patikimai skyrėsi nuo kontrolinės grupės duomenų (Lentelės 4.19, 4.20 ir 4.21, Pav. 4.16, 4.17 ir 4.18).

Lentelė 4.19. Kontrolinės grupės (N2 L N) ir F2x grupės pacientų (N2 L Prieš) prieš EIT kursą N2 latencijos vidurkių palyginimas.

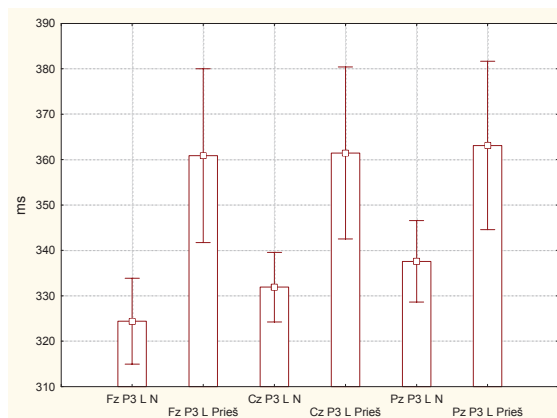
Parametras	Vid. (ms), N=22	SD	Skirtumo p
Fz N2 L N	220.5	31.8	
Fz N2 L Prieš	246.0	35.0	<b>0.016</b>
Cz N2 L N	215.8	31.6	
Cz N2 L Prieš	245.7	36.0	<b>0.006</b>
Pz N2 L N	220.4	30.2	
Pz N2 L Prieš	246.7	37.6	<b>0.010</b>



Pav. 4.16. Kontrolinės grupės (N2 L N) ir F2x grupės pacientų prieš EIT kursą (N2 L Prieš) N2 latencijos vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.20. Kontrolinės grupės (P3 L N) ir F2x grupės pacientų prieš EIT kursą (P3 L Prieš) P300 latencijos vidurkių palyginimas.

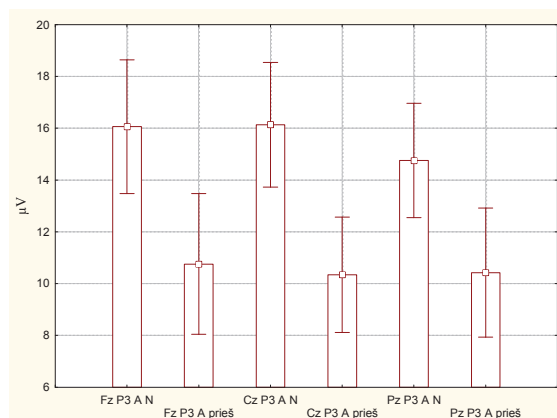
Parametras	Vid. (ms), N=22	SD	Skirtumo p
Fz P3 L N	324.4	21.4	
Fz P3 L Prieš	360.9	43.2	<b>0.002</b>
Cz P3 L N	331.9	17.3	
Cz P3 L Prieš	361.5	42.7	<b>0.009</b>
Pz P3 L N	337.6	20.2	
Pz P3 L Prieš	363.1	41.9	<b>0.026</b>



Pav. 4.17. Kontrolinės grupės (P3 L N) ir F2x grupės pacientų prieš EIT kursą (P3 L Prieš) P300 latencijos vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.21. Kontrolinės grupės (P3 A N) ir F2x grupės pacientų prieš EIT kursą (P3 A Prieš) P300 amplitudės vidurkių palyginimas.

Parametras	Vid. ( $\mu\text{V}$ ), N=22	SD	Skirtumo p
Fz P3 A N	16.1	5.8	
Fz P3 A Prieš	10.8	6.1	<b>0.013</b>
Cz P3 A N	16.1	5.4	
Cz P3 A Prieš	10.3	5.0	<b>0.008</b>
Pz P3 A N	14.8	5.0	
Pz P3 A Prieš	10.4	5.6	<b>0.010</b>



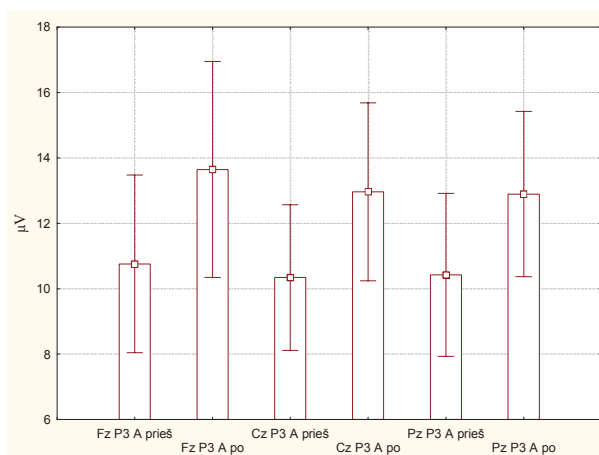
Pav. 4.18. Kontrolinės grupės (P3 A N) ir F2x grupės pacientų prieš EIT kursą (P3 A Prieš) P3 amplitudės vidurkių palyginimas.

Atpažinimo laikas lyginant kontrolinę grupę su pacientų grupės duomenimis prieš EIT reikšmingai nesiskyrė.

Lyginant P300 potencialo parametrus prieš ir po EIT kurso šizofrenijos spektro sutrikimų turinčių pacientų grupėje (F2x), rasta, kad N2 ir P300 latencija ir atpažinimo laikas po EIT mažėjo, o P300 amplitudė išaugo, tačiau statistiškai reikšmingi pokyčiai gauti tik amplitudės padidėjimui (Lentelė 4.22, Pav. 4.19). Tiesa, gana artimi patikimiems rezultatams buvo P300 latencijos sumažėjimo duomenys.

Lentelė 4.22. F2x grupės pacientų P300 amplitudės prieš EIT (P3 A Prieš) ir po EIT (P3 A Po) vidurkių palyginimas

Parametras	Vid. ( $\mu\text{V}$ ), N=22	SD	Skirtumo p
Fz P3 A Prieš	10.8	6.1	
Fz P3 A Po	13.6	7.4	<b>0.050</b>
Cz P3 A Prieš	10.3	5.0	
Cz P3 A Po	13.0	6.1	<b>0.033</b>
Pz P3 A Prieš	10.4	5.6	
Pz P3 A Po	12.9	5.7	<b>0.048</b>



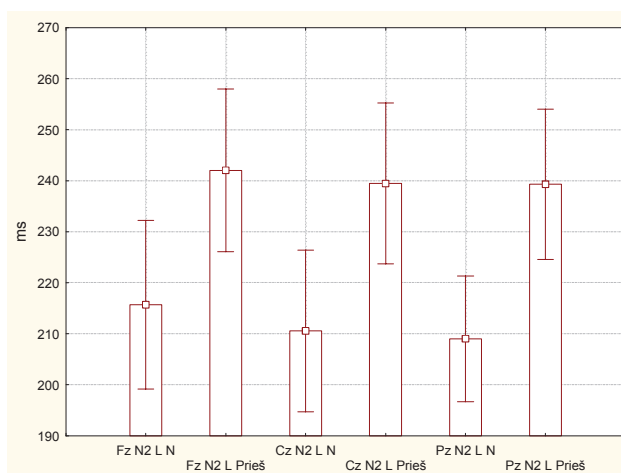
Pav. 4.19. F2x grupės pacientų prieš EIT (P3 A prieš) ir po EIT (P3 A po) P3 amplitudės vidurkių palyginimas (N=22).

#### 4.4.2. EIT poveikis klausos sukeltajam potencialui P300 nuotaikos sutrikimų atveju.

Palyginus pacientų, turinčių nuotaikos sutrikimų (F3x), grupės P300 potencialo duomenis prieš EIT kursą su kontrolinės grupės duomenimis, nustatyta, kad pacientų grupės N2 ir P300 latencijos vidurkis buvo didesnis, negu sveikų žmonių, P300 amplitudė mažesnė, tačiau patikimi skirtumai gauti tik N2 latencijai visose trijose tirtose srityse (Lentelė 4.23 ir Pav. 4.20) ir P300 latencijai Fz (kaktinėje) srityje (Lentelė 4.24 ir Pav. 4.21).

Lentelė 4.23. Kontrolinės grupės (N2 L N) ir F3x grupės pacientų prieš EIT kursą (N2 L Prieš) N2 latencijos vidurkių palyginimas

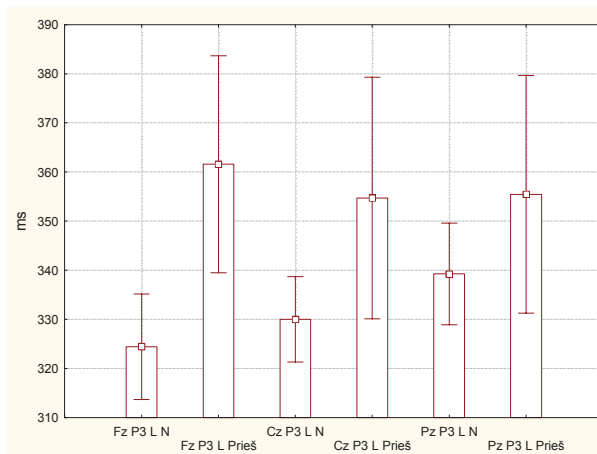
Parametras	Vid. (ms), N=16	SD	Skirtumo p
Fz N2 L N	215.7	31.0	
Fz N2 L Prieš	242.0	29.9	<b>0.024</b>
Cz N2 L N	210.6	29.7	
Cz N2 L Prieš	239.5	29.6	<b>0.023</b>
Pz N2 L N	209.0	23.1	
Pz N2 L Prieš	239.3	27.7	<b>0.015</b>



Pav. 4.20. Kontrolinės grupės (N2 L N) ir F3x grupės pacientų prieš EIT kursą (N2 L Prieš) N2 latencijos vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.24. Kontrolinės grupės (P3 L N) ir F3x grupės pacientų prieš EIT kursą (P3 L Prieš) P300 latencijos vidurkių palyginimas

Parametras	Vid. (ms), N=16	SD	Skirtumo p
Fz P3 L N	324.4	20.1	
Fz P3 L Prieš	361.6	41.5	<b>0.008</b>
Cz P3 L N	330.0	16.3	
Cz P3 L Prieš	354.7	46.2	0.070
Pz P3 L N	339.3	19.4	
Pz P3 L Prieš	355.5	45.4	0.233



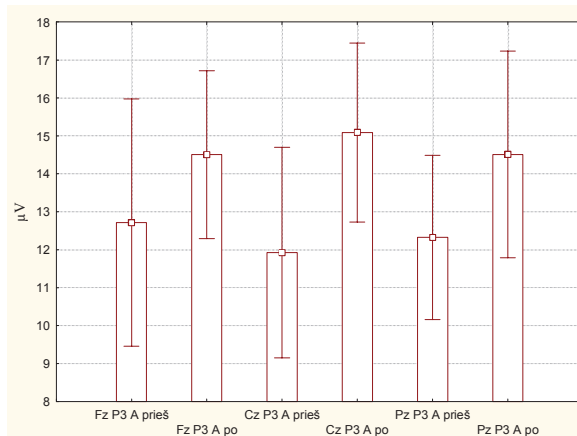
Pav. 4.21. Kontrolinės grupės (P3 L N) ir F3x grupės pacientų prieš EIT kursą (P3 L Prieš) P300 latencijos vidurkių palyginimas.

EIT įtakos P300 potencialo parametrams rezultatai šioje pacientų grupėje šiek tiek skyrėsi nuo rezultatų šizofrenijos spektro sutrikimų grupėje – parametru kitimo tendencijos išliko, tačiau tik P300 amplitudės padidėjimui Cz srityje nustatyti statistiškai patikimi skirtumai (Lentelė 4.25, Pav. 4.22).



Lentelė 4.25. F3x grupės pacientų P300 amplitudės prieš EIT (P3 A Prieš) ir po EIT (P3 A Po) vidurkių palyginimas

Parametras	Vid. ( $\mu\text{V}$ ), N=16	SD	Skirtumo p
Fz P3 A Prieš	12.7	6.1	
Fz P3 A Po	14.5	4.1	0.163
Cz P3 A Prieš	11.9	5.2	
Cz P3 A Po	15.1	4.4	<b>0.039</b>
Pz P3 A Prieš	12.3	4.1	
Pz P3 A Po	14.5	5.1	0.070



Pav. 4.22. F3x grupės pacientų prieš EIT (P3 A prieš) ir po EIT (P3 A po 2) P3 amplitudės (y ašis, mkV) vidurkių palyginimas.

#### 4.4.3. Klinikinių simptomų kitimas EIT poveikyje ir jų koreliacija su P300 bangos parametrais

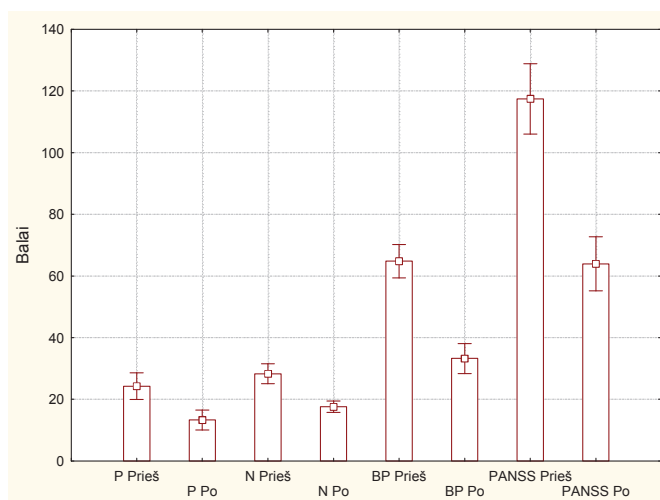
Kadangi klinikiniai simptomai buvo vertinami skirtingais testais (PANSS, HAMD ir MADRS), kurie kartais buvo taikomi ir skirtingas diagnozes turintiems pacientams, tai koreliacija su P300 parametrais buvo skaičiuojama visiems pacientams, kuriems buvo taikomas tas testas, neatsižvelgiant į diagnostinę grupę.

Šizofrenijos spektro sutrikimų grupės pacientų klinikiniai simptomai buvo vertinami PANSS skale. EIT kurso poveikyje gautas žymus ir reikšmingas simptomų susilpnėjimas visuose skalės subtestuose (Lentelė 4.26, Pav. 4.23).

Lentelė 4.26. PANSS skalės vertinimo reikšmių kitimas EIT poveikyje (N=21).

Simptomai	Vid. balas	SD	skirtumo p=
P Prieš	24.3	9.4	
P Po	13.3	7.0	<b>0.0001</b>
N Prieš	28.3	7.1	
N Po	17.6	4.0	<b>0.0001</b>
BP Prieš	64.8	11.9	
BP Po	33.2	10.7	<b>0.0001</b>
PANSS Prieš	117.4	25.1	
PANSS Po	64.0	19.3	<b>0.0001</b>

*P – pozityvūs simptomai, N – negatyvūs, BP – bendra psichopatologija*



Pav. 4.23. PANSS skalės vertinimo reikšmių kitimas EIT poveikyje (P – pozityvūs simptomai, N – negatyvūs, BP – bendra psichopatologija).

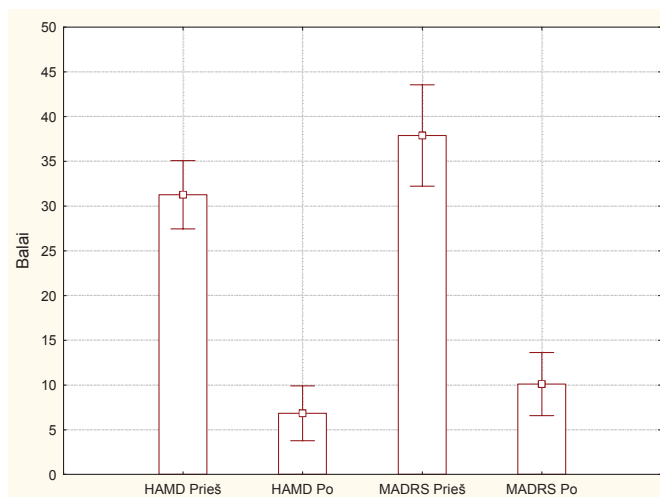
Nuotaikos sutrikimų atveju buvo taikomi du testai – Hamiltono depresijos simptomų vertinimo skalė (HAMD) (Lentelė 4.27, Pav. 4.24) ir Montgomerio depresijos simptomų vertinimo skalė (MADRS) (Lentelė 4.28, Pav. 4.24). Abiem atvejais gautas žymus, statistiškai reikšmingas klinikinių depresijos simptomų sumažėjimas.

Lentelė 4.27. Hamiltono depresijos vertinimo vertinimo skalės (HAMD) reikšmių pokyčiai EIT poveikyje (N=19).

Simptomai	Vid. balas	SD	p=
HAMD Prieš	31.3	7.9	
HAMD Po	6.8	6.4	<b>0.0001</b>

Lentelė 4.28. Montgomerio-Åsbergo depresijos simptomų vertinimo skalės (MADRS) reikšmių pokyčiai EIT poveikyje (N=9).

Simptomai	Vid. balas	SD	p=
MADRS Prieš	37.9	7.4	
MADRS Po	10.1	4.6	<b>0.008</b>



Pav. 4.24. Hamiltono depresijos vertinimo vertinimo skalės (HAMD) reikšmių ir Montgomerio depresijos simptomų vertinimo skalės (MADRS) reikšmių pokyčiai EIT poveikyje

Vertinant ryšį tarp P300 bangos parametrų ir klinikinių šizofrenijos simptomų skalės PANSS rodiklių prieš EIT kursą, nustatyta, kad patikimai koreliavo tik P300 bangos latencija Fz ir Pz srityse (Lentelė 4.29).

Lentelė 4.29. Pacientų P300 potencialo parametrų ir PANSS testo balų reikšmių koreliacijos koeficientai prieš EIT kursą (N=21).

P300 parametras	Pozityvūs simptomai	Negatyvūs simptomai	Bendra PP	Bendras PANSS
Fz N2 L	0.26	0.31	0.23	0.29
Cz N2 L	0.20	0.26	0.21	0.25
Pz N2 L	0.03	0.34	0.11	0.12
Fz P3 L	-0.05	<b>0.49</b>	0.01	0.10
Cz P3 L	-0.15	0.42	-0.04	0.02
Pz P3 L	-0.11	<b>0.46</b>	0.00	0.07
Fz P3 A	0.22	0.11	0.04	0.19
Cz P3 A	0.18	0.07	-0.06	0.11
Pz P3 A	0.23	0.14	0.05	0.22
Fz AL	-0.22	0.16	-0.14	-0.14
Cz AL	-0.28	0.07	-0.20	-0.22
Pz AL	-0.25	0.04	-0.20	-0.20

Reikšmingo ryšio tarp HAMD skalės reikšmių su pacientų P300 bangos parametrų nenustatyta. MADRS skalės reikšmės patikimai koreliavo tik su P300 bangos amplitude momeninėje srityje (Pz) (Lentelė 4.30).

Lentelė 4.30. Pacientų P300 potencialo parametrų ir MADRS testo balų reikšmių koreliacijos koeficientai prieš EIT kursą (N=9).

Testas	<i>Fz N2 L</i>	<i>Cz N2 L</i>	<i>Pz N2 L</i>
<i>MADRS Prieš</i>	0.08	0.15	0.05
	<i>Fz P3 L</i>	<i>Cz P3 L</i>	<i>Pz P3 L</i>
	-0.05	-0.02	-0.05
	<i>Fz P3 A</i>	<i>Cz P3 A</i>	<i>Pz P3 A</i>
	-0.57	-0.52	<b>-0.75</b>
	<i>Fz AL</i>	<i>Cz AL</i>	<i>Pz AL</i>
	-0.07	-0.17	-0.07

Bandėme išsiaiškinti ar EIT poveikyje atsiradę P300 parametrų pokyčiai koreliuoja su visų trijų klinikinių simptomų vertinimo skalių reikšmių pokyčiais, tačiau gavome, kad PANSS, HAMD bei MADRS pokyčiai žymesnio ryšio su tirtų kognityviųjų sukeltųjų potencialų pokyčiais neturėjo.

#### 4.4.4. Ryšys tarp P300 bangos parametų ir EIT procedūros rodiklių

Siekiant nustatyti EIT procedūros rodiklių informatyvumą, buvo paskaičiuota koreliacija tarp jų vidutinių reikšmių (Lentelė 4.31) ir P300 parametų kitimo EIT poveikyje (Lentelė 4.32).

Lentelė 4.31. EIT procedūros rodiklių vidutinės reikšmės (N=38).

	Procedūrų skaičius	Energija %	SEI	PSI %
Vid.	8.9	32.0	1005.8	84.9
SD	3.1	12.2	278.3	10.5

Lentelė 4.32. Koreliacijos tarp EIT procedūros rodiklių vidutinių reikšmių ir P300 potencialo parametų pokyčių EIT įtakoje koeficientai.

P300 parametras	Procedūrų skaičius	Vidutinė energija %	SEI	PSI %
Fz N2 L	0.06	0.14	-0.20	0.04
Cz N2 L	-0.02	0.16	-0.26	-0.02
Pz N2 L	-0.13	0.09	-0.26	0.08
Fz P3 L	<b>0.34</b>	-0.12	0.22	-0.03
Cz P3 L	0.26	-0.05	0.23	-0.07
Pz P3 L	0.16	-0.07	0.23	-0.12
Fz P3 A	-0.06	-0.06	0.03	0.23
Cz P3 A	-0.11	0.03	-0.01	0.10
Pz P3 A	-0.19	0.03	0.00	0.17
Fz AL	<b>0.33</b>	<b>-0.33</b>	<b>0.43</b>	-0.09
Cz AL	<b>0.33</b>	-0.29	<b>0.49</b>	-0.12
Pz AL	0.23	-0.20	<b>0.42</b>	-0.18

Gauta, kad daugiausiai koreliavo atpažinimo laiko reikšmių pokyčiai EIT poveikyje – patikima teigiama koreliacija nustatyta tarp AL visose trijose tirtose srityse ir SEI, t.y. kuo didesnė bioelektrinio galvos smegenų išskrūvio energija, tuo didesni AL pokyčiai. Taip pat gauta teigiama AL koreliacija su procedūrų skaičiumi Fz bei Cz srityse ir neigiama Fz srityje – su paciento stimuliacijos energija. Taip pat gauta patikima teigiama

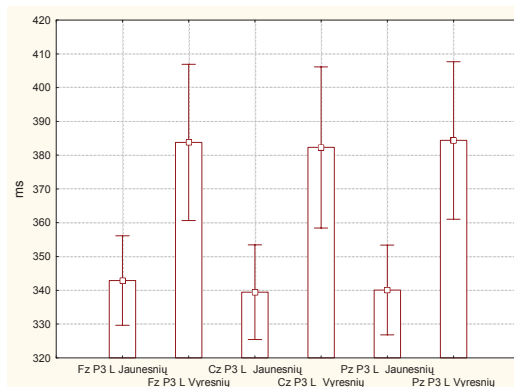
koreliacija tarp P300 bangos latencijos pokyčių Fz srityje ir procedūrų skaičiaus.

#### 4.4.5. Jaunesnių ir vyresnių EIT pacientų P300 bangos parametrų kitimo EIT poveikyje rezultatai.

Kadangi smegenų žievės sužadynamumo lygis priklauso nuo amžiaus, tai išskyrėme pacientus, kuriems taikyta EIT į dvi grupes – jaunesnius (nuo 22 iki 47 m., amžiaus vidurkis  $34,5 \pm 8,2$  m., N=21) ir vyresnius (nuo 49 iki 72 m., amžiaus vidurkis  $56,8 \pm 6,8$  m., N=17). Palyginus abiejų grupių P300 potencialo parametrus prieš EIT procedūrą, nustatyta, kad P300 latencija ir AL vyresnių grupėje buvo statistiškai patikimai didesnė, negu jaunesnių (Lentelės 4.33 ir 4.34, Pav. 4.25 ir 4.26).

Lentelė 4.33. Jaunesnių (N=21) ir vyresnių (N=17) EIT pacientų P300 bangos latencijos prieš terapiją vidurkių palyginimas.

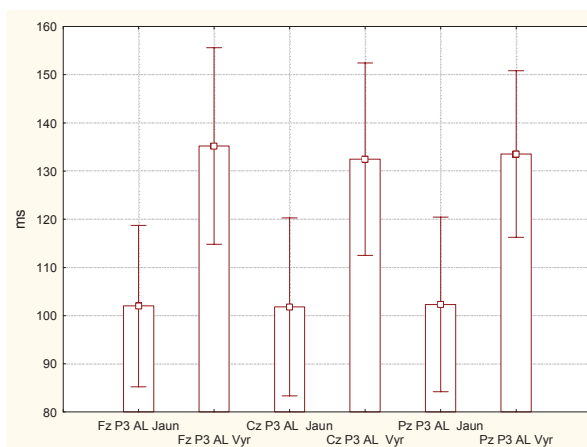
P300 parametras		Vid. (ms)	SD	Skirtumo p
Fz P3 L	Jaunesnių	342.9	29.1	
	Vyresnių	383.8	44.9	<b>0.002</b>
Cz P3 L	Jaunesnių	339.4	30.8	
	Vyresnių	382.3	46.4	<b>0.002</b>
Pz P3 L	Jaunesnių	340.1	29.2	
	Vyresnių	384.4	45.3	<b>0.001</b>



Pav. 4.25. Jaunesnių (N=21) ir vyresnių (N=17) EIT pacientų P300 bangos latencijos prieš terapiją vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.34. Jaunesnių (N=21) ir vyresnių (N=17) EIT pacientų atpažinimo laiko (AL) prieš terapiją vidurkių palyginimas.

P300 parametras		Vid. (ms)	SD	Skirtumo p
Fz AL	Jaunesnių	102.0	36.7	
	Vyresnių	135.2	39.6	<b>0.011</b>
Cz AL	Jaunesnių	101.8	40.5	
	Vyresnių	132.5	38.9	<b>0.024</b>
Pz AL	Jaunesnių	102.3	39.8	
	Vyresnių	133.5	33.7	<b>0.014</b>

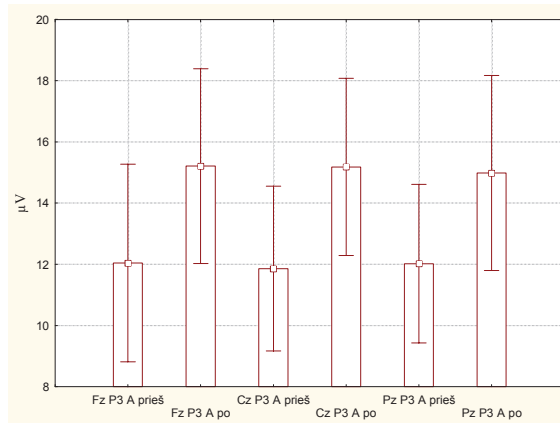


Pav. 4.26. Jaunesnių (N=21) ir vyresnių (N=17) EIT pacientų atpažinimo laiko (AL) prieš terapiją vidurkių palyginimas.

EIT poveikis taip pat skyrėsi skirtingo amžiaus grupėse. Palyginus P300 potencialo parametrus prieš ir po EIT, gauta, kad N2 amplitudė jaunesnių pacientų grupėje mažėjo, o vyresnių – praktiškai nesikeitė (249,8 ms prieš ir 249,6 ms po EIT Cz srityje). Abiejose grupėse P300 bangos latencija šiek tiek trumpėjo, o amplitudė augo, tačiau tik vyresnių pacientų grupėje amplitudžių vidurkiai patikimai skyrėsi (Lentelė 4.35, Pav. 4.27).

Lentelė 4.35. Vyresnių (N=17) pacientų P300 bangos amplitudės kitimas EIT poveikyje.

P300 parametras	Vid. ( $\mu\text{V}$ )	SD	Skirtumo p
Fz P3 A Prieš	12.0	6.3	
Fz P3 A Po	15.2	6.2	<b>0.031</b>
Cz P3 A Prieš	11.9	5.2	
Cz P3 A Po	15.2	5.6	<b>0.015</b>
Pz P3 A Prieš	12.0	5.0	
Pz P3 A Po	15.0	6.2	<b>0.025</b>



Pav. 4.27. Vyresnių (N=17) pacientų P300 bangos amplitudės kitimas EIT poveikyje.

Atpažinimo laiko trukmė jaunesnių pacientų grupėje praktiškai nekito, o vyresnių – nežymiai trumpėjo, tačiau vidurkių skirtumai statistiškai nepatikimi.

Nustatyti ir su amžiumi susiję EIT procedūros kokybės rodiklių bei P300 bangos parametrų kitimo EIT kurso pasėkoje koreliacijos skirtumai. Jaunesnių pacientų grupėje AL parametras visose trijose tirtose srityse patikimai neigiamai koreliavo su EI energijos dydžiu (Lentelė 4.36), o vyresnių – taip pat trijose srityse patikimai teigiamai koreliavo su priepuolio energijos indeksu (SEI) (Lentelė 4.37).



Lentelė 4.36. Jaunesnių pacientų (N=21) P300 parametrų kitimo EIT poveikyje koreliacija su EIT procedūros parametrais.

P300 parametras	Procedūrų skaičius	Energija %	SEI	PSI %
Fz N2 L	0.00	0.19	-0.06	<b>0.45</b>
Cz N2 L	-0.24	0.32	-0.33	0.23
Pz N2 L	-0.32	0.38	-0.30	0.32
Fz P3 L	0.29	-0.26	0.09	0.03
Cz P3 L	0.10	-0.06	0.11	-0.06
Pz P3 L	0.00	-0.03	0.11	-0.13
Fz P3 A	-0.19	-0.39	0.16	-0.03
Cz P3 A	-0.06	0.01	-0.01	-0.17
Pz P3 A	-0.20	-0.18	0.14	-0.05
Fz AL	0.33	<b>-0.50</b>	0.31	-0.12
Cz AL	0.36	<b>-0.46</b>	<b>0.47</b>	-0.13
Pz AL	0.29	<b>-0.46</b>	0.37	-0.20

*SEI – priepuolio energijos indeksas, PSI – popriepuolinio slopinimo indeksas*

Lentelė 4.37. Vyresnių pacientų (N=17) P300 parametrų kitimo EIT poveikyje koreliacija su EIT procedūros parametrais.

P300 parametras	Procedūrų skaičius	Energija %	SEI	PSI %
Fz N2 L	0.21	-0.04	-0.26	-0.37
Cz N2 L	0.17	0.05	-0.32	-0.37
Pz N2 L	0.09	-0.13	-0.32	-0.17
Fz P3 L	0.45	-0.21	0.42	-0.17
Cz P3 L	<b>0.49</b>	-0.18	0.47	-0.14
Pz P3 L	0.35	-0.09	0.45	-0.13
Fz P3 A	0.34	-0.18	0.06	0.41
Cz P3 A	-0.06	-0.20	0.05	0.38
Pz P3 A	-0.09	-0.01	-0.06	0.32
Fz AL	0.32	-0.25	<b>0.62</b>	0.01
Cz AL	0.30	-0.19	<b>0.62</b>	-0.04
Pz AL	0.20	0.00	<b>0.62</b>	-0.14

*SEI – priepuolio energijos indeksas, PSI – popriepuolinio slopinimo indeksas*

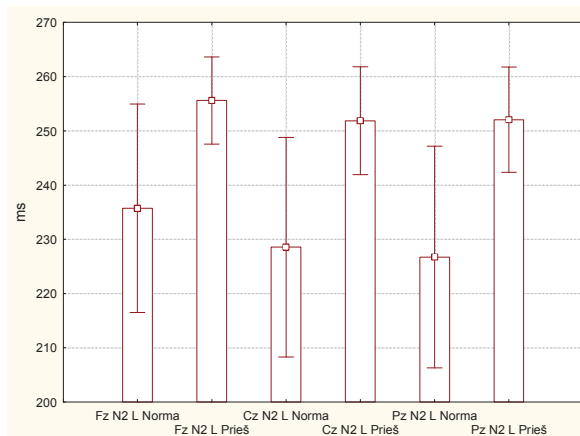
## 4.5. Metaglosoterapijos įtaka P300 bangos parametrams

### 4.5.1. Metaglosoterapijos grupės pacientų P300 bangos parametrai prieš terapiją.

Šios grupės pacientų (N=11) ir sveikų žmonių P300 (N=11) P300 bangos parametru palyginimas parodė, kad trijų iš keturių tirtų parametru vidurkiai – N2 ir P300 latencijos bei P300 amplitudės - statistiškai patikimai skyrėsi (Lentelės 4.38, 4.39 ir 4.40, Pav. 4.28, 4.29 ir 4.30). Atpažinimo laikas pacientų grupėje buvo didesnis negu sveikų, tačiau skirtumas nepatikimas.

Lentelė 4.38. Kontrolinės grupės tiriamųjų (N2 L N) ir pacientų prieš MGT (N2 L Prieš) N2 latencijos vidurkių palyginimas.

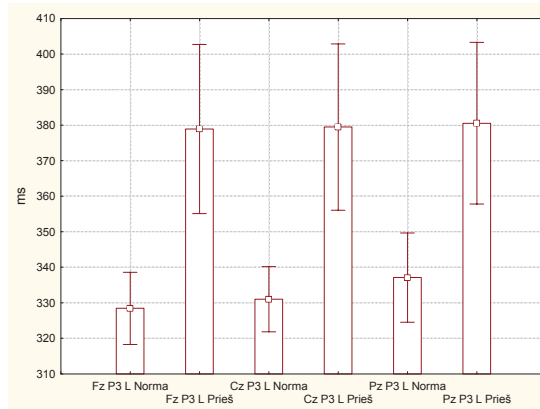
Parametras	Vid. (ms), N=11	SD	Skirtumo p
Fz N2 L N	235.7	28.6	
Fz N2 L Prieš	255.6	12.0	0.075
Cz N2 L N	228.5	30.2	
Cz N2 L Prieš	251.9	14.8	<b>0.050</b>
Pz N2 L N	226.7	30.5	
Pz N2 L Prieš	252.1	14.4	<b>0.041</b>



Pav. 4.28. Kontrolinės grupės tiriamųjų (N2 L Norma) ir pacientų prieš MGT (N2 L Prieš) P300 latencijos (y ašis, ms) vidurkių palyginimas

Lentelė 4.39. Kontrolinės grupės tiriamųjų ir pacientų prieš MGT P300 latencijos (ms) vidurkių palyginimas.

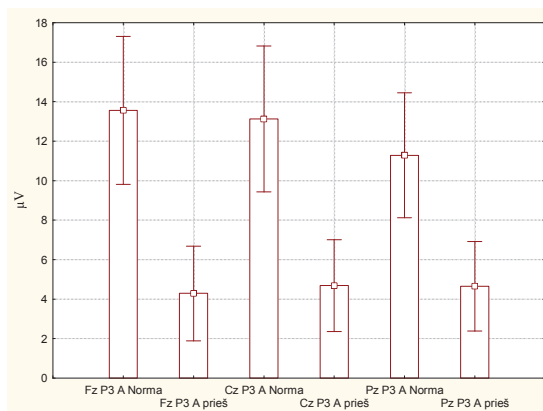
Parametras	Vid. (ms), N=11	SD	Skirtumo p
Fz P3 L N	328.5	15.1	
Fz P3 L Prieš	378.9	35.4	<b>0.008</b>
Cz P3 L N	331.0	13.6	
Cz P3 L Prieš	379.5	34.8	<b>0.013</b>
Pz P3 L N	337.1	18.7	
Pz P3 L Prieš	380.5	33.9	<b>0.016</b>



Pav. 4.29. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 L Norma) ir pacientų prieš MGT (P3 L Prieš) P300 latencijos vidurkių palyginimas.

Lentelė 4.40. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 A N) ir pacientų prieš MGT (P3 A prieš) P300 amplitudės ( $\mu V$ ) vidurkių palyginimas.

Parametras	Vid. ( $\mu V$ ), N=11	SD	Skirtumo p
Fz P3 A N	13.6	5.6	
Fz P3 A prieš	4.3	3.6	<b>0.003</b>
Cz P3 A N	13.1	5.5	
Cz P3 A prieš	4.7	3.5	<b>0.008</b>
Pz P3 A N	11.3	4.7	
Pz P3 A prieš	4.7	3.4	<b>0.008</b>



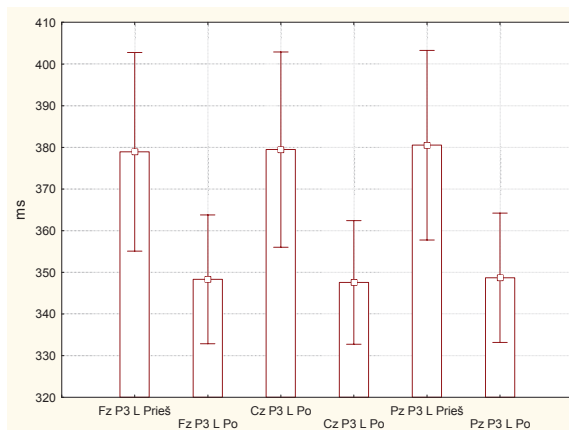
Pav. 4.30. Kontrolinės grupės tiriamųjų (P3 A Norma) ir pacientų prieš MGT (P3 A prieš) P3 amplitudės vidurkių palyginimas.

#### 4.5.2. P300 potencialo parametrų kitimas metaglosoterapijos poveikyje.

Atlikus P300 parametrų prieš ir po MGT vidurkių palyginimą, gauta, kad N2 latencija nežymiai padidėjo, P300 bangos latencija gana ženkliai sumažėjo, P300 amplitudė išaugo, o atpažinimo laikas (AL) sumažėjo. Minėti pokyčiai stebėti visose trijose tirtose srityse, tačiau tik P300 latencijos (Lentelė 4.41, Pav. 4.31) ir atpažinimo laiko (Lentelė 4.42, Pav. 4.32) vidurkiai prieš ir po MGT skyrėsi statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ).

Lentelė 4.41. Pacientų prieš ir po MGT P300 latencijos (ms) vidurkių palyginimas.

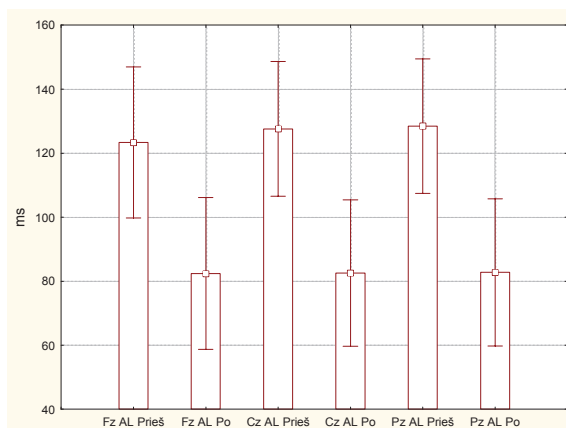
Parametras	Vid. (ms), N=11	SD	Skirtumo p
Fz P3 L Prieš	378.9	35.4	
Fz P3 L Po	348.3	23.0	<b>0.041</b>
Cz P3 L Prieš	379.5	34.8	
Cz P3 L Po	347.6	22.0	<b>0.041</b>
Pz P3 L Prieš	380.5	33.9	
Pz P3 L Po	348.7	23.1	<b>0.033</b>



Pav. 4.31. Pacientų prieš ir po MGT P300 latencijos kitimas MGT poveikyje.

Lentelė 4.42. Pacientų prieš ir po MGT P300 potencialo atpažinimo laiko (AL) vidurkių palyginimas.

Parametras	Vid. (ms), N=11	SD	Skirtumo p
Fz AL Prieš	123.3	35.1	
Fz AL Po	82.4	35.3	<b>0.016</b>
Cz AL Prieš	127.6	31.3	
Cz AL Po	82.6	34.0	<b>0.001</b>
Pz AL Prieš	128.5	31.3	
Pz AL Po	82.8	34.2	<b>0.013</b>

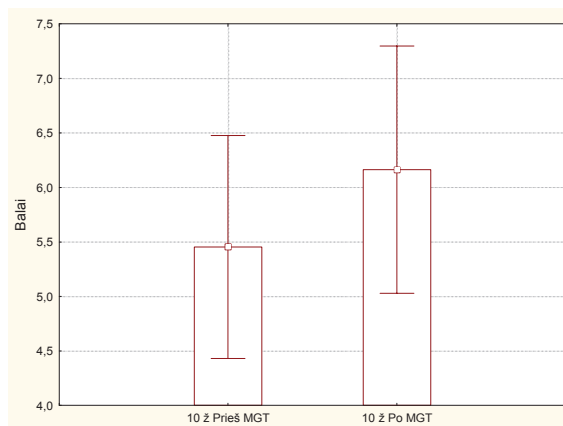


Pav. 4.32. Pacientų prieš ir po MGT AL kitimas MGT poveikyje.

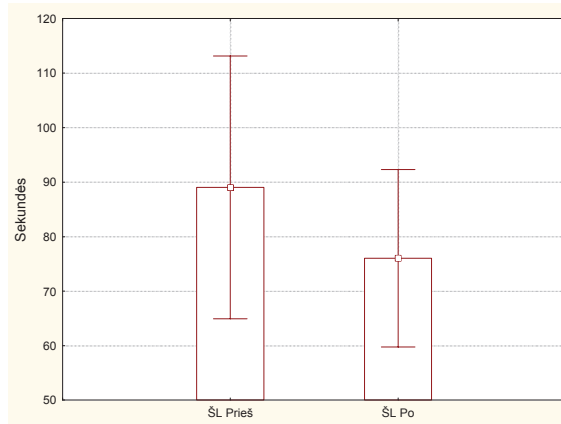
Metaglosoterapijos grupės pacientams buvo atlikti ir 3 psichologiniai kognityviųjų funkcijų tyrimo testai prieš ir po MGT. Atlikus 10 žodžių įsiminimo testą, gautas statistiškai reikšmingas įsiminimo pagerėjimas po MGT (Lentelė 4.43, Pav. 4.33). Šultės lentelių testo rezultatų pokyčiai MGT poveikyje taip pat buvo teigiami ir statistiškai reikšmingi (Lentelė 4.43 Pav. 4.34). Skaitmeninių simbolių kodavimo testo balų reikšmė irgi išaugo vidutiniškai nuo  $21,5 \pm 9.0$  balo iki  $24.0 \pm 8.9$  balo (Lentelė 4.43, Pav. 4.35), tačiau pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p > 0,069$ ).

Lentelė 4.43. Trijų psichologinių testų įverčių kitimas MGT poveikyje. 10 ž – dešimties žodžių įsiminimo testas; ŠL – Šultės lentelių testas; SSK – skaitmeninių simbolių kodavimo testas.

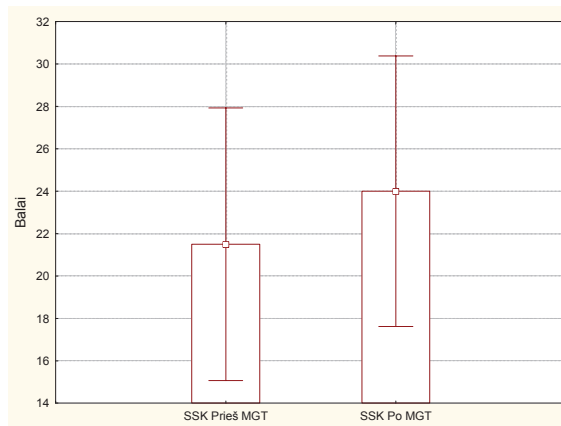
Psichologinis testas	Vid. balai, N=11	SD	p reikšmė
10 ž Prieš MGT	5.5	1.5	
10 ž Po MGT	6.2	1.7	<b>0.014</b>
ŠL Prieš MGT	89.0	35.9	
ŠL Po MGT	76.0	24.2	<b>0.021</b>
SSK Prieš MGT	21.5	9.0	
SSK Po MGT	24.0	8.9	0.069



Pav. 4.33. Dešimties žodžių įsiminimo testo (10 ž) balų kitimas MGT poveikyje.



Pav. 4.34. Šultės lentelių (ŠL) testo įverčių kitimas MGT įtakoje.



Pav. 4.35. Skaitmeninių simbolių kodavimo (SSK) testo balų prieš ir po MGT vidurkiai ir standartinių nuokrypių intervalai.

Ištyrus P300 potencialo parametrų ir psichologinių testų skaitinių reikšmių koreliaciją prieš terapiją nustatyta, kad patikimai neigiamai koreliavo P300 bangos latencija ir atpažinimo laiko trukmė su 10 žodžių įsiminimo testo reikšmėmis (Lentelė 4.44). Patikima koreliacija aptikta visose trijose tirtose srityse. Taip pat gauta patikima teigiama P300 bangos amplitudės Cz srityje koreliacija su Šultės lentelių įverčiais.

Lentelė 4.44. P300 potencialo parametrų ir psichologinių testų įverčių prieš MGT koreliacijos koeficientai.

Parametras		10 ž testas	Šultės testas	SSK
N2 L	Fz	0.00	-0.28	0.35
	Cz	-0.10	-0.45	0.50
	Pz	-0.10	-0.45	0.50
P3 L	Fz	<b>-0.75</b>	0.08	-0.13
	Cz	<b>-0.75</b>	0.08	-0.13
	Pz	<b>-0.77</b>	0.15	-0.21
P3 A	Fz	-0.10	0.25	0.05
	Cz	-0.46	<b>0.61</b>	-0.53
	Pz	-0.32	0.43	-0.50
AL	Fz	<b>-0.72</b>	0.13	-0.19
	Cz	<b>-0.74</b>	0.24	-0.30
	Pz	<b>-0.77</b>	0.31	-0.39

*L – latencija, A – amplitudė, AL – atpažinimo laikas, 10 ž – 10 žodžių įsiminimo testas, SSK – skaitmeninių simbolių kodavimo testas*

Taip pat buvo ieškoma koreliacijos tarp P300 bangos parametrų pokyčių ir psichologinių testų reikšmių kitimo MGT įtakoje. Gauta, kad skaitmeninių simbolių kodavimo (SSK) testo įverčių kitimas reikšmingai teigiamai koreliavo su P300 bangos amplitudės kitimu ir neigiamai su P300 bangos latencijos ir atpažinimo laiko pokyčiais (Lentelė 4.45).

Lentelė 4.45. Koreliacijos tarp P300 bangos parametrų pokyčių ir psichologinių testų reikšmių kitimo MGT įtakoje koeficientai (N=11).

Parametras	Elektrodas	10 ž testas	Šultės testas	SSK testas
N2 L	Fz	0.55	0.23	-0.54
	Cz	0.52	-0.08	-0.54
	Pz	0.52	-0.08	-0.54
P3 L	Fz	0.18	-0.23	<b>-0.78</b>
	Cz	0.23	-0.25	<b>-0.71</b>
	Pz	0.21	-0.13	<b>-0.82</b>
P3 A	Fz	-0.34	-0.24	<b>0.79</b>
	Cz	-0.30	-0.04	<b>0.82</b>
	Pz	-0.47	-0.19	<b>0.81</b>
AL	Fz	-0.21	-0.25	<b>-0.63</b>
	Cz	-0.17	-0.23	-0.51
	Pz	-0.17	-0.19	-0.53

*L – latencija, A – amplitudė, AL – atpažinimo laikas, 10 ž – 10 žodžių įsiminimo testas, SSK – skaitmeninių simbolių kodavimo testas*



#### 4.6. Klinikinių šizofrenijos simptomų, vertintų PANSS testu, ir P300 bangos parametrų koreliacija

Papildomai buvo įvertintas klinikinių šizofrenijos simptomų ir klausos sukkeltojo su įvykiu susijusio potencialo P300 parametrų ryšys. Tuo tikslu buvo ištirta visuose tyrimuose dalyvavusių pacientų (iš risperidono tyrimo grupės 14 pacientų, iš kvetiapino tyrimo grupės 10 pacientų ir iš EIT tyrimo 21 pacientas, viso N=45), kuriems buvo taikytas PANSS testas, PANSS įverčių ir jų P300 bangos parametrų koreliacija. Išskyrus atpažinimo laiko (AL) parametro centrinėje (Cz) srityje ir pozityvių šizofrenijos simptomų neigiamos reikšmingos koreliacijos ( $r=-0,30$ ,  $p<0,05$ ), visų kitų P300 bangos parametrų ir PANSS įverčių ryšys buvo nereikšmingas (Lentelė 4.46).

Lentelė 4.46. PANSS testo įverčių ir P300 bangos parametrų koreliacijos koeficientai (N=45).

Parametras		P prieš	N prieš	BPP prieš	PANSS
N2 L	Fz	0.08	0.22	0.08	0.13
	Cz	0.07	0.24	0.08	0.14
	Pz	-0.03	0.19	0.04	0.07
P3 L	Fz	-0.11	0.11	-0.08	-0.04
	Cz	-0.18	0.12	-0.09	-0.07
	Pz	-0.16	0.10	-0.12	-0.08
P3 A	Fz	0.08	-0.15	-0.18	-0.11
	Cz	-0.04	-0.24	-0.26	-0.22
	Pz	0.07	-0.18	-0.23	-0.15
AL	Fz	-0.21	-0.10	-0.19	-0.20
	Cz	<b>-0.30</b>	-0.11	-0.20	-0.23
	Pz	-0.18	-0.12	-0.21	-0.20

Pastaba: P – pozityvūs simptomai, N – neigiamūs simptomai, BPP – bendra psichopatologija.

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS.

### 5.1. Šizofrenijos spektro sutrikimų gydymo atipiniais antipsichotikais įtaka klausos sukulto potencialo P300 parametrams.

Duomenys, gauti atlikus P300 potencialo registraciją prieš vaisto risperidono vartojimą bendroje pacientų grupėje (N=26) ir palyginus su kontrolinės grupės duomenimis, rodo nukrypimus nuo normos. Žymiausias skirtumas gautas lyginant P300 latenciją – ji buvo statistiškai reikšmingai didesnė, negu sveikų žmonių, o vidurkių skirtumo reikšmingumo lygmuo p buvo mažesnis už 0,001 visose trijose tirtose srityse. N2 bangos latencija taip pat patikimai buvo didesnė, o P300 amplitudė patikimai skyrėsi tik kaktinėje (Fz) srityje. Reikšmingų dirgiklių atpažinimo laikas (AL) pas pacientus buvo ilgesnis, bet skirtumai nepatikimi.

Terapijos risperidonu eigoje klinikiniai šizofrenijos simptomai, tirti PANSS skale, ženkliai sumažėjo. Tai rodo gerą antipsichotinį risperidono poveikį. Reikia pažymėti, kad tik vienam pacientui PANSS įverčiai kito nežymiai – bendras PANSS įvertis sumažėjo tik 6 balais, o negatyvių simptomų balai iš vis nesikeitė, todėl risperidono terapijos grupę galima laikyti medikamentiniam gydymui pasiduodančių pacientų grupe. Tačiau, įvertinus P300 parametrų pokyčius, galima pastebėti, kad klausos sukeltajam kognityviajam potencialui įtaka buvo nereikšminga. Vienintelis statistiškai reikšmingas parametro pokytis buvo P300 bangos latencijos sumažėjimas po 2 savaitių terapijos, bet ir tai tik vienoje srityje – Cz (centrinėje). Po keturių savaitių terapijos reikšmingų pakitimų nebebuvo ir pačių parametrų reikšmių vidurkiai kito nežymiai – P300 latencija mažėjo apie 10 ms, o amplitudė didėjo 2-3  $\mu$ V.

Ištyrus P300 parametrų ir klinikinių simptomų įverčių koreliaciją, buvo nustatyta, kad prieš terapijos pradžią P300 bangos amplitudė neigiamai koreliavo su negatyviais šizofrenijos simptomais, t.y. kuo ryškesni buvo negatyvūs simptomai, tuo mažesnė P300 bangos amplitudė. Tuo tarpu P300

latencija kaktinėje srityje teigiamai koreliavo su pozityviais šizofrenijos simptomais – kuo didesnė latencija, tuo ryškesni pozityvūs simptomai.

Apskaičiavus koreliacijos tarp P300 parametrų kitimo ir PANSS įverčių kitimo risperidono poveikyje koeficientus, pastebėta, kad stipriausias ryšys buvo tarp P300 bangos amplitudės momeninėje (Pz) srityje ir negatyvių simptomų, bendros psichopatologijos poskalių bei bendro PANSS balo. Ryšys buvo neigiamas – kuo labiau didėjo amplitudė, tuo didesnis klinikinių simptomų sumažėjimas. Su bendros psichopatologijos skalės ir bendro PANSS testo įverčiais reikšmingai neigiamai koreliavo ir P300 bangos latencija – latencijos sumažėjimas siejosi su bendros psichopatologijos skalės balų padidėjimu ir atvirškčiais. Tai galima vertinti kaip PANSS testo ir P300 parametrų kitimo neatitikimą.

Pacientus suskirsčius į dvi grupes pagal diagnozę, buvo pastebėta, kad šizofrenijos grupės pacientų N2 bangos latencija buvo didesnė, lyginant su sveikais tiriamaisiais, negu šizoafektinio sutrikimo grupės pacientų. P300 latencija abiejų grupių atveju reikšmingai skyrėsi nuo sveikų žmonių. Risperidono vartojimo įtaka abiejose grupėse šiek tiek skyrėsi – šizofrenijos grupės tiriamųjų P300 parametrų skirtumai buvo statistiškai nepatikimi, o šizoafektinio sutrikimo atveju, po 2 savaičių terapijos gautas reikšmingas N2 latencijos sumažėjimas Fz srityje, P300 latencijos bei AL sutrumpėjimas Cz srityje. Tai galėtų būti požymis, kad šizofrenijos atveju klausos sukėltojo kognityviojo potencialo neuroniniai mechanizmai labiau sutrikę ir sunkiau reaguoja į gydymą risperidonu, negu šizoafektinio sutrikimo atveju.

Risperidono poveikio klausos sukeltajam potencialui P300 tyrimų nėra daug. Umbricht ir kt. 1999 metais atliktame tyrime (Umbricht ir kt., 1999) ir Iwanami ir kt. 2001 metais (Iwanami ir kt., 2001) gavo P300 bangos latencijos reikšmingą sumažėjimą po 4 savaičių ir po 6-9 savaičių terapijos atitinkamai. Mūsų duomenys labiau atitinka nuomonę, kad P300 potencialas nepriklauso nuo antipsichotinių vaistų poveikio ir yra šizofrenijos markeris (Gonul ir kt., 2003, St Clair ir kt., 1989). Reikia pažymėti, kad jau minėtuose

tyrimuose buvo naudojamos didesnės risperidono dozės – 4-6 mg/p, tuo tarpu mūsų tyrime dozė buvo 2-3 mg/p. Be to Iwanami tyrimas truko ilgiau.

Nors šizofrenijos grupėje nebuvo gauti statistiškai patikimi duomenys, tendencija amplitudė - didėja, latencija - mažėja yra gana ryški. Statistiškai nepatikimus rezultatus galėjo sąlygoti dėl objektyvių priežasčių įvykęs tiriamųjų pacientų pasitraukimas iš grupės po dviejų savaičių monoterapijos risperidonu (kai kuriems pacientams greta risperidono teko skirti ir kitus vaistus, tame tarpe ir antidepresantus). Tačiau likusiųjų grupėje pacientų P300 parametrų kitimo tendencija gali būti požymis, kad jiems monoterapija risperidonu buvo veiksminga.

Terapijos antipsichotiku kvetiapinu grupės pacientų P300 parametrai taip pat skyrėsi nuo sveikų tiriamųjų grupės parametrų. Čia skirtumai buvo panašūs į bendros risperidono grupės pacientų SISP tyrimo rezultatus prieš terapiją – patikimai skyrėsi N2 ir P300 bangų latencijos visose trijose tirtose srityse, o P300 amplitudė buvo reikšmingai mažesnė centrinėje ir momeninėje srityse. Kvetiapino įtaka tirtam klausos sukeltajam potencialui skyrėsi nuo risperidono įtakos – gauti P300 bangos latencijos (po 2 ir po 4 savaičių gydymo) ir atpažinimo laiko (po 4 savaičių) sutrumpėjimas. Tai yra informacijos apdorojimo klausos sistemoje greičio padidėjimo požymis. Naujame tyrime (Park ir kt., 2010) taip pat buvo gautas teigiamas kvetiapino poveikis tiek klausos, tiek regos sukeltajam potencialui P300 – po 3 mėnesių terapijos (pacientų skaičius N=20) statistiškai reikšmingai sutrumpėjo P300 latencija bei padidėjo amplitudė. Autoriai nerado koreliacijos tarp PANSS testo reikšmių ir P300 bangos parametrų.

Galima manyti, kad kvetiapinas greičiau, negu risperidonas, gerina sutrikusius dėmesio procesus pacientams su šizoafektiniu sutrikimu. Literatūroje yra pranešimų apie šiek tiek geresnį, lyginant su kitais naujais antipsichotikais, kvetiapino poveikį šizofrenijos spektro sutrikimų turinčių pacientų klinikiniam simptomams (Addington ir kt., 2011), tačiau lyginti antipsichotikų poveikį kognityvinėms funkcijoms su poveikiu klinikiniam šizofrenijos simptomams yra sudėtinga.

Abiejų antipsichotikų tyrimuose klinikiniai simptomai keitėsi ženkliai – tiek bendra PANSS balų suma, tiek atskirų subtestų vidurkių reikšmės mažėjo statistiškai reikšmingai. Ištyrus koreliaciją tarp P300 bangos parametrų ir PANSS įverčių prieš terapiją skirtingose tyrimo grupėse gauti gana skirtingi rezultatai. Risperidono grupėje patikimų koreliacijos koeficientų buvo, o kvetiapino grupėje – ne. Risperidono bendroje grupėje, kurioje vyravo šizofrenija sergantys pacientai, neigiamai koreliavo P300 amplitudės dydis ir negatyvių simptomų išreikštumas – kuo ženklesni buvo negatyvūs simptomai, tuo mažesnė amplitudė. P300 potencialo parametrų ir PANSS įverčių kitimo vaistų poveikyje koreliacija taip pat buvo nevienareikšmiška. Statistiškai patikimų koreliacijos koeficientų gauta ir risperidono ir kvetiapino grupėse.

Vaistų tyrimai parodė, kad dažnai yra sunku išlaikyti monoterapijos principą – siekiant užtikrinti geresnį terapinį efektą greta naujos kartos antipsichotikų yra skiriami ir klasikiniai antipsichotikai (pvz., haloperidolis) bei anticholinerginiai preparatai pašaliniamis reiškiniais sumažinti. Todėl vertėtų apsvarstyti „natūralistinių“ SĮSP parametrų kitimo psichikos ligų gydymo poveikyje tyrimų principų taikymą, kai tiriama įvairių vaistų derinio įtaka.

## **5.2. Elektros impulsų terapijos įtaka klausos sukeltam P300 potencialui.**

EIT poveikis pacientų klausos sukeltajam potencialui buvo atskirai vertinamas šizofrenijos spektro ir nuotaikos sutrikimų pacientų grupėse. Prieš terapiją, lyginant su kontrolinės sveikų žmonių grupės duomenimis, skyrėsi beveik visi šizofrenijos pacientų grupės P300 parametrai – N2 ir P300 bangų latencijos buvo reikšmingai ilgesnės, o P300 amplitudė patikimai mažesnė, negu sveikų visose trijose tirtose srityse. Tai atitinka ir kitų autorių gautus duomenis (Frodl et al., 1998; Karaaslan et al., 2003; Vandoolaeghe et al., 1998). Tik reikšmingų dirgiklių atpažinimo laikas, nors buvo ilgesnis, skyrėsi nereikšmingai. Reiktų paminėti tą faktą, kad EIT terapija skiriama tik tiems pacientams, kurie yra rezistentiški medikamentiniam gydymui. P300 tyrimas parodė, kad tokių pacientų kognityviosios funkcijos yra labiau sutrikusios,

negu pacientų, kuriems buvo skiriamas medikamentinis gydymas atipiniais antipsichotikais. Nuotaikos sutrikimų grupės pacientai taip pat buvo rezistentiški antidepresantams, bet jų kognityviosios funkcijos, matyt, ne taip paveiktos, kaip šizofrenijos spektro sutrikimų atveju – lyginant su sveikų asmenų P300 parametrais, pas juos reikšmingai skyrėsi tik N2 bangos latencija visose tirtose srityse bei P300 latencija vienoje, kaktinėje srityje.

EIT poveikyje šizofrenijos spektro sutrikimų grupėje kito visi P300 parametrai – N2 ir P300 latencijos bei atpažinimo laikas trumpėjo, o P300 amplitudė didėjo visose srityse, tačiau reikšmingas tik amplitudės padidėjimas. Nuotaikos sutrikimų grupėje taip pat gautas tik vieno parametro reikšmingas pokytis – taip pat amplitudės padidėjimas, bet tik vienoje – centrinėje – srityje. Tuo tarpu P300 bangos latencija ir atpažinimo laiko trukmė augo, nors ir nereikšmingai.

P300 parametrų kitimas EIT poveikyje labai mažai ištirtas. Yra tik keli straipsniai, kuriuose taip pat pažymima, kad EIT tiek depresijos (Ancy, 1996), tiek psichotinės depresijos (pagal DSM-IV klasifikacija) (Nurminen ir kt., 2005) atveju padidino P300 amplitudę, bet nepadarė įtakos latencijai. Tai, kad EIT poveikyje didėjo amplitudė, galima sieti su elektros srovės įtaka smegenų žievės sužadynamumui. Nors yra duomenų, kad, iškart po procedūros, kurios metu įvyksta generalizuotas bioelektrinio aktyvumo išskūvis, apimantis visą smegenų žievę, neuronų sužadynamumo slenkstis kuriam laikui išauga (Sackeim ir kt., 1987), tačiau ilgesnė žievės stimuliacija gali palengvinti neuronų įsitraukimo į bioelektrinį atsaką procesus.

Kadangi žinoma, jog smegenų žievės sužadynamumo slenkstis su amžiumi didėja ir, pvz., EIT procedūros atlikimo metu į tai atsižvelgiama didinant stimuliavimo energiją, tai EIT pacientų grupę, nebeatsižvelgiant į diagnozę, suskirstėme į dvi grupes – jaunesnių pacientų (iki 49 metų) ir vyresnių (nuo 50 metų). Gauti rezultatai parodė, kad šių grupių pacientų P300 parametrų kitimas EIT poveikyje skyrėsi – patikimai amplitudė didėjo tik vyresnių pacientų grupėje. Toks rezultatas gana netikėtas, tačiau vyresnio amžiaus pacientai, kaip jau buvo minėta, gaudavo didesnės energijos impulsą.

Tai ir galėjo įtakoti šį rezultatą, nepaisant to, kad su amžiumi didėja neuronų sužadavimo slenksčio lygis (Sackeim ir kt., 1987; Coffey ir kt., 1995). Į šią aplinkybę reiktų atsižvelgti EIT taikant vyresniems žmonėms – parenkant stimuliacijos energiją patartina rinktis aukštesnį leidžiamą energijos lygį.

Buvo tiriama EIT procedūros rodiklių ir P300 bangos parametru pokyčio koreliacija. Gauta keletas reikšmingų koreliacijos koeficientų - reikšmingų dirgiklių atpažinimo laiko pokytis teigiamai koreliavo su procedūrų skaičiumi ir SEI rodikliu bei neigiamai su vidutine EIT kurso impulso energija. Be to, atpažinimo laiko pokyčių koreliacija geriau atsispindėjo kaktinėje (Fz) srityje. Taip pat gauta reikšminga šios srities P300 bangos latencijos koreliacija su procedūrų skaičiumi. Atpažinimo laiko kitimo ryšys su EIT procedūros rodikliais rodo, kad į šį P300 kognityviojo komplekso parametru reikia kreipti daugiau dėmesio, atliekant EIT tyrimus. Kadangi AL stipriausiai koreliavo su SEI, reikia daugiau dėmesio skirti šiam EIT procedūros kokybės rodikliui. Galima rekomenduoti registruoti klauso SĮSP ne tik prieš ir po EIT kurso, bet ir įpusėjus kursą, t.y. vidutiniškai po 2 savaičių nuo kurso pradžios – tai leistu geriau įvertinti P300 bangos parametru pokyčius ir susieti juos su EIT kokybės rodikliais.

Ieškant ryšio tarp P300 bangos parametru ir klinikinių šizofrenijos bei depresijos simptomu įverčiu, nustatyta, kad koreliavo tik P300 parametrai, išmatuoti prieš EIT procedurą. Gautas reikšmingas teigiamas ryšys tarp P300 bangos latencijos ir negatyviu šizofrenijos simptomu. Taip pat nuotaikos sutrikimū grupėje neigiamai koreliavo MADRS įverčiai ir P300 amplitudė momeninėje srityje. Tuo tarpu kognityviojo komplekso parametru pokyčiai ir klinikiniu skaliu įverčiu pokyčiai EIT įtakoje žymiau nekoreliavo. Visi klinikiniai simptomai EIT kurso poveikyje ženkliai ir statistiškai reikšmingai silpnėjo, o P300 bangos parametru pokyčiai nebuvo tokie vienareikšmiai, todėl patikimos koreliacijos ir nerasta.

### **5.3. Metaglosoterapijos (MGT) įtaka klausos sukulto potencialo P300 parametrų.**

Matavimų prieš MGT duomenys rodo, kad šios grupės pacientų klausos sukeltas kognityvusis potencialas P300 buvo pakitęs – N2, P300 latencijos buvo reikšmingai didesnės, o P300 amplitudės mažesnės, negu kontrolinės grupės tiriamųjų. Šie pakitimai buvo panašūs į EIT grupės pacientų P300 bangos pakitimus. Reikia pažymėti, kad metaglosoterapija buvo taikoma ilgai šizofrenija sergantiems pacientams – jų gydymosi trukmės vidurkis 17 metų. MGT poveikyje, užsiėmimus vedusių specialistų nuomone, pacientai palaipsniui tapo aktyvesni, atviresni aplinkai, informacijai, ėmė daugiau ir laisviau bendrauti, atsirado akių kontaktas, šypsėnos, pagyvėjo mimika, atsirado emocinės reakcijos į vienas kitą, akivaizdžiai gerėjo naujos medžiagos įsiminimas. Pacientai grupės narius ėmė suvokti kaip savo socialinę grupę, turinčią bendrų interesų, mažėjo įtampa, izoliacija. Vertinant SĮSP tyrimo duomenis, po metaglosoterapijos P300 bangos parametrų latencijos ir amplitudės išliko pakitusiomis, tačiau gautas statistiškai reikšmingas P300 latencijos ir reikšmingų dirgiklių atpažinimo laiko sumažėjimas visose trijose tirtose srityse. Tai rodo su dėmesiu ir operatyvine atmintimi susijusios informacijos klausos sistemoje apdorojimo greičio padidėjimą. Šis efektas panašus į terapijos kvetiapiņu tyrimo rezultatus.

Įdomūs rezultatai gauti tiriant P300 parametrų koreliaciją su psichologiniais testais. Prieš terapiją nustatyta, kad su 10 žodžių įsiminimo testo, kuris siejasi su operatyvine atmintimi, įverčiais neigiamai koreliavo P300 latencija ir atpažinimo laikas, t.y. kuo lėtesnis informacijos apdorojimo greitis, tuo prastesnis žodžių įsiminimas. Tuo tarpu analizuojant P300 bangos parametrų pokyčių ir psichologinių testų įverčių pokyčių MGT įtakoje koreliaciją rasta, kad patikimai neigiamai koreliavo P300 bangos latencijos ir atpažinimo laiko pokyčiai su skaitinių simbolių kodavimo testo įverčių pokyčiais. Kitaip tariant, informacijos apdorojimo greičio augimas siejosi su psichomotorinių reakcijų greičio didėjimu bei įsiminimo procesų gerėjimu.



Kadangi metaglosoterapijos įtaka P300 potencialo parametrui buvo tiriama pirmą kartą pasaulyje ir literatūroje tuo klausimu trūksta, yra sunku palyginti gautus rezultatus. Tačiau MGT galima vertinti kaip metodą, savo esme artimą tokiems šiuo metu populiarėjantiems metodams, kaip kognityvusis gydymas (angl. *cognitive remediation*) ar kognityviojo stiprinimo terapija (angl. *cognitive enhancement therapy* - CET). Nors duomenų apie šių metodų įtaką P300 potencialui nėra, tačiau yra atlikta nemažai tyrimų, kurių metu kognityviosios funkcijos buvo vertinamos psichologiniais testais. Taikant kognityviųjų funkcijų gerinimo metodą buvo nustatyta, kad jo įtakoje padidėja informacijos apdorojimo greitis, pagerėja kiti dėmesio procesai (Wykes ir kt. 2002; Wexler ir Bell, 2005; Wexler, 2007; Hogarty et al., 2004, 2006). Taip pat nustatyta, kad dauguma tokių metodų taikymo pasėkoje gautų teigiamų pokyčių išsilaiko iki 1 metų po terapijos pabaigos (Turkington ir kt., 2008). Taigi, galima teigti, kad kognityviųjų funkcijų gerinimo metodai yra perspektyvūs gerinant šizofrenija sergančių pacientų pažintines funkcijas. Tai paremia ir šiame darbe gauti P300 potencialo tyrimo rezultatai. Tačiau vertinti, ar minėti teigiami pokyčiai MGT atveju yra būtent kalbos mokymo, ar kalbos mokymo procese vykstančio atskirų kognityviųjų funkcijų (dėmesio, atminties ir kt.) treniravimo įtaka, yra sunku.

Įvertinus gautus rezultatus galima teigti, kad P300 potencialo parametrai gana jautriai atspindėjo psichikos sutrikimų turinčių pacientų kognityviasias funkcijas – sunkesnes sutrikimų formas atitiko labiau pakitę P300 bangos parametrai. Taip, rezistentiškų medikamentiniam gydymui EIT grupės ir ilgai sergančių šizofrenija MGT grupės pacientų P300 parametrai žymiau skyrėsi nuo kontrolinių grupių tiriamųjų.

Apibendrinant klinikinių simptomų ir P300 bangos parametru koreliacijos tyrimo duomenis galima pažymėti, kad iš 16 patikimos koreliacijos atvejų 6 siejosi su vienu parametru vienoje vietoje - P300 bangos amplitude, išmatuota momeninėje (Pz) srityje. Tačiau netolygus koreliacijos pasiskirstymas skirtinguose tyrimuose gali būti požymiu, kad PANSS skale vertinami klinikiniai šizofrenijos simptomai ir informacijos klausos sistemoje

apdoravimo procesai, kuriuos atspindi P300 potencialo parametrai, siejasi nedaug. Ištyrus visų tyrimo grupių pacientų (kurių klinikiniai simptomai buvo vertinti PANSS testu) PANSS testo įverčių ir P300 potencialo parametrų koreliaciją gautas tik vienas statistiškai reikšmingas, bet nedidelis koreliacijos koeficientas – neigiamai koreliavo pozityvių simptomų įvertis prieš tyrimą ir reikšmingų dirgiklių atpažinimo laikas. Kiti autoriai panašiuose tyrimuose taip pat nėra gavę žymesnės koreliacijos tarp PANSS reikšmių ir SĪSP parametrų. Tokie rezultatai gauti ne tik registruojant P300 potencialą (Coburn ir kt., 1998, Mathalon ir kt., 2010), bet ir tokius SĪSP, kaip neigiama nesutapimo banga (Javitt ir kt., 1998, Kirino ir Inoue, 1999). Yra tyrimų, kurių metu ieškota koreliacijos ir tarp psichologinių kognityviųjų testų bei klinikinių simptomų skalių įverčių, tačiau patikimos koreliacijos taip pat negauta (Akdede ir kt., 2006). Todėl atliekant pacientų, turinčių psichikos sutrikimų, SĪSP tyrimus reiktų taikyti ne tik klinikinių simptomų įvertinimo testus, bet ir psichologinius kognityviųjų funkcijų įvertinimo metodus, parinktus atsižvelgiant į pasaulinę tokių tyrimų praktiką. Svarbu, kad psichologinių tyrimų metodai labai nesiskirtų ir būtų galima palyginti gaunamus rezultatus. Pastaruoju metu yra siūlomi keli kognityviųjų funkcijų tyrimo testai, kuriais būtų galima greitai ir pakankamai tiksliai tirti pacientų, turinčių šizofrenijos spektro sutrikimų, kognityviasias funkcijas – tai „trumpas pažintinių funkcijų esant šizofrenijai tyrimas“ (angl., *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia - BACS*) (Keefe ir kt., 2004), „pažintinių funkcijų esant šizofrenijai vertinimo skalė“ (angl., *Schizophrenia Cognition Rating Scale - SCoRS*) (Keefe ir kt., 2006) bei testai, taikomi JAV Nacionalinio psichikos sveikatos instituto inicijuotame tyrimo „Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia“ (MATRICS) (Buchanan ir kt., 2005). Reiktų išnagrinėti galimybes taikyti tokius metodus ir SĪSP tyrimuose.

## IŠVADOS

1. Visų tyrimo grupių pacientų P300 bangos parametrai skyrėsi nuo kontrolinių sveikų žmonių grupių parametru, tik nuotaikos sutrikimų grupės pacientų parametru skirtumai buvo mažesni, negu šizofrenijos sutrikimų turinčių pacientų.
2. Šizofrenijos grupės pacientų P300 bangos parametrus 4 savaičių trukmės terapija risperidonu statistiškai reikšmingos įtakos neturėjo.
3. Risperidono poveikyje gautas laikinas teigiamas šizoafektinio sutrikimo grupės pacientų P300 bangos parametru pokytis.
4. Antipsichotiko kvetiapino terapija teigiamai veikė kognityviasias šizoafektinį sutrikimą turinčių pacientų funkcijas.
5. Elektros impulsų terapija šizofrenijos spektro sutrikimų turinčių pacientų P300 bangos amplitudę veikė teigiamai, jos padidėjimas vyresnių pacientų grupėje buvo žymesnis, o P300 potencialo parametru kitimas koreliavo su EIT procedūrų skaičiumi ir sukulto priepuolio energijos indeksu.
6. Metaglosoterapijos poveikyje šizofrenija sergančių pacientų klausos informacijos apdorojimo greitis padidėjo.

## LITERATŪRA

1. Abrams R (1997) *Electroconvulsive Therapy*. Oxford University Press, New York
2. Abrams R, Swartz, C. M. (1994) *ECT instruction manual*. 5th ed. Somatics INC
3. Adcock RA, Dale C, Fisher M, Aldebot S, Genevsky A, Simpson GV, Nagarajan S, Vinogradov S (2009) When top-down meets bottom-up: auditory training enhances verbal memory in schizophrenia. *Schizophr Bull* 35:1132-1141
4. Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Lieberman JA (2011) Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 72:75-80
5. Aghotor J, Pfueller U, Moritz S, Weisbrod M, Roesch-Ely D (2010) Metacognitive training for patients with schizophrenia (MCT): Feasibility and preliminary evidence for its efficacy. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 41:207-211
6. Aikawa H, Toyoshima R, Yamauchi T (1995) Late positive components of ERPs and arousal level in schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Electromyography and Motor Control* 97:59-60
7. Akdede BB, Anil Yagcioglu AE, Alptekin K, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, Jayathilake K, Tunca Z, Gogus A, Meltzer HY (2006) A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry* 67:1912-1919
8. Ancy J, Gangadhar BN, Janakiramaiah N (1996) "Normal" P300 amplitude predicts rapid response to ECT in melancholia. *J Affect Disord* 41:211-215
9. Anderer P, Saletu B, Semlitsch HV, Pascual-Marqui RD (2003) Non-invasive localization of P300 sources in normal aging and age-associated memory impairment. *Neurobiol Aging* 24:463-479
10. Baeza I, Pons A, Horga G, Bernardo M, Lazaro ML, Castro-Fornieles J (2009) Electroconvulsive therapy in early adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *J ECT* 25:278-279
11. Benbow SM (2005) Adverse effects of ECT. In: Scott AIF (ed) *The ECT Handbook*. The Royal College of Psychiatrists, London, p 170-174
12. Benbow SM (2005) The use of ECT for older adults. In: Scott AIF (ed) *The ECT Handbook*. The Royal College of Psychiatrists, London, p 68-73
13. Blackwood DH, Whalley LJ, Christie JE, Blackburn IM, St Clair DM, McInnes A (1987) Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 150:154-160
14. Bleicher VM, Kruk, I. V., Bokov, S. N. (2002) *Klinicheskaya patopsichologiya: rukovodstvo dlia vrachei i klinicheskikh psichologov*. Izdatelstvo Moskokcokogo psichologo-socialnogo instituta, Moskva
15. Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW (2000) Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 46:209-215
16. Boylan LS, Haskett RF, Mulsant BH, Greenberg RM, Prudic J, Spicknall K, Lisanby SH, Sackeim HA (2000) Determinants of Seizure Threshold in ECT: Benzodiazepine Use, Anesthetic Dosage, and Other Factors. *The Journal of ECT* 16

17. Bramon E, McDonald C, Croft RJ, Landau S, Filbey F, Gruzelier JH, Sham PC, Frangou S, Murray RM (2005) Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage* 27:960-968
18. Bruder GE, Tenke CE, Towey JP, Leite P, Fong R, Stewart JE, McGrath PJ, Quitkin FM (1998) Brain ERPs of depressed patients to complex tones in an oddball task: Relation of reduced P3 asymmetry to physical anhedonia. *Psychophysiology* 35:54-63
19. Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC, Nuechterlein KH, Laughren T, Levin R, Stover E, Fenton W, Marder SR (2005) A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 31:5-19
20. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Buppanharun W, Sackeim HA (2000) Effects of stimulus intensity on the efficacy of bilateral ECT in schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 48:222-228
21. Coburn KL, Shillcutt SD, Tucker KA, Estes KM, Brin FB, Merai P, Moore NC (1998) P300 delay and attenuation in schizophrenia: reversal by neuroleptic medication. *Biological psychiatry* 44:466-474
22. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M (1995) Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. *Biological psychiatry* 37:777-788
23. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M (1995) Seizure threshold in electroconvulsive therapy: I. Initial seizure threshold. *Biological psychiatry* 37:713-720
24. Coleman EA, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, McElhiney MC, Moody BJ (1996) Subjective memory complaints prior to and following electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 39:346-356
25. Dembinskas A, Goštautaitė-Midttun, N. (2003) Šizofrenijos spektro sutrikimai. In: Dembinskas A (ed) Psichiatrija. Vaistų žinios, Vilnius, p 260-291
26. Devrim-Ucok M, Keskin-Ergen HY, Ucok A (2008) P50 gating at acute and post-acute phases of first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1952-1956
27. Donahue AB (2000) Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey. *J ECT* 16:133-143
28. Donchin E (1981) Surprise!... Surprise? *Psychophysiology* 18:493-513
29. Donchin E, Coles MGH (1988) Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences* 11:357-427
30. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, Polich J, Reinvang I, Van Petten C (2009) Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology* 120:1883-1908
31. Faux SF, McCarley RW, Nestor PG, Shenton ME, Pollak SD, Penhune V, Mondrow E, Marcy B, Peterson A, Horvath T, et al. (1993) P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88:32-41
32. Fear CF (2005) The use of ECT in the treatment of schizophrenia. In: Scott AIF (ed) *The ECT Handbook*. The Royal College of Psychiatrists, London, p 30-46
33. Fink M (2001) Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 63:1-15

34. Fisher M, Holland C, Merzenich MM, Vinogradov S (2009) Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166:805-811
35. Flint AJ, Gagnon N (2002) Effective use of electroconvulsive therapy in late-life depression. *Can J Psychiatry* 47:734-741
36. Ford JM, White PM, Csernansky JG, Faustman WO, Roth WT, Pfefferbaum A (1994) ERPs in schizophrenia: Effects of antipsychotic medication. *Biological psychiatry* 36:153-170
37. Fraiss AT (2010) Electroconvulsive therapy: a theory for the mechanism of action. *J ECT* 26:60-61
38. Frodl-Bauch T, Bottlender R, Hegerl U (1999) Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology* 40:86-94
39. Frodl T, Meisenzahl EM, Gallinat J, Hegerl U, Moller HJ (1998) Markers from event-related potential subcomponents and reaction time for information processing dysfunction in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:307-313
40. Frodl T, Meisenzahl EM, Müller D, Holder J, Juckel G, Möller H-J, Hegerl U (2002) P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology* 43:237-246
41. Galderisi S, Mucci A, Volpe U, Boutros N (2009) Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci* 40:62-77
42. Gallinat J, Riedel M, Juckel G, Sokullu S, Frodl T, Moukhtieva R, Mavrogiorgou P, Nissle S, Muller N, Danker-Hopfe H, Hegerl U (2001) P300 and symptom improvement in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 158:55-65
43. Gelder M, Andreasen, N., Lopez-Ibor, C. and John Geddes (ed) (2009) *New Oxford Textbook of Psychiatry* (2nd edn). Oxford University Press
44. Genevsky A, Garrett CT, Alexander PP, Vinogradov S (2010) Cognitive training in schizophrenia: a neuroscience-based approach. *Dialogues Clin Neurosci* 12:416-421
45. Gnezdickij V (1997) *Vyzvannyje potencialy mozga v kliničeskoj praktike*. Izdatelstvo TRTU, Taganrog
46. Goldberg T, Gold J (2002) Neurocognitive Functioning in Patients with Schizophrenia: An Overview. In: Davis K, Charney D, Coyle J, Nemeroff C (eds) *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams & Wilkins, p 657-670
47. Goldberg TE (2007) Pharmacologic strategies in the management of cognitive symptoms. *Advanced Studies in Medicine* 7:85 - 90
48. Gonul AS, Suer C, Coburn K, Ozesmi Ç, Oguz A, Yilmaz A (2003) Effects of olanzapine on auditory P300 in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 27:173-177
49. Goodin DS, Aminoff MJ (1986) Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 109 ( Pt 6):1103-1113
50. Gopal YV, Variend H (2005) First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation. *Advances in Psychiatric Treatment* 11:38-44
51. Griskova I, Dapsys K, Andruskevicius S, Ruksenas O (2005) Does electroconvulsive therapy (ECT) affect cognitive components of auditory evoked P300? *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 65:73-77

52. Gruber O, Gruber E, Falkai P (2006) Articulatory rehearsal in verbal working memory: a possible neurocognitive endophenotype that differentiates between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neurosci Lett* 405:24-28
53. Hagen GF, Gatherwright JR, Lopez BA, Polich J (2006) P3a from visual stimuli: task difficulty effects. *Int J Psychophysiol* 59:8-14
54. Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P (1998) Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106:156-164
55. Harrison PJ (1999) The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122 ( Pt 4):593-624
56. Heinrichs RW, Ammari N, McDermid Vaz S, Miles AA (2008) Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? *Schizophr Res* 99:149-154
57. Higashima M, Nagasawa T, Kawasaki Y, Oka T, Sakai N, Tsukada T, Koshino Y (2003) Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies. *Schizophr Res* 59:147-157
58. Hodge MA, Siciliano D, Withey P, Moss B, Moore G, Judd G, Shores EA, Harris A (2010) A randomized controlled trial of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36:419-427
59. Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile M, Kechavan M, Cooley S, DiBarry AL, Garrett A, Parepally H, Zoretich R (2004) Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 61:866-876
60. Hogarty GE, Greenwald DP, Eack SM (2006) Durability and mechanism of effects of cognitive enhancement therapy. *Psychiatr Serv* 57:1751-1757
61. Holt LE, Raine A, Pa G, Schneider LS, Henderson VW, Pollock VE (1995) P300 topography in Alzheimer's disease. *Psychophysiology* 32:257-265
62. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H (2006) Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 86:138-146
63. Houthoofd SAMK, Morrens M, Sabbe BGC (2008) Cognitive and Psychomotor Effects of Risperidone in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Clin Ther* 30:1565-1589
64. Hruby T, Marsalek P (2003) Event-related potentials--the P3 wave. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 63:55-63
65. Itagaki S, Yabe H, Mori Y, Ishikawa H, Takanashi Y, Niwa SI (2011) Event-related potentials in patients with adult attention-deficit/hyperactivity disorder versus schizophrenia. *Psychiatry Res*
66. Iwanami A, Kato N, Kasai K, Kamio S, Furukawa S, Fukuda M, Nakagome K, Araki T, Okajima Y, Isono H, Kamijima K (2002) P300 amplitude over temporal regions in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252:1-7
67. Iwanami A, Okajima Y, Isono H, Shinoda J, Kasai K, Hata A, Fukuda M, Nakagome K, Kamijima K (2001) Effects of risperidone on event-related potentials in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 34:73-79
68. Yee CM, Nuechterlein KH, Morris SE, White PM (1998) P50 suppression in recent-onset schizophrenia: clinical correlates and risperidone effects. *J Abnorm Psychol* 107:691-698



69. Javitt DC, Grochowski S, Shelley A-M, Ritter W (1998) Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 108:143-153
70. Jeon YW, Polich J (2003) Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* 40:684-701
71. Jing H, Takigawa M, Okamura H, Doi W, Fukuzako H (2001) Comparisons of event-related potentials after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol* 248:184-192
72. Juckel G, Muller-Schubert A, Gaebel W, Hegerl U (1996) Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Res* 65:23-32
73. Kay J, Tasman, A. (2006) *Essentials of Psychiatry*. John R. Wiley and Sons, Chichester
74. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-276
75. Karaaslan F, Gonul AS, Oguz A, Erdinc E, Esel E (2003) P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. *J Affect Disord* 73:283-287
76. Kaustio O, Partanen J, Valkonen-Korhonen M, Viinamaki H, Lehtonen J (2002) Affective and psychotic symptoms relate to different types of P300 alteration in depressive disorder. *J Affect Disord* 71:43-50
77. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L (2004) The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 68:283-297
78. Keefe RSE, Poe M, Walker TM, Kang JW, Harvey PD (2006) The Schizophrenia Cognition Rating Scale: An Interview-Based Assessment and Its Relationship to Cognition, Real-World Functioning, and Functional Capacity. *American Journal of Psychiatry* 163:426-432
79. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Lewine RRJ, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA, Group HR (2004) Comparative Effect of Atypical and Conventional Antipsychotic Drugs on Neurocognition in First-Episode Psychosis: A Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine Versus Low Doses of Haloperidol. *American Journal of Psychiatry* 161:985-995
80. Kim YT, Kang BJ (2004) A preliminary study of the comparative effects of olanzapine and risperidone on cognition in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 19:265-269
81. Kirino E, Inoue R (1999) The relationship of mismatch negativity to quantitative EEG and morphological findings in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 33:445-456
82. Kivircik Akdede BB, Alptekin K, Kitis A, Arkar H, Akvardar Y (2005) Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:233-238
83. Korostenskaja M, Dapsys K, Siurkute A, Dudlauskaitė A, Pragaravičienė A, Maciulis V, Kahkonen S (2009) The effect of quetiapine on auditory P300 response in patients with schizoaffective disorder: preliminary study. *Ann Clin Psychiatry* 21:49-50



84. Korostenskaja M, Dapsys K, Siurkute A, Maciulis V, Ruksenas O, Kahkonen S (2006) Effects of risperidone on auditory information processing in neuroleptic-naive patients with schizophrenia spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 66:139-144
85. Korostenskaja M, Dapšys, K., Mačiulis, V., Rukšėnas, O. (2003) Su įvykiais susijęs P300 potencialas: naujų vertinimo parametrų paieška. *Psichologija* 27:53-63
86. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT (2000) The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 109:743-752
87. Krystal AD, Weiner RD (1999) EEG correlates of the response to ECT: a possible antidepressant role of brain-derived neurotrophic factor. *J ECT* 15:27-38
88. Kurtz MM, Seltzer JC, Shagan DS, Thime WR, Wexler BE (2007) Computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: what is the active ingredient? *Schizophr Res* 89:251-260
89. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA (2000) The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry* 57:581-590
90. Luck SJ (2005) Ten simple rules for designing ERP experiments. In: Handy TC (ed) *Event-related potentials. A methods handbook*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, p 17-32
91. Mann JJ (1998) Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *J ECT* 14:172-180
92. Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A (2000) Trait and state aspects of p300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biological psychiatry* 47:434-449
93. Mathalon DH, Hoffman RE, Watson TD, Miller RM, Roach BJ, Ford JM (2010) Neurophysiological Distinction between Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Front Hum Neurosci* 3:70
94. Matulis AC (1977) *Language ... a hope : an introduction to metaglossotherapy*. National Research Institute for Psychoanalysis and Psychology, [Detroit]
95. Matulis AC (1984) A New-Foreign Language In The Treatment of Schizophrenia: an Application Of Metaglossotherapy. In: *Metaglossotherapy: As presented in Rome Italy in 1984 to the Lithuanian Catholic Academy of Sciences*. National Research Institute for Neurology and Psychology. <http://www.nrip.org/PDF/Study-orig.pdf>
96. McCarley RW, O'Donnell BF, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Potts GF, Hirayasu Y, Nestor PG, Shenton ME (1997) Update on electrophysiology in schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 9:373-386
97. McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, Jolesz FA (1993) Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 50:190-197
98. Medalia A, Revheim N, Casey M (2001) The remediation of problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophr Bull* 27:259-267
99. Meisenzahl EM, Scheuerecker J, Zipse M, Ufer S, Wiesmann M, Frodl T, Koutsouleris N, Zetzsche T, Schmitt G, Riedel M, Spellmann I, Dehning S, Linn J, Bruckmann H, Moller HJ (2006) Effects of treatment with the atypical

- neuroleptic quetiapine on working memory function: a functional MRI follow-up investigation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256:522-531
100. Meltzer HY, McGurk SR (1999) The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25:233-255
  101. Meltzer HY, Sumiyoshi T (2008) Does stimulation of 5-HT1A receptors improve cognition in schizophrenia? *Behavioural Brain Research* 195:98-102
  102. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N (1999) Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 56:749-754
  103. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sarramea F, Pascau J, Sanchez J, Martin-Loeches M, Munoz F, Descio M (2008) Differential clinical, structural and P300 parameters in schizophrenia patients resistant to conventional neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:257-266
  104. Mori Y, Kurosu S, Hiroyama Y, Niwa S (2007) Prolongation of P300 latency is associated with the duration of illness in male schizophrenia patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 61:471-478
  105. Moritz S, Kerstan A, Veckenstedt R, Randjbar S, Vitzthum F, Schmidt C, Heise M, Woodward TS (2011) Further evidence for the efficacy of a metacognitive group training in schizophrenia. *Behaviour Research and Therapy* 49:151-157
  106. Moritz S, Vitzthum F, Randjbar S, Veckenstedt R, Woodward TS (2010) Detecting and defusing cognitive traps: metacognitive intervention in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 23:561-569
  107. Morstyn R, Duffy FH, McCarley RW (1983) Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 40:729-734
  108. Muller-Gass A, Campbell K (2002) Event-related potential measures of the inhibition of information processing: I. Selective attention in the waking state. *International Journal of Psychophysiology* 46:177-195
  109. Nemeroff CB, Bissette G, Akil H, Fink M (1991) Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. Corticotrophin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *Br J Psychiatry* 158:59-63
  110. Nieman DH, Koelman JHTM, Linszen DH, Bour LJ, Dingemans PM, Ongerboer de Visser BW (2002) Clinical and neuropsychological correlates of the P300 in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 55:105-113
  111. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell CC, Sackeim HA, Mann JJ (2001) Decreased regional brain metabolism after ect. *Am J Psychiatry* 158:305-308
  112. Nurminen M, Valkonen-Korhonen M, Mervaala E, Paakkonen A, Partanen J, Viinamaki H, Lehtonen J (2005) Enhanced attention-dependent auditory processing by electroconvulsive therapy in psychotic depression. *J ECT* 21:19-24
  113. O'Carroll R (2000) Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances Psych Treatment* 6:161-168
  114. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB (2004) Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 20:13-20
  115. Payne NA, Prudic J (2009) Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract* 15:346-368

116. Park EJ, Han S-I, Jeon Y-W (2010) Auditory and visual P300 reflecting cognitive improvement in patients with schizophrenia with quetiapine: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34:674-680
117. Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Roth WT (1989) P3 in Schizophrenia Is Affected by Stimulus Modality, Response Requirements, Medication Status, and Negative Symptoms. *Archives of General Psychiatry* 46:1035-1044
118. Picton TW (1992) The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 9:456-479
119. Polich J (1990) Probability and inter-stimulus interval effects on the P300 from auditory stimuli. *International Journal of Psychophysiology* 10:163-170
120. Polich J (2007) Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118:2128-2148
121. Polich J, Comerchero MD (2003) P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography. *Brain Topogr* 15:141-152
122. Polich J, Kok A (1995) Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol* 41:103-146
123. Purdon SE (1999) Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 35 Suppl:S51-60
124. Regan D (1989) Human brain electrophysiology : evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine. Elsevier, New York
125. Riedel M, Muller N, Spellmann I, Engel RR, Musil R, Valdevit R, Dehning S, Douhet A, Cerovecki A, Strassnig M, Moller HJ (2007a) Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:402-412
126. Riedel M, Schennach-Wolff R, Musil R, Dehning S, Cerovecki A, Opgen-Rhein M, Matz J, Seemuller F, Obermeier M, Engel RR, Muller N, Moller HJ, Spellmann I (2010) Neurocognition and its influencing factors in the treatment of schizophrenia-effects of aripiprazole, olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol* 25:116-125
127. Riedel M, Spellmann I, Strassnig M, Douhet A, Dehning S, Opgen-Rhein M, Valdevit R, Engel RR, Kleindienst N, Muller N, Moller HJ (2007b) Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:360-370
128. Rosenberg C, Nudleman K, Starr A (1985) Cognitive evoked potentials (P300) in early Huntington's disease. *Arch Neurol* 42:984-987
129. Sackeim H, Decina P, Prohovnik I, Malitz S (1987) Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy: Effects of Sex, Age, Electrode Placement, and Number of Treatments. *Archives of General Psychiatry* 44:355-360
130. Sackeim HA (1999) The Anticonvulsant Hypothesis of the Mechanisms of Action of ECT: Current Status. *The Journal of ECT* 15:5-26
131. Sackeim HA, Devanand, D. P., Nobler, S. (1994) Electroconvulsive therapy. In: Bloom FE, Kupfel, D. J. (ed) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York, NY, p 1123-1142
132. Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW (1999) P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry* 45:98-106
133. Salisbury DF, Shenton ME, Sherwood AR, Fischer IA, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, McCarley RW (1998) First-episode schizophrenic psychosis differs

- from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch Gen Psychiatry* 55:173-180
134. Sangal B, Sangal JM (1996) Topography of auditory and visual P300 in normal adults. *Clin Electroencephalogr* 27:145-150
  135. Shapira B, Lerer B, Kindler S, Lichtenberg P, Gropp C, Cooper T, Calev A (1992) Enhanced serotonergic responsivity following electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Br J Psychiatry* 160:223-229
  136. Shapira B, Tubi N, Drexler H, Lidsky D, Calev A, Lerer B (1998) Cost and benefit in the choice of ECT schedule. Twice versus three times weekly ECT. *Br J Psychiatry* 172:44-48
  137. Shapira B, Tubi N, Lerer B (2000) Balancing speed of response to ECT in major depression and adverse cognitive effects: role of treatment schedule. *J ECT* 16:97-109
  138. Soltani M, Knight RT (2000) Neural origins of the P300. *Crit Rev Neurobiol* 14:199-224
  139. St Clair D, Blackwood D, Muir W (1989) P300 abnormality in schizophrenic subtypes. *Journal of Psychiatric Research* 23:49-55
  140. Šiurkutė A (2002) Elektros impulsų terapijos klinikiniai aspektai. In: Konferencijos medžiaga - Respublikinė Vilniaus psichiatrinė ligoninė. Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinika, p 32-35
  141. Tang WK, Ungvari GS (2003) Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:373-379
  142. Tharyan P, Adams CE (2005) Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000076
  143. Turetsky BI, Colbath EA, Gur RE (1998) P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry* 43:84-96
  144. Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TR, Nur U, Siddle R, Hammond K, Samarasekera N, Kingdon D (2008) A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: a five-year follow-up. *Schizophr Res* 98:1-7
  145. Uchida H, Rajji TK, Mulsant BH, Kapur S, Pollock BG, Graff-Guerrero A, Menon M, Mamo DC (2009) D2 receptor blockade by risperidone correlates with attention deficits in late-life schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 29:571-575
  146. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J (1998) Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44:716-725
  147. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J (1999) Effects of risperidone on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2:299-304
  148. Vandoolaeghe E, van Hunsel F, Nuyten D, Maes M (1998) Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *J Affect Disord* 48:105-113
  149. Vaughan HG, Jr. (1969) The relationship of brain activity to scalp recordings of event-related potentials. In: Donchin E, Lindsley D. B. (ed) Average Evoked Potentials: Methods, Results and Evaluations. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., p 45-75

150. Velligan DI, Prihoda TJ, Sui D, Ritch JL, Maples N, Miller AL (2003) The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin Psychiatry* 64:524-531
151. Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollock BG (2009) The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166:1055-1062
152. Weiner RD (2000) Retrograde amnesia with electroconvulsive therapy: characteristics and implications. *Arch Gen Psychiatry* 57:591-592
153. Weiner RD, Coffey CE, Krystal AD (1991) The monitoring and management of electrically induced seizures. *Psychiatr Clin North Am* 14:845-869
154. Wexler BE, Bell MD (2005) Cognitive remediation and vocational rehabilitation for schizophrenia. *Schizophr Bull* 31:931-941
155. Wexler E, B (2007) Nonpharmacologic interventions for the management of cognitive symptoms. *Advanced Studies in Medicine* 7:79 - 84
156. WHO (1992) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization
157. Wykes T, Reeder C, Landau S, Everitt B, Knapp M, Patel A, Romeo R (2007) Cognitive remediation therapy in schizophrenia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 190:421-427
158. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH (2005) A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:457-472
159. Zhang Y, Lehmann M, Shobeiry A, Hofer D, Johannes S, Emrich HM, Dietrich DE (2009) Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenic patients: a preliminary single-trial ERP analysis. *Pharmacopsychiatry* 42:129-134

## SUMMARY

Recording and analysis of event-related potentials is safe and harmless method of evaluation of cognition and is suitable to follow the changes of cognitive processes induced by psychoactive drugs or other therapeutic procedures. There is a great number of neuroleptic drugs however their action, especially effect on the cognition, is not properly studied. Atypical antipsychotics, which were developed to treat the symptoms of schizophrenia, effectively diminishes the symptoms of psychosis and have fewer side effects than their predecessors – first generation antipsychotics, however their influence on the cognitive functions of the patients is limited and unsatisfactory. Their action on the brain neuronal processes related to cognition is also obscure. Therefore the study of the influence of atypical antipsychotics on the parameters of P300 potential is very important in order to receive new information about the action of new antipsychotic medication on the information processing in the brain. Along with pharmacological treatment, especially when the patients are treatment resistant, other methods can be applied, such as electroconvulsive therapy (ECT). When impulsive electric current is applied to the brain the generalized seizure is evoked. Under its influence different physiological changes are taking place in the brain neurons and these changes induce positive therapeutic effect. Influence of ECT on the cognitive functions of the psychiatric patients is not studied enough. There is also lack of data about relation of ECT procedure quality parameters and parameters of event-related potentials. The effect of antipsychotics on the cognitive functions is unsatisfactory therefore other means are searched for to address this problem. There is, however, a group of methods which are called “cognitive remediation”. They are based on different exercises or computerized tests and games, devoted to enhance different cognitive functions. One of the most interesting methods, which may be attributed to this group, is a method called “metaglossotherapy”. It is based on the teaching of schizophrenia patients a new, earlier unknown for them, language. It is thought that learning a new language can help the patients to reconstruct the reality anew, to formulate

realistic, “normal” concepts using new linguistic constructions. The influence of metaglossotherapy on the cognitive functions of schizophrenic patients was not studied at all and this is the first attempt.

The main aim of the work was to evaluate the influence of atypical antipsychotics risperidone and quetiapine and such nonpharmacological methods as electroconvulsive therapy and metaglossotherapy on the changes of information processing in the auditory system using event-related potential P300 recording and analysis method. Auditory P300 potential was elicited applying “odd-ball” paradigm and recorded at 3 electrode sites (Fz, Cz, Pz). 4 parameters of P300 potential were measured: N2 latency, P300 latency, P300 amplitude and recognition time of target stimulus. Total number of 85 patients with schizophrenia spectrum disorders and mood disorders were studied. Results of this work showed that the parameters of P300 potential are sensitive indicators of abnormalities of information processing in auditory system in the case of schizophrenia spectrum disorders. More considerable positive influence on the event-related potential P300 had atypical antipsychotic quetiapine and that nonpharmacological methods of treatment of psychiatric disorders are as effective as drug therapy with atypical antipsychotics in remediation of cognitive functions.



## SPAUSDINTI DARBAI

1. Griškova I, **Dapšys K**, Andruskevicius S., Rukšėnas O. (2005) Does electroconvulsive therapy (ECT) affect cognitive components of auditory evoked P300.// *Acta neurobiologiae experimentalis*, 65: 73-77.
2. Korostenskaja M, **Dapsys K**, Siurkute A, Maciulis V, Ruksenas O, Kahkonen S. (2006) Effects of risperidone on auditory information processing in neuroleptic-naive patients with schizophrenia spectrum disorders.// *Acta neurobiologiae experimentalis (Wars)*, 66(2): 139-44.
3. Korostenskaja M, **Dapsys K**, Siurkute A, Dudlauskaite A., Pragaraviciene A., Maciulis V., Kähkönen S. (2009) The effect of quetiapine on auditory P300 response in patients with schizoaffective disorder: preliminary study.// *Annals of Clinical Psychiatry, Jan-Mar*; 21(1): 49-50.

### Straipsniai nepanaudoti disertacijoje

1. **Dapšys K.**, Rukšėnas O. (2001) Streso reakcijos matavimas poligrafiniiais metodais. Kn.: Teisininkams apie stresą, red. prof. G.Žukauskas. -Vilnius, Lietuvos teisės universitetas, p.112-137.
2. **Dapšys K.**, Korostenskaja M. (2002) Tiesioginiai neurofiziologiniai metodai žmogaus kognityvinėms funkcijoms tirti ir praktinio jų pritaikymo galimybės. Kn.: Teisiniai medicininiai smurto aspektai, red. prof. G.Žukauskas. –Vilnius, Lietuvos teisės universitetas, p.282-297.
3. Korostenskaja M., **Dapšys K.**, Maciulis V. (2003) First clinical research on cognitive auditory P300 potential in Lithuania: normative data. *Health Sciences*, 1: 85-88.
4. Korostenskaja M., **Dapsys K.**, Maciulis V., Ruksenas O. (2003) Evaluation of new MMN parameters in schizophrenia.// *Acta neurobiologiae experimentalis*, 63: 383-388.
5. Korostenskaja M., **Dapsys K.**, Maciulis V. & Ruksenas O. (2003) Su įvykiais susijęs P300 potencialas: naujų vertinimo parametrų paieška.// *Psichologija*, 27: 53-63.



6. Griškova I, **Dapšys K**, Rukšėnas O, Korostenskaja M. (2004) Mechanisms of action of electroconvulsive therapy. *Medicinos teorija ir praktika*, 1(37): 90-91.
7. Korostenskaja M., **Dapsys K.**, Siurkute A., Maciulis V., Ruksenas O. & Kähkönen S. (2004) Risperidone changes auditory information processing in drug-naive patients with schizophrenia spectrum disorders: ERPs study.// *Laboratorinė medicina*, 4: 31-34.
8. Aleknavičiūtė A., **Dapšys K.**, Kajokienė I. (2005) Pažintinių funkcijų pokyčiai sergant valgymo sutrikimais.// *Laboratorinė medicina*, 3(27): 3-8.
9. Griškova I, **Dapšys K**, Rukšėnas O, Šiurkutė A, Mačiulis V. (2005) Effects of electro-convulsive therapy on auditory information processing in treatment-resistant schizophrenic patients: P300 potential study.// *Laboratorinė medicina*, 3(27): 14-17.
10. Griškova I., Dapšys K., Rukšėnas O., Kaukėnas R., Mačiulis V. (2005) Su įvykiu susijusių potencialų pokyčių ir fiziologinio atsako į elektros impulsų terapiją ryšys: bandomasis tyrimas.// *Laboratorinė medicina*, 4(28): 3-6.
11. Griškova I., Buchmann J., Rukšėnas O., Dapšys K., Höppner J. (2005) Application of transcranial magnetic stimulation in motor cortex excitability studies: brief review.// *Sveikatos mokslai*, 4(28): 11-16.
12. Korostenskaja, M., **Dapsys, K.**, Siurkute, A., Maciulis, V., Ruksenas, O. & Kähkönen, S. (2005) Effects of olanzapine on auditory P300 and MMN in schizophrenia spectrum disorders.// *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 543-548.
13. Griškova I., Höppner J., Rukšėnas O., **Dapšys K.** (2006) Transcranial magnetic stimulation: the method and application.// *Medicina*, 42(10): 798-804.
14. Korostenskaja M., **Dapšys K.**, Šiurkutė A., Mačiulis V., Rukšėnas O., Kähkönen S. (2006) Evaluation of new parameters of auditory evoked

- potentials (AEPs) in patients with schizophrenia spectrum disorders.// *Psichologija*, 33: 76-88.
15. Griškova I., Rukšėnas O., **Dapšys 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: 162-167.
  16. Kaselis A., **Dapšys K.**, Jarmalavičiūtė A., Rukšėnas O., Mačiulis V. (2009) N400 atsako priklausomybės nuo amžiaus analizė.// *Laboratorinė medicina*, 11 (43): 129–134.
  17. Mačiulis V., Marčėnienė S., **Dapšys K.**, Banaitis V., Utkuvienė J., Jarmalavičiūtė A. Metaglosoterapijos taikymas šizofrenija sergančių pacientų gydymui.// *Sveikatos mokslai*, 20(2): 2944-2948.
  18. Griskova-Bulanova I., Ruksenas O., Dapsys K., Maciulis V., Arnfred S.M.H. (2011) Distraction task rather than focal attention modulates gamma activity associated with auditory steady-state responses (ASSRs).// *Clinical Neurophysiology*, 122(8):1541-1548.

#### **Pranešimai konferencijose**

1. **Dapšys K.**, Korostenskaja M., Šiurkutė A., Mačiulis V. Changes of P300 latency and amplitude during treatment with risperidone.// *The World Journal of Biological Psychiatry*, Vol.2, Supplement 1 (Abstracts of 7th World Congress of Biological Psychiatry, Berlin, 1-6 July, 2001), p.85.
2. Korostenskaja M., **Dapsys K.**, Maciulis V., Ruksenas O., Kahkonen S. Effects of olanzapine on auditory P300 and MMN in schizophrenia spectrum disorders.// *European Psychiatry*, Vol. 19, Suppl. 1, (Abstracts of 12th AEP Congress, Geneva, 14-18 April, 2004), p. 163.
3. Maciulis V., Marceniene S., Banaitis V., **Dapsys K.**, Utkuviene J. Metaglossotherapy in treatment of schizophrenia.// *Abstracts of 1st Eastern European Psychiatric Congress*, Thessaloniki, September 21-23, 2007. *Psichiatriki*, 2007, Vol. 18, (Supplement 1), p. 110.

4. **Dapsys K.**, Maciulis V., Marcenienė S., Banaitis V., Utkuviene J. Influence of metaglossotherapy on the cognitive event related potentials of schizophrenic patients.// Abstracts of the XIVth Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar Disorders, Montreux, February 3-7, 2008. Schizophrenia Research, Volume 98, Supplement, January 2008.
5. Korostenskaja, M., **Dapsys, K.**, Dubravko, K., Siurkute, A., Nikulin, V., Maciulis, V. Kähkönen, S. Neurochemical regulation of auditory information processing studied with EEG/MEG: application to schizophrenia.// 5th International Society for Neuroimaging in Psychiatry (ISNIP) and the EEG and Clinical Neuroscience Society (ECNS), Frankfurt, Germany, September 10 - 13, 2008.
6. Korostenskaja M, **Dapsys K.**, Siurkute A, Dudlauskaitė A., Pragaravičienė A., Maciulis V., Kähkönen S. The effect of quetiapine on auditory P300 response in patients with schizoaffective disorder: preliminary study.// 17th European Congress of Psychiatry, January 24-28, 2009, Lisbon, Portugal.
7. Mačiulis V., Marčėnienė S., **Dapšys K.**, Banaitis V., Utkuvienė J. Metaglossotherapy in treatment of schizophrenia.// 17th European Congress of Psychiatry, January 24-28, 2009, Lisbon, Portugal.
8. **K. Dapšys.** Galvos smegenų neurofiziologiniai tyrimai Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės Elektrofiziologinių tyrimų ir gydymo metodų skyriuje // Pirmoji mokslinė Lietuvos neuromokslų asociacijos konferencija „Nervų sistemos tyrimai Lietuvoje“, Vilnius, 2009, p. 15.
9. **K. Dapšys.** Atipinių antipsichotikų įtaka galvos smegenų sukeltajam potencialui P300.// 2<sup>nd</sup> -oji mokslinė Lietuvos neuromokslų asociacijos konferencija „Nervų sistemos tyrimai Lietuvoje“, Vilnius, 2010, p. 13.
10. **K. Dapšys,** R. Kaukėnas, A. Šiurkutė, V. Mačiulis, O. Rukšėnas. Effect of electroconvulsive therapy on event-related potential P300.// 10th World Congress of Biological Psychiatry, 29 May – 2 June 2011, Prague, Czech Republic.

## PADEKA

Pirmiausia noriu padėkoti savo vadovui *prof. Osvaldui Rukšėnui* už palaikymą, dalijimąsi patirtimi, vertingus pasiūlymus ir patarimus studijuojant doktorantūroje, o taip pat ruošiant disertaciją.

Noriu išreikšti padėką Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės direktoriui *dr. Valentinui Mačiuliui* už nuolatinę paramą, suteiktą galimybę ir sudarytas sąlygas atlikti darbą. Taip pat dėkoju ligoninės Universitetinio skyriaus vedėjai ir Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinikos *docentei Aldonai Šiurkutei* už vertingus patarimus ir padrašinimą.

Aš taip pat dėkingas šiems žmonėms, kurie prisidėjo darant tyrimus, padėjo patarimais, skatino judėti į priekį:

*Prof. Gediminui Žukauskui*

*Juozui Raugalui*

*Dr. Inga Griškovai-Bulanovai*

*Laimonui Smilgevičiui*

*Dr. Milenai Korostenskajai*

*Audronei Smirinenko*

*Dr. Sergejui Andruškevičiui*

*Alai Šeredegai*

*Dr. Juozui Raugalui*

*Janinai Utkuvienei*

*Dr. Rimui Vitkui*

bei Elektrofiziologinių tyrimų ir  
gydymo metodų skyriaus

*Valdui Banaičiui*

personalui:

*Giedriui Gerulskiui*

*Valentinai Syščikovai,*

*Rolandui Kaukėnui*

*Nijolei Menščinskienei,*

*Gediminui Kuncai*

*Vladui Valiuliui*

*Sonatai Marčėnienei*

Už paramą ir begalinę kantrybę dėkoju savo šeimai ir artimiesiems

## GYVENIMO APRAŠYMAS

Vardas, pavardė	Kastytis Dapšys
Gimimo data	1958-11-03
Gimimo vieta	Šiauliai, Lietuva
Šeimyninė padėtis	Vedęs, 2 vaikai
Namų adresas	Parko 61-1, Vilnius
Telefono numeris	8 616 85260
Elektroninis paštas	k.dapsys@rvpl.lt
Išsilavinimas	<i>2007 - iki šiol:</i> Biofizikos krypties doktorantūros studijos, Vilniaus universitetas, Gamtos mokslų fakultetas. <i>1976-1981:</i> Biologo, biologijos ir chemijos dėstytojo kvalifikacinis laipsnis, Vilniaus universitetas, Gamtos mokslų fakultetas, Vilnius, Lietuva
Darbo patirtis	<i>1981 - iki šiol:</i> Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė, Elektrofiziologinių tyrimų ir gydymo metodų skyrius, vedėjas.
Kvalifikacijos kėlimas	<i>2007.11.26-30:</i> Tarptautinė mokykla „Advanced Methods in Biophysics“, Trakai, Lietuva.

Dalyvavimas projektuose	2002.09 – 2003.10: „Leonardo da Vinči“ mobilumo programos projektą „Neurobiologų profesinio rengimo, tobulinimo ir įsidarbinimo galimybių plėtojimo programa”, koordinatorius 2005.03 – 2008.05: ESF 027 projektas „Biofizika: Biofizikos magistrinių ir doktorantūros studijų programų modernizavimas“, „Smegenotyros metodų“ kurso ruošimas
Narystė draugijose	2003 iki dabar: Lietuvos neuromokslų asociacija
Pedagoginė veikla	Paskaitų kursas „ <i>Smegenotyros metodai</i> “ Neurobiologijos ir biofizikos specialybių magistro studijos, Vilniaus universitetas, Gamtos mokslų fakultetas Paskaitų kursas „ <i>Smegenovaizdos įvadas</i> “ Biologijos specialybės bakalauro studijos, Vilniaus universitetas, Gamtos mokslų fakultetas
Stażuotės	1997 liepos – rugpjūčio mėn. (6 savaitės): University of Manchester Institute of Science and Technology (UMIST), Mančesteris, Jungtinė Karalystė. Tematika: Neurobiologija 2002 rugsėjo – spalio mėn. (3 sav.): EBNeuro kompanija, Florencija, Italija. Tematika: Skaitmeniniai metodai neurofiziologijoje, telemedicinos principai.
Kalbos	Lietuvių, anglų, rusų
Moksliniai interesai	Elektroencefalografija (EEG), sukeltieji potencialai (SP), transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS).