

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Gamtos mokslų fakultetas

Biochemijos ir biofizikos katedra

Neurobiologijos studijų programos magistrantas

Akvilė DUDLAUSKAITĖ

Magistrinis darbas

**Kvetiapino įtaka šizofrenija sergančių žmonių  
nesąmoningam dėmesiui. Tyrimas sukeltųjų potencialų  
metodu, MMN potencialas.**

Darbo vadovas

Dr. M. KOROSTENSKAJA

Vilnius 2007

**Kvetiapino įtaka šizofrenija sergančių žmonių nesąmoningam dėmesiui.**

**Tyrimas sukeltųjų potencialų metodu, MMN potencialas.**

Darbas atliktas Respublikinėje Vilniaus Psichiatrijos ligoninėje, Elektrofiziologinių tyrimų ir gydymo metodų (ETGM) skyriuje

Akvilė DUDLAUSKAITĖ

Darbo vadovai:

Dr. Milena KOROSTENSKAJA

## TURINYS

1	ĮVADAS .....	4
2	LITERATŪROS APŽVALGA.....	6
2.1	Šizofrenijos simptomai bei ligos priežasčių hipotezės .....	6
2.1.1	Šizofrenijos simptomai .....	6
2.1.2	Demografiniai Duomenys.....	7
2.1.3	Struktūrinės smegenų anomalijos, sutrikusio neuro-vystymosi bei neuro-degeneracinių procesų hipotezės šizofrenijoje.....	7
2.1.4	Neurotransmiterių sistemų hipotezės šizofrenijoje.....	9
2.2	Šizofrenijos gydymas. Antipsichotikai .....	13
2.2.1	Tipiniai, klasikiniai antipsichotikai.....	13
2.2.2	Naujosios kartos atipiniai antipsichotikai .....	13
2.2.3	Kvetiapinas .....	13
2.3	EEG sukeltųjų potencialų tyrimo metodai. MMN potencialas.....	14
2.3.1	2.3.1 Elektroencefalografija.....	14
2.3.2	Sukeltieji potencialai.....	15
2.3.3	Nuo įvykio priklausomi sukeltieji potencialai .....	15
2.3.4	Garsiniai su įvykiu susiję potencialai .....	16
2.3.5	Nesutapimo negatyvumas (MMN) .....	16
2.3.6	MMN – unikali nesąmingo dėmesio matavimo priemonė.....	17
2.3.7	MMN potencialas šizofrenijoje.....	18
2.3.8	MMN deficito specifiškumas šizofrenijai.....	19
2.3.9	Ar MMN gali būti polinkio šizofrenijai rodiklis?.....	20
2.3.10	MMN deficito šizofrenijoje hipotezės .....	20
2.3.11	MMN ir antipsichotikai.....	21
2.3.12	NMDA antagonistų poveikis MMN, naujos MMN šizofrenijoje hipotezės...	21
2.3.13	Kitų medžiagų poveikis MMN .....	22
3	METODAI ir priemonės .....	23
3.1	Tiriamieji.....	23
3.2	Tyrimo etapai .....	24
3.3	ERP registravimo metodas ir priemonės.....	24
3.4	Duomenų analizė .....	25
3.5	Statistinė analizė .....	26
4	REZULTATAI.....	27
4.1	Psichopatologija.....	27
4.2	MMN įvertinimas.....	27
4.3	Kvetiapino įtaka, rezultatų aptarimas .....	34
5	Išvados .....	36
6	Literatūros sąrašas.....	38
7	PRIEDAS 1.....	40

## 1 ĮVADAS

Šizofrenija pažeidžia ~1% žmonių populiacijos, dažniausiai jaunos, darbingo amžiaus asmenis. Tai vienas iš sunkiausių, invalidumą sukeliančių ir emociškai varginančių susirgimų, kurio metu ligonis kenčia nuo sutrikusio mąstymo, haliucinacijų, intelekto ir atminties sutrikimų. Šizofrenijos gydymas – ilgalaikis ir kompleksinis, dažnai trunkantis visą gyvenimą.

Nors moksliniai tyrimai visame pasaulyje palaipsniui įtakoja efektyvesnių ir saugesnių medikamentų bei gydymo metodų atradimą ir pritaikymą, nors yra iškelta daugybė šizofrenijos ligos priežasčių hipotezių – tikslios šizofrenijos priežastys vis dar nežinomos, ir visišką pagijimą lemiančio vaisto dar neturime.

Konityviniai deficitai – pagrindinė neįgalumo, sergant šizofrenija, priežastis. Sukeltieji potencialai pasitvirtino kaip efektyvi konityvinės disfunkcijos matavimo priemonė. MMN potencialas žinomas kaip unikalus įrankis nesąmoningo dėmesio įvertinimui, taipogi pastebėta, jog MMN potencialas sergantiesiems šizofrenija yra mažesnis nei sveikų žmonių. Įdomu, jog Klozapinas, Risperidonas ir kiti atipiniai antipsichotikai pagerina nuo dėmesio priklausomų elektrofizologinių matavimų vertes (P300), bet neveikia nesąmoningą dėmesį atspindinčių bangų amplitudžių (MMN). Tai rodo, kad atipiniai antipsichotikai neveikia šizofrenija sergančiųjų pradinių informacijos apdorojimo lygmenų.

Iki šiol atlikti tyrimai nerodo beveik jokio įprastinių antipsichotikų poveikio MMN amplitudės deficitui, tačiau egzistuoja įrodymų, kad įvairios medžiagos, skatinančios arba slopinančios neuromediatorių poveikį, veikia MMN. Todėl svarbu iširti, kaip kiti, naujausi ir skirtingu poveikiu pasižymintys antipsichotikai veikia nesąmoningo dėmesio funkciją šizofrenijoje.

Kvetiapinas – naujas atipinis antipsichotikas, pasižymintis itin efektyviu pozityvių ir negatyvių šizofrenijos simptomų slopinimu, ir sukeliantis labai nežymų pašalinį poveikį. Kvetiapino poveikio tyrimai sukeltųjų potencialų metodu dar nebuvo atlikti.

Šio darbo tikslas – iširti, kaip Kvetiapinas įtakoja MMN potencialo parametrus ir tuo pačiu sergančiųjų nesąmoningą dėmesį.

Darbo uždaviniai:

1. Atlikti sukeltųjų potencialų tyrimą ligonių ir kontrolinių asmenų grupėms, išmatuoti MMN parametrus.
2. Atlikti MMN parametrų analizę, įvertinti Kvetiapino poveikį MMN amplitudei bei latensijai atliekant duomenų statistinę analizę.
3. Išnagrinėti galimas poveikio priežastis.

## 2 LITERATŪROS APŽVALGA

Šiame skyriuje apžvelgiama šizofrenijos liga bei jos priežasčių hipotezės, EEG bei garsinių sukeltųjų potencialų tyrimo metodai, bei MMN potencialo tyrimai šizofrenijoje.

### 2.1 Šizofrenijos simptomai bei ligos priežasčių hipotezės

Šizofrenija – tai psichikos liga, charakterizuojama grupe sutrikimų - tam tikromis kliesių, haliucinacijų, disorganizuotos kalbos ir elgesio, judėjimo sutrikimų ir netinkamos emocinės išraiškos kombinacijomis. Nei vienas iš šizofrenijos simptomų nėra būdingas išskirtinai tik šizofrenijai. Šizofrenija originaliai buvo vadinta *dementia praecox*. Eugen Bleuler 1911m. įvedė terminą šizofrenija (gr. "skilęs protas"), kuris vartojamas ligi šiol.

#### 2.1.1 Šizofrenijos simptomai

Šizofrenijos simptomai gali būti skirstomi į pozityvius, neigatyvius, kognityvinius, bei depresyvius arba nerimo. Diagnozavimo ir gydymo paskyrimo tikslais simptomai paprastai grupuojami į tris pagrindines grupes (V.S. Čudnovski, I.F Čistiakov „psichiatrijos pagrindai“, 1995):

Pozityvūs elgsenos simptomai susideda iš elgsenos ar bruožų, kurių neturėtų būti, kuriais tarsi „papildyta“ asmenybė. Dažniausiai tai - haliucinacijos, kliesiai, paini / sutrikusi kalba bei elgsena, apatija.

Neigatyvūs elgsenos simptomai - tai normalios elgsenos deficitai, pvz. socialinės sąveikos ir emocijų deficitai, valios, dėmesio, intelekto, atminties, suvokimo susilpnėjimas.

Disorganizuoti simptomai apima mąstymo sutrikimus, sumišimą, sutrikusią orientaciją ir atminties problemas.

Žinomos keturios klasikinės šizofrenijos formos:

Paranoidinė - klinikiniame vaizde dominuoja nerimas, sutrikimas, susierzinimas, haliucinacijos, ypač klausos haliucinacijos, taipogi koncentracijos sutrikimai, kliesys, mąstymo rišlumo ir logikos sutrikimai.

Hebefreninė – būdinga lėkšta nuotaika, dažnai lydi kikenimas, išdidžios manieros, grimasos, pasikartojančios vienodos frazės, nemotyvuota euforija. Mąstymas neorganizuotas. Polinkis vienatvei.

Katatoninė – būdingi ryškūs psichomotorikos sutrikimai (nuo hiperkinezės iki katatoninio stuporo)

Paprastoji – būdinga intraversija, autistiškumas, valios ir susidomėjimo gyvenimu praradimas.

Šizofrenija gali būti ūminė (staigus pasireiškimas) arba chroninė (palaipsniai ilgalaikiai pasireiškimai).

### 2.1.2 Demografiniai Duomenys

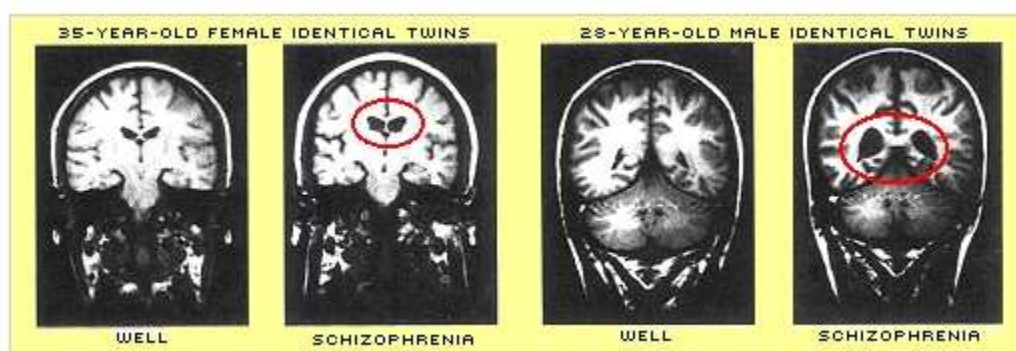
Šizofrenija pastebima visose etninėse grupėse, maždaug vienodai tiek vyrams tiek moterims, tačiau vyrams paprastai išsivysto ankstesniame amžiuje. Paplitimas pasaulyje - 1% (2% tarp skurdžiai gyvenančių ir 0,5% tarp pasiturinčių žmonių).

Vyrams dažniausiai pirmieji simptomai pasireiškia 15-25 metų, moterims 25-35 metų amžiuje. Labai retai šizofrenija pasireiškia jaunesniems nei 10 metų ir vyresniems nei 50 amžiaus asmenims. Pagal invalidumo laipsnį šizofrenija - vienas iš sunkiausių susirgimų.

### 2.1.3 Struktūrinės smegenų anomalijos, sutrikusio neuro-vystymosi bei neuro-degeneracinių procesų hipotezės šizofrenijoje.

Pagal neuro-degeneracinę šizofrenijos hipotezę, šizofrenija sergančiųjų smegenyse nuolat vyksta degeneraciniai procesai – nyksta neuronai, palaipsniui prastėja neuroninės funkcijos, mažėja smegenų masė. Šios hipotezės pagrindas – struktūrinės smegenų anomalijos. Magnetinio rezonanso, kompiuterinės tomografijos, bei post mortem tyrimai atskleidė jog dauguma šizofrenijos ligonių turi mažesnę prefrontalinę žievės sritį, smilkininę sritį, hipokampą ir migdolinius kūnus. Taipogi pastebimi žymiai padidėję skilveliai.

**Skilveliai.** Šizofrenija sergančiųjų smegenyse pastebimas skilvelių išsiplėtimas. Pavyzdyje 1 matome magnetinio rezonanso tyrimo duomenis, gautus lyginant monozygotinius dvynius, kurių vienas sirgo šizofrenija, o kitas – ne. Dešinėje esančiose nuotraukose aiškiai matosi padidėję skilveliai.



Pavyzdys 1. Monozygotinių dvynių magnetinio rezonanso tyrimai (Peter F Buckley, 2005)

Skilvelių išsiplėtimas aiškinamas taip: dėl degeneracinių procesų mažėjant smegenų masei, atsiradusią laisvą vietą užpildo smegenų skystis. Tai patvirtina ir išryškėjusios žievės vagos.

Hipokampus (Amono ragas). Pastebimas hipokampo sumažėjimas šizofrenijoje, lyginant su kontroliniais asmenimis. Šis pakitimas aptinkamas jau pačioje ligos pradžioje, todėl gali būti argumentu prieš neuro-degeneracinio proceso hipotezę. Hipokampus tarpininkauja mokantis ir atminties formavime - šios funkcijos pablogėja sergant šizofrenija.

**Gumburas.** Gumburo apimtis taipogi sumažėjusi. Įdomu, jog šizofrenija sergančiųjų sveiki broliai ir seserys turi gumburo apimtis didesnes už šizofrenija sergančiųjų, bet mažesnes nei kontrolinių asmenų.

**Didžiųjų smegenų pusrutulio apimtys.** Hipofrontališkumas. Šizofrenija sergančiųjų dešinysis pusrutulis truputį didesnis, tuo tarpu sveikiems suaugusiems būdinga didesnis kairysis. Bendras kairiojo pusrutulio aktyvumas sumažėjęs, ligoniai prastai atlieka užduotis, kurios reikalauja aukšto kairiosios prefrontalinės žievės aktyvumo (pvz., problemų sprendimas).

**Vernike sritis.** Padidėjęs Vernike srities aktyvumas šizofrenijoje gali būti atsakingas už pozityviems simptomams dažnas klausos haliucinacijas.

**Laštelių bei citoarchitektūros pakitimai.** Baltoji medžiaga. Mikroskopiniame lygyje sergantieji šizofrenija turi mažesnius nei normalūs laštelių kūnus. Citoarchitektūrinė analizė atskleidžia, jog šizofrenikų sluoksninė lastelinė organizacija būna pažeista, - neuronai neišsidėsto taip tiksliai (tvarkingai) kaip normaliose smegenyse. Didžioji dalis laštelių mūsų smegenyse yra ne neuronai, bet glijos. Glijos, kartu su astrocitais ir oligodendrocitais, sudaro daugiau kaip pusę smegenų svorio, ir jų yra apie 100 kartų daugiau nei neuronų. Jų palaikomoji funkcija labai svarbi normaliam smegenų funkcionavimui. Astrocitų rolė yra tiekti struktūrinį palaikymą neuronams, bei pagalbą atstatant neuronus po smegenų pažeidimo. Oligodendrocitai gamina mieliną, kuris apsupa daugelio neuronų aksonus ir kuris stebimas kaip baltoji medžiaga. Neseniai pastebėtas ryškus oligodendrocitų pažeidimas šizofrenijoje – labai sumažėjęs jų kiekis funkciškai svarbiose žievės vietose, pažeista lastelės citoarchitektūra, suprastėjusi funkcija. Dešimtmečiais daryti magnetinio rezonanso, kompiuterinės tomografijos ir kt. tyrimai rodo išsiplėtusius skilvelius, tačiau pilkosios medžiagos sumažėjimas nežymus. Taigi keliamas klausimas, ar sergant šizofrenija smegenų masė prarandama dėl baltosios medžiagos degeneracijos?

**Neuro-vystymosi hipotezė.** Pagal šią hipotezę, šizofrenija didžiąja dalimi yra sukeliama nervų sistemos anomalijų nėštumo ar naujagimystės periodu. Tai paremia vaisiaus ir naujagimio aplinkos statistiniai tyrimai: (Z.Fišar,2002) (Le Moyne,2005) Daugeliui šizofrenija sergančiųjų buvo komplikacijų prieš, ar trumpai po gimdymo, kurios galėjo paveikti jų smegenų vystymąsi, pvz., prastas maitinimasis, mažas naujagimio svoris,



gimdymo komplikacijos. Šizofrenija susijusi su problemomis ankstyvojo ar viduriniojo nėštumo metu. Antrojo Pasaulinio karo metu, moterims, kurios badavo ankstyvaisiais nėštumo mėnesiais, gimė didelis procentas vaikų, kurie vėliau sirgo šizofrenija. Kraujo grupės rezus faktoriaus nesuderinamumas tarp motinos ir palikuonio siejamas su padidėjusia šizofrenijos rizika, ypač vyriškos lyties palikuonims, bei vėlyvųjų gimdymų palikuonims. **Sezono gimdymo metu efektas**: tendencija, jog gimusieji žiemą turi nežymiai, bet didesnę tikimybę sirgti šizofrenija ( ši tendencija iškyta tik netropiniuose klimatuose) daugelio mokslininkų aiškinama kaip virusinės infekcijos, pasigautos rudens metu, pasekmė.

Svarbus klausimas, susijęs su neuro-vystymosi hipoteze: Kodėl šizofrenijos simptomai pasirodo sulaukus ~20 metų amžiaus, jei pažeidimai atsiranda anksti smegenų vystymėsi? Šiuo metu egzistuoja keli paaiškinimai:

Ankstyvas smegenų pažeidimas kyla srityse, kurios vystosi ir bręsta lėtai, tokiose kaip prefrontalinė žievė, todėl pažeidimai sukelia tik minimalius, nežymius simptomus vaikystėje, ir išryškėja kai šios smegenų sritys pilnai subręsta. (Le Moyne,2005)

Yra papildomas patologinis procesas, kuris tampa aktyvus tokiam amžiui, kokiam paprastai pasireiškia šizofrenijos simptomai. (Z.Fišar,2002)

Statinio ankstyvojo vystymosi defekto, bei paauglystėje atsirandančių normalių brendimo procesų, tarpusavio sąveika. . (Z.Fišar,2002)

**Bendra sutrikusio vystymosi / degeneracinė hipotezė**. Spėjama, jog šizofrenija galėtų būti neuro-degeneracinis procesas, kurį sukelia ankstyvojo vystymosi anomalijos. (Z.Fišar,2002)

Tačiau iki šiol vis dar lieka neaišku, ar neuro-vaizdavimo metodais atliekamų tyrimų pagalba stebimos struktūrinės anomalijos atspindi neuro-vystymosi, ar neuro-degeneracinius procesus, ar jų kombinaciją. (P.F.Buckley,2005)

#### **2.1.4 Neurotransmiterių sistemų hipotezės šizofrenijoje**

**Klasikinė dopamino hipotezė**. Ši hipotezė teigia, jog šizofrenija kyla dėl padidėjusio dopamino sinapsių aktyvumo. Tai gali reikšti:

1. Padidėjusį dopamino išskyrimą
  2. Padidėjusį dopamino receptorių skaičių
  3. Padidėjusį dopamino receptorių jautrumą
  4. Pažeistą dopamino pašalinimo iš sinapsių (po reakcijos) procesą.
- ...arba visus šiuos procesus kartu.

### ***Klasikinės dopamino hipotezės įrodymai:***

1) Svarbiausias įrodymas (dėl kurio ir kilo ši hipotezė) yra farmakologinių medžiagų tipai, kurie palengvina arba sukelia šizofrenijos simptomus (Le Moyne, 2005):

- Šizofrenijos simptomai efektyviai gydomi antipsichotiniais vaistais, kurių pagrindinis poveikis siejamas su dopamino receptorių blokavimu.
- Psichotinius simptomus, panašius į paranoidinės šizofrenijos, – pvz, haliucinacijas bei kludiesius – galima dirbtinai sukelti cheminiais junginiais, tokiais kaip kokainas, amfetaminas ir LSD, kurie didina dopamino sinapsių aktyvumą.

2) Žinoma jog stresas sukelia dopamino išsiskyrimą prefrontalinėje žievėje, kuri reikšminga šizofrenijoje. Be to, stresas paaštrina šizofrenijos simptomus.

3) Dauguma eksperimentinių tyrimų parodė, kad dopaminas turi įvairialypį moduliuojantį poveikį atminčiai, dėmesiui ir kitoms kognityvinėms prefrontalinės žievės funkcijoms. Be to, požievinės struktūros su gausia dopaminergine intervacija taip pat yra svarbios kognityvioms funkcijoms vykdyti. Šizofrenijos metu šis moduliacinis poveikis yra sutrikęs.

***Klasikinės dopamino hipotezės trūkumai.*** Padidėjusi dopamino gamyba bei išsiskyrimas negali būti vienintelė šizofrenijos priežastis, todėl kad [6]:

- Vaistai, kurie blokuoja dopamino receptorių, veikia staigiai, tačiau jų efektas ilgai pasireiškia tik per 2-3 savaites.
- Mažai įrodymų, jog dopamino kiekis būtų padidėjęs, kai kuriose smegenų srityse.
- Daliai šizofrenijos ligonių tradiciniai dopamino antagonistų medikamentai nepadeda
- Tradiciniai vaistai teigiamai veikia pozityvius, tačiau beveik neveikia negatyvių simptomų.

***Naujoji dopamino hipotezė*** teigia, jog:

1) Dopaminas – tik vienas iš kelių pagrindinių faktorių, kiti neurotransmiteriai taipogi turi įtakos.

2) Didelę reikšmę turi konkretūs dopamino receptorių tipai [6]:

- Pastebimas didesnis D2 tipo dopamino receptorių tankumas sergančiųjų šizofrenija tarpe
- Haliucinacijos ir kiti teigiami šizofrenijos simptomai nuslopunami, kai neuroleptikai užblokuoja apie 70% dopamino D2 receptorių.
- Kitų dopamino receptorių (D3, D4, D5) tankumas mažesnis

3) Svarbus dopamino pasiskirstymas specifiniuose smegenų regionuose [6]:

- Randama per daug dopamino receptorių bazalinėje ganglijoje
- Per mažai dopamino receptorių priekinėse žievės srityse

- Autoreceptoriai (Grunder, G., Carlsson, A. & Wong, D. 2003) – receptoriai, kurie reaguoja į to paties neurono išskiriamą neurocheminį signalą. Jų pagalba atgalinio ryšio principu neurotransmiteris gali moduluoti savo paties išsiskyrimą sinapsėje, ir reguliuoti neurono sudirginimo laipsnį. Dopamino autoreceptoriai mažina dopamino išsiskyrimą. Žinios apie autoreptorių sistemas buvo panaudotos naujos kartos medikamentų sintezei. Vienas tokių preparatų yra amilsulpridas, pasižymintis selektyviu poveikiu dopamino D2/D3 autoreptoriams. Eksperimentiniai tyrimai patvirtino tai, kad mažos amilsulprido dozės blokuoja dopamino D2/D3 autoreptorius ir taip skatina dopamino išsiskyrimą, ypač mezolimbiniėje sistemoje. Ši savybė panaudojama neigiamų šizofrenijos simptomų gydymui. Didesnės jo dozės blokuoja postsinapsinius D2 receptorius ir tinka ūminei psichozei gydyti. Autoreptorių randama požievio struktūrose, tačiau jų visiškai nėra arba labai maži kiekiai yra smegenų žievėje. Taigi požievio struktūrų hiperaktyvumo priežastimi šizofrenijoje gali būti sumažėjęs dopamino autoreptorių aktyvumas.

Teigiami šizofrenijos simptomai pagal šią hipotezę paaiškinami taip: dėl padidėjusio dopaminerginio (arba sumažėjusio gliutamaterginio) tono sumažėja dryžuotojo kūno slopinimas gumbure. Tai turėtų sukelti padidėjusį sujaudinimą ir psichomotorinį aktyvumą, bei didesnę sensorinės įvesties, perduodamos žievei, intensyvumą. Jei viršijamas tam tikras slenkstis, integracinė žievės geba taps nepakankama, ir tai prives prie pozityvių šizofrenijos simptomų

***Gliutamato, NMDA receptorių hipotezė.*** Pagal šią hipotezę, šizofrenijos simptomai kyla dėl tam tikrų gliutamato sinapsių nepakankamo aktyvumo. Gliutamatas - pagrindinis žadinantis neurotransmiteris. Dauguma įrodymų, palaikančių dopamino hipotezes, taipogi palaiko ir gliutamato hipotezę, nes žinoma, jog dopaminas slopina gliutamato aktyvumą daugelyje smegenų sričių.

1) Pastebėta, jog šizofrenija sergančiųjų smegenys išskiria mažesnius gliutamato kiekius prefrontalinėje žievėje ir hipokampe, taipogi pačių gliutamato receptorių yra mažiau.

2) Fenciklidinas (PCP) – medžiaga, kuri blokuoja gliutamato tipo NMDA receptorius.

PCP vartojimas sukelia psichozes, dar panašesnes į šizofrenijos nei narkotikai, tokie kaip kokainas, nes PCP sukelia abiejų tipų simptomus – tiek pozityvius, tiek negatyvius. Įdomu, jog PCP nesukelia psichozės žmonėms, kurių amžius dar nesiekia paauglystės, tačiau sukelia daug dažnesnes psichozes asmenims, kurie yra turėję šizofrenijos epizodų.

3) Dėl to, kad didinti gliutamato aktyvumą smegenyse būtų ypatingai rizikinga, - nėra vaistų šizofrenijos gydymui kurie tiesiogiai stimuliuotų gliutamato aktyvumą. Tačiau yra tam tikrų eksperimentinių junginių kurie gali kada nors būti panaudoti šizofrenijos gydymui.

***Eksitotoksinė gliutamato hipotezė.*** Sąsaja tarp neurotransmiterių ir neurodegeneratyvinės hipotezės. „Eksitotoksinė“ reiškia per didelį neuronų sujaudrinimą, kas laikui bėgant prives prie neuronų žūties. Pagal šią hipotezę, eksitotoksinę neuronų ląstelių žūtį hipokampo ir žievės srityse sukelia neslopinama gliutamaterginė projekcija į šias sritis. Taigi, ši hipotezė paremia neurodegeneratyvinę hipotezę. Nepakankamas gliutamato NMDA receptorių aktyvumas (DR. Weinberger, R. K. McClure, 2005) lemia nesugebėjimą stimuliuoti tarpinius, GABA-erginius slopinančius neuronus, ir tarpiniai neuronai degeneruoja anatomiškai. Šio proceso rezultatas – per didelis gliutamato tipo AMPA receptorių stimuliavimas hipokampo ir žievės srityse. O per didelis AMPA stimuliavimas savo ruožtu prives prie jonų gradiento suardymo, energijos resursų išsekimo (jie eikvojami bandant atstatyti ir išlaikyti jonų dispusiausvyrą abipus neuronų membranų), reaktyvaus deguonies generavimo, ir galų gale ląstelės žūties. (“A revised excitotoxic hypothesis of schizophrenia“, 2001)

***Nikotino receptorių rolė šizofrenijoje.*** Viena iš neurotransmiterių cirkuliacijos anomalijų šizofrenijoje yra slopinančios tarpneuroninės funkcijos deficitas. Į slopinančią funkciją įeina alfa7-nikotino receptoriai. Pažeista nikotino receptorių funkcija galėtų paaiškinti dramatiškai padidėjusį nikotino vartojimą šizofrenijos ligonių tarpe.

***Serotonino receptorių rolė šizofrenijoje.*** Serotonino tipo 5-HT receptorių sąsajos su šizofrenija hipotezė kilo tyrinėjant sąveiką tarp haliucinogeno LSD ir 5-HT periferinėse sistemose. Naujesni tyrimai (Aghajanian GK, Marek J, 2000) parodė, kad dvi pagrindinės psichodelinių haliucinogenų klasės, savo esminį efektą sužadindami 5-HT receptoriais. Toks haliucinogenų poveikis per 5-HT receptoriais pastebėtas dvejose smegenų srityse: smegenų žievėje, bei smegenų kamieno žydrąjame branduolyje. Haliucinogenai veikia 5-HT (2A) receptoriais, o šie savo ruožtu skatina gliutamaterginę transmisiją prefrontalinėje žievėje. Gliutamato NMDA antagonistų poveikis taipogi susijęs su 5-HT receptoriais, taip gali būti dėl per didelio ne NMDA tipo gliutamato receptorių (pvz. AMPA) aktyvumo. Taigi, serotonino hipotezė papildo gliutamato ir eksitotoksinės hipotezes.

***Neurotransmiterių sistemų tarpusavio sąveika. Hipotezių sąsajos.*** Akivaizdu, kad nei vienos neurotransmiterių sistemos disfunkcija atskirai nėra šizofrenijos simptomų priežastis - itin svarbi ir dar nepakankamai ištirta yra šių sistemų tarpusavio sąveika. Iš dopamino bei gliutamato hipotezių matome, jog padidėjęs dopamino aktyvumas slopina

gliutamato aktyvumą, eksitotoksinė hipotezė toliau paaiškina, jog nuslopintas gliutamato NMDA aktyvumas lemia tarpinių neuronų anatominę degeneraciją, bei per didelį kito gliutamato tipo (AMPA) receptorių stimuliavimą, kas priveda prie ląstelių žūties žievėje ir hipokampe. Tai palaiko ir neuro-degeneratyvinę hipotezę. Gliutamato AMPA receptorių hiperaktyvumą gali skatinti ir serotonino 5-HT receptorių per didelis aktyvumas. Tokioje sudėtingoje neurocheminėje sistemoje dar lieka daug nežinomųjų. **Antipsichotikai veikia**

## **2.2 Šizofrenijos gydymas. Antipsichotikai**

Šizofrenijos gydymui naudojami antipsichotikai pagal cheminę sandarą bei gydomąjį veiksmingumą skirstomi į tipinius ir atipinius.

### **2.2.1 Tipiniai, klasikiniai antipsichotikai**

Visi klasikiniai antipsichotikai yra dopamino antagonistai: pvz Haloperidolis, Aminazinas. Jų poveikis efektyvus pagrinde tik teigiamiems šizofrenijos simptomams, ir jiems būdinga daugelis nepageidaujamų šalutinių poveikių, kurie sukelti nepakankamo šių medžiagų selektyvumo išskirtinai tik dopamino receptoriams – jie sąveikauja ir su cholinerginės sistemos receptoriais, taip sukeldami pašalinius motorinius bei mieguistumo sutrikimus, ilgai vartojant gali sukelti net distoniją arba tardyvinę diskineziją.

### **2.2.2 Naujosios kartos atipiniai antipsichotikai**

Tai Klozapinas, risperidonas, olanzapinas, kvetiapinas.

Atipiškumo kriterijai:

- Vaisto antipsichozinis poveikis didžiajai daliai pacientų tokiomis dozėmis, kurios nesukelia žymesnių ūmių ar poūmių ekstrapiramidinių šalutinių efektų (parkinsonizmas, akatizija). Tai pagrindinis kriterijus.
- Nesukelia hiperlaktinemijos.
- Geresnis poveikis negatyviems simptomams.
- Ilgai skiriant nesukelia tardyvinės diskinezijos ir distonijos.

### **2.2.3 Kvetiapinas**

Kvetiapinas (seroquelis) yra atipinis antipsichozinis preparatas, kuriam būdingas didelis D2/5HT2 santykis (gali būti efektyvus esant <60% D2 blokada). Labai retai sukelia ekstrapiramidinius pašalinius simptomus. Neturi ryškaus anticholinerginio poveikio, tačiau yra alfaadrenerginis antagonistas. Kvetiapino antipsichozinis efektyvumas panašus kaip

chlorpromazino, tačiau, kaip ir kiti atipiniai antipsichotikai, jis efektyvesnis prieš negatyvius simptomus.

Kvetiapino pranašumai lyginant su kitais antipsichotikais:

- Žymus kognityvinis pagerėjimas
- Vienas rečiausiai prolaktino koncentraciją kraujyje padidėjimą sukeliančių vaistų
- Ypač maža hiperprolaktemijos rizika
- Mažesnė rizika ekstrapiramidinių simptomų.

## 2.3 EEG sukeltųjų potencialų tyrimo metodai. MMN potencialas

### 2.3.1 Elektroencefalografija

Elektroencefalografija (EEG) – tai spontaninės bioelektrinės smegenų veiklos registravimo metodas. EEG tyrimai pradėti taikyti 1934 metais. EEG galima išskirti keletą pagrindinių smegenų bioritmų:

- *Alfa* - charakterizuojami aukšta amplitudė (iki 100 $\mu$ V) bei žemu dažniu (8-12Hz). Tai pirmasis išaiškintas ritmas, pastebimas 85-90% sveikų suaugusių žmonių, tyrimą atliekant užmerktomis akimis, atsipalaidavus. Maksimali amplitudė stebima pakaušinėse zonose. Esant stresinei būklei, intensyviai psichiniam darbui, nerimui  $\alpha$  ritmo amplitudė mažėja, net galimas pilnas jos išnykimas, o dažnis žymiai didėja.  $\alpha$  ritmas siejamas su sąmone.
- *Beta* – maža amplitudė (2-20 $\mu$ V) ir aukštas dažnis (13-50Hz).  $\beta$  ritmą įtakoja lytėjimo, klausos arba emociniai stimuli. Judant arba net įsivaizduojant judėjimą  $\beta$  ritmas gali susilpnėti ar net išnykti.
- *Delta* – žemas dažnis (0,5-4Hz). Priklauso mažo dažnio (0.5-4 Hz) aktyvumui. Asocijuojamas su miegu, ir yra dominuojantis naujagimių pirmųjų dvejų metų ritmas.
- *Theta* – dažnis 4-8Hz, o amplitudė labai aukšta. Dažnai stebima 1-6 metų vaikų EEG, ir nyksta vaikams augant.  $\theta$  ritmo būvima suaugusių elektroencefalogramoje parodo emocinius bei nervinius sutrikimus.

Neuronuose susidarant ir sklindant nerviniams impulsams teka elektros srovė. Smegenyse vienu metu veikia aibės neuronų, visi jie vienaip ar kitaip elektriškai aktyvūs, dėlto sukurtas jais magnetinis laukas yra nevienalytis visame smegenų paviršiuje ir nepastovus laike. Todėl įvairiose smegenų vietose elektriniai potencialai skirtingi. Prie

smegenų paviršiaus pridėjus elektrodus šių potencialų skirtumus galima išmatuoti. Bet EEG išmatuota kaukolės paviršiuje elektrodu dėka yra 10-15 kartų silpnesnė negu EEG išmatuota smegenyse, todėl reikia signalo stiprintuvo, kad realiai galima būtų atvaizduoti elektrinius procesus smegenyse. Potencialų skirtumas intaktiniuose galvos dangaluose turi gana mažą amplitudę, dažniausiai neviršinančią 100-150  $\mu\text{V}$ , tam kad būtų įmanoma juos užregistruoti, naudojami stiprintuvai su dideliu stiprinimo koeficientu ( $\approx 20000 - 100000$  kart). Taigi signalas registruojamas elektrodais nukreipiamas į stiprintuvą, kur stiprinamas tūkstančius kartų, toliau siunčiamas į plokštę, kuri apdoroja analoginį signalą bei verčia jį į skaitmeninį, vėliau siunčiamas į kompiuterį. (L.P. Zenkov „Klinikinė Elektrencefalografija“)

Įrašant EEG, svarbus yra elektrodų išdėstymas, topografija. Standartinis elektrodų išdėstymas kaukolės paviršiuje – tarptautinis „10-20“ metodas. Jis taip pavadintas todėl, kad elektrodai išdėstomi 10-20% nuo keturių anatominių smegenų orientyrų: Nasion, inion, dešinysis ir kairysis smilkiniai. Elektrodo padėtis charakterizuojama dviem parametrais: 1. priekinė – užpakalinė padienis (F - frontalinė, P – parietalinė, C – centralinė, O - pakaušinė) ir 2. dešinė – kairė pozicija (nelyginiai skaičiai – kairysis pusrutulis, z – centrinė dalis, lyginiai skaičiai – dešinysis pusrutulis).

### **2.3.2 Sukeltieji potencialai**

Sukeltieji potencialai yra funkcinis galvos smegenų tyrimo metodas. Sukeltieji potencialai gali būti skirstomi į:

1. Potencialai, kurie priklauso nuo fizikinių stimulų charakteristikų (pvz. Garsinio signalo stiprumo) ir daugiausia naudojami įvairių nervinės sistemos sričių funkciniam pažeidimams nustatyti. Tokie potencialai vadinami egzogeniniais.
2. Nuo įvykio priklausomi sukeltieji potencialai, kurie daugiausiai priklauso nuo tiriamojo reakcijos į stimulą. Dar vadinami endogeniniais.

### **2.3.3 Nuo įvykio priklausomi sukeltieji potencialai**

Su įvykiu susiję potencialai (ERP) yra laike fiksuoti smegenų atsakai į kažkokį įvykį.

Šis įvykis gali būti:

- Sensorinis stimulus (pvz vizualus blyksėjimas ar garsai)
- Protinis įvykis (atpažinimas specifinio tikslinio stimulo)
- Stimulo praleidimas (padidėjęs laiko tarpas tarp stimulų)

Šie potencialai gali atspindėti tokius nervų sistemos procesus kaip sprendimo priėmimas, sąmoningas ir nesąmoningas dėmesys, reikšmingos informacijos atskyrimas nuo

neriekšmingos, informacijos išiminimas ir išlaikymas, todėl juos imta taikyti psichiatrinėje praktikoje.

### 2.3.4 Garsiniai su įvykiu susiję potencialai

Garsiniai su įvykiu susiję potencialai (AEP) yra ERP subklasė. Įvykis čia yra garsas. AEP, kaip ir ERP yra labai maži elektrinės įtampos potencialai, kylantys smegenyse ir įrašomi nuo skalpo kaip atsakas į garsinį stimulą. AEP, įrašomi nuo skalpo, kyla iš smegenų vidinių struktūrų (Pvz, klausos žievės, smegenų kamieno, klausos 8-tojo kranialinio nervo) Jų įtampa labai maža: nuo 2-10 mV žievės garsiniams AEP, iki daug mažiau nei 1 mV iš gilesnių smegenų kamieno struktūrų. Jų žema įtampa, kartu su santykinai aukštu foniniu elektriniu triukšmu, reikalauja naudoti labai jautrius stiprintuvus ir kompiuterinę išlyginimo aparatūrą.

Garsinių su įvykiu susijusių signalų generatoriai:

1. **Garsinis smegenų kamieno atsakas** (Auditory Brainstem Response ABR)  
Kyla po 1.5-15 ms po stimulo, kyla VIII - ajame kranialiniame nerve (bangos I ir II) bei smegenų kamieno klausos struktūrose (banga V: regionas lateralinio lemnisko ir žemesnio colliculus).
2. **Vidutinės Latencijos Atsakas** (MLR) kyla 25-50 ms po atsako, apima bangas Na (Negatyvi banga sekanti ABR bangą V, kyla aukštesniojo smegenų kamieno dalyje ir klausos žievėje, ir Pa (Pozityvi banga po 30 ms, kyla klausos žievėje bilateraliai).
3. **Lėtasis žievės garsinis ERP**, kuris apima P1-N1-P2 seką (50-200 ms po stimulo, kyla klausos žievėje). N1 yra didžioji negatyvi banga kuri kyla 80-100 ms po stimulus. Ji pirmiausia kylaklausos žievėje bilateraliai. Figūroje kairėje, tai yra didelė negatyvi banga matoma tiek atsake į standartinį, tiek į išskirtinį stimulą.
4. **Vėlyvasis žievės garsinis ERPs**, įpatingai MMN, (kyla ~ N1 ar vėliau). Kiti vėlieji ERP: "N2b" and "P3", yra žievės ERPs kurie nebūtinai kyla iš klausos struktūrų.

### 2.3.5 Nesutapimo negatyvumas (MMN)

MMN yra negatyvi su įvykiu susijusių potencialų komponentė, kylanti 100-200ms po stimulo pradžios, ir išgaunama kuomet bet išsiskiriantis pokytis atsiranda pasikartojančių vienodų garsų sekoje. (Naatanen et al, 1998) išskyrė MMN iš N2 nuokrypio ERP potenciale į išsiskiriančius garsus atsirandančius tarp kartotinių standartinių garsų. ERP potencialuose į pokyčius sekamoje garsinių stimulų sekoje, N2 nuokrypis susideda iš 2 persiklojančių negatyvių komponentių, MMN ir N2b.



Priešingai su sąmoningu dėmesiu susijusiems negatyvumams apimantiems tą patį laiko regioną, MMN atsiradimas nepriklauso nuo tiriamojo sąmoningumo. MMN kyla netgi kai tiriamasis yra be sąmonės, taipogi naujagimiams.

MMN pasirodo kai yra pokytis (didėjantis ar mažėjantis) garso dažnyje, intensyvume, ar trukmėje, taip pat nuo garso sklidimo vietos pasikeitimo, dėl pokyčių sudėtinuose stimuluose, tokiuose kaip fonetinis, ar jungtinis (elementuose sudarytuose iš tonų porų, ar serijinių tonų), netgi dėl išsiskiriančių signalų konstantinio rimto sumažėjimo. Dar daugiau, neseni tyrimai parodė MMN atsakus į pokyčius į vizualinius ar somatosensorinius stimulus.

### **2.3.6 MMN – unikali nesąmingo dėmesio matavimo priemonė**

Svarbu suprasti, kad MMN nėra tiesiog atsakas, sugeneruotas naujų aferentinių elementų aktyvuojamų atsitiktinių nedažnų stimulų. Tai įrodo:

1. MMN atsako nebuvimas į pirmą stimulą sekoje, ar į stimulą pateiktą su labai ilgu ISI. Tai rodo, jog MMN nėra yra sukeltas jokio stimulo per se (vieno stimulo paties savaime) - čia atsakas yra specifiškai susietas su stimulo pokyčiu. (Naatanen R., Alho K. 1995).
2. MMN sukėlimas sumažėjusia stimulo trukme.
3. MMN išgavimas praleidžiant, nepadarant sudėtinio stimulo elemento; ar antro iš porinio stimulo.
4. Stebimi ilgos latencijos ir trukmės MMN, į nežymius stimulo pokyčius, kas yra nebūdinga aferentiniams atsakams. . (Naatanen R., Alho K. 1995).

Šie atradimai yra esminiai MMN interpretacijai: jis sukeltas, kuomet naujai atėjęs stimulus neatitinka reprezentacijos, įrašytos standartinio stimulo į sensorinę atmintį. Tėl to MMN netiesiogiai tampa nervinės reprezentacijos į kartotinį stimulą tikslumo matavimo priemone. MMN vadinama nesutapimo negatyvumu, nes į šią komponentę galime žiūrėti kaip į stimulo nukrypimo dydžio funkciją (o negatyvumas čia vartojamas tik todėl, jog šis potencialas yra neigiamas).

Taigi, MMN amplitudė koreliuoja su elgsenos diskriminacija. Kaip ten bebūtu, dar daug kitų fiziologinių matavimų, pvz P300, koreliuoja su diskriminacija, tačiau tai, kas daro MMN unikaliu tarp šių matavimų, tai:

- jo atsiradimas net esant dėmesio nebuvimui.

- Jis yra preperceptinės prigimties
- Jo būseną, padėtis, statusas kaip laikino pirmo diskriminatyvaus atsako į stimulo nuokrypį, t.y. kaip stimulo skirtumo pradinis kodas.

Dėl šitų MMN savybių, jis tiekia informaciją apie gebėjimą atskirti. MMN leidžia rekonstruoti ankstyvas fazes smegenų įvykių, būtinas, bet nepakankamas egzenos diskriminacijai.

MMN generavimo procesas kaip pradinis stimulo skyrimo procesas:

1) Nuoseklūs einantys iš eilės stimulai aišku yra pirmieji individualiai užrašyti atitinkamos savybės detektoriuose, ir šiame lygyje joks kodas, reprezentuojantis jų skirtumus, spėjama jog neformuojamas.

2) Šis antras pagal eilę atsakas gali kilti tik procese, kuriame ankstesnių stimulų reprezentacija sudaro esminę dalį. MMN yra skirtumo atsakas, susijęs su ta reprezentacija, įvertinantis skirtumą tarp dabartinio stimulo ir to, kurį reprezentuoja žyma, pėdsakas.

3) šio pradinio skyrimo signalo geravimo procesas greičiausiai inicijuoja vėlesnes stimulo diskriminacijos koreliates, tokias kaip P300 ir lėtesnės bangos.

MMN gali įvertinti stimulo apdorojimą, faktinės sensorinės informacijos terminais, ir ne vien fiziologinių procesų stiprumu. Be to, šis įvertinimas gali būti atliktas be užduoties atlikimo, ir dėl to neįtakoja atsako. Tai leidžia tirti sensorinį apdorojimą net nesant dėmesiu, taipogi su subjektais kurie yra neįgalūs ar nenorintys bendradarbiauti, įtraukiant subjektus su dėmesio bei psichikos sutrikimais. Tai yra didelis privalumas klinikiniuose psichiatrijos tyrimuose.

### **2.3.7 MMN potencialas šizofrenijoje**

Pastebėta, jog MMN potencialas sergantiesiems šizofrenija yra mažesnis nei sveikų žmonių. Pirmą kartą MMN generavimo deficitą šizofrenijoje pastebėjo Shelley 1991m.

Vėliau sekusiuose eksperimentiniuose tyrimuose nagrinėti klausimai:

Ar MMN deficitai specifiški šizofrenijai?

Ar MMN generavimas pablogėja tik į signalo trukmės nuokrypį, o ne dažnio?

Ar skiriasi skalpo MMN topografija šizofrenijoje? (kas indikuotų specifinių MMN generatorių pažeistumą)

Kokios gali būti MMN generavimo deficito šizofrenijoje priežastys/mechanizmai?

Deficitai MMN generavime yra svarbus atradimas šizofrenijoje, nes parodo kad šioje ligoje deficitai yra ne tik aukštesnėse konityvinėse funkcijose, bet ir informacijos apdorojime dar pirminėje/antrinėje klausos žievėje.

Po **Shelley** atradimo dauguma atlinktų tyrimų - MMN į dažnio nuokrypius (21 tyrimas), MMN į trukmės (8 tyrimai), 1 į sulaužymus paprastos kitimo taisyklės - parodė deficitą, ir keletoje tyrimų jo nepastebėta.

### **2.3.8 MMN deficito specifiškumas šizofrenijai**

MMN atsakas buvo ištirtas ligoniams su įvairais psichiniais sutrikimais:

1. Šizofrenija
2. Bipolinis sutrikimas
3. Gili depresija
4. Obsesinis-kompulsinis sutrikimas

Tik pacientai su šizofrenija pademonstravo ryškiai mažesnius MMN nei kontroliniai asmenys. Neaptiktas MMN deficitas esant kitiems psichiniams sutrikimams.

Tirta MMN deficito koreliacija su demografiniais ir klinikiniais kintamaisiais:

1. IQ
2. Amžius
3. Ligos trukmė
4. Ligos epizodų skaičius
5. Psichotinių, maniakinių, depresinių simptomų laipsnis

Antipsichotinių vaistų vartojimas (2001, Australija, Patricia T Michie atlikti tyrimai rodo jog MMN nepriklauso nuo medikamentų poveikio, yra specifinis šizofrenijai)

Tyrimų rezultatai rodo, jog MMN nepriklauso nuo užduoties, panaudotos atitraukti dėmesiai nuo garsinių moduliacijų. Nerandama kad MMN turėtų charakteringų šeimai bruožų. Įdomu, jog MMN į signalo trukmės padidėjimus skirtumas tarp šizofrenija sergančiųjų ir kontrolinių asmenų ryškus, o į sumažėjimus – beveik ne, nors trukmė naudota identiska (50-100 ms). To priežastys nelabai aiškios.

### 2.3.9 Ar MMN gali būti polinkio šizofrenijai rodiklis?

Iki šiol dar nėra visiškai aišku, kiek MMN gali parodyti polinkį sirgti šizofrenija. Tyrimų duomenys gana prieštaringi. Patricia T Michie (2001, Australija) pastebėjo panašius MMN deficitus, lyginant pacientus bei jų pirmo laipsnio gimines, ir teigė jog MMN gali būti pažeidžiamumo ligai rodiklis. Tuo tarpu Bramon (2003, Londonas) atliktame tyrime pacientai turėjo žymiai mažesnes MMN amplitudes palyginus su nepaveiktais giminaičiais ir kontroliniais asmenimis elektroduose Fz ir F3, bet giminaičių ir kontrolinių asmenų amplitudės ryškiai nesiskiria. MMN normalus tarp nepaveiktų giminaičių. Bramon išvada buvo jog MMN yra silpnas ir nepatikimas pažeidžiamumo markeris.

### 2.3.10 MMN deficito šizofrenijoje hipotezės

Bandant aiškintis, kokias patologijas šizofrenijoje atspindi MMN deficitas, buvo iškeltos tokios pagrindinės hipotezės:

1. **Problema klausos sensorinėje atmintyje.** MMN generavimas siejamas su klausos-sensorine atmintimi, ar su taip vadinama ilgąja sensorine saugykla, kuri trunka iki 10s. Del to MMN sumažėjimas šizofrenijoje buvo traktuojamas kaip bendras pablogėjimas klausos ar „echo“ sensorines atminties. Cowan 1988 teigė kad yra 2 fazes klausos-sensorines atminties, su labai skirtingom savybėm:
  1. trumpoji literaline sensorine saugykla, arba „temporalines integracijos langas“ trunkantys 200-300ms
  2. Ilgiau trunkanti faze labiau suvokiamai sprendžiamos informacijos trunkanti iki 10-20s.
2. **specifinis signalo trukmės apdorojimo pablogėjimas**
3. **anomalija su temporalinės integracijos langu**, sutampančiu su klausos sensorines atminties aktyvąja faze. (Mitche, australija, duomenys preliuminariai palaiko šią hipotezę)
4. **NMDA receptorių disfunkcija.** Davus tiriamajam NMDA antagonistu, pvz fenciclidino, stebimas MMN amplitudės sumažėjimas, nors kiti ERP nepakinta. Jei, kaip pasiūlyta Javitt 96, NMDA receptoriai yra susiję su MMN generacija, tai ši banga gali būti panaudota kaip matavimas NMDA funkcijų *in vivo*.

**MMN deficito skirtumai topografijoje:** Skirtingų elektrodų parodymai labai nesiskyrė tarp tiriamųjų grupių dažnio MMN, bet išsiskyrė trukmės MMN tarp grupių. Pastebėta, jog mažesnės amplitudės elektroduose Fz ir F4 dažnio MMN ir

F3,F4,Fz,C3,C4,Cz trukmes MMN. Pastebėtas ryškus MMN sumažėjimas frontocentraliniuose elektroduose, todėl iškelta hipotezė jog frontaliniai generatoriai yra labiausiai pažeidžiami šizofrenijoje. Magnetoencefalografinės MMN studijos ir dipolinis paviršiaus ERP duomenų modeliavimas rodo, kad pagrindiniai MMN generatoriai yra pirminėje ir antrinėje klausos žievėse. Kiti tyrimai įrodo kad yra papildomi generatoriai frontalinėje žievės srityje, kaip dalis paskirstyto temporofrontalinio tinklo, prisidedančio prie nuokrypio detekcijos ir dėmesio perjungimo.

### **2.3.11 MMN ir antipsichotikai**

Iki šiol atlikti tyrimai nerodo beveik jokio įprastinių antipsichotikų poveikio MMN amplitudei:

(1991 Shelley et al, Shutara et al, Kasai et al) nerasta ryškios koreliacijos tarp MMN amplitudžių ir neuroleptikų dozių pacientams su chroniška šizofrenija.

1995 Catts et al., ir Javitt et al. nepriklausomai aptiko, kad MMN amplitudė tarp gydomų neuroleptikais ir negydomų pacientų žymiai nesiskiria.

(1999-1998 Umbricht et al) parodė, jog MMN deficitas nepagerėja nei vartojant tipinius (haloperidolį) nei atipinius (klozapiną ir risperidoną).

(2005 D.Umricht, Javitt, Novak) aptiko kad vartojant klozapiną, labai padidėja P3 amplitudė, kas nepastebėta haloperidolio grupėje, tačiau MMN ir N2 deficitų jis neveikia. (t.y. ERP skirtumai tarp tipinių/atipinių yra, bet ne MMN ir ne tarp gydomų/negydomų). (Schall et al) aptiko tą patį.

Olanzapinas, Risperidonas ir kt. atipiniai antipsichotikai, bei raminantys preparatai (pvz Benzodiazepinai) jokio reikšmingo poveikio MMN amplitudei/magnetinei MMN jėgai, topografijai ar lateralumui nedaro.

Tačiau egzistuoja įrodymų, kad įvairios medžiagos, skatinančios arba slopinančios neuromediatorių poveikį, veikia MMN.

### **2.3.12 NMDA antagonistų poveikis MMN, naujos MMN šizofrenijoje hipotezės**

(Javitt et al, 1992,1994 ir 1996 ) metų tyrimai su primatais rodo kad NMDAR antagonistai selektyviai slopina MMN generavimą, bet neveikia sensorinių ERP kaip N1. (Umbricht et al, 2000) tyrime pastebima, jog ketaminas ryškiai sumažina MMN (bet ne N1) generavimą panašiai kaip šizofrenijoje, sveikiems tiriamiesiems.

1995-2001 Jääskeläinen et al, 1995a,1995b, Jääskeläinen et al, 1996; Kreitschmann-Andermahr et al, 2001; Pang and Fowler, 1999 atliktuose tyrimuose ketaminas ir NMDAR antagonistai ryškiai sumažino magnetinį MMN sveikiems tiriamiesiems.

Visi šie įrodymai kelia prielaidą jog šizofrenijoje NMDAR disfunkcija gali būti smarkiai prisidėjusi prie sutrikimų kontekstinės informacijos apdorojime tiek priešdėmesiniam automatiniam lygy tiek nuo dėmesio priklausančiame.

(2003 Filips, Silverstein et. All) iškelia prielaidą – kogniktyviniai sutrikimai šizofrenijoje kyla iš kogniktyvinės koordinacijos deficito, aiškinamo NMDA receptoriaus disfunkcija. Atipiniai antipsichotikai gali pagerinti NMDA efektyvumą.

### **2.3.13 Kitų medžiagų poveikis MMN**

Kita vertus, yra įrodymų iš primatų ir žmonių studijų, kad skatinančiųjų glutamaterginių ir slopinančiųjų GABAerginių neuronų sąveika reguliuoja MMN generavimą. (Javit 96, Umbrichtas 2000).

Nakagome ir Smolnik pastebėjo tendenciją tarp padidėjusios MMN amplitudės po benzodiazepino antagonistų pavartojimo sveikiems asmenims, nors ji nebuvo statistiškai reikšminga. Todėl, dar ir turint omeny jog nemažai šizofrenijos pacientų gauna raminančiųjų ir migdančiųjų (giminingų GABAa) receptoriams, nuslopinti jų miego ir nerimo sutrikimus, reikia patikrinti kaip raminantys / migdantys veikia MMN. Tą atliko Kiyoto Kasai 2002m, tyręs raminančių ir migdančiųjų poveikį šizofrenija segančiųjų MMN, ir jokio pakitimo neaptiko, todėl padarė išvadą jog chroniškas raminančių/migdančių vartojimas neveikia MMN šizofrenijoje.

### 3 METODAI IR PRIEMONĖS

#### 3.1 Tiriamieji

Eksperimentų metu buvo ištirti 8 pacientai su šizofrenijos spektro sutrikimais (5 moterys ir 3 vyrai, vidutinis amžius  $36.38 \pm 9.8$ ; amžiaus intervalas 31-55), bei 8 sveiki kontroliniai asmenys, atitinkantys ligonių lytį ir amžių (5 moterys ir 3 vyrai, vidutinis amžius  $36.25 \pm 9.9$ ). Lentelėse N ir N pateiktas vidutinis tiriamųjų amžius pagal grupes ir lytis.

Grupė	Vidutinis amžius	N
Kontroliniai	$36.25 \pm 9.9$	8
Ligoniai	$36.38 \pm 9.8$	8
viso	$36.31 \pm 9.5$	16

Lentelė N. Vidutinis tiriamųjų amžius pagal tiriamųjų grupes

#### Vidutinis ligonių amžius

lytis	Vidutinis amžius	N
moterys	$37.20 \pm 12.7$	5
vyrai	$35.00 \pm 3.6$	3
viso	$36.38 \pm 9.8$	8

Lentelė N. Vidutinis ligonių amžius pagal lytis

7 ligoniai turėjo F25.1 diagnozę (Šizoafektinis sutrikimas, depresinis tipas), 1 ligoniui diagnozuota F20.01 (Paranoidinė šizofrenija, epizodinė eiga su progresuojančiu deficitu). Sveiki pacientai neturėjo jokių neurologinių ar psichiatrinių sutrikimų bei nevartojo jokių psichotropinių preparatų. Neurologinių patologijų ligoniai neturėjo.

Vidutinis ligonių amžius pirmos hospitalizacijos metu buvo  $32 \pm 14$ . Vidutinis hospitalizacijų skaičius – 6.

Tyrimas atliktas Respublikinėje Vilniaus Psichiatrinėje ligoninėje, ir patvirtintas ligoninės etinio komiteto.

Tyrimo metu ligoniai gydyti vidutine  $468.75 \pm 143$  kvetiapino doze. Lentelėje N pateiktos vidutinės kvetiapino dozės pagal ligonių lytis.

#### Vidutinė kvetiapino dozė (mg)

lytis	Mean	N
moterys	$440.00 \pm 114$	5
vyrai	$516.67 \pm 202$	3
Total	$468.75 \pm 143$	8

Lentelė N. Vidutinė kvetiapino dozė (mg)

Lygiagrečiai vartoti preparatai: 1 pacientas papildomai vartojo Seroxatį 0.02mg/d, Truxalį 0.05mg/d, Amiptryptiliną 20mg/d, 1 pacientas - Risperidoną 2mg/d, Klonazepamą 2mg/d, Ciklodolį 6mg/d, Truxalį 50mg/d; 2 pacientai - Rispoleptą 1-2mg/d; 1 pacientas - Cipraleks

10mg/d ir Truxalį 25mg/d, 1 pacientas - Lozafeni 2mg/d, bei 1 pacientas Klonazepamą 1mg/d.

Ligonių klinikiniai simptomai įvertinti PANSS skale (Kay et al., 1979)

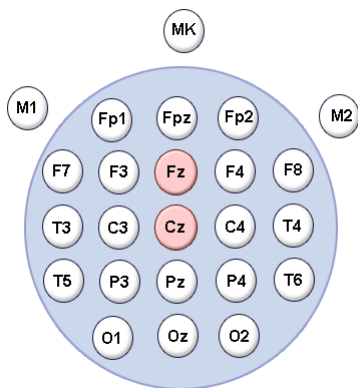
### 3.2 Tyrimo etapai

Tyrimas atliktas trimis etapais: Prieš kvetiapino vartojimą, 2 savaites vartojant kvetiapiną (pradedama nuo 100mg dozės ir didinama iki 300mg) , bei 4 savaitės vartojant kvetiapiną.

### 3.3 ERP registravimo metodas ir priemonės

Elektroencefalogramos registruotos ekranuotoje patalpoje. ERP įrašyti su 32 kanalų kompiuteriniu encefalografu (Galileo NT, EBNeuro, Italija) naudojant Ag/AgCl elektrodus. Referentiniu (palyginamuoju) elektrodu pasirinktas mastoidas MK tvirtinamas ant nosies. Vertikalius ir horizontalius akių judesius registravo mastoidai M1, M2. Įžeminimo elektrodas tvirtinamas ant skruosto

Registracijos metu buvo naudojamas elektrodų išsidėstymas pagal Tarptautinę 10/20 sistemą.



Elektrodų išsidėstymo 10/20 schema

Tyrimo metu buvo įrašomi 2 ERP tipai: trukmės bei dažnio MMN, stimulai pateikti pagal oddball paradigmą (išsiskiriantys retesni stimulai pasikartojančių vienodų stimulų sekoje) . Tiriamojo sąmoningas dėmesys nukreipiamas rodant begarsį filmą, o per ausines pateikiami garsiniai stimulai. Kiekvieno bandymo metu per ausines pateikiama 150 išsiskiriančių signalų.

Garsinių stimulų parametrai:

Trukmės MMN:

Standartinio signalo trukmė – 50 ms, Standartinio signalo atiprumas – 80 dB

Standartinio signalo dažnis – 750 Hz, Standartinio signalo pasirodymo dažnis – 80 proc.



Išsiskiriančio signalo trukmė – 50 ms, Išsiskiriančio signalo atipumas – 80 dB, Išsiskiriančio signalo dažnis – 1000 Hz, Išsiskiriančio signalo pasirodymo dažnis – 20 proc.

Dažnio MMN: Standartinio signalo trukmė – 50 ms, Standartinio signalo atipumas – 80 dB  
Standartinio signalo dažnis – 750 Hz, Standartinio signalo pasirodymo dažnis – 80 proc.,  
Išsiskiriančio signalo trukmė – 100 ms, Išsiskiriančio signalo atipumas – 80 dB  
Išsiskiriančio signalo dažnis – 500 Hz, Išsiskiriančio signalo pasirodymo dažnis – 20 proc.

Intervalas tarp stimulų – 1020 ms. Duomenys įrašyti 512Hz tikslumu (sample rate, arba amplitudės verčių kiekis per sekundę).

### **3.4 Duomenų analizė**

MMN parametrąms vertinti pasirinkti Fz ir Cz elektrodai. Rezultatai apdoroti Galileo NT programa bei MATLAB programa. Galileo NT formatu įrašyti originalūs EEG duomenys eksportuoti į EDF formatą (European Data Format), tuomet importuoti ir apdoroti su MATLAB programa.

Po EEG įrašymo buvo panaudotas 30 Hz aukštų dažnių skaitmeninis filtras (FFT-greitoji Furje transformacija). Panaudotas automatinis artefaktų bei akių judesių atmetimo algoritmas. Pakoreguota laiko ašies (baseline) pozicija – ji skaičiuojama ne pagal visą EEG, o išvedama pagal 50 ms priešstimulinį intervalą.

Pirminis encefalogramos įrašas suskaidytas epochomis pagal stimulų įvykimo laiką. Epochų trukmė – 500 ms (50 ms prieš stimulą, 450 po stimulo). Į atskirus duomenų failus atrenkamos epochos su atsakais į standartinius ir išskirtinius stimulus.

Išvesti atsako į standartinį bei išskirtinį stimulus epochų vidurkiai. Apskaičiuotas MMN atsakas Fz bei Cz elektroduose – skirtumas tarp atsako į standartinį bei išskirtinį stimulus, kiekvienam tyrimo etapui – baseline metu, po 2 savaičių Kvetiapino vartojimo, bei po 4 savaičių.

Apskaičiuoti bendri visų ligonių ir visų kontrolinių asmenų amplitudžių vidurkiai (Grand Average) visuose elektroduose. MMN amplitudės skaičiuojamos nuo pagrindo linijos (baseline, laiko ašis), o ne nuo piko iki piko.

### **3.5 Statistinė analizė**

Statistinė analizė atlikta SPSS statistinio paketo pagalba. MMN pikų vidutinės latensijos ir amplitudės palyginimai tarp ligonių ir pacientų grupių įvertintos unpaired t-testu. Gydomo kvetiapinu poveikis MMN latensijoms ir amplitudėms, koreliacijos koeficientai tarp MMN ir PANSS apskaičiuotos Pearsono koreliacijos testo pagalba pagal baseline bei 4 savaitių etapų rezultatus. Vidutinis ligonių amžius, lytis, vaisto dozės, PANSS rezultatų pokytis apskaičiuoti one sample T-testu.

## 4 REZULTATAI

### 4.1 Psichopatologija

Kvetiapino vartojimas sumažino visus PANSS, pozityvių ir negatyvių simptomų skalės įvertinimus. Po kvetiapino vartojimo stebimas statistiškai reikšmingas 28,75% sumažėjimas PANSS skalės rezultatuose, 35,05% sumažėjimas PANSS pozityvių, bei 25,4% negatyvių simptomų skalės įvertinime balais (Lentelė N)

	Prieš Kvetiapino vartojimą (N=8)	Po Kvetiapino vartojimo (N=6)	p
PANSS	80 ± 8.6	57 ± 10.4	p<0.05
Pozityvių simptomų skalė	17.4 ± 3.7	11.3 ± 2.3	p<0.05
Negatyvių simptomų skalė	18.1 ± 3	13.5 ± 3.6	p<0.05

Lentelė N. PANSS skalės įvertinimas balais prieš ir po Kvetiapino vartojimą.

Koreliacija tarp vaisto dozės ir PANSS rezultatų nebuvo statistiškai reikšminga.

Individualios dozės bei individualūs PANSS rezultatai pateikti Priede 1.

### 4.2 MMN įvertinimas

Vidutinės dažnio bei trukmės MMN amplitudės bei latensijos baseline metu, po 2 savaičių bei po 4 savaičių, pateiktos lentelėse 1-2. Lentelės 3-4 vaizduoja MMN skirtumų statistinio patikimumo koeficientus. Koreliacijos tarp pokyčių PANSS testų rezultatuose bei MMN pokyčių, pateiktos lentelėse 5-17. Bendros ligonių ir kontrolinių asmenų grupių kreivės (GrandAverage) pateiktos paveikslėliuose Pav 1-4. Individualūs MMN atsakai pateikti Priede 1.

#### MMN amplitudžių vidutinės vertės

Fz					
Trukmės MMN	Vidutinė reikšmė su st. nuokrypiu	Baseline	2 savaitės	4 savaitės	Kontrolinis asm.
		-1,49 ± 3,55	-0,13 ± 1,35	-2,81 ± 4,97	-1,00 ± 2,36
	N	8	7	6	8
Dažnio MMN	Vidutinė reikšmė su st. nuokrypiu	-1,97 ± 1,23	-0,69 ± 1,92	-1,49 ± 1,13	-2,6 ± 3,37
		N	8	7	6
Cz					
Trukmės MMN	Vidutinė reikšmė su st. nuokrypiu	-1,12 ± 4,32	0,03 ± 1,8	-1,45 ± 2,3	-0,8 ± 2,11
		N	8	7	6
Dažnio MMN	Vidutinė reikšmė su st. nuokrypiu	-1,6 ± 1,31	-0,64 ± 1,32	-1,12 ± 1,50	-2,61 ± 3,6
		N	8	7	6

Lentelė 1. MMN amplitudžių vidutinės vertės Fz bei Cz elektrodoose

## MMN latensijų vidutinės vertės

<b>Fz</b>					
<b>Trukmės MMN</b>	Vidutinė reikšmė su st. nuokrypiu	<b>Baseline</b>	<b>2 savaitės</b>	<b>4 savaitės</b>	<b>Kontrolinis asm.</b>
			135,01 ± 11,36	130,30 ± 11,81	130,21 ± 8,43
	N	8	7	6	8
<b>Dažnio MMN</b>	Vidutinė reikšmė su st. nuokrypiu	136,47±12,05	130,02±11,92	137,69±11,03	129,15±6,80
	N	8	7	6	8
<b>Cz</b>					
<b>Trukmės MMN</b>	Vidutinė reikšmė su st. nuokrypiu	134,52 ±10,71	124,99 ± 10,39	131,51 ±10,88	134,52 ±11,74
	N	8	7	6	8
<b>Dažnio MMN</b>	Vidutinė reikšmė su st. nuokrypiu	136,22 ±13,19	129,18± 10,60	137,69±11,02	129,64±6,4
	N	8	7	6	8

Lentelė 2. MMN latensijų vidutinės vertės Fz bei Cz elektroduose

## MMN Prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline) ir MMN po 4 savaičių - skirtumo statistinis patikimumas (Paired Sample T testas)

<b>Fz</b>		
<b>Trukmės MMN</b>	Amplitudės	p=0,574
	Latensijos	p=0,114
<b>Dažnio MMN</b>	Amplitudės	p=0,351
	Latensijos	p=0,399
<b>Cz</b>		
<b>Trukmės MMN</b>	Amplitudės	p=0,234
	Latensijos	p=1,000
<b>Dažnio MMN</b>	Amplitudės	p=0,351
	Latensijos	p=0,958

Lentelė 3. Baseline ir 4 savaičių MMN skirtumo statistinio patikimumo koeficientai

## MMN prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline) ir kontrolinio asmens MMN – skirtumo statistinis patikimumas (T testas)

<b>Fz</b>		
<b>Trukmės MMN</b>	Amplitudės	p=0,757
	Latensijos	p=1,000
<b>Dažnio MMN</b>	Amplitudės	p=0,854
	Latensijos	p=0,941
<b>Cz</b>		
<b>Trukmės MMN</b>	Amplitudės	p=0,588
	Latensijos	p=0,206
<b>Dažnio MMN</b>	Amplitudės	p=0,517
	Latensijos	p=0,278

Lentelė 4. Pearsono koreliacijos testas. Ieškoma koreliacija tarp PANSS rezultatų pokyčio ir MMN latensijų pokyčio nuo baseline iki 4 sav, Cz elektrode P>0.05

### Koreliacija tarp PANSS pokyčio ir Fz trukmės MNN amplitudės pokyčio

		PANSS Pokytis	Trukmės MMN pokytis
PANSS pokytis	Pearsono koreliacija	1	,710
	Patikimumas (2-tailed)		,179
	N	6	5
Trukmės MMN pokytis	Pearsono koreliacija	,710	1
	Patikimumas (2-tailed)	,179	
	N	5	6

Lentelė 5. Pearsono koreliacijos testas. Ieškoma koreliacija tarp PANSS rezultatų pokyčio ir MMN pokyčio nuo baseline iki 4 sav, Fz elektrode.  $P > 0.05$

### Koreliacija tarp PANSS pokyčio ir Fz trukmės MNN latensijos pokyčio

		PANSS Pokytis	Trukmės MMN pokytis
PANSS Pokytis	Pearsono koreliacija	1	-,699
	Patikimumas (2-tailed)		,189
	N	6	5
Trukmės MMN pokytis	Pearsono koreliacija	-,699	1
	Patikimumas (2-tailed)	,189	
	N	5	6

Lentelė 6. Pearsono koreliacijos testas. Ieškoma koreliacija tarp PANSS rezultatų pokyčio ir MMN pokyčio nuo baseline iki 4 sav, Fz elektrode.  $P > 0.05$

### Koreliacija tarp PANSS pokyčio ir Fz dažnio MNN amplitudės pokyčio

		PANSS Pokytis	Dažnio MMN pokytis
PANSS Pokytis	Pearsono koreliacija	1	,616
	Patikimumas (2-tailed)		,268
	N	6	5
Dažnio MMN pokytis	Pearsono koreliacija	,616	1
	Patikimumas (2-tailed)	,268	
	N	5	6

Lentelė 7. Pearsono koreliacijos testas. Ieškoma koreliacija tarp PANSS rezultatų pokyčio ir MMN pokyčio nuo baseline iki 4 sav, Fz elektrode.  $P > 0.05$

### Koreliacija tarp PANSS pokyčio ir Fz dažnio MNN latensijos pokyčio

		PANSS Pokytis	Dažnio MMN pokytis
PANSS Pokytis	Pearsono koreliacija	1	-,721
	Patikimumas (2-tailed)		,169
	N	6	5
Dažnio MMN pokytis	Pearsono koreliacija	-,721	1
	Patikimumas (2-tailed)	,169	
	N	5	6

Lentelė 8. Pearsono koreliacijos testas. Ieškoma koreliacija tarp PANSS rezultatų pokyčio ir MMN pokyčio nuo baseline iki 4 sav, Fz elektrode.  $P > 0.05$

### Koreliacija tarp PANSS pokyčio ir Cz trukmės MNN amplitudės pokyčio

		PANSS Pokytis	Trukmės MMN pokytis
PANSS Pokytis	Pearsono koreliacija	1	,960(**)
	Patikimumas (2-tailed)		,010
	N	6	5
Trukmės MMN pokytis	Pearsono koreliacija	,960(**)	1
	Patikimumas (2-tailed)	,010	
	N	5	6

Lentelė 9. Pearsono koreliacijos testas. Ieškoma koreliacija tarp PANSS rezultatų pokyčio ir MMN latensijų pokyčio nuo baseline iki 4 sav, Cz elektrode.  $P > 0.05$  \*\* Koreliacija reikšminga prie  $p = 0.01$  (2-tailed).

### Koreliacija tarp PANSS pokyčio ir Cz trukmės MNN latensijų pokyčio

		PANSS Pokytis	Trukmės MMN pokytis
PANSS Pokytis	Pearsono koreliacija	1	-,516
	Patikimumas (2-tailed)		,373
	N	6	5
Trukmės MMN pokytis	Pearsono koreliacija	-,516	1
	Patikimumas (2-tailed)	,373	
	N	5	6

Lentelė 10. Pearsono koreliacijos testas. Ieškoma koreliacija tarp PANSS rezultatų pokyčio ir MMN latensijų pokyčio nuo baseline iki 4 sav, Cz elektrode.  $P > 0.05$

### Koreliacija tarp PANSS pokyčio ir Cz dažnio MNN amplitudės pokyčio

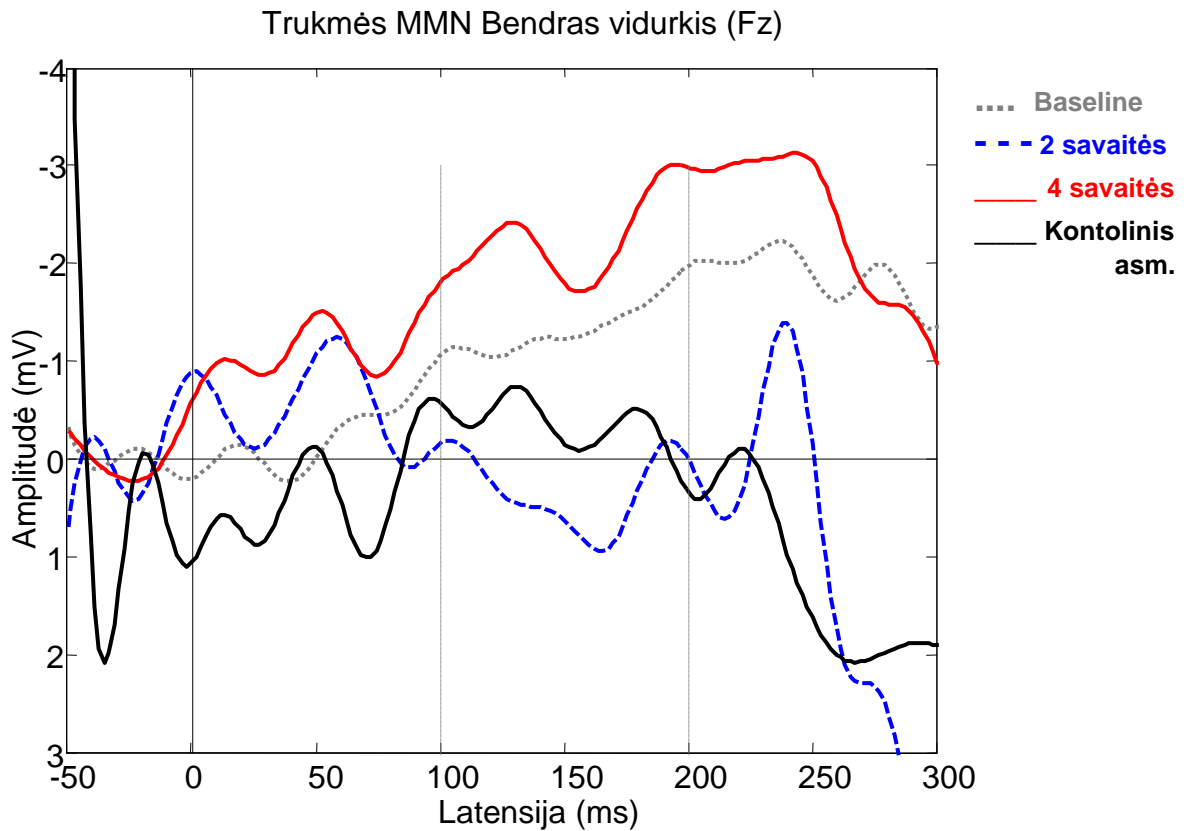
		PANSS Pokytis	Dažnio MMN pokytis
PANSS Pokytis	Pearsono koreliacija	1	,819
	Patikimumas (2-tailed)		,090
	N	6	5
Dažnio MMN pokytis	Pearsono koreliacija	,819	1
	Patikimumas (2-tailed)	,090	
	N	5	6

Lentelė 11. Pearsono koreliacijos testas. Ieškoma koreliacija tarp PANSS rezultatų pokyčio ir MMN latensijų pokyčio nuo baseline iki 4 sav, Cz elektrode.  $P < 0.05$

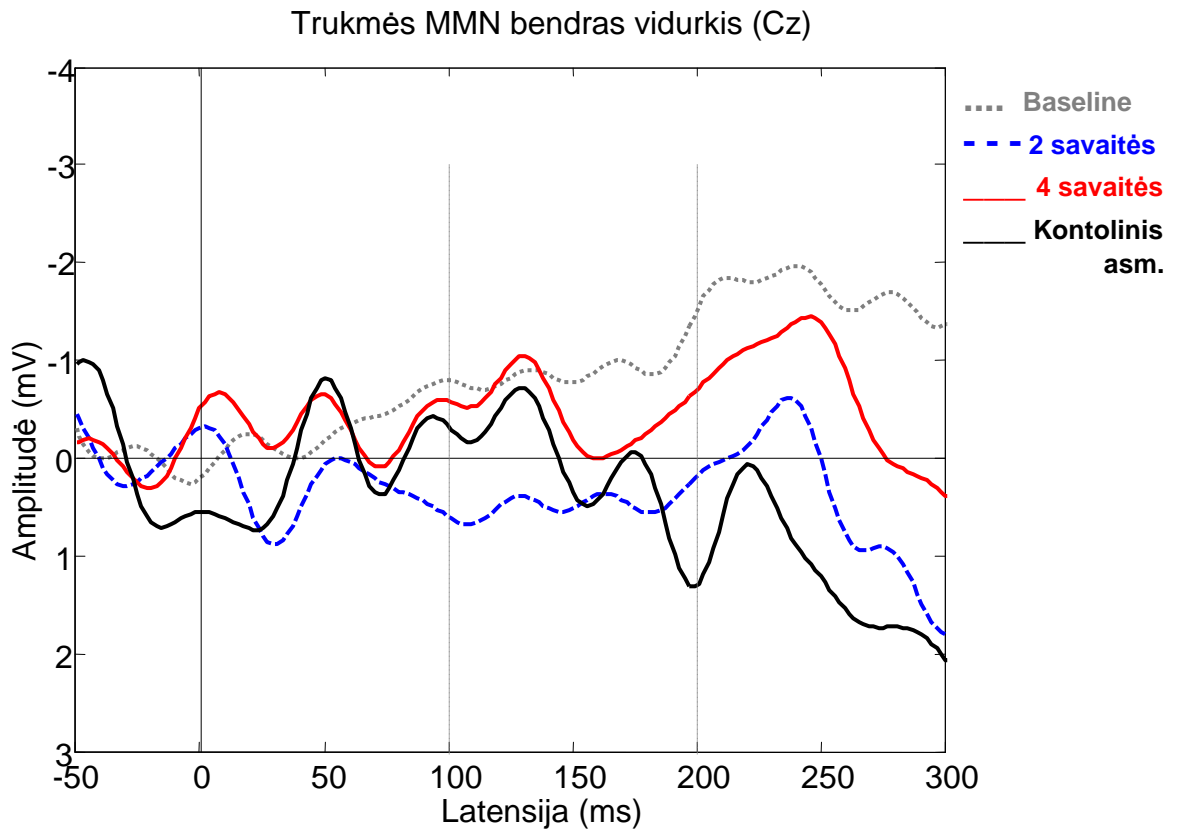
### Koreliacija tarp PANSS pokyčio ir Cz dažnio MNN latensijų pokyčio

		PANSS Pokytis	Dažnio MMN pokytis
PANSS Pokytis	Pearsono koreliacija	1	,742
	Patikimumas (2-tailed)		,151
	N	6	5
Dažnio MMN pokytis	Pearsono koreliacija	,742	1
	Patikimumas (2-tailed)	,151	
	N	5	6

Lentelė 12. Pearsono koreliacijos testas. Ieškoma koreliacija tarp PANSS rezultatų pokyčio ir MMN latensijų pokyčio nuo baseline iki 4 sav, Cz elektrode.  $P < 0.05$

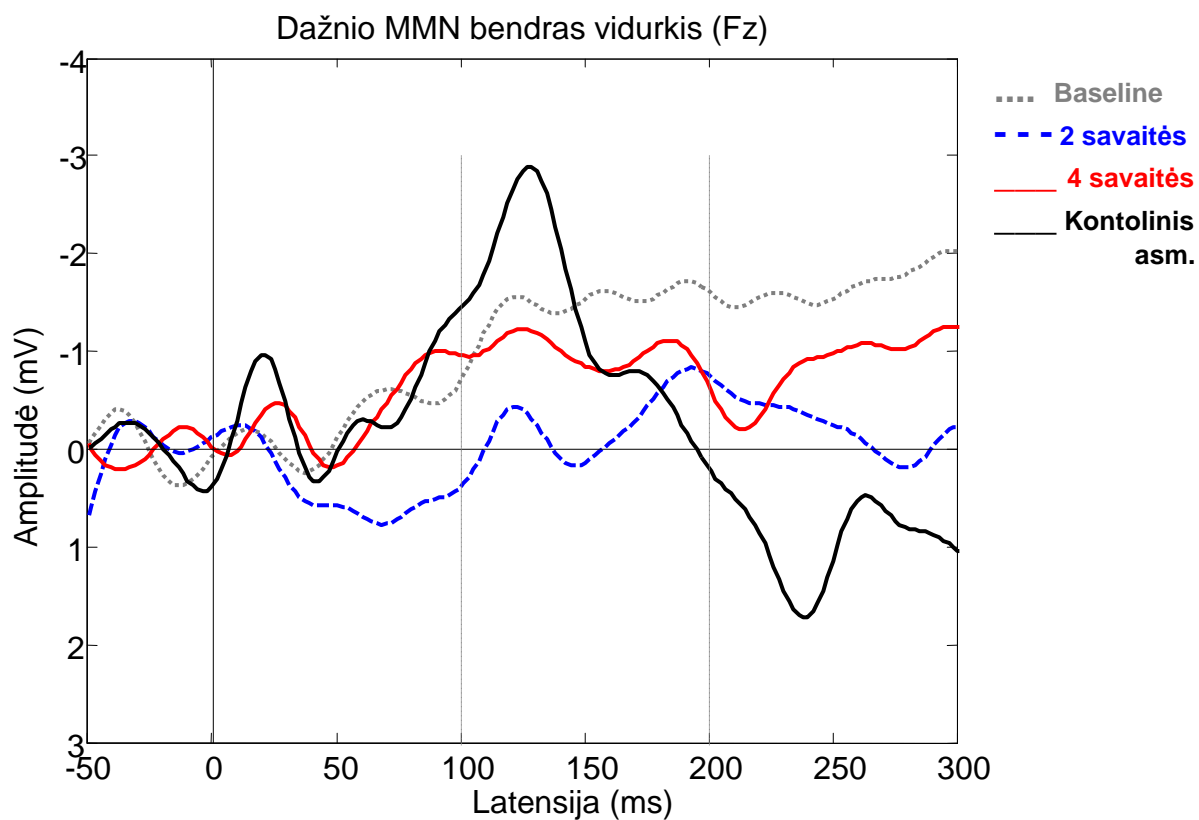


Pav 1. Trukmės MMN Fz elektrode ligonių vidurkis baseline metu, 2 savaitės po Kvetiapino vartojimo ir 4 keturios savaitės po kvetiapino vartojimo, bei kontrolinių asmenų baseline vidurkis. Vertikali pilka punktyrinė linija žymi galimą MMN bangos intervalą.

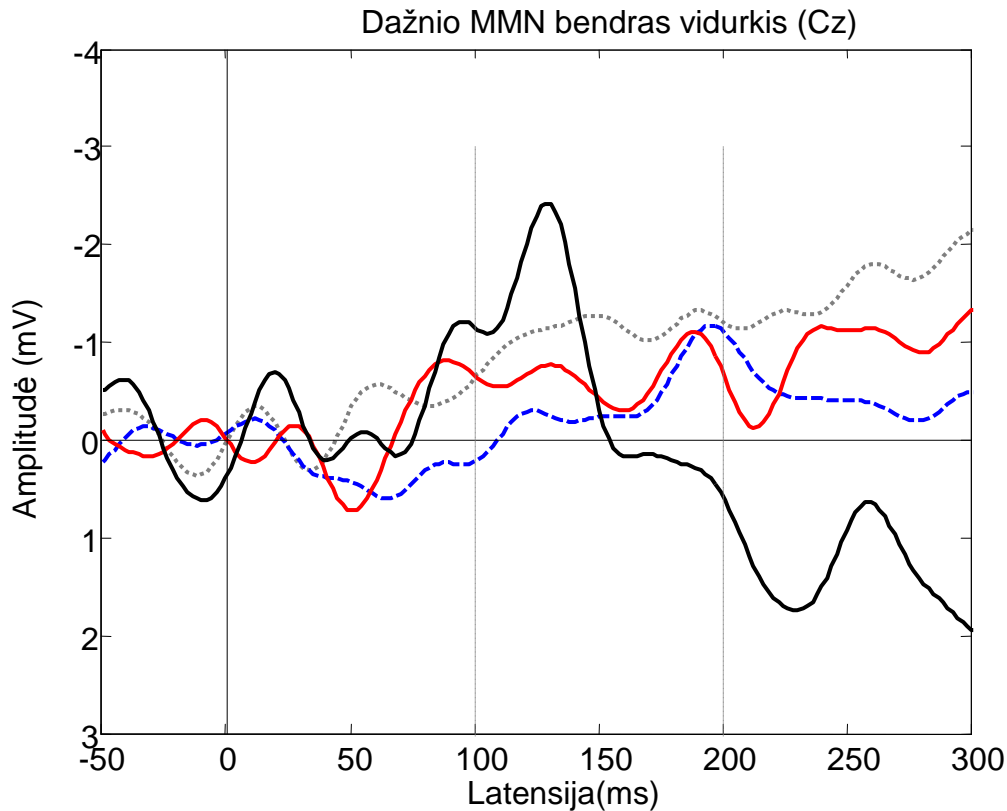


Pav 2. Trukmės MMN Cz elektrode ligonių vidurkis baseline metu, 2 savaitės po Kvetiapino vartojimo ir 4 keturios savaitės po kvetiapino vartojimo, bei kontrolinių asmenų baseline vidurkis. Vertikali pilka punktyrinė linija žymi galimą MMN bangos intervalą.





Pav 3. Trukmės MMN Fz elektrode ligonių vidurkis baseline metu, 2 savaitės po Kvetiapino vartojimo ir 4 keturios savaitės po Kvetiapino vartojimo, bei kontrolinių asmenų baseline vidurkis. Vertikali pilka punktyrinė linija žymi galimą MMN bangos intervalą.



Pav 4. Trukmės MMN Fz elektrode ligonių vidurkis baseline metu, 2 savaitės po Kvetiapino vartojimo ir 4 keturios savaitės po Kvetiapino vartojimo, bei kontrolinių asmenų baseline vidurkis. Vertikali pilka punktyrinė linija žymi galimą MMN bangos intervalą.

### 4.3 Kvetiapino įtaka, rezultatų aptarimas

Nerasta statistiškai reikšmingų korelacių tarp:

- Dažnio MMN latensijų pokyčių ( $p > 0.05$ )
- Trukmės MMN latensijų pokyčių ( $p > 0.05$ )
- Dažnio MMN amplitudžių pokyčių ( $p > 0.05$ )
- Trukmės MMN amplitudžių pokyčių ( $p > 0.05$ )

...bei PANSS testų rezultatų pokyčių prieš ir po Kvetiapino vartojimą. Taip pat skirtumas tarp MMN pokyčių nėra statistiškai reikšmingas.

Tačiau pagal vidutines ir individualias dažnio ir trukmės MMN galima išvelgti tendenciją – MMN deficitas dar labiau padidėja po pirmųjų 2 savaičių Kvetiapino vartojimo, o po 4 savaičių amplitudė kyla – deficitas mažėja. Galbūt 2 savaičių periodą būtų galima traktuoti kaip adaptacinį laikotarpį – tai paaiškintų MMN deficito padidėjimą, ir vėlesnį kilimą. Trukmės MMN vidutinės vertės nuo 2 iki 4 savaičių pakilo virš baseline, tuo tarpu

dažnio MMN pakilo, bet nepasiekė savo pradinės vertės prieš pradėdant vartoti Kvetiapiną (baseline).

Dažnio ir trukmės MMN latensijų pokytis visiškai nežymus ir statistiškai nereikšmingas.

Turint omenyje mažą tiriamųjų imtį, verta atsižvelgti ir į individualius MMN pokyčius, kurie pateikti Priede 1.

## 5 IŠVADOS

Atliktas sukeltųjų potencialų tyrimas 8-niems šizofrenija sergantiems asmenims, ir 8 kontroliniams asmenims.

MMN parametrų analizė parodė, jog, sutinkamai su iki šiol atliktais atipinių antipsichotikų poveikio MMN tyrimais, šis tyrimas neaptiko statistiškai reikšmingo dažnio ar trukmės MMN pokyčio vartojant Kvetiapiną.

Tačiau, stebima tendencija, jog MMN deficitas padidėja po 2 savaičių Kvetiapino vartojimo, ir sumažėja po 4 savaičių. Iškelta prielaida, jog šis pokytis atsiranda dėl adaptacinio periodo – tokiu atveju tikslinga būtų pakartoti tyrimą po 6-8 savaičių vaisto vartojimo.

Todėl negalima vienareikšmiškai teigti, jog Kvetiapinas, kaip ir kiti atipiniai antipsichotikai, neturi įtakos nesąmoningą dėmesį atspindinčių sukeltųjų potencialų deficitams šizofrenijoje.

Tikslingiausia būtų pakartoti tyrimą po ilgesnio Kvetiapino vartojimo periodo, su didesne tiriamųjų imtimi.

VILNIUS UNIVERSITY  
FACULTY OF NATURAL SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS

Akvile Dudlauskaitė

**Effects of Quetiapine on Schizophrenia Patient's Preattentive Function. Research by Auditory Evoked Potentials, MMN Potential.**

Master thesis

Summary

8 Schizophrenic patients and 8 healthy controls patients were inspected by evoked potential method in order to evaluate Quetiapine effects to MMN potential. Patients were examined before, 2 weeks and 4 weeks after Quetiapine treatment. MMN frequency and duration potentials were registered and analysed. The results shows no significant MMN difference neither in MMN amplitude nor in latency. Foremore, no significant corellations between PANSS scale results and MMN differences were found.

One could observe tendency of MMN amplitude's deficit to increase after two weeks of treatments, and reduce after 4 weeks, in most electrodes surpassing baseline values. This tendency occurs at grand average MMN's as well as at single trials. The decrease in amplitude after 2 weeks could be the indication of antipsychotic treatment adaptation period, after this period amplitude starts to increase.

In conclusion, reseach results goes inline with previously observed atypic antipsychotic effects on MMN. Concoidering the tendencies observed, it is reccomended to repeat the experiment with longer period of Quetiapine treatment.

## 6 LITERATŪROS SĄRAŠAS

McClure RK, Lieberman JA. Neurodevelopmental and Neurodegenerative Hypotheses of Schizophrenia: A Review and Critique. *Current Opinion in Psychiatry* 2003; 16 [Suppl 2]:S15-S28. (McClure RK, Lieberman, 2003)

„Neurotoxicity, Neuroplasticity, and Magnetic Resonance Imaging Morphometry. What Is Happening in the Schizophrenic Brain?“ Daniel R. Weinberger, MD; Robert K. McClure, MD (DR. Weinberger, R. K. McClure, 2005)

„Psychological Disorders: Schizophrenia“ Le Moyne college, New York 2005  
<http://web.lemoyne.edu/~hevern/psy340/lectures/psy340.15.3.schizophrenia.html>

[Grunder, G., Carlsson, A. & Wong, D. (2003) Mechanisms of new antipsychotic medications. *Archives of General Psychiatry*, 60, 974 -977.

“A revised excitotoxic hypothesis of schizophrenia: therapeutic implications.“ 2001 Jan-Feb; 24(1):43-9. Mental Health Service Line, Department of Veterans Affairs Medical Center, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC 20422, USA.

Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms by Aghajanian GK, Marek J Departments of Psychiatry, Yale University School of Medicine and the Connecticut Mental Health Center, 34 Park St., New Haven, CT, USA. *Brain Res Brain Res Rev* 2000 Mar; 31(2-3):302-12 <http://www.biopsychiatry.com/schizoserotonin.htm>

L.P. Zenkov „Klinikinė Elektrencefalografija“

V.S. Čudnovski, I.F Čistiakov „psichiatrijos pagrindai“

„Introduction to biological psychiatry“. RNDr. Zdenek Fišar, CSc. Department of Psychiatry. 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, 2002m.

Neuroimaging of schizophrenia: structural abnormalities and pathophysiological implications  
Author(s): Peter F Buckley, 2005

- [10] Mitchie P.T. (2001) What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia?, *International Journal of Psychophysiology* 42: 177-194
- [11] Naatanen R., Alho K. (1995). Mismatch negativity – a unique measure of sensory processing in audition, *Inter, J. Neuroscience* 80: 317-337
- [12] Salisbury D.F., Shenton M.E. Mismatch Negativity in Chronic Schizophrenia and First Episode Schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry* 59: 686-694
- [13] Korostenskaja M., Dapšys K., Siurkute A., Maciulis V., Rukšėnas O., (2005) Effects of olanzapine on auditory p300 and MMN in schizophrenia spectrum disorders; *Progress in Neuro-psychopharmacology & biologic psychiatry* 29: 543-548
- [14] Arango C., Summerfelt A., Buchanan R.W. (2003) Olanzapine effects on auditory Sensory Gating in Schizophrenia, *Am J Psychiatry* 160: 2006-2068
- Shelley A.M., Word P.B., Catts S.V., Michie P.T., Andrews S., McConaghy N (1991). Mismatch Negativity: An Index of a Preattentive Processing Deficit in Schizophrenia.
- [15] Condray R., Siegle G.J., Cohen J.D., Kammen D.P., Steinhauer S. R. (2003) Automatic activation of the Semantic Network in Schizophrenia: Evidence from Event-Related Brain Potentials, *Biol Psychiatry* 54: 1134-11478

## 7 PRIEDAS 1

### PANSS skalės individualūs įvertinimai

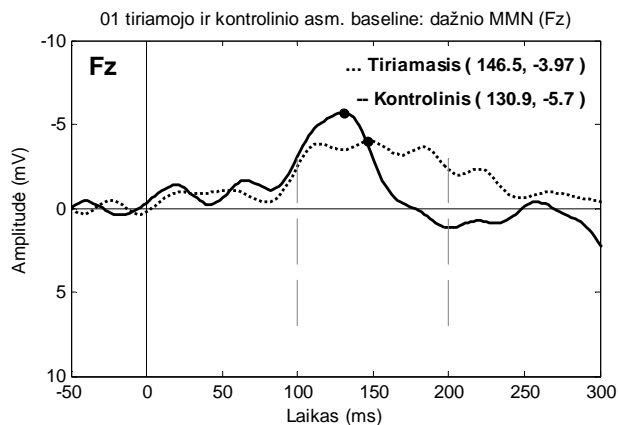
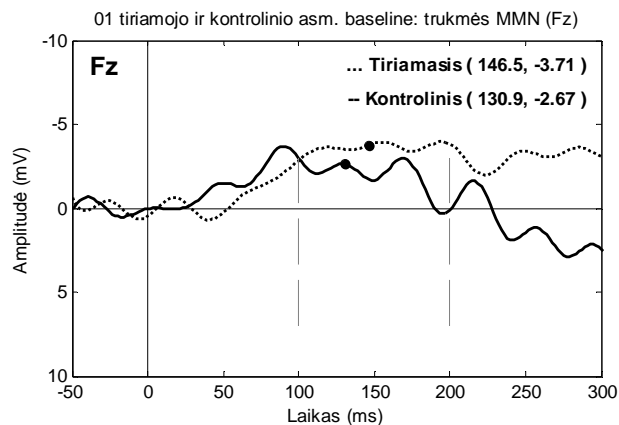
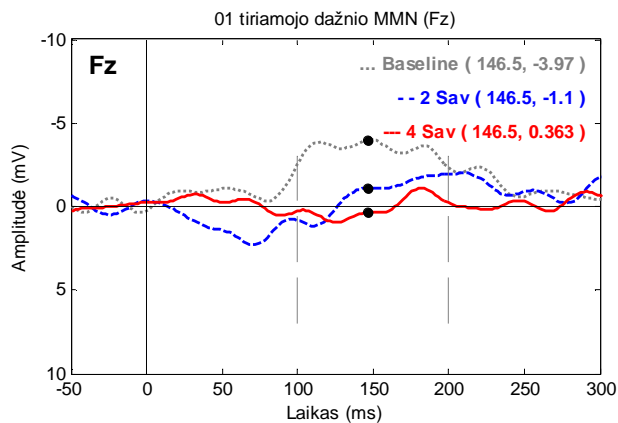
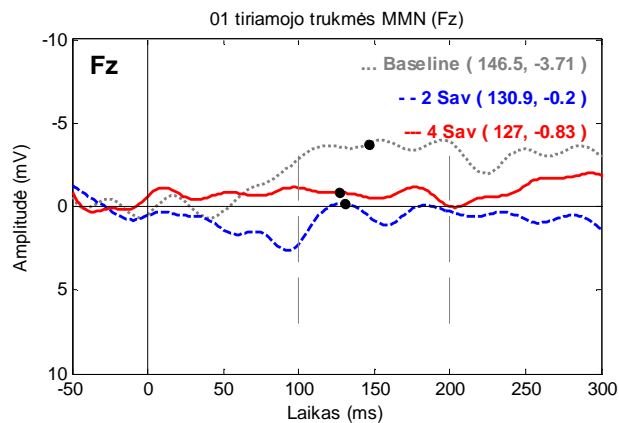
Kvetiapino Dozė	Prieš kvetiapino vartojimą			Po kvetiapino vartojimo		
	PANSS	Pozityvių simptomų skalė	Negatyvių simptomų skalė	PANSS-2	P-2	N-2
300	75	11	18	.	.	.
400	69	16	14	53	11	12
400	84	16	19	75	12	19
600	96	19	24	63	11	17
600	86	21	18	45	8	11
400	74	14	16	53	11	11
750	77	21	16	54	15	11
400	79	21	20	.	.	.

lentelė 8. PANSS skalės individualūs įvertinimai

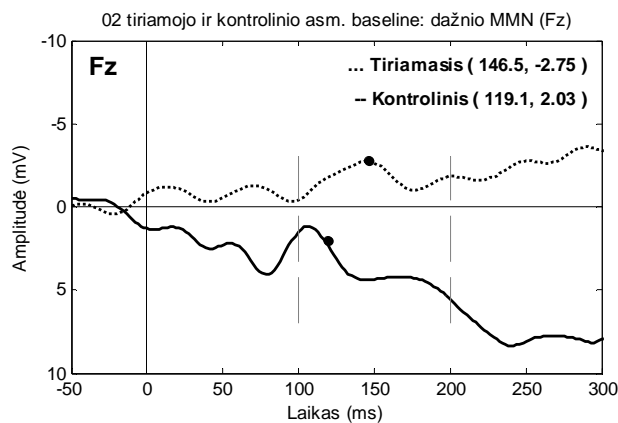
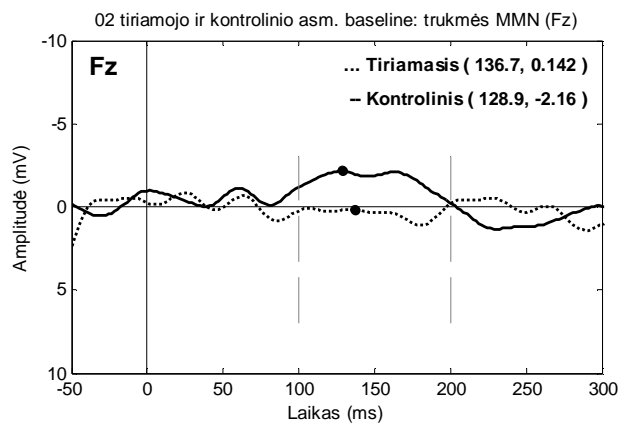
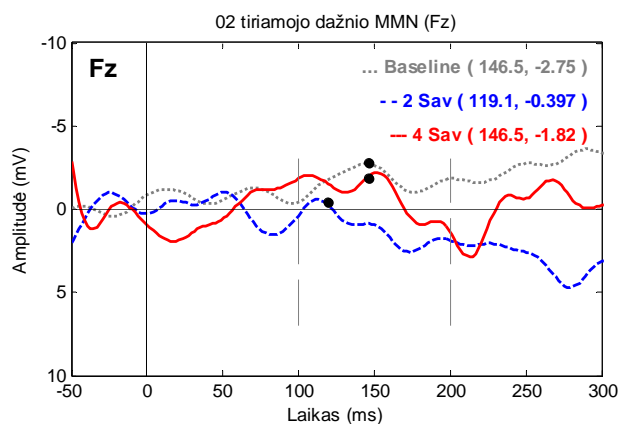
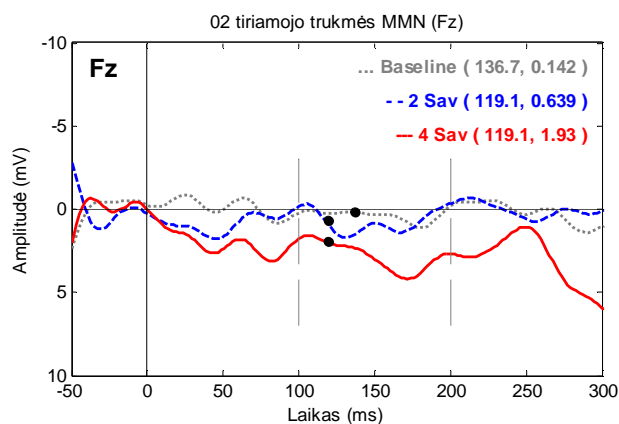
### Individualūs trukmės ir dažnio MMN atsakai:

Žemiau pateikti paveikslėliai vaizduoja individualius tiriamųjų trukmės ir dažnio MMN atsakus (Prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline), 2 savaitės ir 4 savaitės po Kvetiapino vartojimo). Taipogi pateikiamas ligonių ir kontrolinių asmenų baseline palyginimas. Vertikali pilka punktyrinė linija paveikslėliuose žymi MMN potencialo galimą intervalą – 100-200ms.

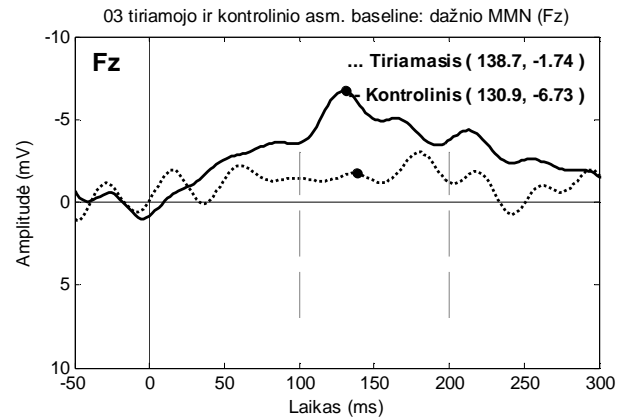
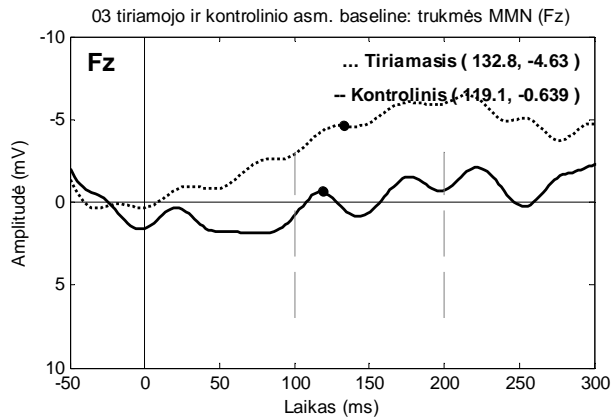
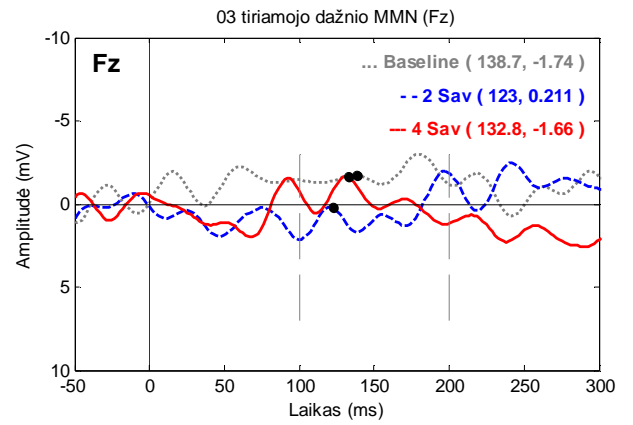
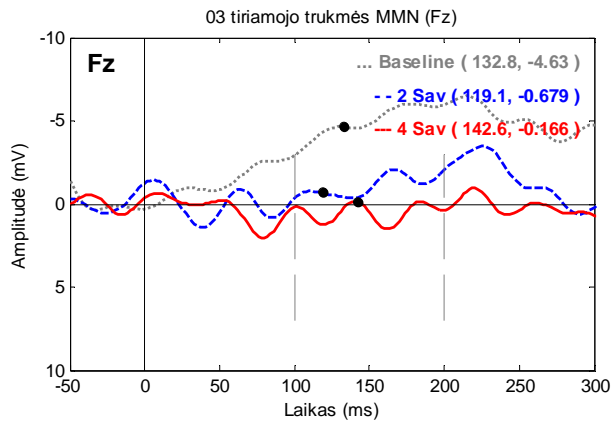




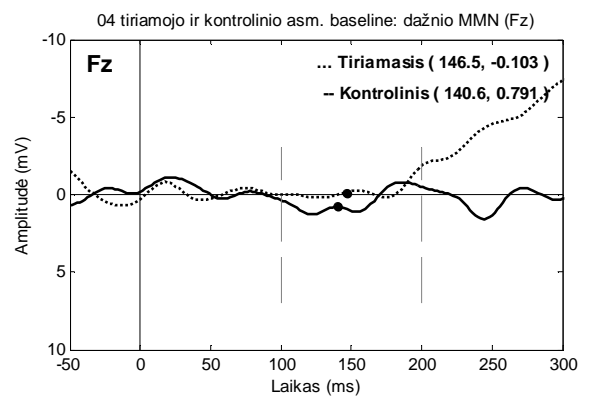
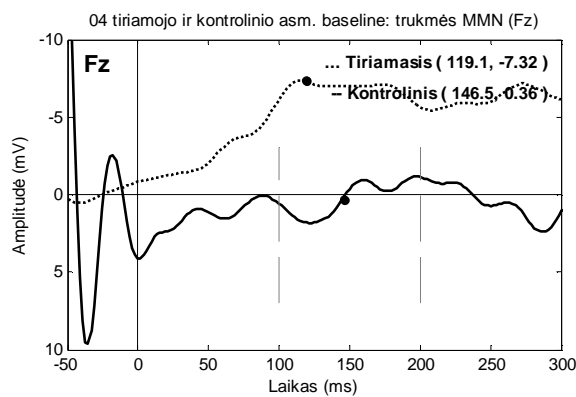
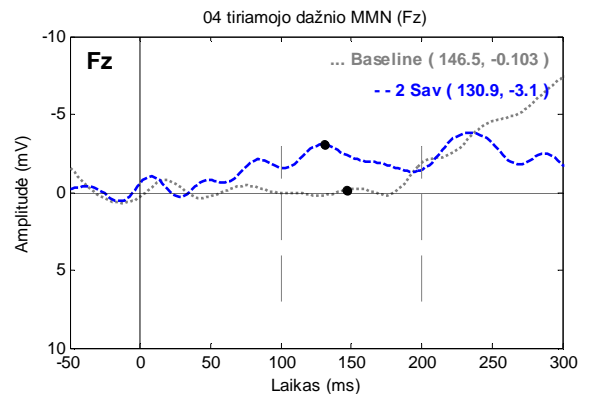
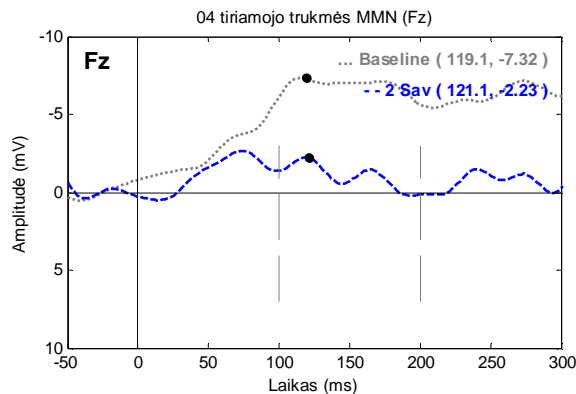
6 Pav. Viršuje: Individualūs 01-mo tiriamojo trukmės ir dažnio MMN atsakai (Prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline), 2 savaitės ir 4 savaitės po kvetiapino vartojimo. Apačioje: 01 tiriamojo ir atitinkančio kontrolinio asmens baseline palyginimas trukmės ir dažnio MMN.



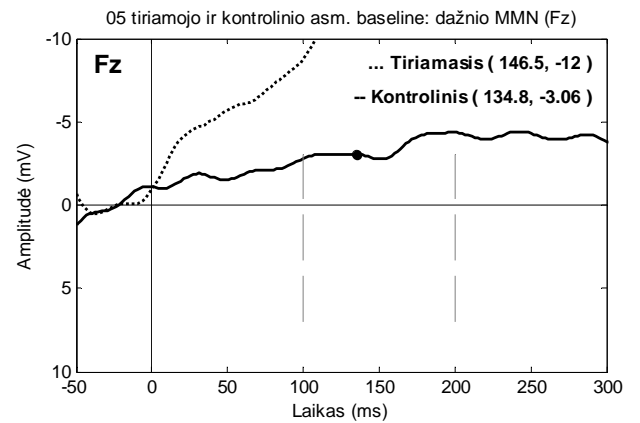
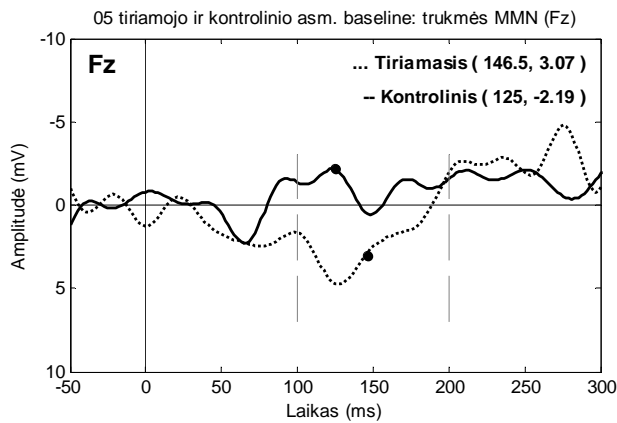
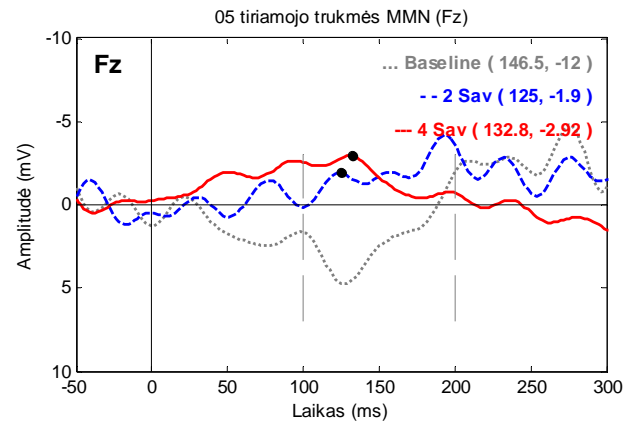
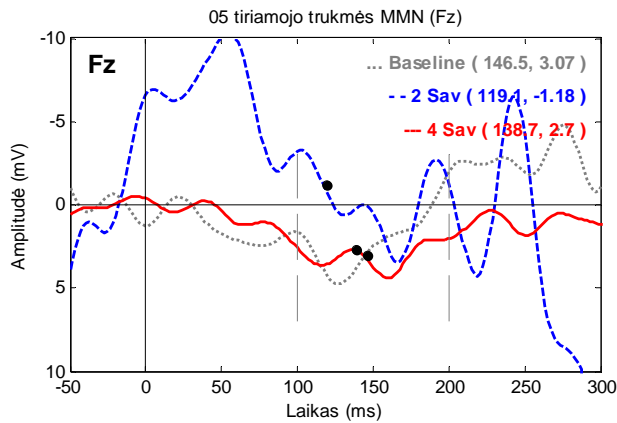
7 Pav. Viršuje: Individualūs 02-o tiriamojo trukmės ir dažnio MMN atsakai (Prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline), 2 savaitės ir 4 savaitės po kvetiapino vartojimo. Apačioje: 01 tiriamojo ir atitinkančio kontrolinio asmens baseline palyginimas trukmės ir dažnio MMN.



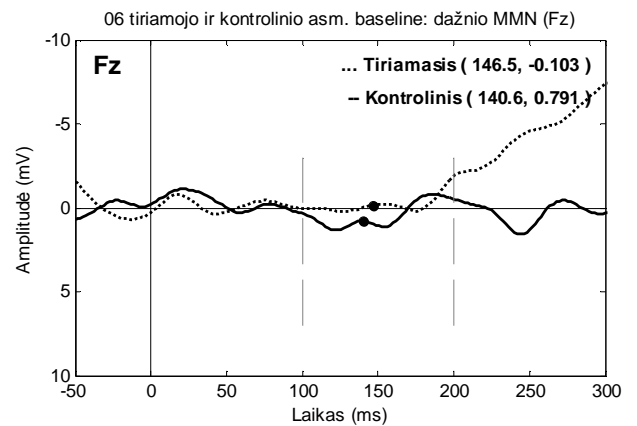
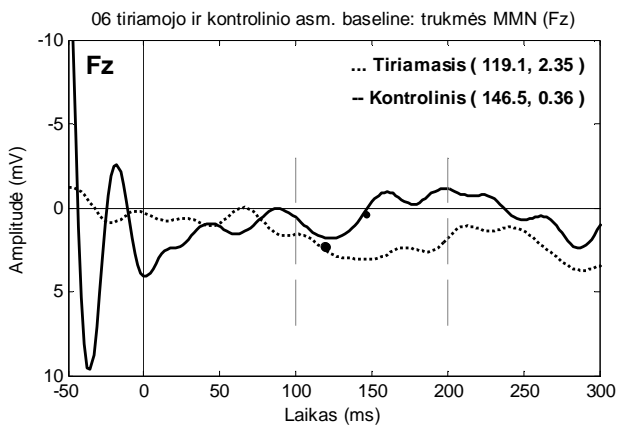
8 Pav. Viršuje: Individualūs 03-o tiriomojo trukmės ir dažnio MMN atsakai (Prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline), 2 savaitės ir 4 savaitės po kvetiapino vartojimo. Apačioje: 03 tiriomojo ir atitinkančio kontrolinio asmens baseline palyginimas trukmės ir dažnio MMN.



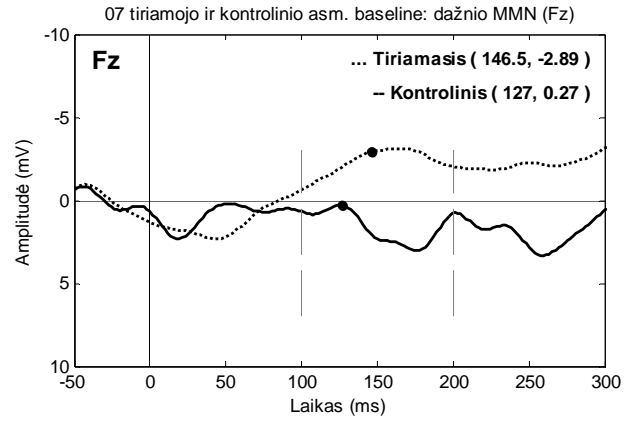
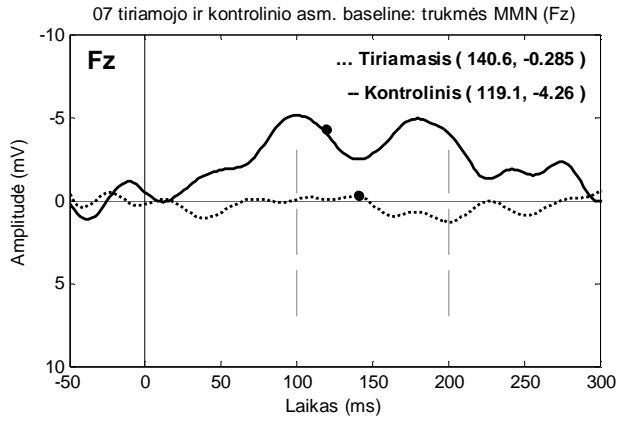
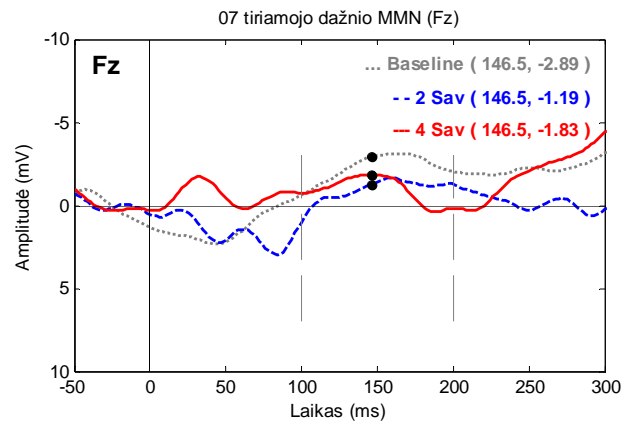
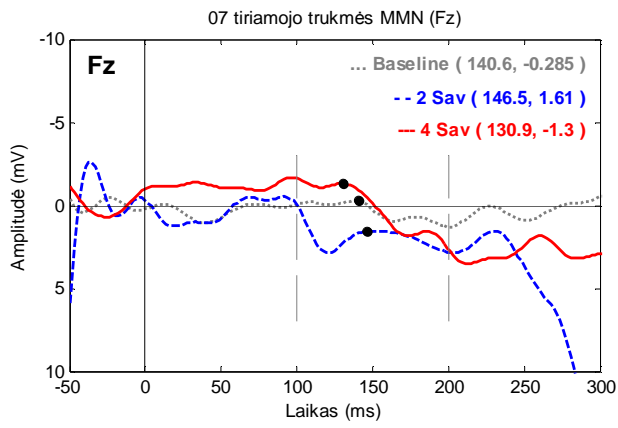
9 Pav. Viršuje: Individualūs 04-o tiriomojo trukmės ir dažnio MMN atsakai (Prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline) ir 2 savaitės po kvetiapino vartojimo. Vėliau šis tiriamasis nebedalyvavo tyrime. Apačioje: 02 tiriomojo ir atitinkančio kontrolinio asmens baseline palyginimas trukmės ir dažnio MMN.



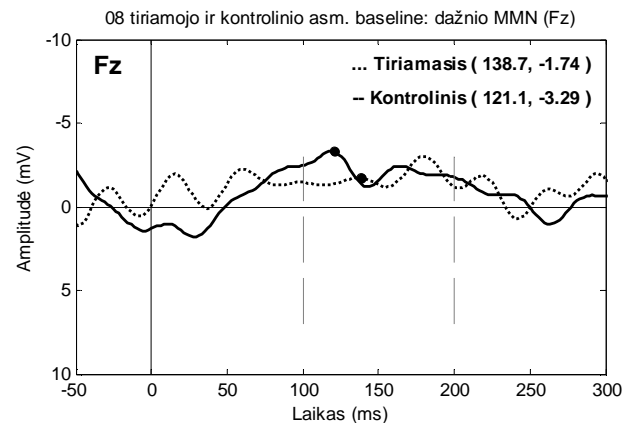
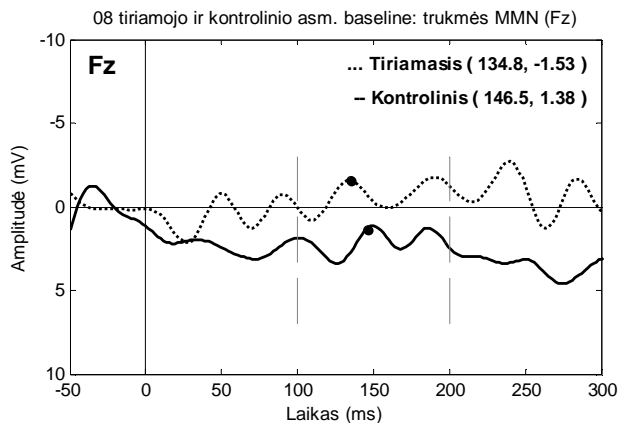
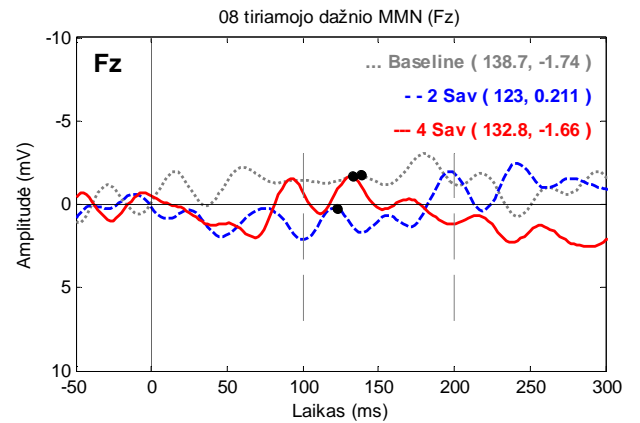
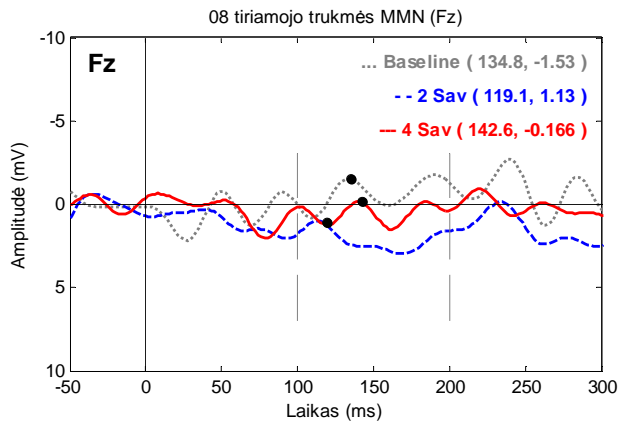
9 Pav. Viršuje: Individualūs 05-o tiriamojo trukmės ir dažnio MMN atsakai (Prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline), 2 savaitės ir 4 savaitės po kvetiapino vartojimo. Apačioje: 05 tiriamojo ir atitinkančio kontrolinio asmens baseline palyginimas trukmės ir dažnio MMN.



10 Pav. 06 tiriamojo ir atitinkančio kontrolinio asmens baseline palyginimas trukmės ir dažnio MMN. Vėliau šis tiriamasis nebedalyvavo tyrime.



N Pav. Viršuje: Individualūs 07-o tiriomojo trukmės ir dažnio MMN atsakai (Prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline), 2 savaitės ir 4 savaitės po kvetiapino vartojimo. Apačioje: 07 tiriomojo ir atitinkančio kontrolinio asmens baseline palyginimas trukmės ir dažnio MMN.



N Pav. Viršuje: Individualūs 08-o tiriomojo trukmės ir dažnio MMN atsakai (Prieš Kvetiapino vartojimą (Baseline), 2 savaitės ir 4 savaitės po kvetiapino vartojimo. Apačioje: 08 tiriomojo ir atitinkančio kontrolinio asmens baseline palyginimas trukmės ir dažnio MMN.