

VILNIAUS UNIVERSITETAS
Gamtos mokslų fakultetas
Biochemijos ir biofizikos katedra

Neurobiologijos studijų programos magistrantė
Giedrė VIŠTARAITĖ

Magistro darbas

**Transkranijinės magnetinės stimuliacijos įtaka galvos smegenų
bioelektriniam aktyvumui**

Darbo vadovai:
prof. dr. (HP) Osvaldas Rukšėnas
dakt. Kastytis Dapšys

Darbo konsultantas:
dakt. Vladas Valiulis

Vilnius 2011

**Transkranijinės magnetinės stimuliacijos įtaka galvos smegenų bioelektriniam
aktyvumui**

Darbas atliktas Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje elektrofiziologinių tyrimų ir
gydymo metodų skyriuje

Giedrė VIŠTARAITĖ

Darbo vadovai:

prof. dr. (HP) Osvaldas RUKŠĖNAS

dokt. Kastytis DAPŠYS

Darbo konsultantas:

dokt. Vladas VALIULIS

TURINYS

TURINYS.....	3
Santrumpos.....	4
ĮVADAS.....	5
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
1.1. TMS veikimo principai – fizikiniai, biofizikiniai aspektai.....	7
1.2. rTMS panaudojimas depresijos gydymui.....	11
1.3. rTMS terapinio poveikio molekuliniai, ląsteliniai mechanizmai.....	16
1.3.1. Monoaminų hipotezė.....	16
1.3.2. HHA hipotezė.....	19
1.3.3. Neurotrofinų teorija. Neuroapsauginis vaidmuo.....	20
1.3.4. Suaugusiųjų hipokampinės neurogenezės ir ląstelinio plastiškumo teorija.....	21
1.3.5. rTMS poveikio ilgalaikiškumas. Įtaka sinapsinio plastiškumo procesams.....	21
1.4. Bioelektrinis smegenų aktyvumas depresijos atveju.....	23
1.5. rTMS įtaka smegenų bioelektriniam aktyvumui.....	30
1.5.1. rTMS stimuliacija virš regos žievės.....	30
1.5.2. rTMS stimuliacija virš motorinės srities.....	30
1.5.3. TMS stimuliacija virš PFDLŽ.....	32
2. PRIETAISAI IR METODAI.....	35
2.1. Tiriamieji.....	35
2.2. Prietaisai.....	35
2.3. Metodai.....	36
2.3.1. TMS.....	36
2.3.2. EEG.....	38
2.3.3. Klinikinių duomenų įvertinimas.....	39
2.3.4. Statistinė analizė.....	39
3. REZULTATAI.....	40
3.1. Galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiai stimuliuojant aštuoniukės formos rite.....	40
3.1.1. Taikant abu protokolus.....	40
3.1.2. Taikant aukšto dažnio stimuliaciją virš KPFDLŽ.....	46
3.1.3. Taikant žemo dažnio stimuliaciją virš DPFDLŽ.....	47
3.2. Galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiai stimuliuojant apvalia rite.....	48
3.2.1. Taikant aukšto dažnio stimuliaciją virš KPFDLŽ.....	48
3.3. Naudotų protokolų įtakos bangų dažnio diapazonų absoliučios galios pokyčiams įvertinimas (atsižvelgiant į smegenų sritis).....	54
3.4. Gydymo rTMS įtaka tarpusrutulinės asimetrijos pokyčiams.....	56
3.4.1. Taikant stimuliaciją aštuoniukės formos rite.....	56
3.4.2. Taikant stimuliaciją apvalia rite (klasikinis protokolas).....	58
3.5. Gydymo rTMS įtaka klinikinių įverčių pokyčiams.....	59
3.6. Alfa frontalinės asimetrijos koreliacija su klinikinių įverčių pokyčiais.....	60
4. REZULTATŲ APTARIMAS.....	62
IŠVADOS.....	70
SUMMARY.....	71
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	73

Santrumpos

- ACC** – priekinė juostinė smegenų žievė (angl.: anterior cingulate cortex).
AKTH – adreno-kortikotropinis hormonas.
AVP – argininas vazopresinas (dar kitaip žinomas kaip antidiuretinis hormonas).
BDI – Beck depresijos vertinimo skalė (angl.: Beck Depression Inventory).
BDNF – smegenų išskiriamą neurotrofinį veiksnių koduojantis genas (angl.: brain-derived neurotrophic factor).
BL – Brodmano laukas.
CCK – cholecistokininę koduojantis genas.
c-fos – transkripcijos veiksnys, koduojamas *FOS* geno.
Cho – cholinas.
c-jun – transkripcijos veiksnys, koduojamas *c-Jun* geno.
D – dešinė.
DPDFLŽ – dešinioji prefrontalinė dorsolateralinė žievė.
EEG – elektroencefalografija.
EIT – elektroimpulsinė terapija.
HAM-D – Hamiltono depresijos vertinimo skalė (angl.: Hamilton Depression Rating Scale).
HHA – hipotalamo-hipofizės-antinksčių ašis (angl.: hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA).
ID – ilgalaikė depresija (angl.: long term depression).
IP – ilgalaikis palengvinimas (angl.: long term potentiation).
K – kairė.
KAH – kortikotropiną atpalaiduojantis hormonas.
KPDFLŽ – kairioji prefrontalinė dorsolateralinė žievė.
M1 – pirminė motorinė žievė.
MADRS – Montgomerio Asbergo depresijos vertinimo skalė (angl.: Montgomery-Asberg Depression Scale).
MAOI – monoaminų oksidazės inhibitoriai (angl.: monoamine oxidase inhibitors).
MS – motorinis slenkstis.
MSP – motorinis sukeltas potencialas.
N – imties dydis.
NAA – N-acetil-aspartatas.
NMDAR – jonotropinis glutamato receptorių.
nTPS – nepertraukiama TPS (angl.: continuous TBS).
pACC – pregenulinė priekinė juostinė smegenų žievė (angl.: pregenual anterior cingulate cortex).
PET – pozitronų emisijos tomografija.
PFDLŽ – prefrontalinė dorsolateralinė žievė.
PFEKT – pavienių fotonų emisijos kompiuterinė tomografija.
pTPS – TPS su pertrūkiiais (angl.: intermittent TBS – iTBS).
sACC – subgenulinė priekinė juostinė smegenų žievė (angl.: subgenual anterior cingulate cortex).
SN – standartinis nuokrypis.
SP – sukeltieji potencialai.
SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (angl.: Selective serotonin reuptake inhibitors).
TCA – tricikliniai antidepresantai (angl.: tricyclic antidepressants).
TPS – teta pliūpsnių stimuliacija (angl.: theta burst stimulation – TBS).
tSTS – transkranijinis stimuliavimas tiesiogine srove.
V1 – pirminė regos žievė.
V2 – asociatyvinės regos žievės sritis.

IVADAS

Afektiniai sutrikimai – viena opiausių šių dienų žmonijos psichinės sveikatos problemų. Pasaulio Sveikatos Organizacijos epidemiologinių tyrimų duomenimis, nuo didžiosios depresijos kenčia apytiksliai 121 mln. pasaulio gyventojų. Depresija gydoma psichoterapijos užsiėmimais bei farmakologiniais preparatais. Pastebima, jog pastaruoju metu vis labiau kyla susidomėjimas alternatyviais gydymo metodais. Vienas iš jų – neseniai didžiosios depresijos terapijoje pradėta taikyti transkranijinė magnetinė stimuliacija (rTMS). Pasitelkiant rTMS metodą, pagelbstima tiek lengvesnėmis, tiek rezistentiškomis gydymui depresijos formomis sergantiems pacientams. Reikėtų pažymėti, jog šis terapijos būdas visgi dažniausiai naudojamas rezistentiškos depresijos gydymui.

Svarbu tai, jog rTMS geba keisti smegenų žievės bioelektrinį aktyvumą. Kaip tik tuo ir pasinaudojama gydant medikamentams atsparią depresiją – siekiama atkurti depresijos patofiziologijai būdingą kairiosios prefrontalinės žievės aktyvumo sumažėjimą arba susilpninti per didelį dešinėsios prefrontalinės žievės aktyvumą (reikėtų pažymėti, jog sužadavimo lygis neigiamai koreliuoja su alfa bangų dažnio diapazono absoliučia galia). Nors duomenys ir prieštaringi, tačiau nemaža dalis atliktų mokslinių tyrimų patvirtina, jog rTMS – iš tiesų efektyvus depresijos gydymo metodas. Vertinant klinikiniais testais parodyta, jog depresijos gydymui naudojami stimuliacijos protokolai – aukšto dažnio stimuliacija virš kairiosios PFDLŽ ir žemo dažnio stimuliacija virš dešinėsios PFDLŽ – nesiskiria savo klinikiniu efektyvumu (Fitzgerald et al., 2003, Hoppner et al., 2003, Isenberg et al., 2005 ir Fitzgerald et al., 2009). Reikėtų pasakyti, jog visgi nė vieno iš minėtų darbų metu nebuvo tirta skirtingų rTMS gydymo protokolų įtaka smegenų bioelektriniam aktyvumui.

Tikimasi, jog šio tyrimo metu gauti rezultatai padės įvertinti rTMS gydymo įtaką didžiaja depresija sergančių asmenų EEG pokyčiams.

Darbo tikslas.

- Nustatyti ir palyginti skirtingų rTMS parametrų įtaką depresija sergančių asmenų smegenų bioelektriniam aktyvumui.

Darbo uždaviniai:

- Apdoroti surinktus smegenų bioelektrinio aktyvumo duomenis.
- Įvertinti rTMS įtaką EEG galios spektrui.
- Palyginti stimuliavimui naudotų ričių ir protokolų poveikį.
- Nustatyti EEG pokyčių ir klinikinių įverčių koreliaciją.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

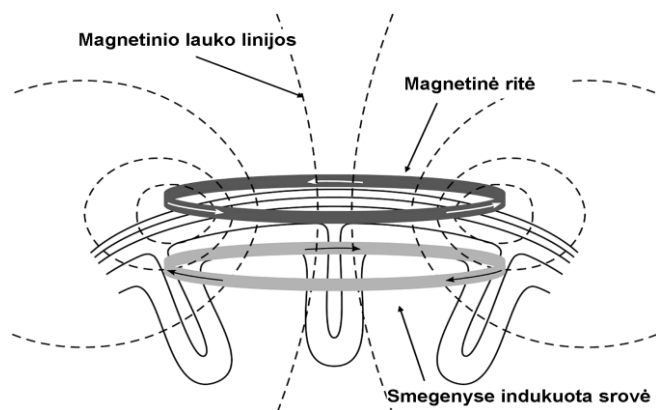
Transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) – galvos smegenų stimuliavimo metodas. TMS remiasi tuo, jog kintančiam magnetiniam laukui perėjus kaukolę ir galvos smegenų dangalus smegenyse indukuojama elektros srovė, depoliarizuojamos atitinkamos neuronų grupės ir taip pasiekiamas TMS efektas. Dėl smegenų žievės neuronų tarpusavio ryšių TMS sukeltas poveikis neapsiriboja lokaliai, tačiau pasireiškia ir toliau nuo stimuliavimo vietos esančiose srityse (Lisanby ir Belmarker, 2000). Pažymėtina, jog TMS – neinvazinis metodas, skirtingai nuo tiesioginio smegenų stimuliavimo. Dar vienas svarbus šio metodo privalumas – procedūra yra neskausminga (priešingai nei EIT), jos metu nereikalinga anestezija.

TMS praktikoje pradėta taikyti nuo 1985 m. (Barker et al., 1985). Šis metodas naudojamas įvairių nervinių procesų tyrimui ir kai kurių psichinių ligų gydymui. Pavienių impulsų stimuliavimu galima įvertinti žievės reaktyvumą, ryšius ar plastiškumą. Pasikartojančių impulsų TMS (rTMS) pasitarnauja kognityvinių procesų tyrimui ir tokių ligų, kaip depresija ar šizofrenija, terapijai.

1.1. TMS veikimo principai – fizikiniai, biofizikiniai aspektai

TMS metodas paremtas dviem elektromagnetiniais principais: 1) kintanti elektros srovė generuoja magnetinį lauką (Ampero taisyklė), 2) o kintantis magnetinis laukas, savo ruožtu, indukuoja elektros srovės tekėjimą gretimuose laidininkuose (Faradėjaus elektromagnetinės indukcijos dėsnis) (Burt et al., 2002).

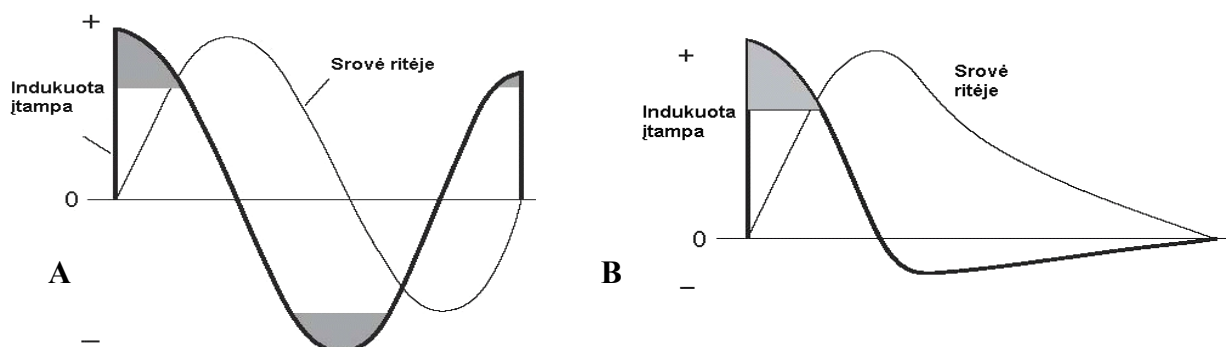
Stimuliacijos metu magnetinėje ritėje, orientuotoje virš paciento galvos, sukuriamas trumpas, intensyvios srovės impulsas (A). Kintanti srovė indukuoja magnetinio lauko impulsą (T), o nuo magnetinio lauko kitimo spartos (kT/s) priklauso smegenyse indukuojamo elektrinio lauko dydis (V/m; elektrinis laukas indukuojamas statmenai magnetinio lauko). Indukuotas elektrinis laukas generuoja elektros srovę (A/cm^2), kuri teka koncentriškais apskritimais paraleliai stimuliavimo ritės plokštumai (1 pav.). Persiskirsčius indukuoto krūvio tankiui ($\mu C/cm^3$), pasiekiamas TMS efektas – tam tikros neuronų grupės sužadamos ar nuslopintos (Hallet, 2000).



1 pav. TMS metu trumpas, intensyvus magnetinės ritės srovės impulsas statmenoje ritei plokštumoje generuoja magnetinį lauką. Statmenai magnetinio lauko indukuojamas elektrinis laukas. Homogeniniame laidininke elektros srovė teka koncentriškais apskritimais paralelioje pirminei elektros srovei plokštumoje priešinga kryptimi (Hallet, 2000).

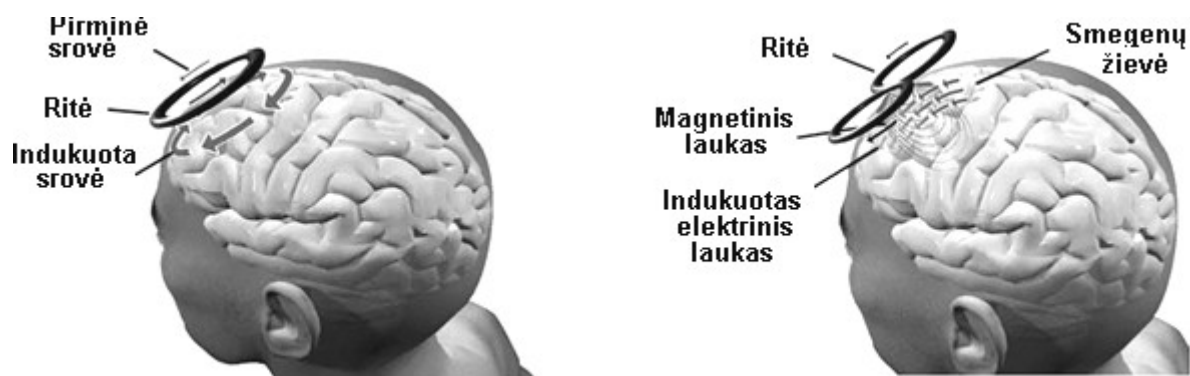
Pažymėtina, kad komerciniai stimulatoriai generuoja dviejų tipų magnetinius impulsus: bifazinius ir monofazinius (2 pav.). Bifaziniai impulsai yra sinusoidiniai ir trumpesnės trukmės (200-300 μ s) palyginus su monofaziniais (~600 μ s) impulsais. Svarbu, jog bifazinių stimuliatorių naudojimas įgalina pasiekti didesnę stimuliavimo dažnį – sinusoidinius impulsus generuojančių rTMS stimuliatorių kondensatoriai geba greičiau įsikrauti ir išsikrauti (~50-80 % pirminio energijos kiekio pasibaigus impulsui grąžinama į kondensatorių), taip pasiekiamas didesnis stimuliavimo greitis. Be kita ko, bifaziniams impulsams prireikia mažiau energijos tam, kad sužadintų neuronus (neurono membrana kaip integratorius su nuotėkiu; laiko konstanta ~150 ms; ilgiau trunkantis stimuliavimas neefektyvus) (Wasserman et al., 2008).

Kadangi indukuoto magnetinio lauko stiprumas priklauso nuo elektros srovės kitimo spartos, bifazinis impulsas pranašesnis ir tuo, jog jo antrasis bei trečiasis ketvirčiai taip pat prisideda prie indukuojamo efekto. Regos sistemos tyrimais pademonstruota, jog šie vėlyvesni impulso komponentai gali būti netgi svarbesni negu pirmasis (Corthout et al., 2001).



2 pav. A – bifazinės TMS bangos. B – monofazinės TMS bangos. Tamsesnė linija žymi stimuliavimo ritės įtampą ir indukuotą įtampą smegenyse. Šviesesnė linija atitinka ritės srovę. Nuspalvintos zonos rodo laiką, kuomet indukuojam aukščiausia įtampa (didžiausia tikimybė, jog neuronai depoliarizuosis). Tipiškai T – 200 - 500 μ s (Wasserman et al., 2008).

Reikėtų pažymėti ir tai, jog ritės forma taipogi labai svarbi. Ji nulemia tiek magnetinio, tiek indukuoto elektrinio lauko dydį bei formą. Paprastai naudojamos apvalios ar aštuoniukės formos ritės (George ir Belmaker, 2007). Apvalios stimuliavimo ritės (3 pav., A dalis) – paprasčiausios ritės, pirmos pradėtos naudoti praktikoje, 8-15 cm diametro, sudarytos iš 5-20 vijų. Jos pasižymi geru skvarbumu. Stipriausias magnetinis laukas yra generuojamas ritės centre, tuo tarpu stipriausia srovė indukuojama ties ritės kraštais. Pagrindinis šių ričių trūkumas – stimulus prastai sufokusuojamas. Aštuoniukės formos ritės (3 pav., B dalis) – tarsi dvi sujungtos apvalios ritės. Kiekvienos “paskiros“ ritės diametras apytiksliai svyruoja nuo 6 iki 8 cm, jos sudarytos iš 9-15 vijų. Aštuoniukės formos ričių indukuotas elektrinis laukas būna stipriausias “susijungimo” vietoje, todėl minėtoms ritėms būdingas geras sufokusavimas, o tai, savo ruožtu, įgalina tiksliau lokalizuoti stimuliuojamą vietą. Atitinkamai dėl to aštuoniukės formos ritės dažniausiai ir naudojamos tyrimo bei klinikiniais tikslais (Epstein ir Davey, 2002).



3 pav. TMS stimulatoriaus magnetinės ritės. (A) Apvali ritė. (B) Aštuoniukės formos ritė (Wasserman et al., 2008).

Stimuliavimo schemų parinkimą ir rezultatų interpretavimą apsunkina tai, jog smegenys – nehomogeniškas laidininkas. Skiriasi pilkosios, baltosios medžiagos bei cerebrospinalinio skysčio laidumai (atitinkamai 0,48, 0,7 ir 1,79 S/m). Srovės tankis kaukolėje apytiksliai lygus nuliui, nes kaukolės laidumas ~100 kartų mažesnis (32-80 mS/m) (Baumann et al. 1997). Visgi TMS stimuliavimui smegenys gali būti laikomi homogenišku laidininku – modeliuojant skirtumai tarp indukuotų elektrinių laukų homogeniškam ir nehomogeniškam laidininkui nereikšmingi. Paminėtina, jog aštuoniukės formos rite aktyvuojama ~3 cm² ploto smegenų sritis, pasiekiamas iki 2 cm gylis (Daskalakis et al., 2002).

Tam kad būtų galima efektyviau ištirti žmogaus smegenų funkcijas, optimizuoti stimuliavimo protokolus, TMS naudojama kartu ir su kitais smegenų vaizdinimo metodais. Pavyzdžiui kartu su EEG ir SP (jautri laikinė skiriamoji geba; tiesioginis neuronų aktyvumo

matavimas), fMRT (maksimali erdvinė skiriamoji geba), PET (TMS įtakos smegenų metaboliniams procesams – gliukozės sunaudojimui, neuromediatorių apykaitai – įvertinimas), PFEKT ir pan. Galima šių metodų kombinacija prieš, procedūros metu ar po procedūros (Wagner et al., 2007). Pasitelkiant minėtus metodus iš tiesų pademonstruota, jog rTMS geba padidinti arba nuslopinti kortikospinalinių ar kortikokortikalinių kelių sužadynamumą.

Praktikoje naudojama 1-50 Hz dažnio stimuliacija. Pademonstruota, jog žemo dažnio stimulai (~1 Hz) veikia slopinančiai, tuo tarpu aukšto dažnio (>1 Hz) – žadinančiai (George ir Belmaker, 2007). Pavyzdžiui, Speer et al. (2000) tyrimas parodė, jog 20 Hz stimuliacija (10 sesijų; tirti depresija sergantys asmenys) virš karės PFDLŽ sukelia plačiai išplitusį kraujo tėkmės suaktyvėjimą prefrontalinėje srityje (K>D), juostiniame vingyje (angl.: cingulate gyrus) (K>D) ir kairiajame migdoliniame kūne, taip pat abiejų pusrutulių salos žievėje (angl.: insula), pamatiniuose branduoliuose (angl.: basal ganglia), kablyje (angl.: uncus), hipokampe, parahipokampe, gumbure ir smegenėlėse (registruota prabėgus 72 val. po paskutinės procedūros). Tuo tarpu lėta rTMS (1 Hz) sumažina kraujo tėkmę dešiniojoje prefrontalinėje, kairiojoje temporalinėje srityse, kairiuosiuose pamato branduoliuose ir migdoliniame kūne.

Kimbrell et al. (2002) tyrimas, kurio metu sveikiems asmenims 1 Hz dažniu (30 min.) stimuliuota virš kairės PFDLŽ, parodė, kad lėta rTMS sumažina ir gliukozės suvartojimą. Metabolinis aktyvumas sumažėja kontralateralinėje prefrontalinėje žievėje, abiejų pusrutulių pamatiniuose branduoliuose, sACC, pagumburyje, vidurinėse smegenyse ir smegenėlėse. Aukšto dažnio rTMS, savo ruožtu, aktyvina gliukozės suvartojimą – Baeken et al. (2009) pademonstravo, jog aukšto dažnio rTMS (10 Hz virš kairės PFDLŽ) dešimties dienų gydymo kursas padidina depresija sergančių asmenų ACC srities metabolinį aktyvumą. Pažymėtina, jog minėti aktyvumo pokyčiai sutampa su turimais anatominiais duomenimis apie PFDLŽ eferentinius ryšius (Kimbrell et al., 2002).

Apibendrintai kalbant apie rTMS poveikį, reikėtų akcentuoti, jog jis stebimas tiek makroskopiniame, tiek mikroskopiniame lygmenyje. Mikroskopiniame lygmenyje – tai lokali neuronų depolarizacija, veikimo potencialų generavimas. Makroskopiniame lygmenyje – neuronų aktyvumo sužadinimas/nuslopinimas – tai gali būti įvertinta EEG pagalba (plačiau skyriuje “rTMS įtaka galvos smegenų bioelektriniam aktyvumui”). Kaip minėta, taip pat registruojami ir kraujo tekėjimo, metabolizmo pokyčiai (PET, fMRT, PFEKT) bei raumenų susitraukimai (EMG). Galiausiai gali būti paveikiamas ir žmogaus, kuriam atliekamos rTMS procedūros, elgesys (George ir Belmaker, 2007).

1.2. rTMS panaudojimas depresijos gydymui

Nors medicinos priemonės skirtos depresijos gydymui per keletą pastarųjų dešimtmečių labai patobulėjo, visgi gydymui rezistentiška depresija išlieka svarbi klinikinė problema. Tai iliustruoja ir duomenys, jog daugiau nei 20 % depresija sergančių pacientų visiškai nereaguoja į medikamentinį gydymą ir tik maža dalis pasveiksta (Rush ir Thase, 1997). Atitinkamai dėl to kilo susidomėjimas ne tik naujomis medikamentinėmis gydymo galimybėmis, tačiau ir kitokiais, nefarmakologiniais, gydymo metodais, pavyzdžiui rTMS. 2008 m. spalio mėnesį JAV MVA (maisto ir vaistų agentūra) oficialiai patvirtino pirmąjį rTMS prietaisą rezistentiškos depresijos gydymui. Reikėtų pažymėti, jog Lietuvoje rTMS terapijos tikslams taikoma remiantis etikos komisijos leidimu ir galiojančiu Europos saugumo standartu.

Iš pradžių rTMS pasiūlyta kaip alternatyva EIT. rTMS pranašumas – procedūra yra neskausminga, jos metu nereikalinga anestezija (skirtingai nuo EIT). Be to, įrodyta, jog gydymas rTMS neturi tokios neigiamos įtakos kognityvinėms funkcijoms (Hansen et al., 2011). Atlikta keletas tyrimų, lyginančių terapinį rTMS ir EIT poveikį. Gauti rezultatai prieštaringi. Pvz., Rosa et al. (2006) ir Schulze-Rauschenbach et al. (2005) neaptiko reikšmingo skirtumo tarp šių dviejų gydymo metodų poveikio. Visgi O'Connor et al. (2003) ir Eranti et al. (2007) tyrimai parodė, jog EIT efektyvesnis gydymo metodas. Įdomūs rezultatai gauti Grunhaus et al. (2000). Remdamiesi apibendrintais duomenimis, šio tyrimo autoriai teigia, jog EIT efektyvesnis metodas gydant rezistentišką depresiją, tačiau atskirai įvertinus poveikį depresijos su psichozės ir be psichozės požymių gydymui, pastebėta, kad pogrupyje be psichotinių požymių rTMS pasiektas efektas prilygsta ir net pranoksta EIT efektą (EIT: 45 %; rTMS: 53 %).

Reikėtų pažymėti, jog depresijos atveju stebimi saviti smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiai (apie juos plačiau skyrelyje “Bioelektrinis smegenų aktyvumas depresijos atveju“). Depresijos gydymo rTMS metodas daugiausiai remiasi tuo, jog kairiojoje frontalinėje sergančių asmenų žievėje registruojamas aktyvumo sumažėjimas. Priešingai, dešiniojoje frontalinėje žievėje aktyvumas būna padidėjęs (Henriques ir Davidson, 1991). Gydant depresiją ir pasinaudojama TMS sugebėjimu keisti smegenų žievės bioelektrinį aktyvumą: aukštu dažniu stimuliuojama kairioji PFDLŽ (George et al., 2000) arba taikoma žemo dažnio rTMS stimuliacija virš dešinėsios PFDLŽ (Klein et al., 1999), taip atitinkamai siekiama sužadinti kairiąją frontalinę sritį ar susilpninti dešinėsios frontalinės srities aktyvumą.

Pademonstruota, jog rTMS metodas iš tiesų veiksmingas. Atlikta keletas klinikinių tyrimų, įvertinusių rTMS metodo efektyvumą gydant didžiąją depresiją (efektyvumas vertintas naudojant HAM-D, MADRS skales). Paminėtini dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai: Klein et al. (1999), Rumi et al. (2005), Rossini et al. (2005), Fitzgerald et al. (2006), Januel et al. (2006), Avery et al. (2006), O'Reardon (2007). Pavyzdžiui Rumi et al. (2005) tyrimo rezultatai parodė, kad derinant medikamentinį gydymą (minėtu atveju – amitriptilinu) kartu su rTMS procedūromis, 95 % pacientų gydymas būna efektyvus (palyginimui – taikant medikamentinį gydymą ir placebo stimuliaciją efektyvumas siekia tik 46 %). Rosini et al. (2005) pademonstravo, jog jau po dešimties rTMS sesijų 61,1 % rezistentiška depresija sergančių pacientų pasireiškia gydymo poveikis (tuo tarpu placebo grupėje toks atsakas būdingas tik 6,2 % pacientų). Kitų minėtų tyrimų metu registruotas gydymo efektyvumas svyruoja nuo 30,6 % iki 64 %. Apibendrinat tokie rezultatai leidžia teigti, jog rTMS yra iš tiesų efektyvus (autoriai pabrėžia, jog ir saugus) metodas, tinkamas kaip papildoma priemonė gydant tiek įprastą, tiek medikamentams rezistentišką depresiją.

Kaip jau minėjome anksčiau, depresijos gydymui naudojama aukšto arba žemo dažnio rTMS. Pademonstruota, jog abu gydymo protokolai yra veiksmingi. McLoughlin (2009) atlikta meta analizė (1980-2007) patvirtina, kad aukšto dažnio rTMS gali būti sėkmingai taikoma depresijos gydymui. Visgi depresijos gydymas lėta rTMS laikomas saugesniu ir geriau toleruojamu metodu palyginus su aukšto dažnio rTMS (pažymėtina ir tai, jog lėta rTMS dažniau taikoma nerimastingos depresijos gydymui). Schutter (2010) atlikta meta analizė (1994-2009) patvirtina ir lėtos rTMS metodo efektyvumą.

Nors yra nemažai publikuotų tyrimų, nagrinėjančių tiek greitos, tiek lėtos rTMS terapinį poveikį gydant didžiąją depresiją, tačiau nedaug darbų tiesiogiai lygina skirtingų protokolų efektyvumą. Iš tokių darbų būtų galima paminėtini Fitzgerald et al., 2003 (lyginta 10 Hz ir 1 Hz rTMS), Hoppner et al., 2003 (20 Hz ir 1 Hz), Isenberg et al., 2005 (20 Hz ir 1 Hz) ir Fitzgerald et al., 2009 (10 Hz ir 1 Hz) tyrimus. Visų šių darbų autoriai apibendrinami gautus rezultatus teigia, jog abu stimuliacijos būdai pasižymi didesniu efektyvumu nei placebo stimuliacija, tačiau reikšmingo skirtumo tarp greitos rTMS virš kairiosios PFDLŽ ir lėtos rTMS virš dešinėsios PFDLŽ efektyvumo nepastebėta. Visgi reikėtų atkreipti dėmesį, jog anot Fitzgerald et al. (2003), būtent lėta rTMS turėtų būti pasirenkama kaip pirminė strategija gydant rezistentišką depresiją – atsižvelgiant į saugumo, toleruojamumo ir efektyvumo aspektus.

Įdomumo dėlei galima būtų paminėti ir dar keletą tyrimų, lyginusių skirtingo dažnio rTMS gydymo efektyvumą. Padberg et al. (1999) vertino 10 Hz ir 0.3 Hz stimuliacijos

virš kairiosios PFDLŽ poveikį. Pademonstruota, jog po lėtos rTMS HAM-D balas sumažėjo 19 %. Visgi gautas efektas nebuvo kliniškai žymus. Iš dalies tai galėtų būti paaiškinta nedideliu pateiktų stimulų skaičiumi, trumpa gydymo trukme ir neaukštu stimuliacijai naudotu intensyvumu (250 stimulų/d., 5 d., 90% MS). Gershon et al. (2003) pabrėžia, jog rTMS efektyvumas labai priklauso nuo minėtų veiksnių. Be to, reikėtų akcentuoti, jog depresijos gydymo praktikoje lėta stimuliacija virš kairiosios PFDLŽ netaikoma – siekiama sužadinti, o nenuslopinti kairiąją frontalinę žievę. Paminėtinas ir George et al. (2000) tyrimas, kurio metu lygintas 5 ir 20 Hz rTMS stimuliacijos virš kairiosios PFDLŽ efektyvumas. Aktyvi rTMS patikimai reikšmingai sumažino depresijos simptomus palyginus su placebo stimuliacija, tačiau skirtumų tarp pačių naudotų protokolų nepastebėta.

Paskutiniu metu iškilo susidomėjimas ir bilateralinės stimuliacijos efektyvumu. Loo et al. (2003) ir Hausmann et al. (2004) tyrė aukšto dažnio rTMS virš kairiosios PFDLŽ poveikį nuosekliai stimuliuojant ir žemu dažniu virš dešinėsios PFDLŽ. Skirtumo nuo placebo stimuliacijos nepastebėta. Visgi Fitzgerald et al. (2006a) aptiko kliniškai reikšmingą pokytį nuosekliai aukštu dažniu stimuliuojant kairiąją prefrontalinę žievę ir dešiniąją prefrontalinę žievę žemu dažniu. Pademonstruota, jog tokia rTMS sukelia didesnę efektą nei placebo rTMS (taikant tikrą rTMS 44 % rezistentiška depresija sergančių asmenų reagavo į gydymą, tuo tarpu placebo stimuliacijos grupėje šis įvertis siekė tik 8 %). Reikėtų paminėti, jog aptartas tyrimas turi esminį trūkumą – nebuvo palyginta su įprastų protokolų poveikiu, stimuliuojant tik virš dešinėsios ar tik virš kairiosios PFDLŽ.

Kalbant apie rTMS terapinį efektą vienareikšmiškai atsakyti, koks mechanizmas už tai atsakingas, negalima. Egzistuoja du hipotetiniai rTMS terapinį poveikį aiškinantys modeliai. Paprastas “susitaisymo” modelis teigia, jog rTMS “ištaiso” ligos sukeltą funkcijų disbalansą. Tokiu atveju rTMS efektas turėtų būti ilgalaikis, pasireikšti nuolatinais smegenų pokyčiais. Visgi nesama tai patvirtinančių duomenų (be to, jei hipotezė ir būtų teisinga, iškiltų etinė problema – TMS tyrimų su sveikais žmonėmis). Pažymėtina ir tai, jog ląsteliniam lygmenyje rTMS metodas nepasižymi specifiškumu. Tai taipogi prieštarauja minėtajai teorijai. Antrasis pasiūlytas mechanizmas – “sąveikos modelis” – teigia, jog rTMS gali padėti smegenims pačioms “susitaisyti“. Šis modelis remiasi žmonių, išiktų insulto, tyrimų duomenimis. Apskritai pastebėta, jog atitinkami rTMS protokolai ženkliai paspartina savaimines adaptacijas po sužeidimų ar chroniškų ligų. rTMS dėka šie procesai gali vykti efektyviau (Ridding ir Rothwell, 2007).

Svarbu pažymėti, jog rTMS terapinis efektas paskiriems pacientams nevienodas. Skirtingas rTMS poveikis/efektyvumas gali priklausyti nuo daugelio veiksnių. Pvz., nuo

individualių smegenų anatomijos skirtumų (ši problema nesunkiai išsprendžiama pasitelkus MRT). Pademonstruota, jog rTMS efektui įtakos gali turėti ir paciento dėmesio sukonzentravimas į atliekamą procedūrą, taip pat ir hormonų kiekio svyravimai. Paminėtini ir genetiniai veiksniai. Pvz., žinoma, jog *BDNF* geno aleliniai variantai gali turėti įtakos motorinės žievės plastiškumui (įvertinta MSP amplitudės padidėjimu po treniruočių; Kleim et al., 2006). Nereikėtų pamiršti, jog rTMS gydomi asmenys taipogi gauna ir atitinkamą farmakologinį gydymą. Tai taip pat gali turėti įtakos procedūros efektyvumui (Ridding ir Rothwell, 2007). Geresnį rTMS gydymo poveikį padeda nuspėti ir keletas tokių veiksnių, kaip psichozės nebuvimas, jaunesnis amžius ar ankstesnio gydymo metu pasireiškęs atsakas į rTMS terapiją (Brunelin et al., 2007).

Itin svarbus gydymo metodą apibūdinantis veiksnys – terapinio poveikio trukmė. Pirmuosius rTMS poveikio ilgalaikiškumo duomenis pateikė Pascual-Leone et al. (1996). Tyrimas atskleidė, jog po savaitės trukmės rTMS kurso (greita rTMS virš kairiosios PFDLŽ) depresijos simptomai išlieka sumažėję dvi savaites. Bortolomasi et al. (2007) tyrimu pademonstruota, kad tokios pat trukmės gydymo kursas aukšto dažnio rTMS virš kairiosios PFDLŽ veiksmingai sumažina depresijos simptomus, o teigiamas efektas stebimas mažiausiai mėnesį pasibaigus gydymui. Nors savo tyrimu Koerselman et al. (2004) neaptiko statistiškai reikšmingo HAM-D įverčių pokyčio taikant aukšto dažnio ar placebo stimuliaciją, tačiau pastebėjo, jog trijų mėnesių laikotarpiu po gydymo kurso (2 savaitė trukmės) eksperimentinės grupės klinikiniai įverčiai toliau sėkmingai gerėjo. Tokiems pastebėjimams prieštarauja Mogg et al. (2008) tyrimo rezultatai – neužregistruota reikšmingo skirtumo tarp aukšto dažnio ir placebo rTMS nei pabaigus gydymo kursą, nei 4 mėnesių stebimuoju laikotarpiu. Tuo tarpu Fitzgerald et al. (2006b) apibendrina pakartotinio rTMS gydymo duomenimis. Tyrimas atskleidė, jog daugumai pacientų rTMS efektas išlieka gana ilgai. Vidutiniškai gydymo kursą tenka kartoti po dešimties mėnesių. Anot autorių, kiekvienos gydymo sesijos metu pacientai jaučia pagerėjimą. Teigiama, jog vienodai efektyviai veikia tiek aukšto dažnio stimuliacija virš kairiosios PFDLŽ, tiek žemo dažnio stimuliacija virš dešinėsios PFDLŽ (visgi pažymėtina, jog tyrimų grupė negausi, tik 19 asmenų).

Būtina pakalbėti ir apie rTMS saugumo aspektus. Paminėtinos tokios galimos rTMS kontraindikacijos ar pavojai: priepuoliai (atsižvelgta stimuliacijos protokoluose; siūloma kartu naudoti ir EEG); galvos skausmas (dažniausiai pasitaikantis pašalinis efektas); klausos pakenkimas (nepasitaikė; galima naudoti ausų kištukus); ritės perkaitimas (dauguma stimuliatorių turi temperatūros jutiklius); magnetinio lauko poveikis (magnetinio lauko pikas – 2 T, panašu į statinį MRT magnetinį lauką; veikimas magnetiniu lauku žymiai trumpesnis

nei MRT); maksimalus indukuotas krūvio tankis 2-3 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ (gerokai žemiau neuronų pažeidimo slenksčio – 40-100 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$); kognityvinių f-jų sutrikdymas (labai retas). Pažymėtina ir tai, jog TMS netaikoma asmenims, turintiems metalinių ar elektroninių implantų (Wagner et al., 2007).

Nors tikslus rTMS veikimo mechanizmas nėra žinomas, tačiau iš apžvelgtų duomenų matyti, jog šis terapijos metodas yra iš tiesų saugus, efektyvus ir tinkamas rezistentiškos depresijos gydymui. Pasakytina, jog pastaruoju metu daug vilčių dedama ir į naujų stimuliavimo protokolų (pvz.: TPS; Grossheinrich et al., 2009), naujų stimuliavimo ričių (H ritėmis pasiekiamas didesnis skvarbumas – galima stimuliuoti 5-6 cm gylyje esančias smegenų sritis; Marcolin ir Padberg, 2007) naudojimą. Taip pat kyla susidomėjimas ir kombinuotais gydymo metodais, tokiais kaip rTMS kartu su tSTS (Loo et al., 2009).

1.3. rTMS terapinio poveikio molekuliniai, ląsteliniai mechanizmai

Kaip jau minėta, tikslūs rTMS terapinio veikimo mechanizmai nėra žinomi. Visgi gausūs eksperimentiniai duomenys leidžia juos numanyti. Įrodyta, jog rTMS moduliuoja tam tikrų neuromediatorių (dopamino, serotonino, noradrenalino), hormonų (vazopresino) ir kitų cheminių medžiagų (taurino, NAA, kreatino) išskyrimą. Manoma, jog atskiros ląstelės lygmenyje rTMS reguliuoja signalinius kelius, keičia tam tikrų genų raišką (*c-fos*, *c-jun*, *BDNF*). Aptardami depresijos patofiziologiją aiškinančius modelius (paminėtinos monoaminų, HHA, neurotrofinų, neurogenezės hipotezės) kartu pabandydysime sugretinti, apibendrinti turimas žinias apie rTMS poveikį ląsteliniame, molekuliname ir neuroninių tinklų lygmenyje ir taip paaiškinti galimą rTMS terapinį veikimą. Taip pat pakalbėsime apie rTMS poveikio ilgalaikiškumą (sąsajos su IP ir ID sinapsinio plastiškumo procesais).

1.3.1. Monoaminų hipotezė

Ši hipotezė teigia, jog depresiją sukelia monoaminų trūkumas ar jų balanso sutrikimas. Teorija suformuluota pastebėjus, jog vaistai (pvz., iproniazidas ir imipraminas), pasižymintys antidepresantiniu poveikiu, padidina serotonino ir noradrenalino išskyrimą. Atitinkamai dėl to depresija ir gydoma antidepresantais (MAOI, TCA, SSRI) (Lanni et al., 2009).

Nemažu skaičiumi tyrimų įrodyta, jog rTMS geba moduluoti dopaminerginę, serotonerginę, noradrenerginę sistemas. Itin gausu darbų patvirtinusių rTMS poveikį dopamino apykaitai. Shaul et al. (2003) modeliu pasirinkę žmogaus neuroblastomos ląstelių kultūrą SH-SY5Y vertino rTMS įtaką katecholaminų metabolizmui. Pademonstruota, jog viena magnetinės stimuliacijos sesija (3 Hz, 10 s) reikšmingai sumažina viduląstelinio dopamino ir L-DOPA kiekį bei nuslopina noradrenalino išskyrimą. Stimuliuojant 9 Hz dažniu noradrenalino išskyrimas padidėja. Šie pokyčiai siejami su tirozino hidroksilazės (TH) aktyvumo sumažėjimu (47,8 %) ar padidėjimu (48 %), atitinkamai po 3 Hz ar 9 Hz stimuliacijos. Aukštesni stimuliavimo dažniai (15, 20, 45 Hz) neturėjo įtakos katecholaminų apykaitai. Priešingai nei 3 Hz staigi stimuliacija, ilgalaikė stimuliacija (3 Hz, 11 sesijų, 4 d.) nepasidėmėjo reikšminga įtaka monoaminų metabolizmui. Nors po ilgalaikės rTMS ir užregistruotas 54,5 % siekęs TH aktyvumo padidėjimas, pačių fermentų kiekis nepakito.

Tokius rezultatus bandoma aiškinti tuo, jog ilgalaikė rTMS “įjungia“ kompensacinius mechanizmus, kurių dėka katecholaminų kiekis grąžinamas į pradinį lygį.

Keck et al. (2002) tyrimai su Wistar žiurkėmis pademonstravo, jog 20 Hz rTMS stimuliacija (iš viso 1000 impulsų) virš frontalinės smegenų srities padidina dopamino išskyrimą dryžuotajame kūne (angl.: striatum) ir požieviniam smegenų branduolyje (angl.: nucleus accumbens). Reikėtų pažymėti, jog požievinis smegenų branduolys – pagrindinis apdovanojimo ir motyvacijos neuroninio tinklo komponentas. Šio tinklo sutrikimai stebimi ne tik depresijos, bet ir šizofrenijos atveju (kalbama apie neigiamus simptomus, tokius kaip anhedonija ar motyvacijos praradimas). Tyrimo metu taip pat pademonstruota, jog po rTMS procedūros dopamino kiekis padidinamas ir hipokampo ekstraląstelinėje erdvėje.

Nemažai tyrimų atlikta ir su žmonėmis. Tiek klinikiniai, tiek ir ne klinikiniai duomenys patvirtina, jog rTMS stimuliacija geba moduluoti dopamino išskyrimą. Strafella et al. (2001) tyrimui pasirinkę sveikų žmonių grupę taikė 10 Hz stimuliaciją (iš viso pateikta 450 impulsų) virš kairiosios PFDLŽ ir tyrė dopamino receptoriaus ligando [¹¹C]rakloprido prisijungimą. Pastebėta, jog rTMS stimuliacija sumažina ligando prisijungimą kairiajame uodeguotajame branduolyje (angl.: nucleus caudatus), pagalvyje (angl.: putamen) bei požieviniam smegenų branduolyje. Dešiniajame uodeguotajame branduolyje prisijungimo skirtumų nepastebėta.

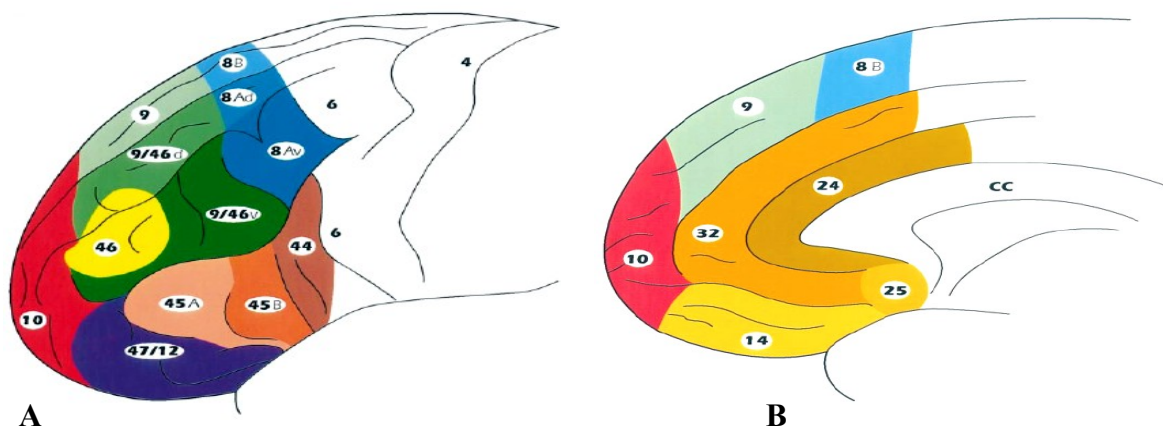
Pogarell et al. (2005), panaudodami [¹²³I] IBZM-SPECT metodiką, tyrė, kaip depresija sergančių pacientų gydymas aukšto dažnio (10 Hz, 1500 impulsų/d., 5 sesijos/savaite, 3 savaites) rTMS virš kairiosios PFDLŽ moduluoja dryžuotojo kūno dopaminerginę neurotransmisiją. Gauti duomenys parodė, jog po rTMS [¹²³I] IBZM prisijungimas prie dopamino D2 receptorių dryžuotame kūne statistiškai patikimai sumažėjo 9,6 % ±6,2 %, kas akivaizdžiai byloja apie padidėjusį dopamino išskyrimą. Laterališkumo skirtumų nepastebėta.

Mechanizmas, kurio dėka frontaliųjų smegenų sričių stimuliacija rTMS padidina dopamino išskyrimą gali būti susijęs su juodosios medžiagos (lot.: substantia nigra) arba vidurinių smegenų dangčio (angl.: ventral tegmental area, VTA) aktyvavimu. Žinoma, jog iš frontalinės smegenų srities gausios eferentinės projekcijos keliauja tiek į vidurinių smegenų dangtį, tiek ir į juodąją medžiagą – sritis, iš kurių prasideda mezolimbiniai ir mezostriatiniai dopaminerginiai keliai. Be hipokampo, dopaminerginės projekcijos iš vidurinių smegenų dangčio ir juodosios medžiagos taip pat atitinkamai pasiekia ir ventralinį bei dorsalinį dryžuotąjį kūną, todėl šios smegenų sritys gali būti laikomos potencialiais rTMS veikimo taikiniais (Marcolin ir Padberg, 2007). Aišku, negalima atmesti ir prielaidos, kad

efektas gali būti pasiektas ir dėl lokalaus neuroninių terminalių aktyvavimo – žinoma, jog vidurinės ir lateralinės prefrontalinės žievės neuronai siunčia projekcijas tiesiai į hipokampą (Groenewegen et al., 1997).

Pirmąjį tyrimą, iliustruojantį rTMS įtaką dopaminerginei moduliacijai už dryžuotojo kūno ribų, atliko Cho ir Strefella (2009). Mokslininkai vertino, kaip aukšto dažnio rTMS (10 Hz) virš kairiosios ir dešinėsios PFDLŽ veikia dopaminerginę sistemą frontalinėje srityje (tyrimas atliktas su sveikais savanoriais). Pastebėta, jog stimuliacija virš kairiosios PFDLŽ reikšmingai sumažino [¹¹C]FLB 457 (dopamino receptoriaus D2 radioligando) prisijungimo potencialą ipsilateralinėje sACC (BL 25/12), pACC (BL 32) ir vidurinėje orbitofrontalinėje žievėje (BL 11). Po dešinėsios PFDLŽ stimuliacijos tirtose smegenų srityse [¹¹C]FLB 457 prisijungimo pokyčių neaptikta.

Pažymėtina, jog depresijos atveju sACC stebima patologiškai sumažėjusi kraujo tėkmė ir gliukozės metabolizmo lygis (Drevets et al., 1997). Postuluojama, jog sumažėjęs sACC aktyvumas depresijos atveju kyla dėl susilpnėjusio mezolimbino dopamino išskyrimo (ACC yra vienas iš pagrindinių mezokortikalinės dopaminerginės sistemos, kylančios iš vidurinių smegenų dangčio, taikinių). Atitinkamai dėl to sergančio žmogaus elgesyje pasireiškia apatijos požymiai, anhedonija, susiaurėja interesų ratas (sACC atsakinga už emocionalaus elgesio moduliavimą). Galimas daiktas, jog kairiosios prefrontalinės žievės stimuliacija rTMS gali paveikti vidurinių smegenų dangčio dopaminerginius neuronus ir sukelti pokyčius ACC/vidurinėje orbitofrontalinėje srityse (Drevets et al., 2008). Tad Cho ir Strefella (2009) tyrimas iliustruoja, jog kairiosios PFDLŽ stimuliacija aukšto dažnio rTMS gali turėti įtakos smegenų struktūroms, atsakingoms/dalyvaujančioms afektinių sutrikimų patofiziologijoje (4 pav. pavaizduota prefrontalinės ir sACC žievės lokalizacija žmogaus galvos smegenų citoarchitektoniniame žemėlapyje).



4 pav. Citoarchitektoniniai žmogaus smegenų frontalinės skilties lateralinės (A) ir medialinės (B) pusių žemėlapiai. Numeriais pažymėti Brodmano laukeliai. PFDLŽ paveiksle pažymėta 9/46d. Svarbios projekcijos iš 32 ir 24 ACC sričių (Petrides ir Pandya, 1999).

Nors manoma, jog rTMS poveikis dopaminerginei sistemai klinikiu aspektu yra svarbiausias, tačiau reikėtų pabrėžti ir rTMS sugebėjimą moduluoti adrenerginę bei serotonerginę sistemas. Ben-Shackar et al. (1999) tyrimas pademonstravo, jog ilgalaikė aukšto dažnio rTMS stimuliacija (15 Hz, iš 52 stimulai/d., 10 d.) reikšmingai sumažina 5-HT₂ receptorių kiekį žiurkių frontalinėje žievėje. Kitose smegenų srityse jokių statistiškai patikimų pokyčių nepastebėta. To paties darbo metu tirta ir β -adrenerginių receptorių reguliacija. Po 10 dienų trukmės poveikio rTMS pastebėtas β -adrenerginių receptorių kiekio padidėjimas frontalinėje žievėje. Dryžuotame kūne, priešingai, receptorių sumažėjo. Manoma, jog serotonerginės ir adrenerginės sistemų sąveika yra svarbi tiek depresijos vystimuisi, tiek gydymo antidepresantais terapiniam mechanizmui. Šio tyrimo metu registruoti serotonerginės ir adrenerginės sistemos pokyčiai po poveikio rTMS skiriasi nuo indukuojamų gydymo antidepresantais. Autoriai postuluoja, jog galbūt esamo balanso sutrikdymas, o ne konkreti pokyčio kryptis, yra svarbu rTMS terapiniam efektui pasiekti.

1.3.2. HHA hipotezė

Stresas taip pat gali turėti įtakos depresijos išsivystymui. Tai paaiškinama tokiu mechanizmu: stresinių situacijų metu gumburo paraventriculinis branduolys (angl.: nucleus paraventricularis, PVN) sekretuoja KAH ir AVP; KAH ir AVP veikia hipofizę; hipofizė išskiria AKTH; AKTH skatina gliukokortikoidų išskyrimą iš antinksčių žievės. Dėl hiperkortizolemijos pasireiškia hipokampo piramidinių neuronų dendritų atrofija, sumažėja neuronų spygliukų skaičius, prasideda neuronų apoptozė, nuslopinama neurogenėzė (Bartolomucci ir Leopardi, 2009). Panašūs procesai stebimi ir nuotaikos sutrikimų atveju. Šią hipotezę paremia ir duomenys, jog sergant Kušingo liga (padidėjęs gliukokortikoidų kiekis) dažnai kaip lydintis susirgimas pasireiškia ir depresija (Sonino et al., 1996).

Tad dar vienas galimas rTMS gydomojo poveikio mechanizmas – per HHA ašies aktyvumo reguliavimą. Žiurkių paraventriculiniame branduolyje po aukšto dažnio rTMS (20 Hz, 20 ciklų po 2,5 s) virš frontalinės srities pastebėtas nuoseklus AVP kiekio mažėjimas, siekęs iki 50 % (Keck et al., 2000). AVP kiekio mažėjimas po rTMS gali būti siejamas su terapiniu šio metodo poveikiu gydant didžiąją depresiją. Minėtas tyrimas įdomus ir tuo, jog leidžia numanyti frontalinės žievės dalyvavimą susidarant neuroendokrininiam atsakui į stresorius. Konkrečiai tariant, gebėjimą slopinti HHA ašies aktyvumą stresinių situacijų metu. Iš tiesų literatūroje šaltiniuose esama duomenų, jog dešinioji prefrontalinė smegenų žievė stimuliuoja HHA ašies aktyvumą, o kairioji prefrontalinė žievė veikia priešingai – slopina HHA ašį (Sullivan ir Gratton, 2002). Bent jau iš dalies tuo paaiškinamas rTMS protokolų

antidepresantinis veikimas. Naudojant lėtą stimuliaciją virš dešinėsios PFDLŽ prislopinamas šios srities, tuo pačiu ir HHA ašies, aktyvumas. Aukštu dažniu stimuliuojant virš kairiosios PFDLŽ taip pat prislopinama HHA ašis.

To paties Keck et al. (2000) tyrimo metu pastebėta, jog paraventrikuliniame branduolyje po rTMS padidėjo taurino, serino, aspartato išskyrimas. Taurino – slopinančios amino rūgšties – kiekio padidėjimas iš dalies gali paaiškinti vazopresinerginių neuronų aktyvumo nuslopinimą (taurinas sužadina glicino receptorius). Kita vertus, serino, aspartato kiekio padidėjimą nėra taip lengva interpretuoti.

1.3.3. Neurotrofinų teorija. Neuroapsauginis vaidmuo

Manoma, jog depresiją sukelia ir neurotrofinių veiksmų trūkumas. BDNF – neurotrofinas, dalyvaujantis nuo aktyvumo priklausančių neurono funkcijų reguliavime, augimo ir išgyvenimo, mokymosi, atminties procesuose. Šis neurotrofinas taip pat svarbus ir smegenų atpildo sistemai. Reikėtų pažymėti, jog ilgalaikis stresas susilpnina *BDNF* raišką hipokampe. Post-mortem tyrimais pademonstruota, jog depresija sirgusių asmenų smegenyse būna sumažėjęs BDNF kiekis. Ilgalaikis poveikis antidepresantais padidina BDNF kiekį, taip pat ir atsparumą stresui (tyrimai su gyvūnais). Pastebėta, jog po tiesioginės BDNF injekcijos į eksperimentinių gyvūnų hipokampą pakinta gyvūnėlių elgesys (pakitimai panašūs į sukeltus gydymo antidepresantais) (Krishnan ir Nestler, 2008).

Tiecheng et al. (2006) tyrimas pademonstravo galimą neuroapsauginį rTMS poveikį. Triušiai, kuriems buvo sukelta viducerebralinė hemoragija, stimuliuoti rTMS (2 Hz, 500 stimulu). Pastebėta, jog rTMS stimuliacija atkuria po viducerebralinės hemoragijos sukėlimo sumažėjusį NAA (neuronų intaktiškumo žymuo), Cr (kreatino fosfatas – svarbiausia energijos išsaugojimo forma ląstelės metabolizmui) kiekį. Eksperimentinėje grupėje taip pat reikšmingai sumažėjo Cho/Cr santykis, kuris po hemoragijos sukėlimo buvo ženkliai išaugęs. Remiantis šiais duomenimis teigiama, jog rTMS iš tiesų gali pasižymėti neuroapsauginiu poveikiu (nuslopinti edemą ir uždegiminius procesus, taip pat skatinti ląstelių atsinaujinimą).

Neuroapsauginis rTMS vaidmuo pademonstruotas ir Müller et al. (2000) su žiurkėmis atliktais darbais. Ilgalaikė rTMS (20 Hz, 150 st/d., 5 d./sav., 11 sav.) turėjo įtakos *BDNF* ir *CCK* genų raiškai hipokampe, parietalinėje ir piriforminėje (angl.: pyriform) žievėje. Teigiama, jog rTMS sukelti *BDNF* ir *CCK* raiškos pokyčiai panašūs į indukuotus gydymo antidepresantais ir EIT. Postuluojama, jog galimai šiuos metodus sieja tie patys mechanizmai.

1.3.4. Suaugusiųjų hipokampinės neurogenezės ir ląstelinio plastiškumo teorija

Ši hipotezė remiasi tuo, jog depresija sergantiems asmenims būdingas hipokampinės neurogenezės procesų susilpnėjimas, be to pastebimi ir ląstelinio plastiškumo sutrikimai. Visa tai pasireiškia ląstelių tūrio sumažėjimu (pvz.: sACC pilkosios medžiagos) ir morfologiniais hipokampo pokyčiais. Dėl projekcijų iš hipokampo į kitas smegenų struktūras, susijusias su depresijos patofiziologija, gausos, postuluojuama, jog ciklai padidėjusios ar sumažėjusios hipokampinės neurogenezės ir ląstelinio plastiškumo pokyčių sukelia svyravimus tarp remisijos ir depresijos epizodų (Ward ir Irazoqui, 2010).

Iš tiesų įrodyta, jog rTMS geba veikti ir minėtuosius procesus. Carrion et al. (2004) pademonstravo, jog gydant Parkinsono liga sergančias žiurkes rTMS (60 Hz, 4 val./d., 60 d.) sukeliama *in-situ* poskilvelinės (angl.: subventricular) zonos neuronų pirmtakų diferenciacija į dopaminą produkujančius neuronus. May et al. (2007) parodė, kad užtenka penkių rTMS sesijų (1 Hz; 2000 impulsų per sesiją; stimuliuota virš temporalinės srities; tyrime dalyvavo sveiki savanoriai), jog jau būtų pastebimi makroskopiniai smegenų žievės pakitimai – tirtroje srityje užfiksuotas pilkosios medžiagos pagausėjimas. Iš struktūriniais pokyčiams prirėikusio laiko galima spręsti, kad neuroninės sistemos persitvarkė ląsteliame lygmenyje (dendritinių spygliukų kiekio ir sinapsių pokyčiai).

1.3.5. rTMS poveikio ilgalaikiškumas. Įtaka sinapsinio plastiškumo procesams

Svarbu ir tai, jog rTMS sukelti pokyčiai tęsiasi ir pasibaigus pačiai stimuliacijai. Būtent dėl to ir pasireiškia šios procedūros terapinis poveikis neurologinėmis ar psichinėmis ligomis sergantiems pacientams. Tikslus rTMS efekto mechanizmas nėra žinomas, tačiau postuluojuama, jog rTMS galimai veikia sinapsinio plastiškumo procesus (IP, ID). Pademonstruota, kad hipokampinio sinapsinio plastiškumo principai gali būti taikomi ir nagrinėjant smegenų žievės plastiškumą. TMS sukeltas plastiškumas intensyviausiai nagrinėjamas pirminėje motorinėje žievėje (M1). Šios srities sužadynamumo pokytis išreiškiamas kaip MSP padidėjimas ar sumažėjimas.

Chen et al. (1997) pademonstravo, jog stimuliacija žemo dažnio rTMS (0,9 Hz, 15 min.) sumažino MSP amplitudę 19,5 %. Toks poveikis tęsėsi apie 15 min. Touge et al. (2001) tyrimus atliko naudodami 1 Hz rTMS (pateikta nuo 150 iki 1500 impulsų). Registruotas MSP amplitudė sumažėjimas siekė iki ~60 %. Į pradinį lygį amplitudės dydis grįžo po 2-10 min. (priklausomai nuo stimuliacijos metu pateiktų stimulų kiekio – kuo

daugiau stimulų pateikta, tuo ilgiau MSP amplitudė buvo sumažėjusi). Priešingai, aukšto dažnio rTMS virš M1 srities gali padidinti žievės neuronų sužadimumą. Berardelli et al. (1998) savo tyrimu pademonstravo, jog 5 Hz rTMS (5 serijos po 20 impulsų) sukelia laikiną MSP amplitudės padidėjimą (600-900 ms). Kaip ir žemo dažnio rTMS stimuliavimo atveju, poveikio trukmė priklauso nuo pateiktų stimulų skaičiaus. Pvz.: Painemann ir kolegės (2004) atliktu tyrimu parodė, jog 150 impulsų rTMS 5 Hz dažniu neturi reikšmingos įtakos MSP amplitudei. Tuo tarpu 900 bei 1800 impulsų, pateikti 5 Hz dažniu, padidino MSP amplitudę (900 impulsų efektas tęsėsi 20 min., 1800 – 40 min.).

Tai, kad TMS sukelti pokyčiai – sumažėjęs ar išaugęs sužadinimas – kaip ir ID ir IP priklauso nuo tų pačių molekulinė mechanizmų, įrodo Huang et al. (2007) atliktas tyrimas. Mokslininkų grupė, naudodama NMDAR nekonkurentinį antagonistą memantiną, pademonstravo, jog nedidelės šios cheminės medžiagos dozės susilpnina palengvinantį pTPS ir slopinantį nTPS efektą. Taip pat įrodyta, jog rTMS geba sužadinti genų, dalyvaujančių sinapsinio plastiškumo procesuose, raišką. Aydin-Abidin et al. (2008) tyrė įvairių rTMS protokolų (1 Hz, 10 Hz ir pTPS) įtaką dviejų ankstyvųjų genų c-Fos ir zif268 raiškai. Po stimuliacijos šių genų raiška pakito įvairiose smegenų srityse (pvz.: frontalinėje, parietalinėje žievėje, limbinėje bei motorinėje srityse). Reikėtų pažymėti, jog zif268 geno raiška itin svarbi IP sužadimui ir palaikymui. Kaip ir numanyta, 1 Hz rTMS protokolas zif268 raiškai reikšmingos įtakos neturėjo (kas patvirtina šio protokolo sąsajas su ID, o ne IP procesais).

Kaip matyti iš apžvelgtų duomenų, terapinis rTMS efektas gydant depresiją bent iš dalies gali būti paaiškintas monoaminų, neurotrofinų, HHA ašies sistemų moduliacija bei poveikiu neurogenezės procesams. Pažymėtina, jog itin svarbų vaidmenį atlieka ir sinapsinio plastiškumo procesų sužadinimas.

1.4. Bioelektrinis smegenų aktyvumas depresijos atveju

EEG ritmai – reguliarūs elektrinių potencialų, matuojamų elektrodais ant skalpo, pokyčiai. EEG spektre yra išskiriamos lėtos (>1 Hz), delta (1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (<13 Hz) bangos. Teta, alfa ir beta bangos aptinkamos normalioje EEG, registruotoje žmogui besiuilsint (užmerktomis ar atmerktomis akimis) ar atliekant tam tikras užduotis. Delta ritmai pikų forma įprastai spektrogramose matomi tik gilaus miego metu (Kropotov, 2009).

Klinikinėje praktikoje svarbu tai, jog EEG signalas gali būti naudojamas kaip patikimas diagnostinis endofenotipas. Kiekvienas žmogus turi jam būdingą EEG, kuri išlieka maždaug pastovi nuo jaunystės iki senatvės (aišku, jei nesusergama tam tikromis ligomis, keičiančiomis smegenų bioelektrinį aktyvumą). Testų - pakartotinių testų patikimumas matuojant EEG galią siekia 0.83 (Smit et al., 2005). Žinoma, kad individualūs EEG skirtumai atsiranda dėl genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos. Didžiausias paveldimumas paskaičiuotas alfa bangų dažnio diapazonui (visoje frontalinėje srityje 85-87 %), mažiau teta ir delta bangoms. Beta dažnių diapazone paveldimumas palaipsniui mažėja didėjant dažniui (ypač temporalinėje srityje) (Anokhin et al., 2006).

Kaip minėta, patologijų atveju smegenyse normalūs EEG ritmų mechanizmai gali būti sutrikdyti. Ritmai gali sulėtėti, išreikštai pasitaikyti neįprastose vietose (pvz., alfa ritmas temporalinėje srityje), gali padidėti jų amplitudė (hipersinchronizacija), taip pat sinchronizacija su kitomis sritimis (hiperkoherentiškumas). Nors EEG dažnių spektras yra gana simetriškas, tačiau gali pasireikšti ir iki 10-50 % siekiantis asimetriškumas. Visgi, jei asimetrija viršija 50 %, tai jau gali liudyti apie tam tikrą sutrikimą (Kropotov, 2009).

Kalbant apie depresija sergančių asmenų smegenų bioelektrinio aktyvumo specifiskumus reikėtų pažymėti, jog mokslininkų atliktų tyrimų rezultatai gana prieštaringi. Depresija yra siejama su frontotemporalinių lėtų bangų aktyvumo asimetrija, sumažėjusiu tarppusrutuliniu koherentiškumu delta ir/ar teta bangų diapazone (Lieber, 1988), dešiniajame pusrutulyje padidėjusia absoliučia delta ir teta galia (Kwon et al., 1996). Kita vertus, Pozzi et al. (1993) depresiją apibūdina kaip susirgimą, kuriam būdingas teta bangų kiekio padidėjimas išskirtinai užpakalinėse smegenų srityse. Priešingai Kwon et al. (1996) gautiems rezultatams, Pozzi et al. (1995) taipogi teigia, jog visose depresija sergančių asmenų smegenų srityse delta galia yra sumažėjusi. Svarbu paminėti ir tai, kad sergantiesiems būdingas bendras alfa galios padidėjimas (Kemp et al., 2010) arba priešingai – sumažėjimas (Price et al., 2008) ir tam tikri beta bangų dažnio diapazono pakitimai (Kemp et al., 2010). Knot et al. (2001) išimtinai tyrė

depresija sergančius vyriškius ir aptiko, jog nuo sveikųjų juos skiria didesnė santykinė beta galia (visose srityse). Priekinėse srityse abiejuose pusrutuliuose taip pat registruota ir didesnė absoliuti beta galia bei vidutinio dažnio pagreitėjimas. Grin-Yatsenko et al. (2009) tyrimai atskleidė, kad jau ir ankstyvosiomis depresijos stadijomis pacientai pasižymi beta (taipogi teta bei alfa) absoliučios galios išaugimu parietalinėje ir okcipitalinėje srityse. Nors teigiama, kad depresija sergantiems asmenims būdingas bendras smegenų aktyvumo sumažėjimas, pasireiškiantis ryškiu lėtų bangų – teta ir alfa – galios išaugimu, tačiau kaip matyti iš aptartų tyrimų rezultatų, vienareikšmiškai nebūtų galima taip tvirtinti. Postuluojama, jog beta galios padidėjimas gali būti sietinas su nerimastingumo simptomų atsiradimu.

Kalbant apie depresijos patofiziologiją, bioelektrinio smegenų aktyvumo ir depresijos ryšį būtina aptarti alfa bangų dažnio diapazono absoliučios galios galvos smegenų prefrontalinėje žievėje svarbą. Henriques ir Davidson 1991 m. pademonstravo, jog depresija sergančių pacientų kairiojoje prefrontalinėje žievėje yra padidėjusi alfa dažnių diapazono absoliuti galia, kas byloja apie minėtos srities hipoaktyvumą. Tuo tarpu dešinioji prefrontalinė žievė yra hiperaktyvi – joje stebimas alfa galios sumažėjimas (alfa bangų dažnio diapazono absoliuti galia ir metabolizmo aktyvumas koreliuoja neigiamai (Cook et al., 1998)). Tai, kad depresija sergantiems asmenims būdinga frontalinė alfa asimetrija, pademonstruota ir vėlesniais tyrimais (Lubar et al., 2003). Nemažu skaičiumi ir PET tyrimų įrodyta, jog depresija sergantiems asmenims būdingas kairiosios prefrontalinės žievės hipoaktyvumas (Bench et al., 1993, Ebert et al., 1991). Paminėtina, jog pastebėtas ryšys tarp depresijos ir smegenų žievės pažeidimų. Kairiojo pusrutulio pažeidimai yra lydimi depresyvos nuotaikos ir “katastrofiškos reakcijos“. Tuo tarpu dešiniojo pusrutulio pažeidimai pasireiškia euforiška reakcija ar tiesiog nereagavimu į stimulus (Robinson ir Downhill, 1995). Pasak autorių, kuo arčiau kairiojo frontalinio poliaus lokalizuotas pažeidimas, tuo stipresni depresijos simptomai.

Prefrontalinio asimetriškumo įtaką depresijos patofiziologijai aiškina Davidson (1993) pasiūlyta teorija, kuria teigiama, jog pusrutulių prefrontalino aktyvumo asimetriškumas gali būti siejamas su “jautrumu“ afekciniams stimulams. Pagal šią teoriją, kairioji prefrontalinė žievė dalyvauja apdorojant “pozityvius” stimulus, dešinioji – “negatyvius”. Atitinkamai, kai vienas iš pusrutulių yra funkciškai nuslopintas, emocinė būklė ir pasireiškiantis elgesys atspindi nesutrikdytojo pusrutulio veiklą, kurios tuo metu nesubalansuoja sąveika su nuslopintuoju pusrutuliu. Atlikta nemažai darbų, pagrindžiančių šią teoriją. Pvz., Wheeler et al. (1993) tyrimų su sveikais žmonėmis rezultatai atskleidė, jog atsako į emociškai iššaukiančius stimulus pobūdis ir intensyvumas priklauso nuo kairiosios ir dešinėsios frontaliųjų smegenų sričių aktyvumo skirtumų. Didesnis kairiosios frontalinės

srities aktyvumas siejamas su intensyvesniu pozityviu emociniu atsaku į malonius, nuotaikingus filmus, tuo tarpu aukštesnis dešinėsios frontalinės srities aktyvumas sietinas su stipresniu negatyviu atsaku į nemalonias emocijas sukeliančius filmus. Frontalinių sričių aktyvumo sutrikimas depresijos atveju iš dalies paaiškina padidėjusį imlumą negatyviems ir susilpnėjusią reakciją į pozityvius stimulus.

Remiantis smegenų laterališkumo principais, taipogi postuluojuama, kad kairysis pusrutulis apdoroja informaciją ir integruoja ją į vienareikšmi monosemantinį kontekstą. Tam, kad būtų atsieti tarp įvykių ir objektų esantys natūralūs ryšiai, reikalingas papildomas smegenų žievės aktyvavimas (ko trūksta depresija sergantiems asmenims). Tuo tarpu dešinysis pusrutulis įvairiapusišką informaciją susistemina į polisemantinį kontekstą. Vienu metu “registruojamas” nemažas kiekis savaiminių ryšių tarp paskirų informacijos elementų. Sveikiems asmenims šiam procesui atlikti papildoma fiziologinė dešiniojo smegenų pusrutulio žievės aktyvacija nereikalinga. Depresijos atveju dešiniojo pusrutulio smegenų žievės hiperaktyvacija atspindi nesėkmingą bandymą įveikti atsiradusį funkcinį nepajėgumą (Rotenberg, 2004). Apibendrintai būtų galima pasakyti, jog depresija charakterizuojama daliniu kairiojo pusrutulio frontalinės srities hipoaktyvumu ir bendru dešiniojo pusrutulio funkcinio nepajėgumu integruoti turimą informaciją į polisemantinį kontekstą.

Iškilus susidomėjimui depresija sergančių asmenų frontaliu EEG alfa asimetrija, atlikta daug darbų, tyrusių šio įverčio panaudojimo galimybę diagnostiniams ir prognostiniams tikslams. Parodyta, jog frontalinė alfa asimetrija yra pastovus bruožas – išlieka stabilus prabėgus 16 savaitių. Taipogi tai bruožas, kurį būtų galima naudoti kaip su emocijomis susijusių psichopatologijų rizikos veiksni-žymenį, įskaitant, tačiau neapsiribojant vien depresija (Allen et al., 2004).

Atsižvelgiant į laikinį alfa asimetrijos pastovumą, galima numanyti, jog kairysis prefrontalinis hipoaktyvumas galėtų būti registruojamas ne tik depresija sergančių, tačiau ir didesnę polinkį šiam susirgimui turinčių asmenų grupėje. Remiantis šia hipoteze, atlikta nemažai tyrimų. Pvz., Dawson et al. (1997) pademonstravo, jog vaikams, kurių mamos serga depresija, būdingas kairiojo pusrutulio frontalinės žievės hipoaktyvumas. Gotlib (1998) tyrė depresija sergančių, sirgusių ir sveikų žmonių frontalinę alfa asimetriją. Kaip ir tikėtasi, gauti rezultatai parodė, jog depresija sergančių ir anksčiau sirgusių asmenų kairioji prefrontalinė žievė pasižymėjo didesniu hipoaktyvumu palyginus su kontroline grupe.

Alfa asimetrija gali atlikti ir prognostinį vaidmenį. Rosenfeld et al. (1996) tyrimai pademonstravo, jog frontalinio aktyvumo asimetrijos kitimo kryptis gydymo metu (registruojant kiekvieną užsiėmimų sesiją) gali padėti įvertinti būsimą suminį gydymo efektą

– ar poveikis bus teigiamas, ar neigiamas. Koreliacija tarp frontalinės alfa asimetrijos ir klinikinių testų įverčių pokyčio aptikta ir Diego et al. (2001) darbuose. Bruder et al. (2001) tyrimas parodė, jog pacientai, kuriems dvylikos savaičių kursas gydymo fluoksetinu nepadėjo, prieš gydymą pasižymėjo didesniu dešiniojo pusrutulio aktyvumu nei kairiojo (tarp pacientų, kuriems gydymas padėjo, tokių aktyvumo skirtumų neaptikta). Pažymėtina, jog asimetrijos koeficiento ir gydymo efektyvumo ryšys priklausė ir nuo pacientų lyties – ryšys užfiksuotas tarp depresija sergančių moterų, bet ne vyrų. Paminėtinas ir vėlesnis Bruder et al. (2008) tyrimas, kurio metu įvertintas depresijos gydymo SSRI antidepressantais poveikis EEG alfa absoliučios galios ir asimetrijos pokyčiams. Pastebėta, jog apskritai didesnę alfa bangų dažnio diapazono absoliučią galią turintiems asmenims medikamentinis gydymas buvo efektyvesnis. Didžiausi galios skirtumai registruoti okcipitalinėje srityje. Okcipitalinėje srityje pastebėti ir alfa asimetrijos skirtumai – tiems pacientams, kuriems prieš gydymą buvo būdingas mažesnis aktyvumas dešiniajame pusrutulyje (didesnė alfa absoliuti galia) nei kairiajame, naudotas medikamentinis gydymas buvo veiksmingas, skirtingai nei pacientams, kurių kairysis pusrutulis pasižymėjo didesniu aktyvumu.

Kaip matyti, alfa asimetrija, ypač frontalinė alfa asimetrija, gali padėti atskirti depresija sergančius ir sveikus asmenis, gali suteikti informacijos apie polinkį susirgti depresija, taip pat šis įvertis svarbus sekant ligos eigą. Visi žymenys, kuriais gali pasitarnauti frontalinė alfa asimetrija, glaustai aptarti lentelėje 1 (pagal Allen et al., 2004).

Lentelė 1. Frontalinės alfa asimetrijos, kaip psichofiziologinio depresijos žymens, vaidmuo (pagal Allen et al., 2004)

Epizodo	Polinkio	Genetinis
Apibūdina daugumą depresija sergančių asmenų.	Apibūdina daugumą depresija sergančių asmenų.	Apibūdina daugumą depresija sergančių asmenų.
Padedą atskirti depresija sergančius nuo sveikų asmenų.	Padedą atskirti depresija sergančius nuo sveikų asmenų, ne tik ligos, tačiau ir remisijos periodu.	Padedą atskirti depresija sergančius nuo sveikų asmenų, ne tik ligos, tačiau ir remisijos periodu.
Keičiasi priklausomai nuo klinikinės būklės.	Nesergantiems asmenims leidžia nuspėti depresijos išsivystymą ateityje.	Stabilu tiek depresija sergančių, tiek sveikų asmenų.
		Nesergantiems asmenims leidžia nuspėti depresijos išsivystymą ateityje.
		Populiacijoje paveldimas.

		Stipresnis šeimyninę ligos istoriją turintiems depresija sergantiems asmenims.
		Dažniau aptinkamas depresija sergančių asmenų nei sveikų asmenų šeimose.
		Padedą nustatyti šeimos narius, kuriems padidėjusi rizika susirgti depresija.

Visgi reikėtų pasakyti, jog duomenys apie frontalinės alfa asimetrijos ir depresijos ryšį yra prieštaringi. Debener et al. (2000) tyrė depresija sergančius ir sveikus asmenis. EEG registruota du kartus (2-4 savaičių intervalu). Grupių EEG asimetrijos skirtumai neprieštaravo Henriques ir Davidson bei kitų mokslininkų gautiems rezultatams, tačiau pastebėta, jog kontrolinėje ir depresija sergančių asmenų grupėse skiriasi frontalinės EEG asimetrijos stabilumas. Sveikų žmonių frontalinė alfa asimetrija buvo pastovesnė laikui bėgant, tuo tarpu depresija sergančių asmenų šis įvertis labai kito. Užpakalinė EEG asimetrija laiko atžvilgiu buvo pastovi abiejose grupėse. Remdamiesi šiais duomenimis, autoriai teigia, jog galbūt ne konkretus frontalinės alfa asimetrijos įvertis turėtų būti naudojamas kaip depresijos žymuo, o dėmesį veikia reikėtų atkreipti į depresija sergančių asmenų frontalinės alfa asimetrijos kintamumą laiko atžvilgiu.

Taip pat reikėtų paminėti, jog frontalinės alfa asimetrijos ir klinikinės būsenos pokyčių koreliacijos rezultatai yra nevienareikšmiai. Pavyzdžiui, Allen et al. (2004) nerado statistiškai patikimo ryšio tarp alfa frontalinės asimetrijos ir klinikinės būklės pokyčių. Statistiškai patikimo skirtumo tarp depresija sergančių ir sirgusių asmenų grupių neaptikta ir Gotlib (1998) atliktais tyrimais. Kai kurie autoriai postuluoja, kad frontalinė alfa asimetrija yra pastovus depresijos žymuo. Pademonstruota, jog šis žymuo aptinkamas ir pas anksčiau depresija sirgusius asmenis net ir po sėkmingo gydymo (Baehr et al., 1997).

Flor-Henry et al. (2004) tyrimų rezultatai apskritai nepatvirtino frontalinės alfa asimetrijos teorijos. Mokslininkų grupės gauti rezultatai neparodė, jog depresija sergantys asmenys pasižymėtų kairiosios frontalinės žievės hipoaktyvumu. Gauti priešingi rezultatai – kairiojoje frontalinėje žievėje registruotas aktyvumo padidėjimas, o dešiniojoje – sumažėjimas. Asimetrijos skirtumų tarp depresija sergančių ir sveikų asmenų nepastebėjo ir Hopner et al. (2006) bei Suhhova et al. (2008). Metabolizmo skirtumų tarp kairiosios ir dešinėsios prefrontalinės žievės neužregistruota ir Martin et al. (2001) tyrimo metu.

Kaip matyti, įvertinti alfa frontalinės asimetrijos ir depresijos ryšį iš tiesų nėra lengva. Rezultatų nesutapimas galėtų būti paaiškintas tiek mokslininkų pasirinktų tyrimo grupių heterogeniškumu (atsižvelgiant į ligos sunkumą, tikslią diagnozę, medikamentinį gydymą, lytį ar amžių), tiek metodologiniais darbo aspektais. Be to, reikėtų pažymėti, jog nemažo depresijos tyrimais užsiimančių mokslininkų dėmesio sulaukia ne tik frontalinė, bet ir parietotemporalinė alfa asimetrija. Tai dar vienas iš depresijos atveju aptinkamų smegenų funkcinio nepakankamumo ženklų.

Prieš aptariant parietotemporalinės alfa asimetrijos vaidmenį depresijos patofiziologijoje, tenka konstatuoti, jog literatūriniai duomenys ne ką mažiau prieštaringi nei frontalinės asimetrijos atveju. Kaip jau minėta anksčiau, Pozzi et al. (1995) ir Kemp et al. (2010) tyrimai parodė, kad depresija sergantys asmenys pasižymi mažesne alfa galia dešiniojo pusrutulio parietotemporalinėje srityje. Visgi Reid et al. (1998) tyrimų rezultatai buvo priešingi – depresija sergantiems asmenims būdinga didesnė alfa galia (mažesnis aktyvumas) dešiniojoje parietalinėje srityje nei kairiojoje. Taip pat reiktų pasakyti, jog nemažai darbų apskritai nepatvirtino depresijos ir temporalinės asimetrijos sąsajos (pvz., Henriques ir Davidson, 1991). Postuluojama, kad toks rezultatų nesutapimas galimas dėl skirtingo depresijos bei nerimastingumo ryšio su dešinėsios parietalinės srities aktyvumu. Morrati et al. (2008) aiškina, jog dešiniojo pusrutulio parietotemporalinė sritis yra susijusi su emocijų sužadinimo aspektu, atitinkamai dėl sumažėjusio šios srities aktyvumo (padidėjusios alfa galios) didžiosios depresijos atveju pacientams gali būti sunku reaguoti į atitinkamus stimulus. Visiškai kitoks efektas pasireiškia esant depresijai su nerimastingumo simptomais. Bruder et al. (1997) lygino išimtinai sergančių depresija ir sergančių depresija bei nerimo sutrikimų turinčių asmenų alfa asimetriją. Pastebėta, jog “gryna” depresija sergantiems pacientams buvo būdingas mažesnis dešiniojo pusrutulio temporalinės srities aktyvumas palyginus su kairiąja temporaline sritimi. Tuo tarpu nerimastinga depresija sergantys pacientai pasižymėjo aukštesniu dešiniojo pusrutulio frontalinės ir temporalinės sričių aktyvumu. Tokius duomenis patvirtino ir Kentgen et al. (2000) tyrimas.

Svarbu įvertinti, kaip pasikeičia smegenų bioelektrinis aktyvumas sveikstant ar jau pasveikus. Daugiausia tokių darbų atlikta tiriant farmakologinių gydymo metodų efektyvumą. Žinoma, jog smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčių registravimas leidžia gana patikimai numatyti būsimą gydymo poveikį – jau pirmos savaitės gydymo antidepresantais metu EEG analizė tai padeda padaryti 70 % tikslumu (Hunter et al., 2007).

Kaip ir aptarėme anksčiau, EEG alfa juostos ir frontalinės alfa asimetrijos pokyčiai gali būti siejami su atsaku į antidepresantinį gydymą (Rosenfeld et al., 1996, Bruder

et al., 2001, Bruder et al., 2008). Esama duomenų, jog teta bangų pokytis frontalinėje žievėje taip pat gali būti siejamas su atsaku į gydymą antidepressantais. Iosifescu et al. (2009) tyrimas atskleidė, jog pacientams, kuriems padėjo gydymas SSRI ar venaflaksinu, prieš pradėdant gydymą frontalinėje smegenų srityje santykinė teta galia buvo statistiškai reikšmingai žemesnė palyginus su pacientais, kuriems toks gydymas nepadėjo. Šie duomenys skiriasi nuo Cook et al. (2005) ir Bares et al. (2008) tyrimų rezultatų, kuriais parodyta, jog ne pradinė teta galios vertė, o teta galios sumažėjimas frontalinėje srityje gydymo metu gali būti siejamas su būsimu teigiamu klinikiniu efektu. Suzuki et al. (1996) tyrimu pademonstruota, kad, palyginus su depresijos grupe, remisijos grupei buvo būdinga mažesnė teta galia abiejų pusrutulių frontalinėse srityse. Svarbu paminėti ir tai, kad palyginus su kontroline grupe, remisijos grupė pasižymėjo ne tik mažesne teta1 (4.0-6.0 Hz), tačiau ir mažesne alfa2 (10.5-13.0 Hz) absoliučia galia tiek dešiniojoje, tiek kairiojoje frontalinėje srityje. Remisijos grupei buvo būdinga ir mažesnė alfa1 (8.0-10.5 Hz) galia dešiniojoje parietalinėje srityje. Palyginus su kontroline grupe, tiek depresijos, tiek remisijos grupės pasižymėjo aukštesne beta2 (20.0-40.0 Hz) absoliučia galia abiejų pusrutulių frontalinėse srityse. Tiek depresijos, tiek remisijos grupės pasižymėjo ir aukštesniu alfa1 aktyvumu kairiojo pusrutulio parietalinėje srityje. Anot tyrimo autorių, tokie duomenys galėtų būti vertinami kaip depresijos žymenys (visgi reikėtų atsižvelgti ir į galimus amžiaus bei medikamentinio gydymo skirtumus).

1.5. rTMS įtaka smegenų bioelektriniam aktyvumui

Tyrimai, kuriais būtų įvertinta rTMS įtaka smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiams, nėra gausūs. Aptarsime keletą darbų, nagrinėjusių EEG pakitimus taikant rTMS stimuliaciją virš regos (V1/V2), pirminės motorinės žievės (M1) ir PFDLŽ. Savaime suprantama, didžiausias dėmesys bus skiriamas rTMS stimuliacijos virš PFDLŽ tyrimams. Pažymėtina, jog darbai, kuriuos paminėsime, atlikti su sveikais žmonėmis (kalbant apie stimuliaciją virš V1/V2 ir M1), tuo tarpu poskyryje apie rTMS stimuliaciją virš PFDLŽ bus pateikti tiek sveikų, tiek depresija sergančių asmenų EEG pokyčių rezultatai.

1.5.1. rTMS stimuliacija virš regos žievės

Thut et al. (2003) tyrimo metu virš V1/V2 srities buvo atliekama 1 Hz dažnio stimuliacija (10 min.). Po procedūros parietotemporalinėje srityje užregistruotas alfa dažnių juostos desinchronizacijos sumažėjimas, kas byloja apie 1 Hz protokolo gebėjimą nuslopinti neuronų aktyvumą ir užpakalinėse smegenų srityse. Atvirkštinę priklausomybę tarp alfa dažnių absoliučios galios ir okcipitalinės srities neuronų sužadimumo patvirtino Romei et al. (2008) atlikti tyrimai. Pademonstruota, jog aukšta alfa amplitudė užpakalinėse srityse nurodo, jog tikimybė sukelti fosfenus yra gana maža, tuo tarpu žema amplitudė byloja apie didesnę tikimybę.

1.5.2. rTMS stimuliacija virš motorinės srities

Taikant rTMS virš motorinės smegenų srities pademonstruota lėtos ir greitos stimuliacijos įtaka alfa ir beta bangų dažnių diapazonams. Strens et al. (2002) siekė patikrinti hipotezę, jog rTMS veikimo mechanizmas paremtas kortikokortikalinėmis ir tarppusrutulinių ryšių moduliacija. Tyrimo metu, įvertinus kortikokortikalinę ir tarppusrutulinę koherenciją prieš ir po rTMS taikant žemo dažnio stimuliaciją (1 Hz, iš viso 1500 stimulų) virš kairiosios motorinės žievės, registruotas alfa koherencijos padidėjimas tarp motorinių sričių ipsilateraliai stimuliacijos vietai, taip pat tarppusrutulinės koherencijos padidėjimas tarp motorinių sričių. Toks efektas stebėtas apie 25 min. ir pasibaigus pačiai stimuliacijai. Kontralateraliai EEG-EEG koherencijos pokyčių neregistruota.

Brignani et al. (2008) tyrė, kaip 1 Hz rTMS stimuliacija (10 min. trukmės) virš M1 srities veikia alfa ir beta dažnių diapazonų absoliučios galios pokyčius. Pastebėta, kad lėta rTMS sukelia didesnę alfa ritmų sinchronizaciją palyginus su beta ritmais. Reiktų paminėti ir tai, jog didesnis alfa amplitudės išaugimas registruotas stimuliuotame pusrutulyje (kairiajame). Tuo tarpu beta dažnių diapazone toks skirtumas pastebėtas tik centrinėje ir parietalinėje srityse. Taip pat pademonstruota, jog alfa bangų dažnio diapazono sinchronizacijos dydis priklauso nuo stimuliavimo trukmės (kuo ilgiau stimuliuojama, tuo labiau išauga alfa galia). Tyrimo autoriai atkreipia dėmesį ir į tai, jog alfa galios išaugimas neišvengiamai koreliuoja su MSP amplitudės dydžiu.

Oliviero et al. (2003) taikydami aukšto dažnio rTMS (5 Hz, 50 stimulų) virš kairiosios motorinės srities pademonstravo, jog 10,7–13,6 Hz bangų dažnių juostoje (viršutinė alfa) reikšmingai sumažėjo vidupusrutulinė EEG-EEG koherencija tarp motorinės ir premotorinės sričių (efektas tęsėsi keletą min. po stimuliacijos). Paminėtina, jog apatinės ir viršutinės alfa bangų dažnio diapazono juostos aktyvumas siejamas su skirtingais funkciniais reiškiniais. Viršutinė riba būdingesnė motoriniam aktyvumui, apatinė – sensoriniam (Pfurtscheller et al., 2000).

Apibendrinat keletą aptartų stimuliacijos virš M1 srities tyrimų, galima pasakyti, kad šiais darbais akivaizdžiai pademonstruota, jog rTMS geba paveikti neuronų populiacijų sinapsinį perdavimą tiek vietiškai, tiek tarp atskirų smegenų sričių. Taip pat galima daryti prielaidą, jog alfa ir beta dažnių diapazono kilmė ir funkcinė reikšmė atsakant į rTMS yra skirtinga. Įrodyta, kad dažnių pokyčiams po stimuliacijos rTMS būdingas topografiškas pasiskirstymas. Thut ir Miniussi (2009) apžvelgė keturiolikos kitų autorių atliktų tyrimų rezultatus (tyrimų metu stimuliuota virš M1, V1/V2 ar PFDLŽ) ir parodė, jog alfa ir beta osciliacijos labiau paveikiamos stimuliuojant sensorinę ir motorinę sritis, o ne PFDLŽ. Kitų bangų dažnių diapazonai (δ , θ) labiau pakinta taikant rTMS virš PFDLŽ.

Prieš pradėdant nagrinėti rTMS stimuliacijos virš PFDLŽ poveikį smegenų bioelektriniam aktyvumui, svarbu paminėti Kahkonen et al. (2005) tyrimą, palyginusį motorinės ir prefrontalinės žievės reaktyvumo į rTMS skirtumus. Panaudojus bendrą vidutinį diapazonų amplitudės (angl.: global mean fields amplitudes, GMFA) įvertį, atspindintį bendrą žievės aktyvumą, parodyta, kad stimuliuojant rTMS frontalinės žievės EEG pokyčiai būna mažesni už pokyčius motorinėje žievėje. Aktyvumo nesutapimus galima paaiškinti tiek skirtingais tarp- ir vidupusrutuliniais ryšiais, tiek nevienodu atstumu nuo skalpo iki žievės. Visgi straipsnio autoriai nesumenkina MS vertės patikimumo, kuomet depresijos gydymo schemoms, remiantis MS verte, parenkamas stimuliacijos intensyvumas.

1.5.3. TMS stimuliacija virš PFDLŽ

Kaip ir minėta, tyrimų, nagrinėjančių rTMS stimuliacijos virš PFDLŽ įtaką EEG pokyčiams, nėra gausu. Iš pradžių aptarsime darbus, įvertinusius sveikų žmonių bioelektrinio smegenų aktyvumo pakitimus. Reikėtų atkreipti dėmesį, jog tik keletas tiriamųjų darbų atlikta su depresija sergančiais asmenimis.

Sveikų asmenų tyrimai

Griškova et al. (2006) pademonstravo, jog stimuliuojant 10 Hz (100 x 2s, 110 % MS) rTMS virš kairiosios PFDLŽ sveikiems žmonėms padidinama absoliuti delta galia (frontalinėje, centrinėje ir parietalinėje srityse). Alfa, beta ir teta bangų dažnių diapazone pokyčiai tarp individų labai svyravo. Asimetrijos pokyčių neužregistruota. Okamura et al. (2001) taip pat tyrė greitos rTMS (10 Hz, 2 x 3s, 100 % MS) virš kairiosios PFDLŽ įtaką sveikų žmonių smegenų bioelektriniam aktyvumui. Skirtingai nei Griškova et al. (2006) tyrime, po rTMS stimuliacijos prabėgus 4 min. užfiksuotas reikšmingas alfa dažnių diapazono absoliučios galios išaugimas. Žymesnė kaita pastebėta kairiojoje centrinėje srityje nei dešiniojoje, t.y., stimuliuotoje srityje ir šalia jos. Įdomu ir tai, jog per pirmąsias dvi minutes po stimuliacijos visose smegenų srityse padidėjo ir alfa maksimalus dažnis (3-čiąją min. po stimuliacijos šis įvertis pradeda mažėti). Ženklausias padidėjimas registruotas frontalinėje srityje.

Graf et al. (2001) taip pat vertino aukšto dažnio rTMS (20 Hz, iš viso 1600 impulsų, 90 % MS) virš kairiosios PFDLŽ įtaką EEG galios spektrui, tačiau jokių reikšmingų pokyčių neaptiko. Galbūt tai gali būti paaiškinta ir tuo, jog šio darbo metu EEG po rTMS registruota prabėgus 30 min. (Okamura et al. tyrimo rezultatai rodo, jog absoliuti galia išauga prabėgus 4 min. po rTMS; Griškova et al. tyrime EEG registruota taip pat iš karto pasibaigus rTMS procedūrai).

Jing ir Takigawa (2000) tyrė greitos rTMS (10 Hz, 100 % MS, iš viso 60 impulsų) virš kairiosios PFDLŽ įtaką nukreiptajai ir įprastajai koherencijai (angl.: directed coherence; įvertis, skirtingai nuo įprastosios koherencijos įskaičiuojantis ne tik į laikinį, bet ir erdvinį osciliacijų ryšį). Vertintos dvi laiko atkarpos – 1-3 min. ir 3-5 min. po stimuliacijos. Nukreiptoji koherencija nuo frontalinės iki parietalinės srities po rTMS reikšmingai padidėjo abiejuose pusrutuliuose, ypač pirmuoju periodu. Paminėtina, jog itin ryškus poveikis buvo alfa bangų dažnio diapazone (vidutinė nukreiptoji koherencija nuo stimuliuotos srities iki kitų sričių išaugo 32 %). Reikėtų pažymėti, jog, nors stimuliuota tik kairioji frontalinė sritis,

tarppusrutulinės frontotemporalinės koherencijos kryžmiškai taip pat išaugo (Nuo F3 iki P4 ir nuo F4 iki P3). Paprastoji koherencija tuo tarpu nepakito. Šiuo tyrimu parodyta, jog greita rTMS virš kairiosios PFDLŽ aktyvuojami ryšiai tarp stimuliuotos srities ir kitų sričių, ypač stipriai sužadunami frontotemporaliniai ryšiai.

Kalbant apie lėtos rTMS poveikį vertinančius darbus, paminėtini Schutter et al. (2003) ir Cooper et al. (2008) tyrimai. Schutter et al. (2003) tyrimo metu dvylikai sveikų asmenų 1 Hz dažniu (20 min.) stimuliuota virš dešinėsios PFDLŽ. Atlikus EEG analizę, pastebėta, jog po stimuliacijos kairiajame pusrutulyje reikšmingai išaugo teta dažnių diapazono absoliuti galia. Itin ryškus padidėjimas registruotas ne iš karto, o prabėgus 25 min. po stimuliacijos.

Cooper et al. (2008) tyrė 1 Hz stimuliacijos (15 min., 110 % MS) virš dešinėsios PFDLŽ įtaką sveikų žmonių su įvykiu susijusios desinchronizacijos/sinchronizacijos santykiui alfa ir beta dažnių juostose. Pastebėta, jog po stimuliacijos visose srityse (išskyrus vidurio užpakalinę) reikšmingai sumažėjo alfa desinchronizacija.

Reikėtų paminėti ir Izumi et al. (1997) tyrimą, kurio metu, skirtingai nuo anksčiau aptartų darbų, stimuliuota apvalia rite. TMS atlikta virš viršugalvio (iš viso pateikta 80 impulsų). Po kiekvieno stimulo iš karto registruotas EEG sulėtėjimas, užsitęsęs ~200-600 ms.

Depresija sergančių asmenų tyrimai

Loo et al. (2001) vertino greitos rTMS (10 Hz, 10 sesijų, 1500 impulsų/sesiją) virš kairiosios PFDLŽ įtaką depresija sergančių asmenų EEG. Reikšmingų EEG pokyčių po dviejų savaitių gydymo kurso nepastebėta (tik dviem pacientams, vienam iš rTMS, kitam iš placebo grupės, registruoti nežymūs EEG pakitimai). Nors šiuo tyrimu ir patvirtintas rTMS terapinio naudojimo saugumas, daugiau žinių apie rTMS poveikį smegenų bioelektriniam aktyvumui nesuteikta.

Spronk et al. (2008) pademonstravo, jog nors po dvidešimties 10 Hz rTMS virš kairiosios PFDLŽ gydymo sesijų depresija sergantiems asmenims ir buvo būdinga visiška remisija, tačiau specifiskų, statistiškai reikšmingų EEG pokyčių šis gydymo metodas nesukėlė. Visgi reikėtų paminėti, jog daugumai pacientų dešiniajame pusrutulyje registruotas delta galios padidėjimas. Prieš gydymą delta galia tarp kairiojo ir dešiniojo pusrutulio nesiskyrė, tuo tarpu po rTMS gydymo delta galia dešiniajame pusrutulyje palyginus su kairiuoju gerokai išaugo ($p = 0,066$). Nors alfa asimetrijos pokyčių neužfiksuota, alfa bangų

dažnio diapazono absoliuti galia padidėjo. Alfa1 (8-11 Hz) padidėjimas priklausė nuo smegenų pusrutulio ($p = 0,077$) – didesnė alfa galia registruota dešiniajame pusrutulyje. Pastebėtas ir bendras alfa2 (11-13 Hz) išaugimas ($p = 0,094$). Teta1 (4-5 Hz) galia ženkliau padidėjo dešiniajame pusrutulyje ($p = 0,081$). Tokie rezultatai gauti registruojant pacientų EEG jiems atsimerkus. EEG, registruotos užmerktomis akimis, duomenų analizė parodė, jog po rTMS gydymo kurso pacientams buvo būdinga mažesnė teta1 absoliuti galia ($p = 0,067$).

Price at al. (2008) rezistentiška depresija sergantiems asmenims taikė 4 savaitių trukmės greitos rTMS virš kairiosios PFDLŽ (2000 stimulų/sesija, 100 % MS) gydymo kursą. Pastebėta, jog kiekviena paskira rTMS sesija turėjo tik labai menką efektą alfa galiai ir asimetrijai – be kita ko, ir priešingos krypties nei tikėtasi. Koreliacija tarp asimetrijos koeficiento ir klinikinių įverčių pokyčio buvo labai silpna (taip pat priešingos krypties). Anot autorių, jų tyrimu pademonstruota, jog neužtenka įrodymų tam, kad absoliučią alfa galią ar asimetrijos indekso pokyčius būtų galima laikyti kaip patikimus įverčius depresyvios būklės pagerėjimo nustatymui.

Funk ir George (2008) naudojo 10 Hz rTMS (iš viso 3000 impulsų, 120 % MS, 15 sesijų) virš kairiosios PFDLŽ. Preliminariais duomenimis (analizuoti tik keturių pacientų EEG pokyčiai), jau po pirmos gydymo sesijos buvo pastebėtas asimetrijos pokytis (EEG matuota prieš ir po kiekvienos gydymo procedūros). Prieš rTMS visų bangų dažnių diapazonų absoliuti galia buvo didesnė dešiniajame pusrutulyje, gydymo eigoje atitinkamų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios pradėjo didėti kairiajame pusrutulyje. Tokia tendencija tęsėsi viso gydymo metu (gydymo pabaigoje asimetriškumo “prieš“ ir “po“ vertės pasiekė pusiausvyrą). Delta ir alfa bangų dažnių diapazonui toks pokytis pasireiškė anksčiausiai (1-5 sesijomis). Tuo tarpu beta1 ir beta2 bangų dažnių diapazonuose asimetriškumas pakito tik gydymo pabaigoje (11-15 sesijomis). Panašių pokyčių teta bangų dažnio diapazone apskritai nepastebėta.

Kaip matyti, nėra aišku, kaip tiksliai rTMS paveikia smegenų bioelektrinį aktyvumą. Rezultatų nesutapimas galimas dėl daugelio priežasčių – tyrimuose naudotų grupių heterogeniškumo (amžiaus, lyties, sveikatos būklės atžvilgiu), tiek ir dėl pačių tyrimų metodikos (nevienodo stimuliavimui naudoto dažnio, intensyvumo, bendro stimulų skaičiaus per sesiją, sesijų kiekio).

2. PRIETAISAI IR METODAI

2.1. Tiriamieji

Tyrime dalyvavo 32 asmenys (iš jų 22 moterys, 10 vyrų; amžiaus vidurkis 49,6 m., SN = 11,9 m.). Visi dalyvavę pacientai buvo dešiniarankiai.

Tyrimui asmenys atrinkti atsižvelgiant į ligos indikacijas (didžioji depresija). Tyrime nedalyvavo asmenys galvos ertmėje turintys metalo, turintys širdies ar kitų elektrinių implantų. Taip pat neįtraukti tie pacientai, kuriems buvo būdingas didelis vidukaukolinis spaudimas. Tyrime nedalyvavo besilaukiančios moterys, asmenys jaunesni nei 18 m., sergantys širdies ligomis, alkoholizmu, taip pat pacientai turintys šeimyninę epilepsijos istoriją. Atrinkti pacientai nebuvo gydomi tricikliniais antidepresantais, jiems netaikyta lašinė infuzija. Prieš rTMS taikytas farmakologinis gydymas nebuvo nutrauktas ir terapijos metu nebuvo keistas.

2.2. Prietaisai

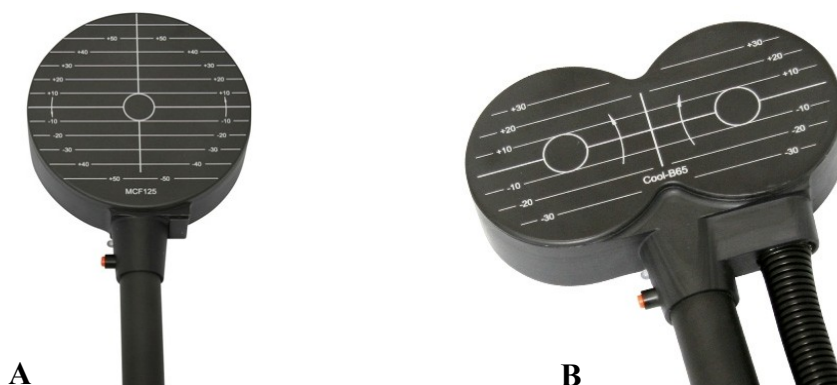
Apvali ritė MCF 125 (Medtronic Inc., Mineapolis, MN, JAV) (5 pav. A).

Aštuoniukės formos ritė Cool Coil B65 (Medtronic Inc., Mineapolis, MN, JAV) (5 pav. B).

EEG aparatas Galileo Mizar (EBNeuro, Italija) (5 pav. C).

MSP matuoti Alpine Biomed Keypoint Portale aparatu (Alpine Biomed ApS, Danija).

TMS aparatas. MagPro X100 stimulatorius (Medtronic Inc., Mineapolis, MN, JAV) (5 pav. D).





5 pav. Darbo metu naudoti prietaisai. A – apvali ritė, B – aštuoniukės formos ritė, C – EEG aparatas, D – TMS aparatas (pagal magventure.com ir hospitex.lt).

2.3. Metodai

2.3.1. TMS

Nustatytas individualus paciento motorinis sudirginimo slenkstis. Tai atlikta pamažu keičiant ritės padėtį virš motorinės žievės ir stimuliavimo intensyvumą, kol kontralateralinėje pusėje pastebėtas *abductor pollicis brevis* susitraukimas. Išmatuotas motorinis slenkstis – minimalus stimuliavimo intensyvumas, sukeliantis $>50 \mu\text{V}$ MSP mažiausiai 5 iš 10 vienas po kito einančių bandymų (kai raumuo atsipalaidavęs).

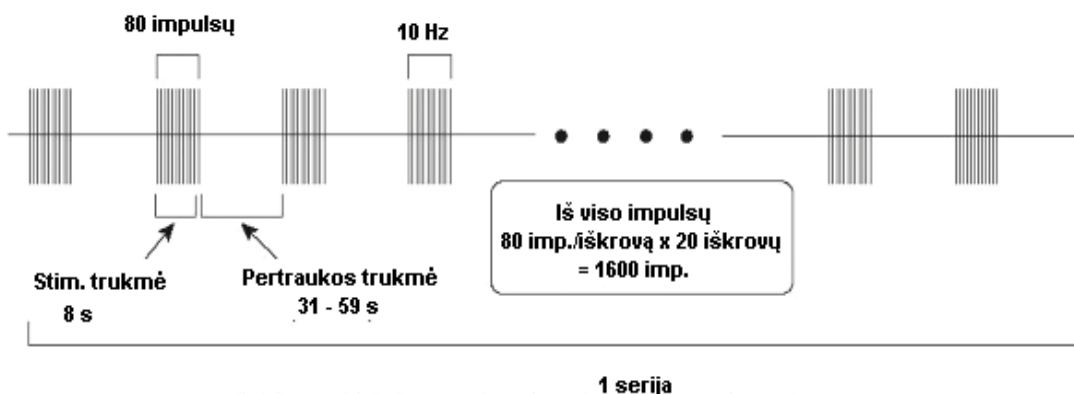
Pagal gydytojo psichiatro paskirtą stimuliavimo vietą orientuota TMS ritė. Procedūros metu stebėtas EMG užrašas. TMS prietaisas nustatytas taip pat pagal gydytojo paskirtą protokolą (atsižvelgiant į MS, pasirinktas stimuliavimo intensyvumas, stimuliavimo dažnis, trukmė).

Stimuliacijos metu naudoti bifaziniai $280 \mu\text{s}$ trukmės impulsai. Stimuliuota virš DPFDLŽ (aštuoniukės formos rite – $N = 14$) ar KPFDLŽ (aštuoniukės formos rite – $N = 14$, apvalia rite – $N = 6$). Gydomo metu kiekvienam pacientui atlikta 10 - 15 procedūrų (2 - 3 savaičių kursas). Dviems pacientėms rTMS taikyta du kartus (įtraukti tiek pirmo, tiek antro gydymo kurso duomenys). Stimuliavimo protokolai pateikti lentelėje 2. Tyrimo metu depresijos gydymui naudota stimulų pateikimo tvarka vaizdžiau iliustruota 6 bei 7 pav.

Lentelė 2. Tyrimo metu taikyti rTMS protokolai

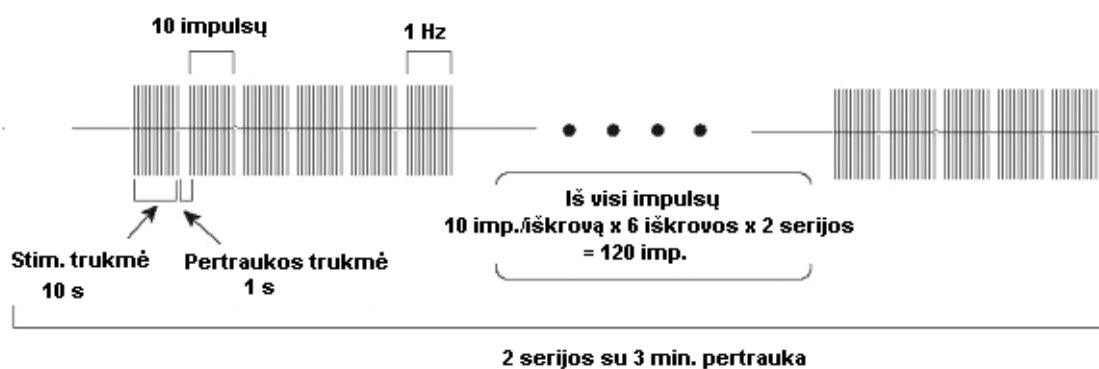
Patologija	Dažnis	Iškrovos trukmė	Impulsų skaičius	Pertraukos trukmė	Iškrovų skaičius	Impulsų	Stimuliavimo vieta	Stimuliavimo galia	Sesijų
Depresija, klasikinis metodas	10 Hz	8 s	80	31-59 s	20	1600	KPFDLŽ, 6 cm į priekį nuo MS zonos	MS vertė	1 s.
Depresija, Kleino metodas	1 Hz	10 s	10	1 s	6	60x2	DPFDLŽ, 6 cm į priekį nuo MS zonos	120 % nuo MS vertės	2 s. su 3 min. pertrauka

Stimuliavimo vieta - KPFDLŽ, 6 cm į priekį nuo MS zonos.
Stimuliavimo galia - MS vertė.



6 pav. rTMS protokolai depresijos gydymui. Klasikinis metodas.

Stimuliavimo vieta - DPFDLŽ, 6 cm į priekį nuo MS zonos.
Stimuliavimo galia - 120% MS vertės.



7 pav. rTMS protokolai depresijos gydymui. Kleino metodas.

Reikėtų pažymėti, jog pagal naudotas gydymo strategijas pacientai suskirstyti į grupes. Išskirtos trys grupės: 1) gydymui naudota stimuliacija aštuoniukės formos rite klasikiniu protokolu, 2) naudota stimuliacija aštuoniukės formos rite Kleino protokolu, 3) stimuliuota apvalia rite klasikiniu protokolu. Duomenys apie grupes pateikti lentelėje 3 (nurodyti tam tikrų įverčių vidurkiai su standartiniais nuokrypiais; klinikinių testų įverčių palyginimui naudota ne visa tiriamoji imtis: 1 gr. – 6; 2 gr. – 7; 3 gr. – 4 asmenys; vertinta Kruskal-Wallis H testu). Matyti, jog tiriamosios grupės statistiškai reikšmingai tarp savęs skyrėsi tik lyčių santykiu (stimuliacijos aštuoniukės formos ritėmis grupėse tiek vyrų, tiek moterų skaičius buvo vienodas).

Atsižvelgiant į minėtą išskyrimą, atitinkamai rinkti ir statistiškai įvertinti smegenų bioelektrinio aktyvumo bei klinikiniai duomenys.

Lentelė 3. Išskirtų tyrimo grupių palyginimas

	1	2	3	P
Amžius	49,2 (12,2)	51,6 (11,8)	42 (10,5)	0,269 (H = 2,628)
Lytis (M/V)	9/5	9/5	5/1	0,024 (H = 7,432)
HAM-D	22,0 (2,8)	23,8 (2,6)	23,3 (4,7)	0,691 (H = 0,739)
BDI	30,3 (4,9)	27,2 (5,2)	29,3 (13)	0,581 (H = 0,739)
MADRS	31,8 (4,9)	32 (6,7)	29 (3,2)	0,411 (H = 1,779)

2.3.2. EEG

EEG užrašyta prieš ir po rTMS (~25 min. po procedūros pabaigus gydymą; remtasi Schutter et al. 2001 m. tyrimo duomenimis). Registruojant EEG elektrodai išdėstyti pagal *Tarptautinės 10-20 sistemos* standartus. Fpz elektrodas naudotas įžeminimui, kaip palyginamieji elektrodai naudoti ausiniai elektrodai. Impedansas palaikytas žemesnis nei 5 kΩ. EEG registruota apytiksliai 10 min., pacientui ramiai sėdint kėdėje. Registruota pacientui esant užmerktomis akimis. Užrašyti duomenys filtruoti naudojant nepraleidžiančius žemo dažnio (0.53 Hz), aukšto dažnio (70 Hz) filtrus, taip pat užtvarinį (angl.: notch) filtrą (50 Hz). Gauti duomenys nuosekliai pervesti į skaitmeninę formą 256 Hz dažniu, naudojant 12 bitų skyrą.

Duomenys suskirstyti į nuosekliai vienas po kito einančius 1 s ilgio intervalus. Dažninei analizei pasirinkta trisdešimties s trukmės duomenų atkarpa be artefaktų. Atlikus EEG kreivės Furjė transformaciją, gautas galios spektras $S(\omega)$ – kaip dažnio funkcija

įvertintas EEG vidutinis intensyvumas (arba vidutinė kreivės ploto reikšmė) ($\mu V^2/Hz$). Apskaičiuota absoliuti galia delta (1,00 – 3,50 Hz), teta (3,50 – 8,00 Hz), alfa (8,00 – 12,00 Hz) ir beta (12,00 – 32,00 Hz) dažnio bangų diapazonams.

Visų bangų dažnio diapazonams ir visoms sritims paskaičiuoti tarppusrutulinės asimetrijos koeficientai. Tuo tikslu visi EEG registravimo taškai sugrupuoti į penkias sritis – frontalinę (Fz, Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8), centrinę (Cz, C3, C4), temporalinę (T3, T4, T5, T6), parietalinę (Pz, P3, P4) bei okcipitalinę (Oz, O1, O2). Asimetrijos koeficientai skaičiuoti pagal formulę $(K-D)/(K+D)$. Čia K žymi tam tikrų bangų dažnio diapazono absoliučią galią, matuotą elektrodais kairiajame smegenų pusrutulyje (Fp1, F3, F7, C3, T3, T5, P3, O1), tuo tarpu D – absoliučią galią, matuotą atitinkamais elektrodais dešiniajame smegenų pusrutulyje (Fp2, F4, F8, C4, T4, T6, P4, O2).

2.3.3. Klinikinių duomenų įvertinimas

Depresijos simptomų stiprumas prieš gydymą ir po gydymo rTMS įvertintas MADRS, HAM-D (pildoma gydytojo psichoterapeuto) ir BDI (pildoma paties paciento) skalėmis.

2.3.4. Statistinė analizė

Statistiniam duomenų įvertinimui naudotas t-testas priklausomiems kintamiesiems (Excel), Wilcoxon'o testas (SPSS), Mann-Whitney U testas (SPSS), Kruskal Wallis H testas (SPSS) ir ANOVA (univariate ANOVA, post hoc – Tukey HSD, SPSS). Taip pat paskaičiuoti koreliacijos koeficientai ir įvertintas jų statistinis patikimumas (Spearman's rho, SPSS). Visiems skaičiavimams pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha < 0,05$ (dvipusis).

3. REZULTATAI

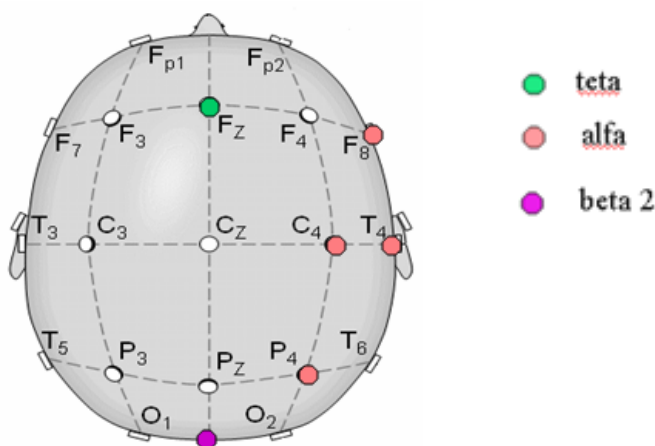
Užregistruotas smegenų bioelektrinis aktyvumas prieš ir po stimuliavimo rTMS. Tirta aštuoniukės ir apvalios formos ritės įtaka galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiams. Taip pat įvertinta ir abiejų naudotų protokolų (DPFDLŽ ir KPFDLŽ stimuliavimo) įtaka minėtiems pakitimams.

Siekiant vaizdžiau ir aiškiau pateikti duomenis, EEG registravimo vietos sugrupuotos priekine-užpakaline kryptimi į funkciškai išskiriamas sritis: prefrontalinę (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8), centrinę (C3, Cz, C4), temporalinę (T3, T4, T5, T6), parietalinę (P3, Pz, P4) ir okcipitalinę (O1, Oz, O2).

3.1. Galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiai stimuliuojant aštuoniukės formos rite

3.1.1. Taikant abu protokolus

Visų nagrinėtų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios pokyčio smegenų žievėje stimuliuojant aštuoniukės formos rite abiem protokolais (klasikinio, Kleino; N = 28 (atitinkamai: 14, 14).) statistiniai duomenys apibendrintai pateikti 8 pav.

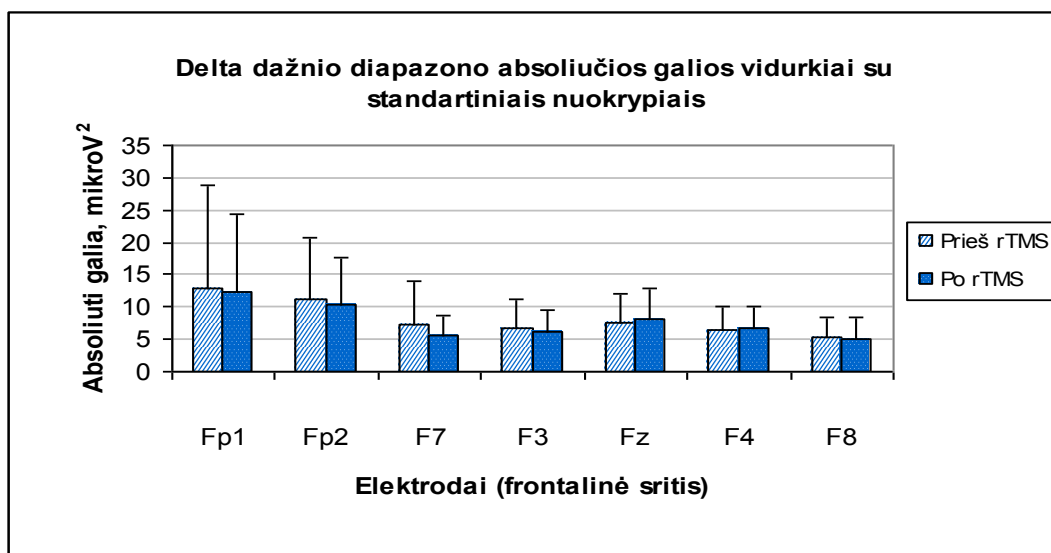


8 pav. Tarptautinė 10-20 elektrodų išdėstymo sistema. Reikšmingi dažnių diapazonų absoliučios galios pokyčiai po rTMS (stimuliuota aštuoniukės formos rite, taikyti abu protokolai) pažymėti spalvomis (modifikuota pagal <http://www.bci2000.org/>).

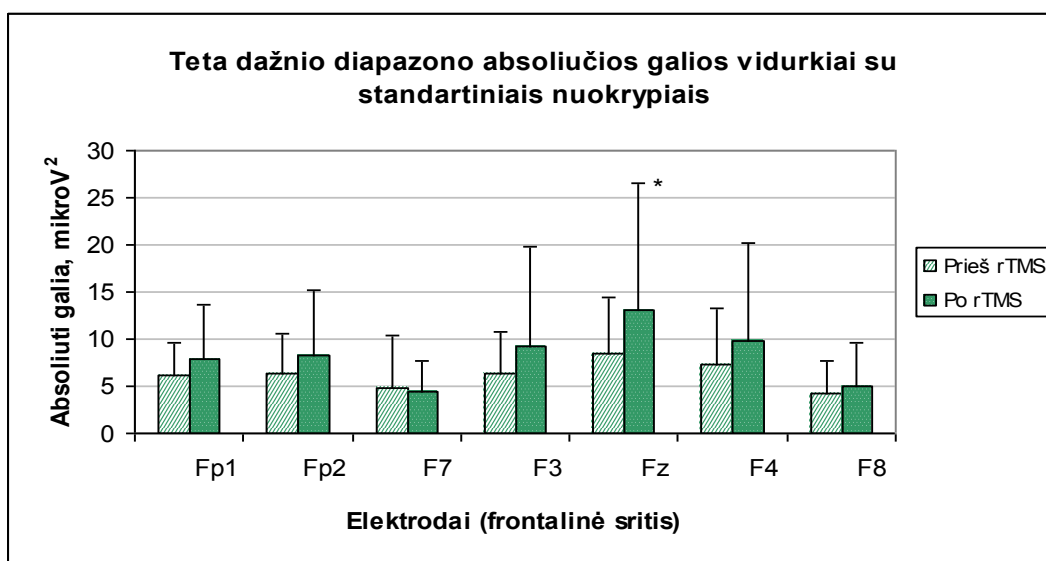
Frontalinė sritis

Mus labiausiai domino rTMS sukelti absoliučios galios pokyčiai frontalinėje žievėje. Ypatingai dėmesys kreiptas į alfa bangų dažnio diapazono absoliučios galios pakitimus, kadangi tai siejama tiek su depresijos patogeneze (Henriques ir Davidson, 1991 m.), tiek su farmakologinio gydymo efektyvumu (Bruder et al, 2001).

Delta dažnio bangų diapazone statistiškai reikšmingų pokyčių nepastebėta (9 pav.). Teta dažnio bangų diapazone po gydymo sesijos rTMS Fz elektrodo registravimo srityje (10 pav.) statistiškai patikimai 55,04 % išaugo absoliuti galia ($t(27) = -1,97, p < 0,05$).

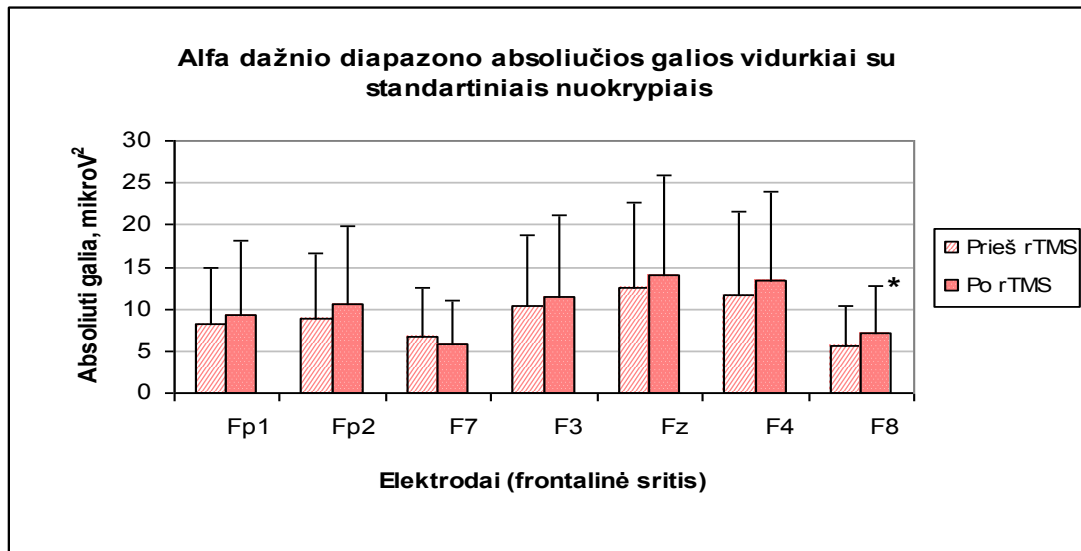


9 pav. Delta dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Elektrodai: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8.



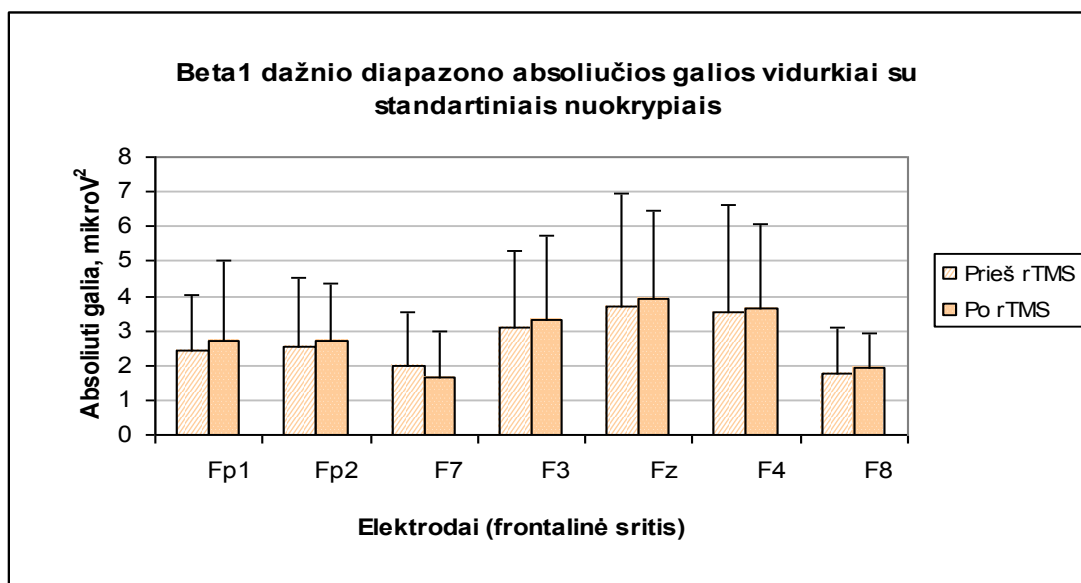
10 pav. Teta dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Elektrodai: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.

Alfa dažnio diapazono absoliuti galia F8 elektrodo registravimo vietoje po stimuliacijos rTMS išaugo 29,58 % (11 pav.). Grupės prieš ir po rTMS statistiškai reikšmingai skyrėsi su $t(27) = -2,25, p < 0,05$.

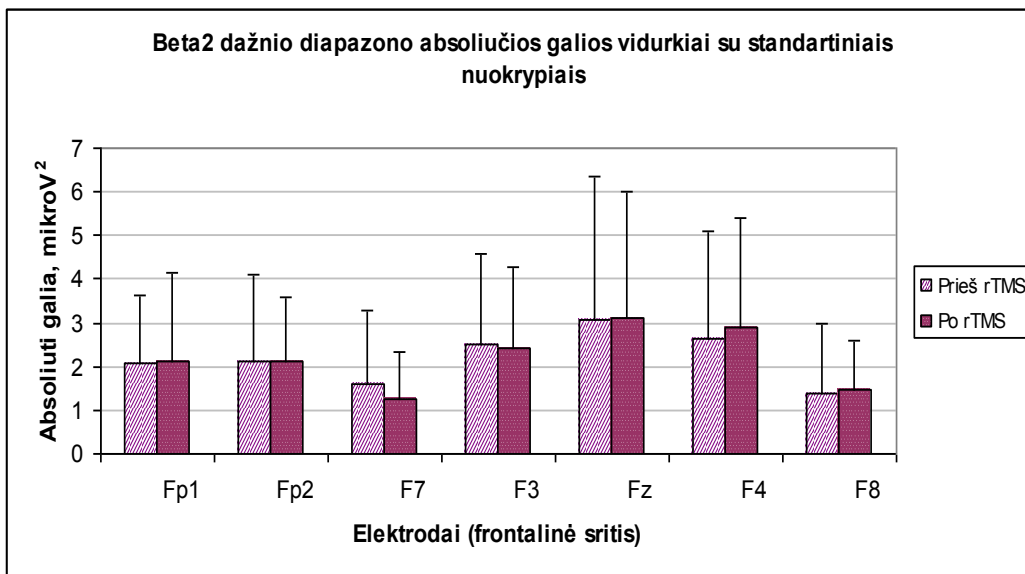


11 pav. Alfa dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo r TMS. Elektrodo: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.

12 ir 13 pav. iliustruota, jog beta1 ir beta2 dažnio diapazono absoliučios galios vidurkiai frontalinėje žievėje po rTMS gydymo sesijos statistiškai reikšmingai nepakito.



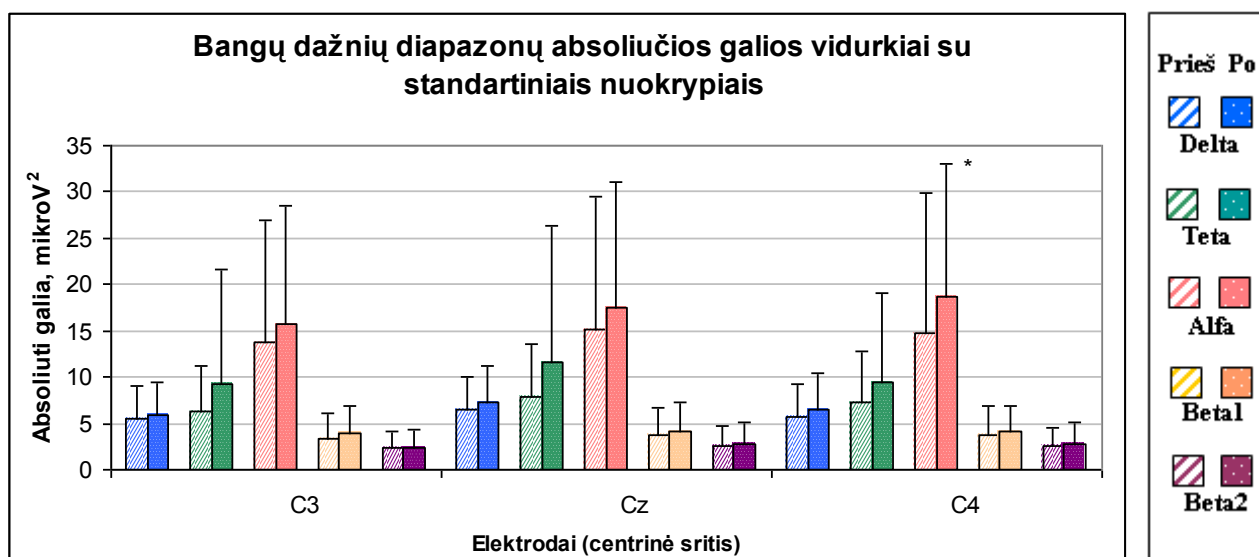
12 pav. Beta1 dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo r TMS. Elektrodo: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8.



13 pav. Beta2 dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Elektrodai: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8.

Centrinė sritis

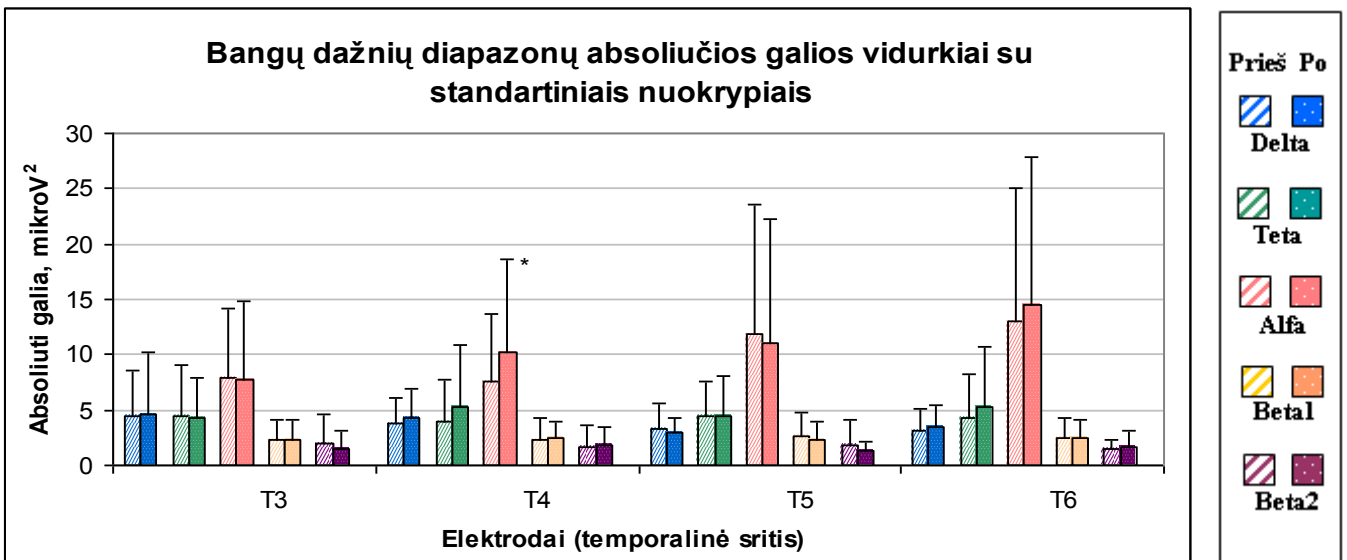
Centrinėje smegenų žievės srityje (14 pav.) vidutinis skirtumas tarp alfa dažnio diapazono absoliučios galios prieš ir po gydymo rTMS, matuojant C4 elektrodu, buvo patikimai didesnis už 0, $t(27) = -2,48$, dvipusis $p < 0,05$. Alfa dažnio diapazono absoliučios galios padidėjimas siekė 26,70 %.



14 pav. Visų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Centrinės srities elektrodai: C3, Cz, C4. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.

Temporalinė sritis

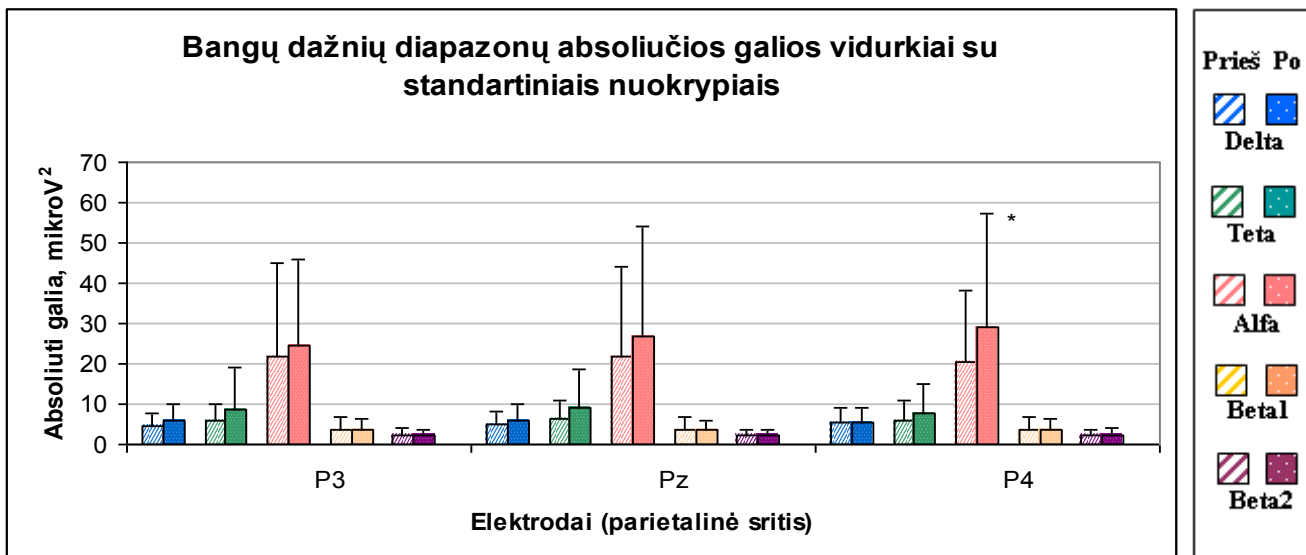
Po TMS procedūrų pastebėtas alfa dažnio diapazono absoliučios galios padidėjimas (36,05 %) temporalinėje srityje (T4). Vidutinis skirtumas tarp delta dažnio diapazono absoliučios galios prieš ir po procedūros, matuojant T4 elektrodu, buvo patikimai didesnis už 0, $t(27) = -2,81$, $p < 0,01$ (15 pav.).



15 pav. Visų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Temporalinės srities elektrodai: T3, T4, T5, T6. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.

Parietalinė sritis

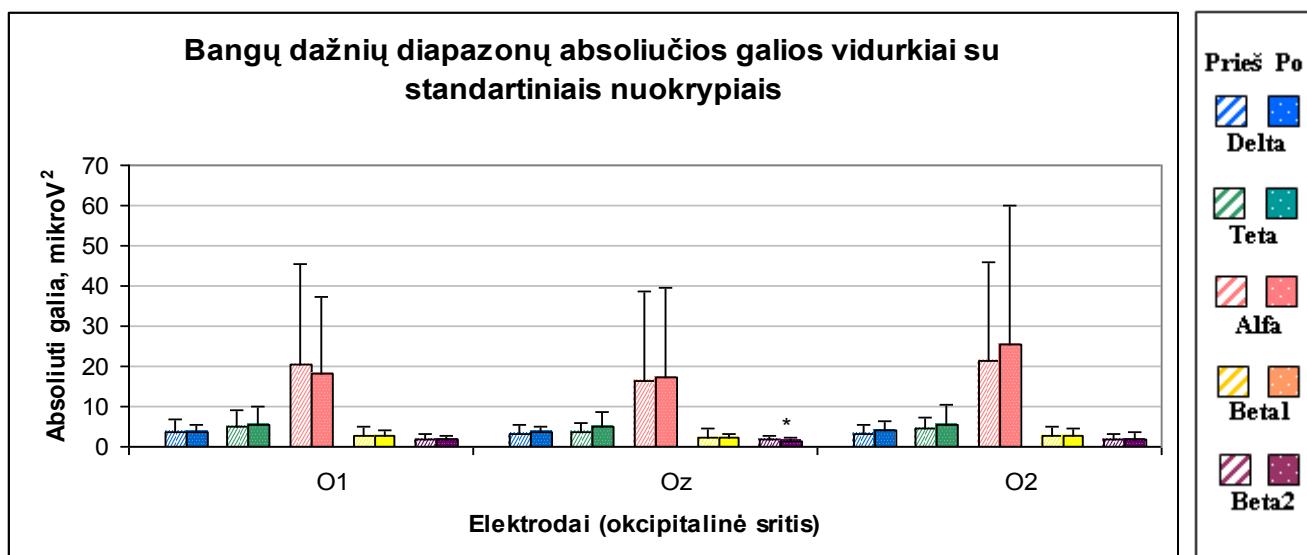
Po gydymo rTMS parietalinėje srityje, P4 elektrodo registravimo vietoje (16 pav.), 42,18 % statistiškai patikimai išaugo alfa dažnio diapazono absoliuti galia, $t(27) = -2,20$, $p < 0,05$.



16 pav. Visų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Parietalinės srities elektrodai: P3, Pz, P4. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.

Okcipitalinė sritis

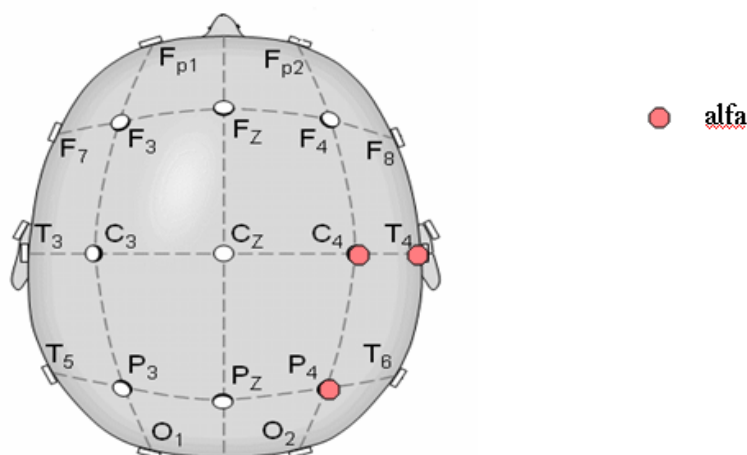
Iš 17 pav. pateiktų duomenų matyti, jog Oz elektrodo registravimo vietoje statistiškai reikšmingai sumažėjo beta2 dažnio diapazono absoliuti galia. Pokytis siekė 14,85 %, $t(27) = 2,39$, $p < 0,05$.



17 pav. Visų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Okcipitalinės srities elektrodai: O1, Oz, O2. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.

3.1.2. Taikant aukšto dažnio stimuliaciją virš KPFDLŽ

Visų nagrinėtų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios pokyčio smegenų žievėje, stimuliuojant aštuoniukės formos rite klasikiniu protokolu ($N = 14$), statistiniai duomenys apibendrintai pateikti 18 pav.



18 pav. Tarptautinė 10-20 elektrodų išdėstymo sistema. Reikšmingi dažnių diapazonų absoliučios galios pokyčiai po rTMS (stimuluota aštuoniukės formos rite klasikiniu protokolu) pažymėti atitinkamomis spalvomis.

Atskirai įvertinus KPFDLŽ stimuliacijos protokolo įtaką galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiams frontalinėje žievėje, pastebėta, jog toks stimuliavimas nesukelia statistiškai reikšmingų atitinkamų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios pokyčių. F8 elektrodo registravimo vietoje prieš ir po rTMS absoliučios galios duomenys reikšmingai nesiskyrė ($Z = -1,601$, $p = 0,11$).

Visgi visuose kituose pažymėtuose taškuose (C4, T4 ir P4) alfa dažnių diapazono absoliuti galia po stimuliacijos rTMS išaugo. C4 srityje absoliučios alfa galios vidurkis išaugo 42,33 % ($Z = -2,23$, $p < 0,05$), T4 registravimo vietoje padidėjo 43,93 % ($Z = -1,98$, $p < 0,05$), o P4 srityje pakilo 53,67 % ($Z = -2,10$, $p < 0,05$).

3.1.3. Taikant žemo dažnio stimuliaciją virš DPFDLŽ

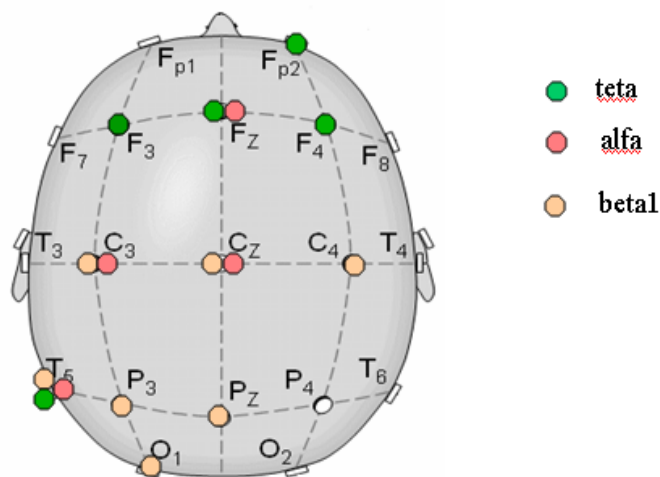
Pažymėtina, jog po žemo dažnio rTMS virš dešinės PFDLŽ (N = 14) statistiškai reikšmingų smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčių nepastebėta.

Mus dominusio alfa bangų dažnių diapazone, F8 elektrodo registravimo srityje, absoliučios galios vidurkiai prieš ir pasibaigus gydymui rTMS statistiškai patikimai nesiskyrė ($Z = -1,04$, $p = 0,30$). Nepastebėta absoliučios galios skirtumų nei C4 ($Z = -1,41$, $p = 0,16$), nei T4 ($Z = -1,79$, $p = 0,07$), nei P4 ($Z = -0,35$, $p = 0,73$) srityse.

3.2. Galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiai stimuliuojant apvalia rite

3.2.1. Taikant aukšto dažnio stimuliaciją virš KPFDLŽ

rTMS procedūros atliktos ir apvalia rite. Nagrinėjant tokios stimuliacijos poveikį smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiams, įtraukti duomenys, surinkti pritaikius klasikinį protokolą (N = 6). Statistiškai reikšmingas atitinkamų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios pokytis 19 pav. pažymėtas spalvomis.



19 pav. Tarptautinė 10-20 elektrodų išdėstymo sistema. Reikšmingi dažnių diapazonų absoliučios galios pokyčiai po rTMS (stimuluota apvalia rite, taikytas klasikinis protokolą) pažymėti spalvomis.

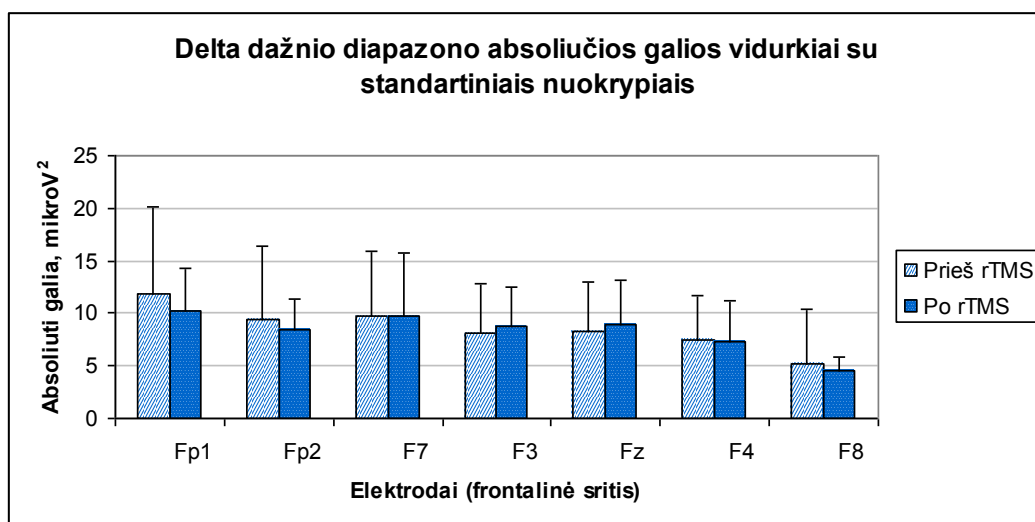
Frontalinė sritis

Frontalinėje srityje, stimuliuojant apvalia rite, statistiškai patikimi absoliučios galios pokyčiai registruoti teta ir alfa bangų dažnių diapazonuose (21 ir 22 pav.). Delta, beta1 ir beta2 bangų dažnių diapazonuose (atitinkamai 20, 23 ir 24 pav.) reikšmingų absoliučios galios pokyčių nepastebėta.

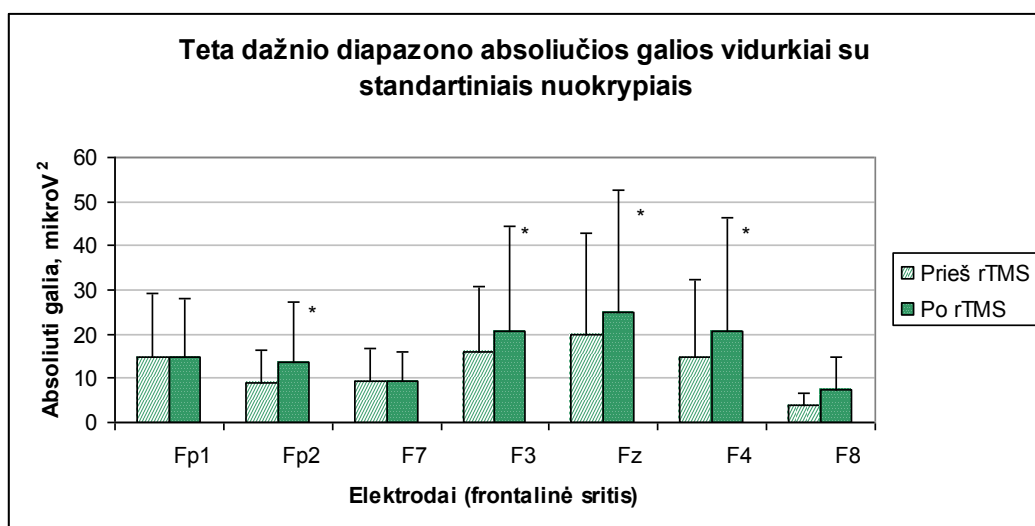
Teta bangų dažnių diapazone po gydymo sesijos rTMS absoliuti galia padidėjo Fp2, F3, Fz ir F4 elektrodų registravimo srityse. Fp2 registravimo vietoje absoliučios galios vidurkis išaugo 52,77 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$), F3 srityje išaugo 31,09 % ($Z = -1,99$, $p < 0,05$),

Fz srityje stebėtas 25,53 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$) padidėjimas, o F4 srityje absoliučios galios vidurkio padidėjimas siekė 39,19 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$).

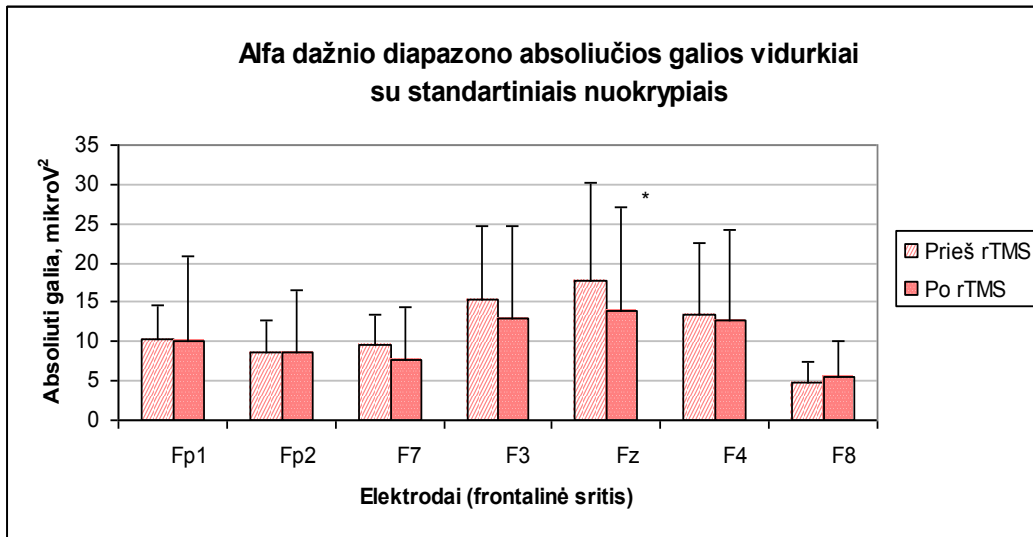
Alfa bangų dažnių diapazone Fz elektrodo registravimo vietoje po gydymo rTMS absoliuti galia statistiškai reikšmingai sumažėjo. Pokytis siekė -21,21 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$).



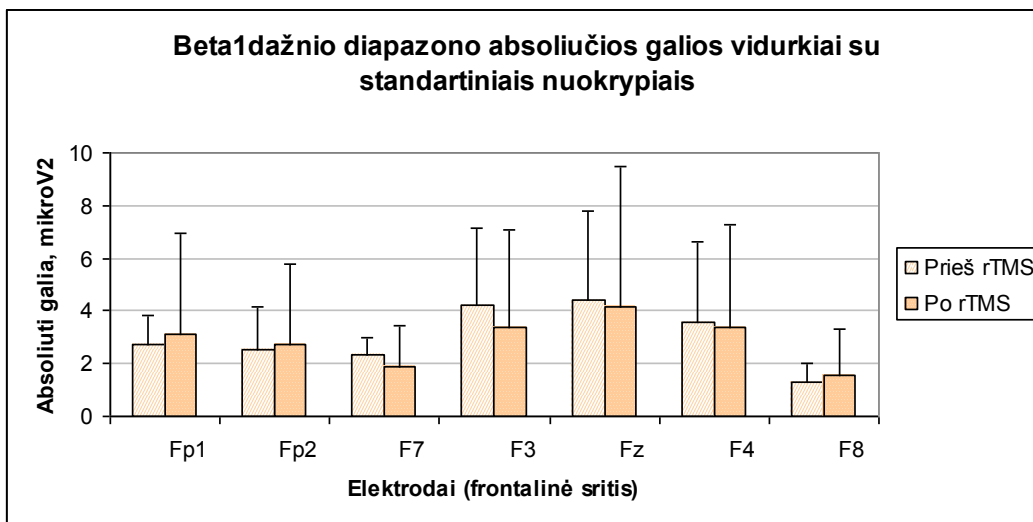
20 pav. Delta dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo r TMS. Elektrodoai: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8.



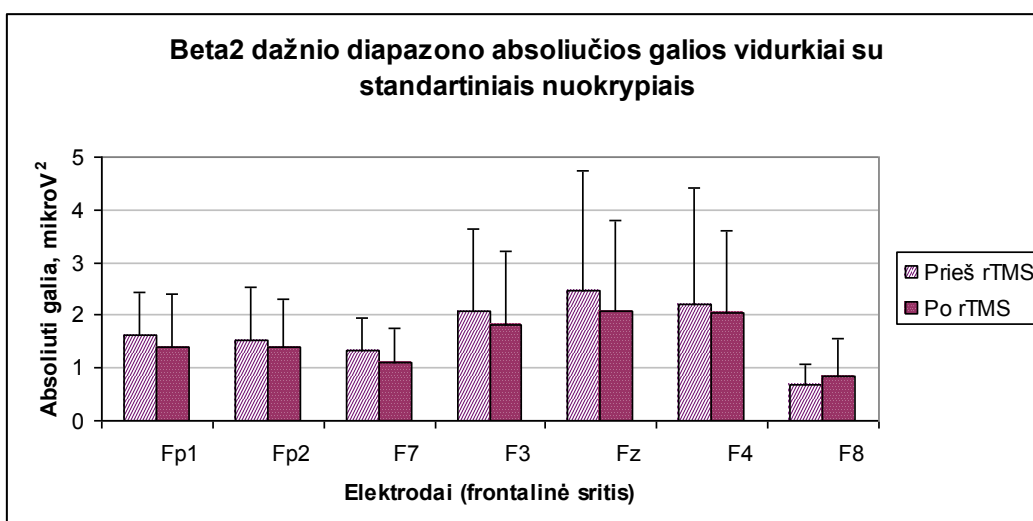
21 pav. Teta dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo r TMS. Elektrodoai: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.



22 pav. Alfa dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Elektrodai: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.



23 pav. Beta1 dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo r TMS. Elektrodai: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8.

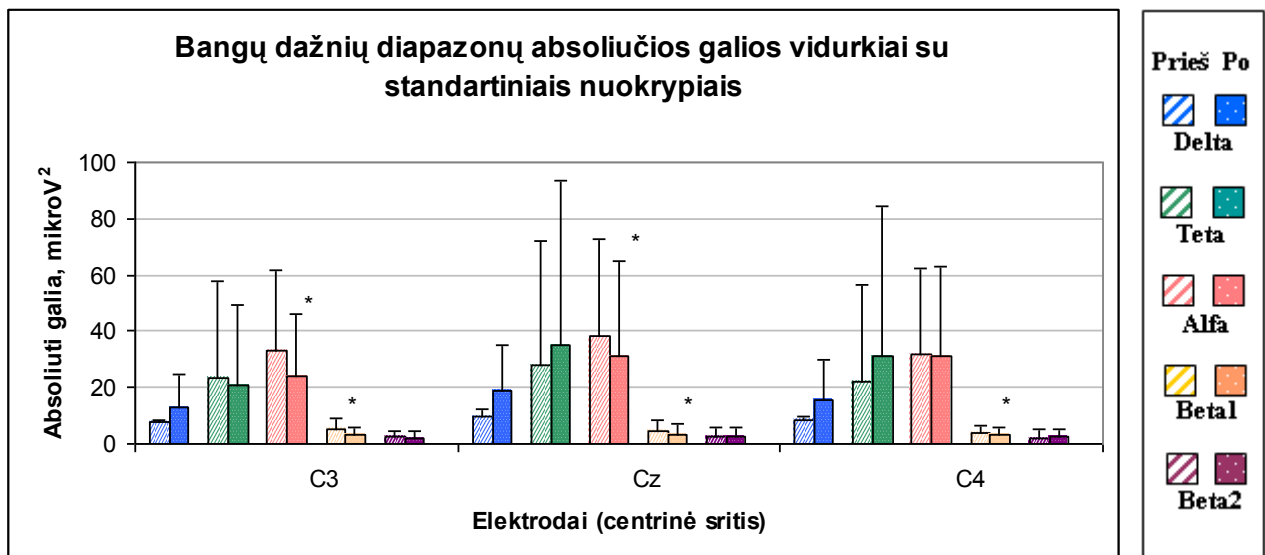


24 pav. Beta2 dažnių diapazono absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo r TMS. Elektrodai: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8.

Centrinė sritis

Po gydymo rTMS centrinėje smegenų žievės srityje (25 pav.) užfiksuotas alfa bangų dažnių diapazono absoliučios galios sumažėjimas C3 ir Cz elektrodų registravimo vietose. C3 srityje galios sumažėjimas siekė 28,11 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$), Cz – 17,19 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$).

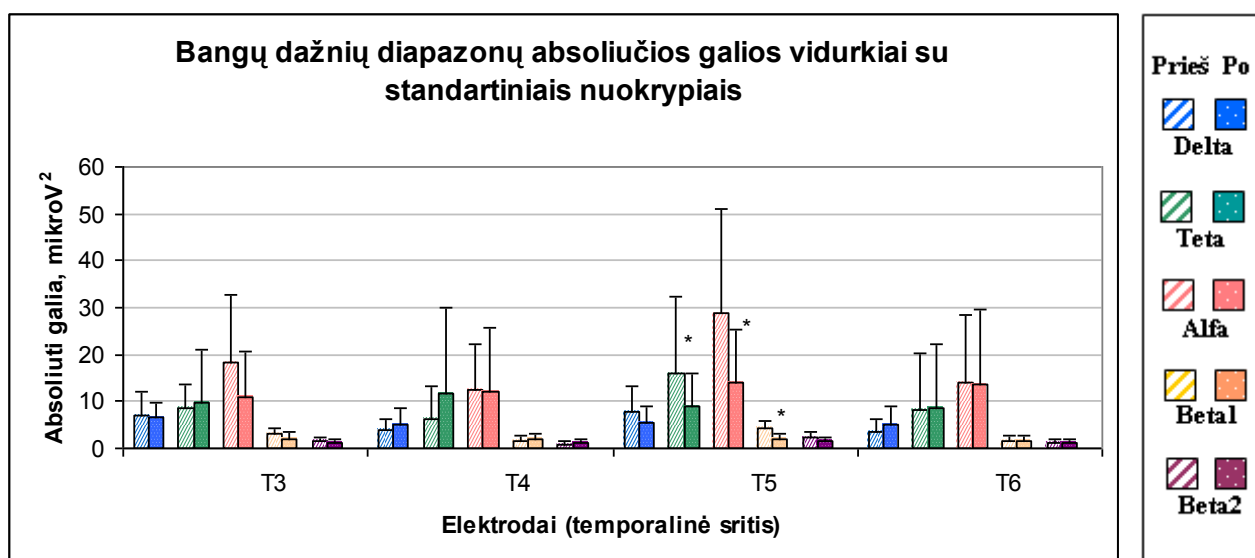
Taip pat pastebėti absoliučios galios pokyčiai ir beta1 bangų dažnių diapazono srityje (C3, Cz, C4 elektrodai). C3 elektrodo registravimo vietoje absoliuti beta1 bangų dažnių diapazono galia sumažėjo 37,93 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$), Cz – sumažėjo 26,62 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$), C4 – 19,08 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$).



25 pav.. Visų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Centrinės srities elektrodai: C3, Cz, C4. * - žymi statistškai reikšmingą pokytį.

Temporalinė sritis

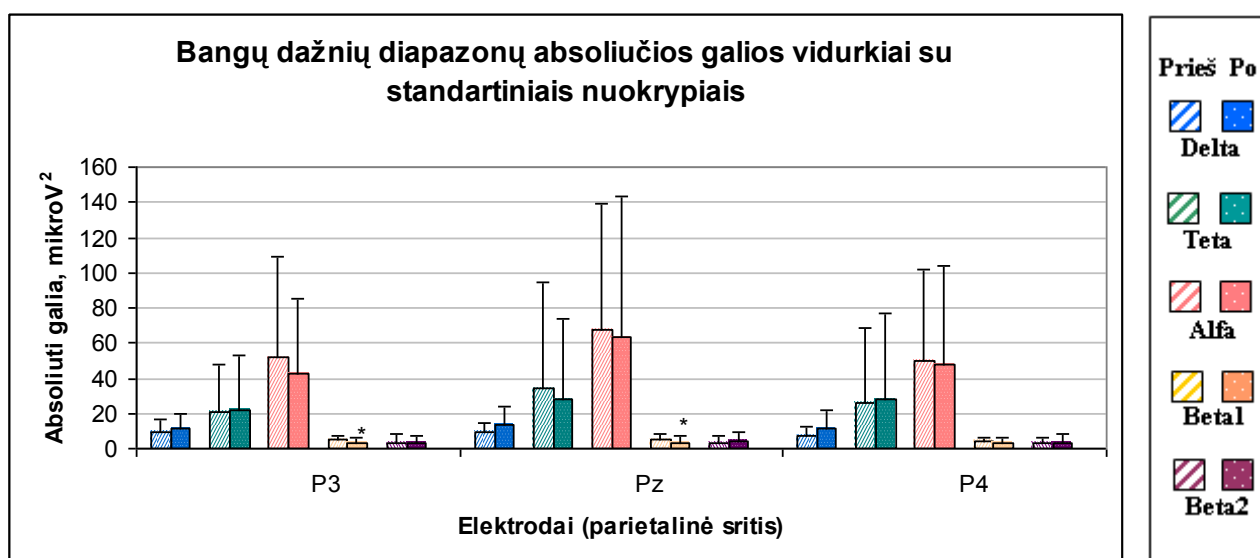
Temporalinėje srityje, T5 elektrodo vietoje, po gydymo rTMS registruoti teta, alfa ir beta1 bangų dažnių diapazonų absoliučios galios pokyčiai (26 pav.). Teta absoliučios galios vidurkis sumažėjo 45,27 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$), alfa – 51,50 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$), beta1 – 51,15 % ($Z = -2,20$, $p < 0,05$).



26 pav. Visų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Temporalinės srities elektrodai: T3, T4, T5, T6. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.

Parietalinė sritis

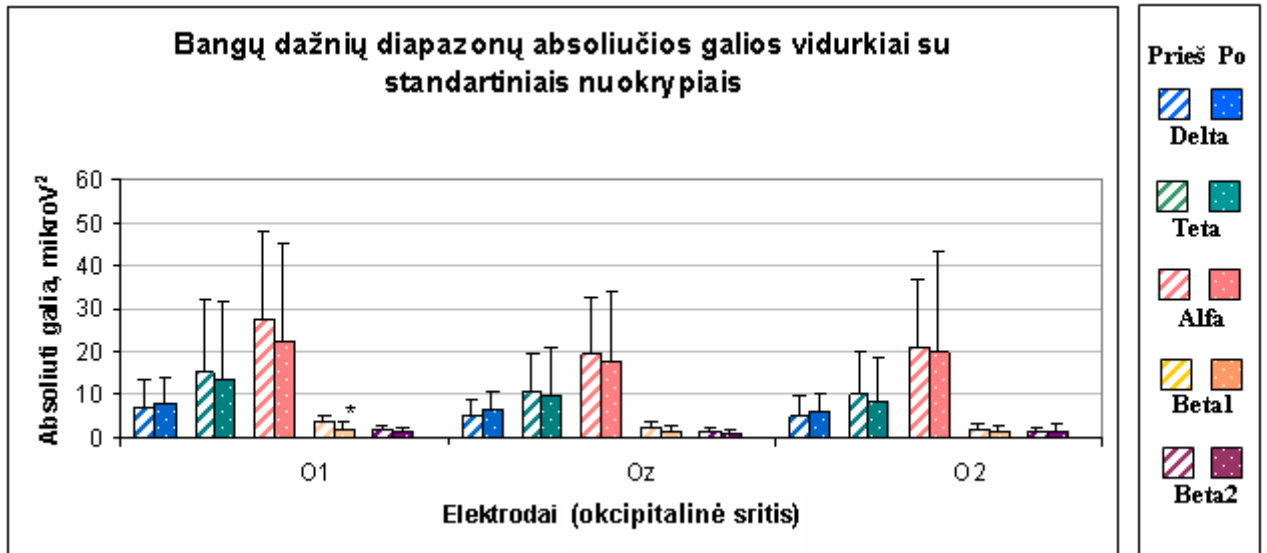
Parietalinėje srityje po gydymo rTMS sesijos P3 ir Pz elektrodų registravimo vietose užfiksuotas statistiškai reikšmingas beta1 absoliučios galios pokytis (27 pav.). P3 srityje beta1 absoliučios galios vidurkis sumažėjo 30,93 % ($Z = -2,20, p < 0,05$), Pz srityje – 25,89 % ($Z = -2,20, p < 0,05$).



27 pav. Visų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Parietalinės srities elektrodai: P3, Pz, P4. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.

Okcypitalinė sritis

Okcypitalinėje srityje (28 pav.) po gydymo rTMS O1 registravimo vietoje pastebėtas statistiškai patikimas beta1 absoliučios galios sumažėjimas, siekęs 36,98 % ($Z = -1,99, p < 0,05$).



28 pav. Visų bangų dažnių diapazonų absoliučios galios vidurkiai su standartiniais nuokrypiais prieš ir po gydymo rTMS. Okcypitalinės srities elektrodai: O1, Oz, O2. * - žymi statistiškai reikšmingą pokytį.

3.3. Naudotų protokolų įtakos bangų dažnio diapazonų absoliučios galios pokyčiams įvertinimas (atsižvelgiant į smegenų sritis)

Atlikus duomenų dispersinę analizę įvertinta absoliučios galios pokyčio (po rTMS – prieš rTMS; μV^2) priklausomybė nuo naudoto protokolo (Kleino ir klasikinio aštuoniukės formos rite ir klasikinio protokolo apvalia rite) bei atitinkamos smegenų srities.

Alfa dažnių diapazono absoliučios galios pokytis

Alfa dažnių diapazone pastebėta reikšminga protokolo įtaka absoliučios galios pokyčiui – $F(2,665) = 10,913$, $p < 0,01$. Post hoc testu (Tukey HSD) pademonstruotas statistiškai patikimas skirtumas tarp Kleino protokolo aštuoniukės formos rite ir klasikinio protokolo apvalia rite ($p < 0,01$). Reikšmingai skyrėsi ir klasikinio protokolo aštuoniukės formos rite bei klasikinio protokolo apvalia rite efektas ($p < 0,01$).

Apskritai labiausiai alfa dažnių diapazono absoliuti galia išaugo taikant lėto dažnio stimuliaciją virš dešinėsios PFDLŽ ($M = 2,794 \mu V^2$) aštuoniukės formos rite. Kiek mažiau ($1,620 \mu V^2$) absoliučią galią visose srityse padidino klasikinis protokolas aštuoniukės formos rite. Tuo tarpu aukšto dažnio rTMS virš kairiosios PFDLŽ apvalia rite sumažino absoliučią alfa dažnių diapazono galią ($M = -4,032 \mu V^2$).

Reikėtų pažymėti, jog alfa dažnių diapazono absoliučios galios pokyčiui srities veiksnys reikšmingos įtakos neturėjo. Nepastebėta ir sąveikos “protokolas x sritis”.

Delta dažnių diapazono absoliučios galios pokytis

Delta dažnių diapazone taip pat gana svarbus buvo protokolo veiksnys – $F(2,665) = 2,945$, $p = 0,053$. Visgi atlikus post hoc testą reikšmingų skirtumų tarp protokolų nepastebėta. Panašaus reikšmingumo vaidmenį vaidino ir srities veiksnys ($F(4,665) = 2,304$, $p = 0,057$). Post hoc testas reikšmingų skirtumų tarp atskirų smegenų sričių neparodė. Nepastebėta sąveikos “protokolas x sritis”.

Teta dažnių diapazono absoliučios galios pokytis

Užfiksuota reikšminga srities įtaka teta absoliučios galios pokyčiui – $F(4,665) = 3,390$, $p < 0,01$. Post hoc testu pademonstruotas statistiškai patikimas skirtumas tarp centrinės

ir temporalinės srities ($p < 0,05$). Po rTMS stimuliacijos labiausiai galia išaugo būtent centrinėje srityje – $M = 3,400 \mu V^2$. Tuo tarpu temporalinėje srityje absoliuti teta dažnio diapazono absoliuti galia išaugo gerokai mažiau – tik $0,383 \mu V^2$.

Teta dažnių diapazono absoliučios galios pokyčiui protokolo veiksnys reikšmingos įtakos neturėjo. Nepastebėta ir sąveikos “protokolas x sritis”.

Beta1 dažnių diapazono absoliučios galios pokytis

Išryškėjo reikšminga protokolo įtaka absoliučios galios pokyčiui – $F(2,665) = 20,932$, $p < 0,01$. Post hoc testu pademonstruotas statistiškai patikimas skirtumas tarp klasikinio ir Kleino protokolų aštuoniukės formos rite ($p = 0,01$). Reikšmingai skyrėsi ir klasikinio protokolo aštuoniukės formos rite bei klasikinio protokolo apvalia rite efektas ($p < 0,01$). Taip pat statistiškai patikimai skyrėsi ir Kleino aštuoniukės formos rite bei klasikinio protokolo apvalia rite poveikis ($p < 0,01$).

Stimuliuojant klasikiniu protokolu aštuoniukės formos rite absoliuti beta1 dažnių diapazono galia vidutiniškai padidėjo $0,274 \mu V^2$ (įskaičius visas sritis). Tuo tarpu taikant gydymą Kleino protokolu aštuoniukės formos rite registruotas absoliučios galios sumažėjimas ($-0,0957 \mu V^2$). Stimuliuojant apvalia rite klasikiniu protokolu absoliuti beta1 dažnių diapazono galia sumažėjo $-0,826 \mu V^2$.

Beta1 bangų dažnių diapazone pastebėta ir sąveika “sritis x protokolas” – $F(8,665) = 1,942$, $p = 0,51$. Stimuliuojant Kleino protokolu vidutinė beta1 bangų dažnio diapazono absoliuti galia padidėjo centrinėje, parietalinėje ir okcipitalinėje srityse, atitinkamai sumažėjo frontalinėje ir temporalinėje srityse. Stimuliuojant aštuoniukės formos rite klasikiniu protokolu vidutinės absoliučios galios sumažėjimas registruotas tik okcipitalinėje srityje. Taikant stimuliaciją apvalia rite klasikiniu protokolu beta1 dažnio absoliuti galia sumažėjo visose srityse (ryškiausiai centrinėje srityje).

Beta1 bangų dažnių diapazone absoliučios galios pokyčiui atskirai srities veiksnys statistiškai reikšmingos įtakos neturėjo.

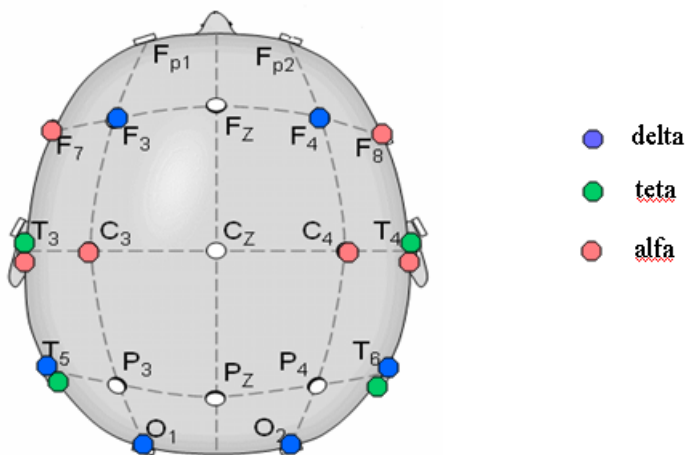
Beta2 dažnių diapazono absoliučios galios pokytis

Statistiškai reikšmingos nagrinėtų veiksnių įtakos neaptikta.

3.4. Gydomo rTMS įtaka tarppusrutulinės asimetrijos pokyčiams

3.4.1. Taikant stimuliaciją aštuoniukės formos rite

Įvertintas bendras klasikinio ir Kleino protokolų poveikis. Statistiškai reikšmingų atitinkamų bangų dažnių diapazonų tarppusrutulinės asimetrijos pokyčių sritys nurodytos 29 pav.



29 pav. Tarptautinė 10-20 elektrodų išdėstymo sistema. Reikšmingi tam tikrų dažnių diapazonų tarppusrutulinės asimetrijos pokyčiai po rTMS (stimuluota aštuoniukės formos rite klasikiniu ir Kleino protokolu) pažymėti atitinkamomis spalvomis.

Delta bangų dažnių diapazone frontalinėje srityje $(F3 - F4)/(F3 + F4)$ koeficientas sumažėjo nuo 0,03105 iki -0,03472 ($t(27) = 2,08, p < 0,05$). Alfa bangų dažnių diapazone taip pat pastebėtas asimetrijos pokytis – $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ koeficientas sumažėjo nuo 0,06433 iki -0,10770 ($t(27) = 2,98, p < 0,01$). Tai, savo ruožtu, byloja apie padidėjusį kairiojo pusrutulio aktyvumą (sumažėjusią absoliučią alfa galią). Reikėtų pasakyti, jog prefrontalinės alfa asimetrijos koeficientas – $(F3 - F4)/(F3 + F4)$ taip pat sumažėjo, tačiau šis pokytis nebuvo statistiškai patikimas ($p = 0,06$).

Centrinėje srityje alfa bangų dažnių diapazone koeficientas $(C3 - C4)/(C3 + C4)$ sumažėjo nuo -0,02737 iki -0,09320 ($t(27) = 2,05, p < 0,05$).

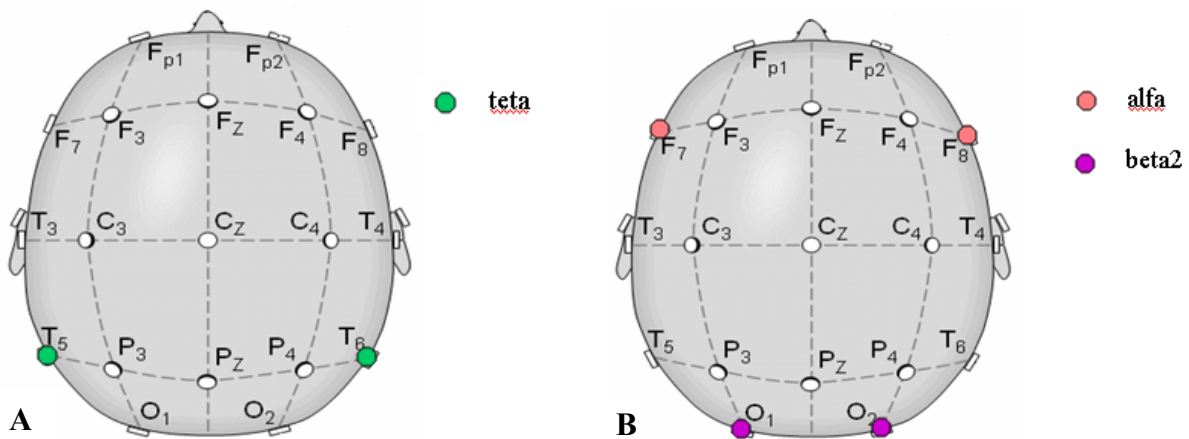
Temporalinėje srityje po gydymo rTMS užfiksuotas asimetrijos pokytis delta bangų dažnių diapazone – $(T5 - T6)/(T5 + T6)$ koeficientas sumažėjo nuo 0,02355 iki -0,09099 ($t(27) = 2,04, p = 0,05$). Teta bangų dažnių diapazone sumažėjo $(T3 - T4)/(T3 + T4)$ bei $(T5 - T6)/(T5 + T6)$ koeficientai. $(T3 - T4)/(T3 + T4)$ koeficientas sumažėjo nuo 0,04859 iki -0,07545 ($t(27) = 2,19, p < 0,05$), o $(T5 - T6)/(T5 + T6)$ – nuo 0,06073 iki -0,05435 ($t(27) =$

2,16, $p < 0,05$). Taip pat registruotas ir asimetrijos pokytis alfa bangų dažnių diapazone – $(T3 - T4)/(T3 + T4)$ koeficientas pakito nuo 0,02220 iki -0,12850 ($t(27) = 2,93$, $p < 0,01$).

Parietalinėje srityje statistiškai patikimų pokyčių neaptikta. Tuo tarpu delta bangų dažnių diapazone okcipitalinėje srityje $(O1 - O2)/(O1 + O2)$ koeficientas sumažėjo nuo 0,03504 iki -0,06608 ($t(27) = 2,59$, $p = 0,05$).

Atskirai įvertinus klasikinio ir Kleino metodo (30 pav.) įtaką asimetrijos pokyčiams, pastebėta, jog stimuliacija virš kairiosios PFDLŽ veiksmingai pakeičia teta bangų dažnių diapazono asimetriją temporalinėje srityje – $(T5 - T6)/(T5 + T6)$ koeficientas sumažėjo nuo 0,12213 iki -0,06191 ($Z = -2,04$, $p < 0,05$). Tuo tarpu taikant Kleino metodą, tarpusrutulinė asimetrija pakinta alfa ir beta2 bangų dažnių diapazone. Alfa bangų dažnių diapazone frontalinėje srityje $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ koeficientas sumažėjo nuo 0,12235 iki -0,05063 ($Z = -1,98$, $p < 0,05$). Beta2 bangų dažnių diapazone okcipitalinėje srityje $(O1 - O2)/(O1 + O2)$ koeficientas sumažėjo nuo 0,12235 iki -0,08328 ($Z = -1,98$, $p < 0,05$).

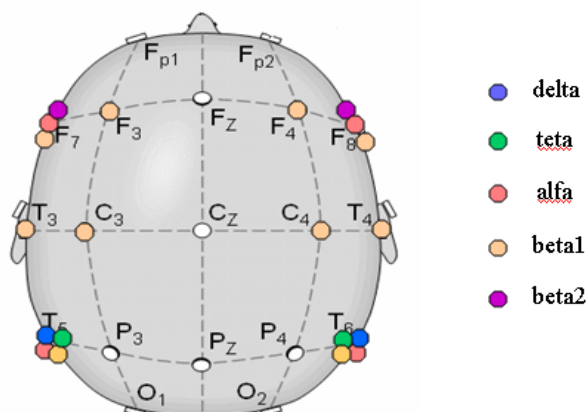
Reikėtų pažymėti, jog ir taikant stimuliavimą klasikiniu protokolu, pastebėti frontalinės alfa asimetrijos pokyčiai, tačiau jie nebuvo statistiškai reikšmingi – $(Fp1 - Fp2)/(Fp1 + Fp2)$ koeficientas sumažėjo nuo 0,00342 iki -0,06835 ($z = -1,789$, $p = 0,074$), o $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ sumažėjo nuo 0,00063 iki -0,164789 ($z = -1,664$, $p = 0,096$).



30 pav. Tarptautinė 10-20 elektrodų išdėstymo sistema. Reikšmingi tam tikrų dažnių diapazonų tarpusrutulinės asimetrijos pokyčiai po rTMS (stimuliuota aštuoniukės formos rite, A – klasikinis protokolas, B – Kleino protokolas) pažymėti atitinkamomis spalvomis.

3.4.2. Taikant stimuliaciją apvalia rite (klasikinis protokolai)

Statistiškai reikšmingų atitinkamų bangų dažnių diapazonų tarpusrutulinės asimetrijos pokyčių sritys, taikant aukšto dažnio stimuliaciją virš KPFDLŽ apvalia rite, nurodytos 31 pav.



31 pav. Tarptautinė 10-20 elektrodų išsaesymo sistema. Reikšmingi tam tikrų dažnių diapazonų tarpusrutulinės asimetrijos pokyčiai po rTMS (stimuluota apvalia rite klasikiniu protokolu) pažymėti atitinkamomis spalvomis.

Frontalinėje srityje alfa bangų dažnių diapazone koeficientas $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ sumažėjo 55,88 % (nuo 0,36199 iki 0,15973, $Z = -2,20$, $p < 0,05$). Beta1 bangų dažnių diapazone taip pat statistiškai reikšmingai 56,68 % sumažėjo $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ koeficientas ($Z = -2,20$, $p < 0,05$). $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ asimetrijos koeficientas sumažėjo ir beta2 bangų dažnių diapazone – nuo 0,32517 iki 0,16620, t.y., -48,89 % ($Z = -1,99$, $p < 0,05$). Beta1 bangų dažnių diapazone registruotas asimetrijos koeficiento $(F3 - F4)/(F3 + F4)$ pokytis – nuo 0,11780 iki 0,02392 (-79,70 %, $Z = -1,99$, $p < 0,05$).

Centrinėje srityje beta1 bangų dažnių diapazone registruotas $(C3 - C4)/(C3 + C4)$ koeficiento sumažėjimas, siekęs 133,58 % (nuo 0,09724 iki -0,03265, $Z = -2,20$, $p < 0,05$).

Po gydymo rTMS temporalinėje srityje pastebėtas 64,85 % $(T3 - T4)/(T3 + T4)$ asimetrijos koeficiento sumažėjimas beta1 bangų dažnių diapazone (nuo 0,32132 iki 0,11294, $Z = -2,20$, $p < 0,05$). Delta bangų dažnių diapazone $(T5 - T6)/(T5 + T6)$ koeficientas pakito nuo 0,40611 iki 0,10321 (-74,59 %, $Z = -2,20$, $p < 0,05$). Šioje srityje taip pat statistiškai reikšmingai 56,15 % sumažėjo $(T5 - T6)/(T5 + T6)$ koeficientas teta bangų dažnių diapazone ($Z = -2,20$, $p < 0,05$). Alfa bangų dažnių diapazone $(T5 - T6)/(T5 + T6)$ koeficientas taip pat sumažėjo – nuo 0,37874 iki 0,15248 (-59,74 %, $Z = -2,20$, $p < 0,05$). Temporalinėje srityje registruotas ir $(T5 - T6)/(T5 + T6)$ koeficiento sumažėjimas beta1 bangų dažnių diapazone – nuo 0,51638 iki 0,16267 (68,49 %, $Z = -2,20$, $p < 0,05$).

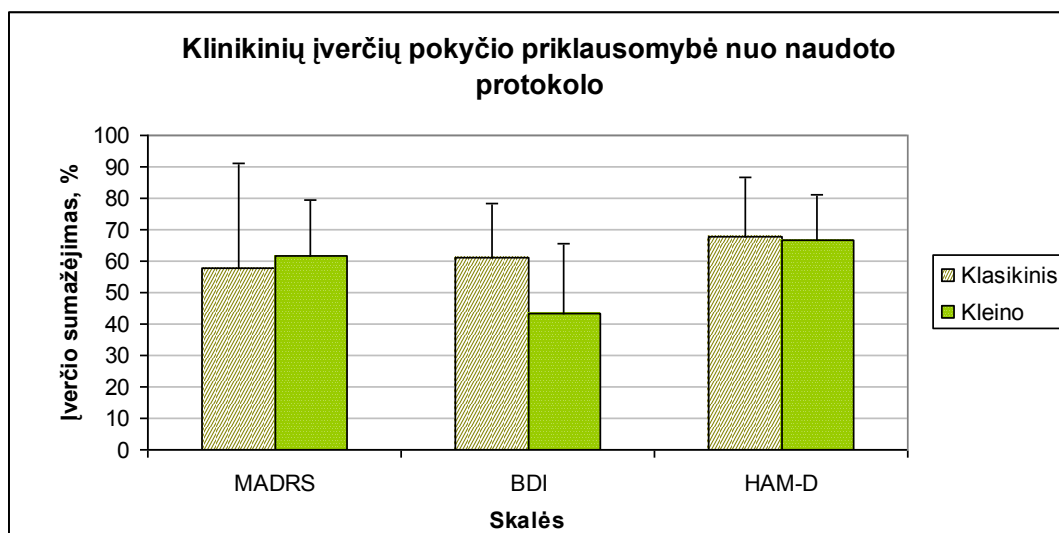
Parietalinėje ir okcipitalinėje srityse statistiškai reikšmingų pokyčių nepastebėta.

3.5. Gydomo rTMS įtaka klinikių įverčių pokyčiams

rTMS gydymo efektyvumas įvertintas MADRS, HAM-D ir BDI skalėmis. Klinikių įverčių pokyčiai paskaičiuoti stimuliacijai klasikiniu (N = 6) ir Kleino (N = 7) protokolu aštuoniukės formos rite.

Kaip matyti iš žemiau pateikto grafiko (32 pav.), tiek klasikinio, tiek Kleino protokolo naudojimas turėjo panašų poveikį klinikių įverčių pokyčiams. Po gydymo rTMS naudotų testų įverčiai sumažėjo ~60 %. Konkrečiau, MADRS testo įverčiai po stimuliacijos klasikiniu protokolu vidutiniškai sumažėjo 57,8 % ($z = -2,02, p < 0,05$), Kleino – 61,6 % ($z = -2,36, p < 0,05$). Vertinant BDI skale sumažėjimas atitinkamai siekė 61,2 % ($z = -2,21, p < 0,05$) ir 43,5 % ($z = -2,38, p < 0,05$) (kiek didesnis protokolų efektyvumo išsiskyrimas matuojant BDI skale gali būti paaiškintas tuo, jog ši skalė pildoma paties paciento). HAM-D skalės įverčiai po stimuliacijos klasikiniu protokolu sumažėjo 67,8 % ($z = -2,21, p < 0,05$), o Kleino protokolu – 66,4 % ($z = -2,37, p < 0,05$). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp pačių naudotų protokolų, įvertinus visomis minėtomis skalėmis, neaptikta.

Apibendrinant pateiktus duomenis reikėtų pasakyti, jog, apskritai, gydymas rTMS buvo efektyvus, tačiau naudoti protokolai tarp savęs efektyvumu nesiskyrė.



32 pav. Naudotų protokolų – klasikinio ir Kleino – įtaka klinikių įverčių pokyčiams. Vertinta trimis skalėmis (MADRS, BDI, HAM-D). Nurodytas atitinkamų balų sumažėjimas (%) kartu su standartiniais nuokrypiais.

3.6. Alfa frontalinės asimetrijos koreliacija su klinikinių įverčių pokyčiais

Įvertinta alfa bangų dažnių diapazono absoliučios galios asimetrijos frontalinėje srityje koreliacija su klinikiniais įverčiais. Tyrimui naudoti klinikiniai duomenys, gauti po stimuliacijos aštuoniukės formos rite klasikiniu (N = 6) ir Kleino protokolu (N = 7).

Pademonstruota, jog asimetrijos pokyčio frontalinėje srityje (absoliuti vertė) koreliacija su klinikinių įverčių pokyčiais (%) yra teigiama (nesutapimai vertinant BDI skale), t.y., mažėjant koreliacijos koeficientui klinikinių įverčių balai taip pat mažėja. Ryšys svyravo nuo labai silpno (0,00-0,19) iki stipraus (0,70-0,89). Visgi reikia pasakyti, jog registruotos koreliacijos nebuvo statistiškai reikšmingos.

Lentelėje 4 pateiktos frontalinės alfa asimetrijos ir klinikinių įverčių pokyčių koreliacijos bei jų patikimumas, bendrai įvertinus abiejų protokolų poveikį. Kaip matyti, vidutiniškai stiprus ryšys užfiksuotas tarp $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ alfa asimetrijos koeficiento ir depresyvių simptomų, matuotų MADRS skale, pokyčių ($r = 0,473$).

Lentelė 4. Frontalinės alfa asimetrijos koeficientų ir klinikinių įverčių pokyčių koreliacija (vertinant stimuliaciją abiem protokolais)

	<i>MADRS</i>		<i>BDI</i>		<i>HAM-D</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
$(F1 - F2)/(F1 + F2)$,282	401	-,070	,829	,294	,354
$(F3 - F4)/(F3 + F4)$,100	,770	-,231	,471	-,084	,795
$(F7 - F8)/(F7 + F8)$,473	,142	-,245	,443	,028	,931

Žemiau esančioje lentelėje (lentelė 5) pateikti duomenys, rodantys frontalinės alfa asimetrijos koeficientų ir klinikinių įverčių pokyčių po stimuliacijos klasikiniu protokolu ryšį. Akivaizdu, jog klasikinio protokolo sukeltas alfa frontalinės asimetrijos koeficiento $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ sumažėjimas stipriai koreliuoja su MADRS skale įvertintu depresyvių simptomų sumažėjimu ($r = 0,800$). Pastebėtas ir vidutiniškai stiprus ryšys tarp minėto koeficiento ir klinikinių įverčių pokyčių, išmatuotų HAM-D skale ($r = 0,486$). Paminėtina ir tai, jog $(F1 - F2)/(F1 + F2)$ koeficiento pokytis vidutiniškai stipriai koreliavo su MADRS testo įverčių pokyčiais.

Lentelė 5. Frontalinės alfa asimetrijos koeficientų ir klinikinių įverčių pokyčių koreliacija (vertinant stimuliaciją klasikiniu protokolu)

	<i>MADRS</i>		<i>BDI</i>		<i>HAM-D</i>	
	r	p	r	p	r	p
(F1 - F2)/(F1 + F2)	,400	,505	-,257	,623	,314	,544
(F3 - F4)/(F3 + F4)	-,300	,624	-,257	,623	-,143	,787
(F7 - F8)/(F7 + F8)	,800	,104	,257	,623	,486	,329

Lentelėje 6 pateiktos frontalinės alfa asimetrijos ir klinikinių įverčių pokyčių koreliacijos, įvertinus Kleino protokolo poveikį. Kaip matyti, $(F3 - F4)/(F3 + F4)$, $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ koeficientų ir BDI testų įverčių pokyčius sieja ryškus neigiamas ryšys (atitinkamai $r = -0,429$ ir $r = -0,771$). Neigiami koreliacijos koeficientai vėlgi galėtų būti paaiškinti BDI testo įverčių subjektyvumu. Taip pat pastebėtas vidutiniškai stiprus ryšys tarp $(F1 - F2)/(F1 + F2)$ alfa asimetrijos koeficiento ir HAM-D testo įverčių pokyčio ($r = 0,429$).

Lentelė 6. Frontalinės alfa asimetrijos koeficientų ir klinikinių įverčių pokyčių koreliacija (vertinant stimuliaciją Kleino protokolu)

	<i>MADRS</i>		<i>BDI</i>		<i>HAM-D</i>	
	r	p	r	p	r	p
(F1 - F2)/(F1 + F2)	-,086	,872	,086	,872	,429	,397
(F3 - F4)/(F3 + F4)	,143	,787	-,429	,397	-,029	,957
(F7 - F8)/(F7 + F8)	,029	,957	-,771	,072	-,314	,544

Įdomu tai, jog būtent stimuliacija Kleino protokolu turėjo statistiškai reikšmingos įtakos $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ alfa asimetrijos sumažėjimui, tačiau labiausiai su šiuo įverčiu koreliavo klinikinių testų pokyčiai po stimuliacijos klasikiniu protokolu. Galbūt tai galėtų būti paaiškinta tuo, jog vertinat klinikinių įverčių ir frontalinės alfa asimetrijos ryšį dėl turimų duomenų ribotumo (nesurinkti visi klinikinių testų įverčiai) naudota mažesnė imtis nei skaičiuojant frontalinės alfa asimetrijos pokyčius.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Naudotų protokolų poveikis EEG galios spektrui

Įvertinus stimuliacijos aštuoniukės formos rite bendrą klasikinio ir Kleino protokolų poveikį depresija sergančių asmenų EEG pokyčiams, pastebėta, jog po rTMS gydymo kurso Fz elektrodo registravimo srityje (10 pav.) statistiškai patikimai 55,04 % išaugo absoliuti teta bangų dažnių diapazono galia. Įdomu tai, kad frontalinės vidurio smegenų žievės teta aktyvumas yra siejamas su asmenybės bruožais ir nerimastingumo lygiu. Inanaga et al. (1998) pademonstravo, jog dideliu frontaliu vidurio teta aktyvumu pasižymėjusiai žmonių grupei buvo būdingas žemas nerimo lygis, aukščiausias ekstraversijos įvertis ir žemiausias neurotiškumo balas. Silpno teta aktyvumo grupės įverčiai buvo priešingi. Skirtingai nei alfa ritmų atveju, frontalinis vidurio teta aktyvumas yra sietinas su sužadiniu ir metabolinio aktyvumo sustiprinimu. Galbūt būtų galima daryti prielaidą, jog gydymas rTMS sumažina depresija sergančių asmenų nerimastingumą ir tai atsispindi teta dažnių diapazono absoliučios galios išaugimu vidurio frontalinėje srityje.

Be to, su nerimastingumo sumažėjimu galėtų būti siejamas ir alfa dažnių diapazono absoliučios galios padidėjimas dešiniojo pusrutulio parietotemporalinėje srityje (8 pav.). Remiantis Morrati et al. (2008) aiškinimu, būtų galima numanyti, jog gydymas rTMS sumažina depresija sergančių asmenų nerimastingumo požymius (dešiniojo pusrutulio parietotemporalinės srities aktyvumo padidėjimas sietinas su depresija sergančių asmenų nerimastingumu).

Statistiškai reikšmingas alfa absoliučios galios padidėjimas dešiniojo pusrutulio frontalinėje srityje (F8 elektrodo registravimo vietoje; 11 pav.), remiantis Davidson (1993) teorija, leistų numanyti apie rTMS gydymo gebėjimą sumažinti rezistentišką depresija sergančių asmenų „jautrumą“ neigatyviems stimulams. Apskritai, sumažėjęs dešiniojo pusrutulio aktyvumas (išaugusi alfa absoliuti galia F8, C4, T4, P4 elektrodo registravimo srityse; 8 pav.), anot Rotenberg (2004), bylotų bent jau apie dalinį dešiniojo pusrutulio funkcinio pajėgumo atkūrimą (funkcinis nepajėgumas nebekompensuojamas hiperaktyvacijos).

Be to, yra manoma, jog alfa ritmai atspindi kognityvinius ir atminties procesus. Šių vyksmų efektyvumas sietinas su dviem EEG reiškiniais: tonišku alfa galios padidėjimu ir

žymiu faziniu alfa galios sumažėjimu. Toniškas alfa galios padidėjimas yra lėtesnis procesas, pasireiškiantis viso gyvenimo metu, priklausomas nuo cirkadinių ritmų, nuovargio, neurologinių sutrikimų ir t.t. Žinoma, jog nuo ankstyvos vaikystės iki suaugant alfa dažnių diapazono absoliuti galia auga, o po to su metais mažėja, atitinkamai kaip mažėja ir bendras smegenų tūris bei kognityviniai gebėjimai (Klimesch, 1999). Labai svarbus ir fazinis alfa galios sumažėjimas – staigi alfa dažnių desinchronizacija įtempto protinio aktyvumo metu. Tad toniškas alfa galios padidėjimas po rTMS gydymo procedūrų galėtų būti siejamas ir su kognityvinių procesų aktyvumo sužadinimu.

Paminėtina ir tai, jog po rTMS gydymo kurso Oz elektrodo registravimo vietoje statistiškai reikšmingai sumažėjo beta2 dažnių diapazono absoliuti galia (17 pav.). Kaip ir aptarėme anksčiau, yra parodyta, kad jau pačiomis ankstyviausiomis depresijos stadijomis pacientams būdingas okcipitalinės srities beta absoliučios galios padidėjimas (Grin-Yatsenko et al., 2009). Kadangi beta galios išaugimas siejamas su nerimastingumo simptomais, kaip ir prieš tai kalbant apie parietotemporalinę alfą asimetriją, būtų galima postuliuoti, jog gydymas rTMS turi įtakos depresija sergančių asmenų nerimastingumui.

Reikėtų pažymėti, jog rTMS turėjo statistiškai reikšmingos įtakos ir frontalinei alfa asimetrijai – po gydymo kurso patikimai sumažėjo $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ koeficientas. Prefrontalinės alfa asimetrijos koeficientas – $(F3 - F4)/(F3 + F4)$ po rTMS gydymo taip pat sumažėjo, tačiau pokytis visgi nebuvo statistiškai patikimas ($p = 0,06$). Galbūt surinkus didesnę tiriamąją grupę būtų galima tiksliau įvertinti rTMS poveikį prefrontalinei alfa asimetrijai.

Būtina paminėti, jog yra nemažai duomenų, suteikiančių informacijos apie frontalinės žievės aktyvumo asimetrijos ir tam tikrų biologinių įverčių koreliaciją. Pavyzdžiui, Kalin et al. (1998) pademonstravo, jog Rhesus beždžionės, kurioms būdingas aukštesnis kairiosios frontalinės srities aktyvumas, pasižymi mažesniu streso hormono kortizolio lygiu. Kalin et al. (2000) tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad beždžionėms su aukštesniu kairiosios frontalinės žievės aktyvumu būdingas ir mažesnis KAH kiekis cerebrospinaliniame skystyje. Kang et al. (1991) tyrimais su žmonėmis pademonstravo, jog asmenys, kurių kairioji frontalinė sritis yra aktyvesnė, pasižymi didesniu ląstelių-žudikių (angl.: natural killers) aktyvumu tiek ramybės, tiek stresinių situacijų atveju. Jackson et al. (2003) tyrimas atskleidė, jog asmenys, kuriems būdingas aukštesnis kairiosios prefrontalinės žievės aktyvumas, greičiau atsigauna po negatyvių, skausmingų įvykių. Taip pat teigia pozityviau vertinantys savo gyvenimą (Urry et al., 2004).

Kaip matyti, rTMS gydymo sukelti smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiai galėtų būti vertinami kaip teigiamas šio gydymo metodo terapinis efektas.

Atskirai įvertinant protokolų įtaką. Klasikinis protokolas aštuoniukės formos rite

Tikėtasi, jog sėkmingas gydymas aukšto dažnio rTMS turėtų normalizuoti kairiosios frontalinės žievės hipoaktyvumą – t.y., po gydymo kurso kairiojoje frontalinėje srityje alfa absoliuti galia turėtų sumažėti, o beta absoliuti galia padidėti (Leuchter et al., 1999 pademonstravo, jog kraujo tėkmės padidėjimas galvos smegenyse teigiamai koreliuoja su aukštesniųjų beta bangų dažnių diapazono galios išaugimu). Manyta, kad poveikis bus ryškesnis kairiajame pusrutulyje, nes nemažu skaičiumi atliktų tyrimų pademonstruota, jog rTMS efektas stipriausias stimuliuojamoje srityje ir netoli jos (pvz., Okamura et al., 2001).

Visgi klasikinio protokolo aštuoniukės formos rite poveikis depresija sergančių asmenų smegenų aktyvumui buvo ne toks, kokio iš tiesų tikėtasi. Pastebėta, jog rTMS gydymo kursas turėjo statistiškai reikšmingos įtakos ne kairiojo, o priešingai – dešiniojo pusrutulio EEG galios spektrui. Po rTMS procedūrų registruotas alfa galios padidėjimas C4, T4, P4 elektrodų vietose. Labiausiai alfa absoliuti galia išaugo P4 srityje (53,67 %). Atkreipus dėmesį į tai, kad abiejų pusrutulių dorsolateralinės prefrontalinės sritys yra gausiai susijungę per didžiąją smegenų jungtį (Fuster, 2001), stebėtas rTMS gydymo poveikis yra suprantamas.

Kaip ir minėta, padidėjęs dešiniojo pusrutulio parietotemporalinės srities aktyvumas siejamas su nerimastingumo simptomais. Kadangi aukšto dažnio rTMS virš kairiosios PFDLŽ sumažina dešiniojo pusrutulio parietotemporalinės srities aktyvumą, būtų galima manyti, jog gydymas rTMS padeda nuslopinti depresija sergančių asmenų nerimastingumą. Visgi keista tai, jog ne klasikinis, o Kleino protokolas dažniausiai yra naudojamas nerimastingos depresijos gydymui, tačiau stimuliuojant minėtu protokolu jokių statistiškai reikšmingų alfa absoliučios galios pokyčių dešiniajame pusrutulyje neaptikta.

Lyginant mūsų ir kitų autorių analogiškus darbus reikėtų paminėti Spronk et al. (2008) tyrimą. Nors Spronk et al. darbo metu neaptikta statistiškai reikšmingos 10 Hz rTMS virš kairiosios PFDLŽ įtakos smegenų bioelektriniam aktyvumui, tačiau galima pastebėti sąsają tarp šios mokslininkų grupės ir mūsų atlikto tyrimo rezultatų. Tiek mūsų, tiek Spronk et al. darbo rezultatais pademonstruota, jog aukšto dažnio rTMS aštuoniukės formos rite bendrai padidina absoliučią alfa galią. Reikšmingiausiai alfa dažnių diapazono absoliuti galia

padidėja dešiniajame pusrutulyje (Spronk et al. tyrimo atveju tai registruota alfa2 bangu dažnio diapazonui).

Rezultatų statistinio reikšmingumo nesutapimas galimas dėl tyrimų metu naudotų protokolų parametrų skirtumų ir dėl pačių tyrimo grupių heterogeniškumo. Mūsų tyrimo metu buvo stimuliuojama 10 Hz dažniu 6 cm į priekį nuo *abductor pollicis brevis* motorinė zonos, tuo tarpu Spronk et al. stimuliuojamoji sritis buvo 5 cm į priekį nuo *abductor pollicis brevis* motorinės zonos. Reikėtų atkreipti dėmesį ir į tai, jog mūsų atlikto tyrimo metu pacientai buvo gydomi trumpiau (10 – 15 sesijų; Spronk et al. – 20 rTMS sesijų). Be kita ko, skyrėsi ir kiekvienos sesijos metu pateikiamų stimulų skaičius (mūsų – 1600, Spronk et al. – 1000 stimulų). Kaip parodyta Gershon et al. (2003), gydymo sesijos metu pateikiamų stimulų skaičius ir pati gydymo trukmė gali turėti įtakos rezultatams. Be to, tyrimo grupės skyrėsi tiek pagal amžių (mūsų - amžiaus vid. – 49,2 m., Spronk et al. – 42,6 m.), tiek ir balansu tarp lyčių (mūsų grupėje 14 asmenų - 5 vyrai/9 moterys; Spronk et al. 8 pacientai – 5 vyrai/3 moterys). Pagal Morgan et al. (2005), vertinant absoliučios galios duomenis reikėtų atsižvelgti į tiriamų asmenų amžių, lytį, bendrą fizinę būklę ir depresijos sunkumo laipsnį. Paminėtina, kad tyrimo grupės buvo heterogeniškos ir pagal gaunamą medikamentinį gydymą. Spronk et al. grupė – dalis gaunančių medikamentinį gydymą (4 pacientai), dalis ne. Tuo tarpu visiems mūsų tirtiems asmenims medikamentinis gydymas nebuvo nutrauktas.

Svarbu atkreipti dėmesį ir į tai, jog Spronk et al. tyrimo metu absoliučios alfa galios padidėjimas po rTMS procedūrų aptiktas registruojant pacientų EEG jiems atsimerkus. Mūsų tyrimo metu depresija sergančių asmenų EEG tiek prieš gydymo kursą, tiek jam pasibaigus registruota pacientams esant užmerktomis akimis. Spronk et al. darbo metu EEG, registruotos užmerktomis akimis, duomenų analizė parodė, jog po rTMS gydymo kurso sumažėjo pacientų teta1 (4-5 Hz) absoliuti galia. Pažymėtina, kad mūsų tyrimo rezultatai tokių duomenų nepatvirtina.

Kalbant apie klasikinio protokolo įtaką asimetrijos pokyčiams reikėtų pasakyti, kad mūsų tyrimo metu pastebėta, jog dėl stimuliacijos aukšto dažnio rTMS frontalinės alfa asimetrijos koeficientai sumažėjo, tačiau šis pokytis nebuvo statistiškai patikimas. Mūsų rezultatai šiuo atveju neprieštarauja jau minėto Spronk et al. (2008) tyrimo rezultatams, kuriais taip pat parodyta, jog stimuliacija klasikiniu protokolu nepakeičia frontalinės alfa asimetrijos.

Mūsų tyrimo rezultatai taip pat iš dalies sutampa ir su Price at al. (2008) gautais rezultatais, parodančiais, jog greitos rTMS virš PFDLŽ poveikis alfa frontalinei asimetrijai yra gana menkas. Visgi kitaip nei Price at al. darbo, mūsų tyrimo rezultatai nurodo, kad rTMS

gydymo kurso metu alfa absoliuti galia didėja dešiniajame pusrutulyje, o ne kairiajame (Price at al. užregistravo alfa galios padidėjimą F3 elektrodo registravimo srityje). Mūsų ir Price at al. tyrimų rezultatai galimai nesutampa dėl anksčiau jau minėtų priežasčių: tyrimo grupių skirtumų (Price at al. tyrimo grupė gausesnė – 39 asmenys: 19 moterų ir 20 vyrų; vid. amžius – 42,9 m.), rTMS gydymo trukmės (Price at al. taikė 20 gydymo sesijų), per vieną gydymo sesiją pateiktų stimulų skaičiaus (Price at al. pateikdavo po 2000 stimulų).

Atskirai įvertinant protokolų įtaką. Kleino protokolas aštuoniukės formos rite

Kaip jau užsiminėme anksčiau, nerimastingos depresijos atveju dažniau gydymui pasirenkamas Kleino protokolas (siekiama sumažinti dešiniojo pusrutulio aktyvumą). Visgi mūsų gautais rezultatais pademonstruotas priešingas protokolų poveikis. Taikant Kleino protokolą nepastebėta statistiškai reikšmingo alfa galios pokyčio dešiniajame pusrutulyje (tačiau reikėtų pažymėti, jog P4 elektrodo registravimo vietoje iki statistinio patikimumo alfa galios padidėjimui trūko ne itin daug ($p = 0,07$), galbūt tokius rezultatus nulėmė ir gana maža tiriamoji grupė).

Schutter et al. (2003) pastebėjo, jog sveikiems asmenims po 1 Hz dažnio (20 min.) rTMS stimuliacijos virš dešinėsios PFDLŽ kairiajame pusrutulyje reikšmingai išaugo teta dažnių diapazono absoliuti galia. Mūsų tyrimo rezultatai statistiškai reikšmingų teta dažnių diapazono absoliučios galios pokyčių po stimuliacijos Kleino protokolu neparodė. Nors atlikus duomenų dispersinę analizę ir pademonstruota, jog gydymas rTMS reikšmingai padidino teta dažnių diapazono absoliučią galią centrinėje srityje palyginus su temporaline sritimi, tačiau protokolo veiksnys patikimos įtakos tokiems pokyčiams neturėjo. Galbūt tokius rezultatų nesutapimus būtų galima paaiškinti ne tik tiriamųjų grupių skirtumais (Schutter et al. tyrimas atliktas su sveikais asmenimis), tačiau ir kompensaciniais mechanizmais ląstelių lygmenyje ar sinapsinio plastiškumo procesais (kaip jau aptarta skyriuje “rTMS terapinio poveikio molekuliniai, ląsteliniai mechanizmai“, ilgalaikė rTMS “įjungia“ kompensacinius neuromediatorių metabolizmo mechanizmus, taip pat sužadina ir ID ar IP procesai).

Pastebėta, jog labiausiai alfa dažnių diapazono absoliuti galia išaugo taikant lėto dažnio stimuliaciją virš dešinėsios PFDLŽ aštuoniukės formos rite. Kadangi statistiškai reikšmingų alfa galios pokyčių konkrečiose srityse nepastebėta (skirtingai nuo stimuliacijos klasikiniu protokolu), toks reiškinys gali būti paaiškintas suminiu efektu – stimuliacija Kleino protokolu bendrai padidino alfa galią (galbūt būtų galima išvelgti tam tikrų sąsajų su minėtu

Bruder et al. (2008) tyrimu parodžiusiu, jog didesnę alfa bangų dažnio diapazono absoliučią galią turintys asmenys pasižymi efektyvesniu atsaku į medikamentinį gydymą). Visgi reikėtų pažymėti, jog bendras alfa galios padidėjimas, anot keletos autorių, kaip tik yra sietinas su depresijos patogenezės procesais (pvz., Kemp et al., 2010).

Kaip matyti, vienareikšmiškas požiūris negalimas. Nors, kaip aptarta anksčiau, alfa dažnių diapazono absoliučios galios padidėjimas gyvenimo eigoje žymi kognityvinių procesų efektyvumo išaugimą, smegenų subrendimo „laipsni“, tačiau, kita vertus, yra duomenų, jog depresija sergantiems asmenims apskritai būdingas bendras alfa galios padidėjimas (Kemp et al., 2010).

Svarbu paminėti, kad stimuliuojant Kleino protokolu pastebėtas (F7 - F8)/(F7 + F8) alfa koeficiento sumažėjimas. Tai parodo, jog Kleino protokolas, stipriai nesutrikdydamas smegenų bioelektrinio aktyvumo (skirtingai nei stimuliacija klasikiniu protokolu), visgi sugeba pakeisti frontalinę alfa asimetriją – aktyvuoti kairiąją frontalinę sritį ir nuslopinti dešiniąją.

Atskirai įvertinant protokolų įtaką. Klasikinis protokolas apvalia rite

Stimuliacija apvalia rite klasikiniu protokolu pasižymėjo sudėtingesniu, difuziškai išplitusiu, daug pašalinių reiškinių sukėlusiu poveikiu. Tai paaiškinama tuo, jog apvalia rite stimulus yra daug prasčiau sufokusuojamas.

Reikėtų prisiminti Izumi et al. (1997) tyrimą, kurio metu TMS stimuliacija atlikta apvalia rite (magnetinė ritė orientuota virš viršugalvio; pateikta 80 impulsų). Po kiekvieno stimulo registruotas staigus EEG sulėtėjimas, užsitęsęs ~200-600 ms.

Mūsų tyrimo metu taip pat pastebėta, jog rTMS stimuliacija apvalia rite padidina lėtų bangų galią. Konkrečiau tariant, frontalinėje srityje padidėjo teta absoliuti galia (19 pav.). Kaip jau minėjome, vidurio frontalinės srities teta absoliučios galios padidėjimas sietinas su mažesniu nerimo lygiu. Svarbu pažymėti ir tai, jog teta aktyvumas siejamas ir su tam tikrais atminties bei dėmesio procesais. Teigiama, kad vienas iš teta aktyvumo tipų – fazinis aktyvumas frontalinėje srityje – yra svarbus informacijos atkūrimui (Klimesch et al., 2006).

Po rTMS stimuliacijos klasikiniu protokolu apvalia rite kairiajame pusrutulyje centrinėje ir temporalinėje srityse sumažėjo alfa absoliuti galia. Skirtingai nei stimuliuojant klasikiniu protokolu aštuoniukės formos rite, alfa absoliuti galia buvo labiau paveikta stimuliuotame pusrutulyje. Visgi statistiškai reikšmingų alfa dažnių diapazono absoliučios galios pokyčių kairiojo ar dešiniojo pusrutulio frontalinėse srityse neregistruota (tačiau reikėtų

pažymėti, kad $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ alfa asimetrijos koeficientas statistiškai patikimai sumažėjo).

Alfa ir beta1 bangų dažnių diapazonų absoliučios galios pokyčiai centrinėje ir parietotemporalinėje srityse galėtų būti priskiriami taip minėtiems pašaliniais efektams. Žinoma, jog alfa (μ ritmas; 10 Hz) bei beta ritmai vyrauja somatosensorinėse srityse ir yra siejami su motoriniu aktyvumu. Pfurtscheller et al. (1996) pademonstravo, jog μ ritmo galios padidėjimas atspindi motorinės žievės aktyvumo sumažėjimą (kaip matyti, aukšto dažnio stimuliacija padidino motorinės žievės aktyvumą). Neuper et al. (2006) parodė, jog smegenų žievės somomotorinėse srityse beta ritmų galios padidėjimas gali būti sukeltas periferinės somatosensorinės stimuliacijos kontralateralinėje pusėje. Mūsų atveju po kairiosios PFDLŽ stimuliacijos dešiniojoje somomotorinėje srityje aktyvacija nėra tokia ryški, tačiau galimai dėl pusrutulių sąveikos pastebimas kairiosios somomotorinės srities nuslopinimas.

Reikėtų pasakyti, kad dėl mažos tiriamosios imties ($N = 6$) ir dėl to, jog nepavyko surinkti visų tirtų asmenų klinikinių testų įverčių, rTMS stimuliacijos apvalia rite klasikiniu protokolu poveikis nebuvo lygintas su rTMS efektu stimuliuojant aštuoniukės formos rite klasikiniu ar Kleino protokolais. Visgi, remiantis nors ir labai kuklia imtimi (4 asmenų klinikiniai įverčiai), galima būtų teigti, kad ir stimuliacija apvalia rite pasižymėjo klinikiniu efektu – bendras testų įverčių sumažėjimas siekė ~53 %.

Protokolų terapinio efektyvumo įvertinimas

Nors stimuliacija aštuoniukės formos rite klasikiniu ir Kleino protokolais pasižymėjo skirtingu poveikiu depresija sergančių asmenų smegenų bioelektriniam aktyvumui, tačiau klinikinio efekto skirtumų nepastebėta. Stimuliacija tiek klasikiniu, tiek Kleino protokolu klinikinių testų įverčius sumažino daugiau nei 60 %. Tokie mūsų tyrimo duomenys neprieštaruoja ir Fitzgerald et al. (2003) bei Fitzgerald et al. (2009) gautiems rezultatams. Šių autorių tyrimų metu naudotų protokolų efektyvumas siekė ~45 % (įvertinta, kuriai daliai pacientų MADRS testo įverčių balas sumažėjo >50 %).

Alfa frontalinės asimetrijos ir klinikinių įverčių pokyčių koreliacija

Pastebėta, jog frontalinės alfa asimetrijos koeficientų ir klinikinių įverčių pokyčiai koreliuoja teigiamai (rezultatai prieštaringi vertinant BDI skale; aiškinama tuo, jog šios skalės įverčiai nėra objektyvūs, kadangi testą pildo patys pacientai). Stipriausias ryšys pastebėtas tarp stimuliacijos klasikiniu protokolu sukulto $(F7 - F8)/(F7 + F8)$ koeficiento sumažėjimo ir MADRS skalės įverčių pokyčio ($r = 0,800$). Visgi būtina pasakyti, jog koreliacijos nebuvo statistiškai reikšmingos. Galbūt surinkus didesnę tiriamąją grupę pavyktų tiksliau įvertinti nagrinėjamą ryšį.

Mūsų gauti rezultatai, nors ir nėra statistiškai patikimi, neprieštarauja Rosenfeld et al. (1996), Diego et al. (2001) tyrimų rezultatams, iliustruojantiems, jog frontalinės alfa asimetrijos pokyčio kryptis iš tiesų koreliuoja su gydymo efektyvumu.

Ateities tikslai:

Siekiant, jog tyrimas būtų išsamesnis bei tikslesnis ateityje taipogi ketinama:

- padidinti tiriamąją grupę,
- palyginti rTMS gydymo ir placebo stimuliacijos poveikį,
- įvertinti EEG pokyčius gydymo eigoje,
- atlikti ilgalaikį rTMS poveikio vertinimą.

IŠVADOS

1. Stimuliavimui naudoti protokolai ir ritės turi reikšmingos įtakos alfa ir beta1 bangų dažnių diapazonų absoliučiai galiai.
2. Aukšto dažnio rTMS virš KPFDLŽ, skirtingai nuo žemo dažnio rTMS virš DPFDLŽ, stimuliuojant aštuoniukės formos rite, statistiškai patikimai padidina alfa bangų dažnių diapazono absoliučią galią dešiniajame pusrutulyje.
3. Po rTMS stimuliacijos apvalia rite, palyginus su stimuliacija aštuoniukės formos rite, registruojami labiau išplitę, sudėtingesni smegenų bioelektrinio aktyvumo pokyčiai.
4. rTMS įtaka alfa diapazono bangų asimetrijai kaktinėje srityje yra reikšmingai didesnė taikant Kleino stimuliacijos protokolą aštuoniukės formos rite negu naudojant klasikinį protokolą.
5. Klasikinis ir Kleino protokolai nesiskiria efektyvumu gydant medikamentams rezistentišką depresiją.
6. Stipriausia teigiama koreliacija pastebėta tarp alfa asimetrijos kaktinėje srityje ir MADRS testo įverčių pokyčio.

VILNIUS UNIVERSITY
FACULTY OF NATURAL SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS

Giedrė Vištartaitė

**EFFECTS OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON
BIOELECTRICAL BRAIN ACTIVITY**

Master thesis

Summary

Recently rTMS emerged as a new clinical tool for the treatment of major depressive disorder. rTMS is noninvasive and easily tolerated method that is able to alter bioelectrical brain activity. This phenomenon is achieved by using alternating magnetic fields to induce electric currents in cortical tissue. Nowadays it is widely accepted that lateralized alterations in brain activity might play a role in depressive symptoms. It has been found that major depressive disorder patients exhibit greater right frontal activity in contrast to left frontal hypoactivation (it should be noted, that cortical activity is inversely related with alpha power). Therefore rTMS is a potential method that can help to re-establish normal brain activity.

In this study we examined effects of different rTMS parameters (protocols and stimulation coils) on bioelectrical brain activity modulation in patients with the treatment resistant major depressive disorder. It was shown that 10 Hz stimulation with the figure-eight coil over the left prefrontal area increases alpha power in the right hemisphere. In addition, it was demonstrated that 1 Hz stimulation over the left prefrontal cortex changes frontal alpha asymmetry. It should be underlined, that there appears to be no significant difference in clinical efficacy between the two protocols. It was also demonstrated that changes in frontal alpha asymmetry tend to correlate with the outcome of the treatment. Furthermore, it was shown that stimulation with the round coil, compared with the figure-eight coil, produces more complex, diffused effects.

Summarizing, our results suggest that rTMS indeed alters bioelectrical brain activity. Different affects were recorded of rTMS protocols and stimulation coils on EEG spectrum modulation.

PADĖKA

Noriu padėkoti magistrinio darbo vadovams prof. dr. (HP) Osvaldui Rukšėnui, dokt. Kastyčiui Dapšiui ir dokt. Vladui Valiuliui už pasitikėjimą, pagalbą ir suteiktą galimybę dirbti šį mokslinį darbą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Aydin-Abidin S, Tripse J, Funke K, Eysek UT, Benali A. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Exp Brain Res.* 2008;188(2):249-61.
2. Allen JB, Urry HL, Hitt SK, Coan JA. The stability of testing frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology.* 2004;41:269-80.
3. Anokhin AP, Andrew CH, Myers E. Genetic and environmental influences of frontal EEG asymmetry: a twin study. *Biol Psychol.* 2006;71(3):289-95.
4. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2006;59: 187-94.
5. Baehr E, Rosenfeld JP, Baehr R. The clinical use of an alpha asymmetry protocol in the neurofeedback treatment of depression: two case studies. *J Neurotherapy.* 1997; 2(3):10-23.
6. Baeken C, Raedt R, Van Hove C, Clerinx P, De Mey J, Axel B. HF-rTMS Treatment in Medication-Resistant Melancholic Depression: Results from 18FDG-PET Brain Imaging. *CNS Spectr.* 2009;14(8):439-48.
7. Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Kozeny J, Sos P, Krajca V, Höschl C. Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *Eur Psychiatry.* 2008;23:350-5.
8. Bench CF, Friston KJ, Brown RG, Scott, Frackowiak LC, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: The relationship with clinical dimensions. *Psychological Medicine.* 1993;23:579-90.
9. Ben-Shackar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters alpha-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Res.* 1999;816:78-83.
10. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Currà A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res.* 1998;122(1):79-84.
11. Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, Manganotti P. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2007;150(2):181-6.
12. Brignani D, Manganotti P, Rosini PM, Miniussi C. Modulation of cortical oscillatory activity during transcranial magnetic stimulation. *Hum. Brain Mapp.* 2008;29:603-12.
13. Bruder GE, Fong R, Tenke CE, Leite P, Towey JP, Stewart JE, McGrath PJ, Quitkin FM. Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry.* 1997;41(9):939-48.
14. Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Tenke CE. Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings. *Biol Psychiatry.* 2008;63(12):1171-7.
15. Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE, McGrath PJ, Leite P, Bhattacharya N, Quitkin FM. Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biol Psychiatry.* 2001;49(5):416-25.

16. Brunelin J, Poulet E, Boeuvre C, Zeroug-vial H, d'Amato T, Saoud M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review. *Encephale*. 2007;33(2):126-34.
17. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002;5:73-103.
18. Carrión AO, Díaz VL, Velasco FA, Aldaco MD, Gutiérrez AA, Cruz HA, Colín DR. Neurogenesis in the subventricular zone following transcranial magnetic field stimulation and nigrostriatal lesions. *J Neurosci Res*. 2004;78(1):16-28.
19. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallet M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48:1398-403.
20. Cho SS, Strafella AP. rTMS on the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Dopamine Release in the Ipsilateral Anterior Cingulate Cortex and Orbitofrontal Cortex. *PLoS ONE*. 2009;4(8):1-8.
21. Cook I, Leuchter A, Morgan M, Stubbeman W, Siegman B, Abrams M. Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J Psychiatr Res*. 2005;39(5):461-6.
22. Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage SH, Mandelkern M, Leuchter AF. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalography. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998;107(6):408-14.
23. Cooper NR, Fitzgerald PB, Croft RJ, Upton DJ, Segrave RA, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. Effects of rTMS on an Auditory Oddball Task: a Pilot Study of Cortical Plasticity and the EEG. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2008;39(3):139-43.
24. Corthout E, Barker AT, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation: which part of the current waveform causes the stimulation? *Experimental Brain Research*. 2001;141:128-32.
25. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Chen R. Transcranial Magnetic Stimulation: A New Investigational and Treatment Tool in Psychiatry. *The Journal Of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2002;14:406-15.
26. Dawson G, Frey K, Panagiotides H, Osterling J, Hessel D. Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal brain activity: a replication and extension of previous findings. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(2):179-86.
27. Debener S, Beauducel A, Nessler D, Heilemann H, Kayser J. Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology*. 2000;41(1):31-7.
28. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. CES-D depression scores are correlated with frontal EEG alpha asymmetry. *Depress Anxiety*. 2001;13(1):32-7.
29. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-27.
30. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Mood Disorders. *CNS Spectr*. 2008;13(8):663-81.
31. Ebert D, Feistel H, Barocka A. Effects of sleep deprivation on the limbic system and the frontal lobes in affective disorders: A study with Tc-99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 1991;40(4):247-51.
32. Epstein CM, Davey KR. Iron-core coils for transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2002;19:376-81.

33. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, Howard R, Knapp M, Philpot M, Rabe-Hesketh S, Romeo R, Rothwell J, Edwards D, McLoughlin DM. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*. 2007;164:73-81.
34. Fitzgerald PB, Benitez J, Castella A, Daskalakis ZJ, Timothy L, Kulkarni J. A Randomized, Controlled Trial of Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2006a;63:88-94.
35. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella AR, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. Naturalistic study of the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive relapse. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006b;40(9):764-8.
36. Fitzgerald PB, Brown T, Marston NAU, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A double-blind placebo controlled trial of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1002-8.
37. Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*. 2009;26(3):229-34.
38. Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. A source-imaging (low-resolution electromagnetic tomography) study of the EEGs from unmedicated males with depression. *Psychiatry Res*. 2004;109:191-207.
39. Funk AP, George MS. Prefrontal EEG asymmetry as a potential biomarker of antidepressant treatment response with transcranial magnetic stimulation (TMS): a case series. *Clin EEG Neurosci*. 2008;39(3):125-30.
40. Fuster JM. The Prefrontal Cortex – An Update: Time Is of the Essence. *Neuron*. 2001;30:319-33.
41. George MS, Belmaker RH, editors. *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*. 1-st ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc. 2007.
42. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry*. 2000;48(10):962-70.
43. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. *Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression*. *Am J Psychiatry*. 2003;160:835-45.
44. Gotlib IH. Frontal EEG Alpha Asymmetry, Depression, and Cognitive Functioning. *Cognition and Emotion*. 1998;12(3):449-78.
45. Graf T, Engeler J, Achermann P, Achermann P, Mosimann UP, Noss R, Fisch HU, Schlaepfer TE. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep. *Psychiatry Res*. 2001;107(1):1-9.
46. Grin-Yatsenko VA, Baas I, Ponomarev VA, Kropotov JD. EEG Power Spectra at Early Stages of Depressive Disorders. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2009;26(6):401-6.
47. Griškova I, Rukšėnas O, Dapšys K, Herpertz S, Hoppner J. The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neuroscience letters*. 2007;419:162-7.
48. Groenewegen HJ, Wright CI, Uylings HBM. The anatomical relationship of the prefrontal cortex with limbic structures and the basal ganglia. *J Psychopharmacol*. 1997;11:99-106.
49. Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, Hennig-Fast K, Reinl M, Karch S, Dieler A, Leicht G, Mulert C, Sterr A, Padberg F. Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and

- impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biol. Psychiatry*. 2009;65:778-84.
50. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry*. 2000;47:314-24.
 51. Hallet M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406:147-50.
 52. Hansen PE, Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Sturlason R, Reiner M, Parner E, Rosenberg R, Vestergaard P. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation inferior to electroconvulsive therapy in treating depression. *J ECT*. 2011;27(1):26-32.
 53. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T, Walch T, Deisenhammer EA, Kofler M, Rupp CI, Hinterhuber H, Conca A. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(2):320-2.
 54. Henriques JB, Davidson RJ. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnormal Psychol*. 1991;100(4):535-45.
 55. Hoppner J, Gierow W, Schlafke D, Ernst K, Herpertz Ji, Richter J. Alpha power asymmetry in patients with depressive disorders: a quantitative EEG study. *Neural Psychiat Brain Res*. 2006;13:79-82.
 56. Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253:103-9.
 57. Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, Wen HY. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:1028-32.
 58. Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30:105-24.
 59. Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Mischoulon D, Denninger JW, Alpert JE, Fava M. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009;19:772-7.
 60. Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, North C, Kormos TC. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17:153-9.
 61. Izumi S, Takase M, Arita M, Masakado Y, Kimura A, Chino N. Transcranial magnetic stimulation-induced changes in EEG and responses recorded from the scalp of healthy humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;103:319-22.
 62. Jackson DC, Muller CJ, Dolski IV, Dalton KM, Nitschke JB, Urry HL, Rosenkranz MA, Ryff CD, Singer BH, Davidson RJ. Now you feel it, now you don't: frontal brain electrical asymmetry and individual differences in emotion regulation. *Psychological Science*. 2003;14:612-17.
 63. Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, Benadhira R, Rocamora JF, Braha S, Kalalou K, Vicaut PE, Fermanian J. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Progress In Neuro-Psychopharmacology*. 2006;30(1):126-30.

64. Jing H, Takigawa M. Observation of EEG coherence after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:1620-31.
65. Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ. Prefrontal TMS produces smaller EEG responses than motor-cortex TMS: implications for rTMS treatment in depression. *Psychopharmacology.* 2005;181:6-20.
66. Kalin NH, Larson C, Shelton SE, Davidson RJ. Asymmetric frontal brain activity, cortisol, and behavior associated with fearful temperament in rhesus monkeys. *Behavioral Neuroscience.* 1998;112:286-92.
67. Kalin NH, Shelton SE, Davidson RJ. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone levels are elevated in monkeys with patterns of brain activity associated with fearful temperament. *Biological Psychiatry.* 2000;47:579-85.
68. Kang DH, Davidson RJ, Coe CL, Wheeler RW, Tomarken AJ, Ershler WB. Frontal brain asymmetry and immune function. *Behavioral Neuroscience.* 1991;105:860-9.
69. Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, Singewald N, Prilippu A, Elbel GK, Wotjak CT, Holsboer F, Landgraf R, Engelman M. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *European Journal of Neuroscience.* 2000;12:3713-20.
70. Keck ME, Welt T, Muller MB, Erdhardt A, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology.* 2002;43:101-9.
71. Kemp AH, Griffiths K, Felmingham KL, Shankman SA, Drinkenburg W, Arns M, Clark CR, Bryant RA. Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol.* 2010;85(2):350-4.
72. Kentgen LM, Tenke CE, Pine DS, Fong R, Klein RG, Bruder GE. Electroencephalographic asymmetries in adolescents with major depression: Influence of comorbidity with anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology.* 2000;109:797-802.
73. Kimbrell TA, Dunn RT, George MS, Danielson AL, Willis MW, Repella JD, Benson BE, Herscovitch P, Post RM, Wassermann EM. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 2002;115:101-3.
74. Kleim J, Chan S, Pringle E, Schallert K, Procaccio V, Jiemenez R, Cramer SC. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nature Neuroscience.* 2006;9:735-7.
75. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Archives Of General Psychiatry.* 1999;56(4):315-20.
76. Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber W, Brozinsky CJ, Kroll NEA, Yonelians AP, Doppelmayr M. Oscillatory EEG Correlates of Episodic Trace Decay. *Cerebral Cortex.* 2006;16(2):280-90.
77. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res.* 2001;106:123-40.
78. Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn MA, Willems MA. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(10):1323-8.
79. Kropotov JD. *Quantitive EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy.* 1st ed. San Diego: Elsevier Inc; 2009.

80. Kwon JS, Youn T, Jung HY. Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment. *Journal of Affective Disorders*. 1996;40 (3):169-73.
81. Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boseli C. Depression and antidepressants: Molecular and cellular aspects. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66:2985-3008.
82. Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Cook IA, O'Hara R, Mandelkern M. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res*. 1999;90:125-40.
83. Lieber AL. Diagnosis and subtyping of depressive disorders by quantitative electroencephalography: II. Interhemispheric measures are abnormal in major depressives and frequency analysis may discriminate certain subtypes. *Hillside J Clin Psychiatry*. 1988;10:84-97.
84. Lisanby SH, Datto CJ, Szuba MP. ECT and transcranial magnetic stimulation: past, present and future. *Depress Anxiety*. 2002;12:115-7.
85. Loo C, Martin D, Pigot M, Arul-Anandam P, Mitchell P, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation priming of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation: a pilot study. *J ECT*. 2009;25(4):256-60.
86. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, Parker G, Gandevia S. Effects of a 2- to 4-Week Course of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Neuropsychologic Functioning, Electroencephalogram, and Auditory Threshold in Depressed Patients. *BIOL PSYCHIATRY*. 2001;49:615-23.
87. Lubar JF, Congedo M, Askew JH. Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) of cerebral activity in chronic depressive disorder. *Int J Psychopathol*. 2003;49:175-85.
88. May A, Hajak G, Gänssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, Eichhammer P. Structural Brain Alterations following 5 Days of Intervention: Dynamic Aspects of Neuroplasticity. *Cereb Cortex*. 2007;17(1):205-10.
89. Marcolin MA, Padberg F, editors. *Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders*. 1st ed. Basel: Karger; 2007.
90. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royal R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:641-8.
91. McLoughlin DM. Review: high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves symptoms of major depression. *Evid Based Mental Health*. 2009;12:80-1.
92. Mogg A, Pluck G, Eranti SV, Landau S, Purvis R, Brown RG, Curtis V, Howard R, Philpot M, McLoughlin DM. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med*. 2008;38(3):323-33.
93. Moratti S, Rubio G, Campo P, Keil A, Ortiz T. Hypofunction of Right Temporoparietal Cortex During Emotional Arousal in Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):532-41.
94. Morgan ML, Witte EA, Cook IA, Leuchter AF, Abrams M, Siegman B. Influence of age, gender, health status, and depression on quantitative EEG. *Neuropsychobiology*. 2005;52(2):71-6.
95. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A., Keck ME. Long term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:205-15.

96. Neuper C, Wortz M, Pfurtscheller G. ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. *Prog Brain Res.* 2006;159:211-22.
97. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *BIOL PSYCHIATRY.* 2007;62:1208-16.
98. O'Connor M, Brenninkmeyer C, Morgan A, Bloomingdale K, Thall MR, Vasile R, Pascual Leone A. Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive cost/benefit analysis. *Cogn Behav Neurol.* 2003;16:118-27.
99. Okamura H, Jing H, Takigawa M. EEG modification induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18(4):318-25.
100. Oliviero A, Strens LHA, Lazzaro V, Tonali PA, Brown P. Persistent effects of high frequency repetitive TMS on the coupling between motor areas in the human. *Exp Brain Res.* 2003;149:107-13.
101. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Möller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res.* 1999;88(3):163-71
102. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drugresistant depression. *Lancet.* 1996;348:233-7.
103. Peinemann A, Reimer B, Lör C, Quartarone A, Münchau A, Conrad B, Siebner HR. Long lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(7):1519-26.
104. Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: Comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *European Journal of Neuroscience.* 1999;11:1011-36.
105. Pfurtscheller G, Neuper C, Krausz G. Functional dissociation of lower and upper μ rhythms in relation to voluntary limb movement. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:1842-57.
106. Pfurtscheller G, Stancak A, Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band—An electrophysiological correlate of cortical idling: A review. *Int J Psychophysiol.* 1996;24:39-46.
107. Pogarell O, Koch W, Popperl G, Tasch K, Jakob F, Zwanzger P, Mulert C, Rupprecht R, Möller HJ, Hegerl U, Padberg F. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [¹²³I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res.* 2006;40:7-14.
108. Pozzi D, Golimstock A, Migliorelli R, Tesón A, García H, Starkstein S. Quantified electroencephalographic correlates of depression in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 1993;34:386-91.
109. Pozzi D, Golimstock A, Petracchi M, García H, Starkstein S. Quantified electroencephalographic changes in depressed patients with and without dementia. *Biol Psychiatry.* 1995;38:677-83.
110. Price GW, Lee JW, Garvey C, Gibson N. Appraisal of sessional EEG features as a correlate of clinical changes in an rTMS treatment of depression. *Clin EEG Neurosci.* 2008;39(3):131-8.

111. Reid SA, Duke LM, Allen JJ. Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology*. 1998;35(4):398-404.
112. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8:559-67.
113. Robinson RG, Downhill JE, editors. Lateralization of psychopathology in response to focal brain injury. *Brain asymmetry*. 2nd ed. Cambridge: MA, MIT Press; 1995.
114. Romei V, Brodbeck V, Michel C, Amedi A, Pascual-Leone A, Thut G. Spontaneous fluctuations in posterior alpha- Band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. *Cereb Cortex*. 2008;18:2010-8.
115. Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, Myczkowski M, Silva MF, Mansur C, Rigonatti SP, Teixeira JM, Marcolin MA. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9:667-76.
116. Rosenfeld JP, Baehr E, Baehr R, Gotlib IH, Ranganath C. Preliminary evidence that daily changes in frontal alpha asymmetry correlate with changes in affect in therapy sessions. *International Journal of Psychophysiology*. 1996;23:137-41.
117. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depressed patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Research*. 2005;137(1-2):1-10.
118. Rotenberg VS. The peculiarity of the right-hemisphere function in depression: solving the paradoxes. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2004;28:1-13.
119. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*. 2005;57(2):162-6.
120. Rush AJ, Thase ME. Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:14-22.
121. Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry*. 2005;186:410-16.
122. Schutter DJ, Honk J, Alfonso AA, Postma A, Haan EH. Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *Neuroreport*. 2001;12:445-7.
123. Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychological Medicine*. 2010;40(11):1789-95.
124. Shaul U, Ben-Shachar D, Karry R, Klein E. Modulation of frequency and duration of repetitive magnetic stimulation affects catecholamine levels and tyrosine hydroxylase activity in human neuroblastoma cells: implication for the antidepressant effect of rTMS. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6:233-41.
125. Smit DJ, Posthuma D, Boomsma DI, Geus EJC. Heritability of background EEG across the power spectrum. *Psychophysiology*. 2005;42(6):691-7.
126. Sonino N, Fava GA, Fallo F, Raffi AR, Boscaro M. Major depression associated with Cushing's disease. *European Psychiatry*. 1996;11(4):357-63.
127. Speer MA, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella D, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;48:1133-41.

128. Spronk D, Arns M, Bootsma A, van Ruth R, Fitzgerald PB. Long-term effects of left frontal rTMS on EEG and ERPs in patients with depression. *Clin EEG Neurosci.* 2008;39(3):118-24.
129. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *The Journal of Neuroscience.* 2001;21:1-4.
130. Strens LH, Oliviero A, Bloem BR, Gerschlager W, Rothwell JC, Brown P. The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(8):1279-85.
131. Suhhova A, Bachmann M, Adamsoo K, Voõhma UØ, Lass J, Hinrikus H. Coherence as measure of depressive disorder. *IFMBE Proc.* 2008;22:353-5.
132. Sullivan RM, Gratton A. Prefrontal cortical regulation of hypothalamic–pituitary–adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27: 99-114.
133. Suzuki H, Mori T, Kimura M, Endo S. Quantitative EEG characteristics of the state of depressive phase and the state of remission in major depression. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 1996;98(6):363-77.
134. Thut G, Theoret H, Pfennig A, Ives B, Kampmann F, Northoff G, Pascual-Leone A. Differential effects of low-frequency rTMS at the occipital pole on visual-induced alpha desynchronization and visualemoked potentials. *Neuroimage.* 2003;18:334-47.
135. Thut G, Miniussi C. New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends in Cognitive Sciences.* 2009;13(4):182-9.
136. Tiecheng GUO, Xuebing CAO, Limin XIA. Repetitive transcranial magnetic stimulation causes significant changes of chemical substances in the brain of rabbits with experimental intracerebral hemorrhage. *Front Med China.* 2008;2(4):406-9.
137. Touge T, Gerschlager W, Brown P, Rothwell JC. Are the aftereffects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol.* 2001;112:2138-45.
138. Urry HL, Nitschke JB, Dolski I, Jackson DC, Dalton KM, Mueller CJ, Rosenkranz MA, Ryff CD, Singer BH, Davidson RJ. Making life worth living: neural correlates of well-being. *Psychological Science.* 2004;15(6):367-72.
139. Wagner T, Cabre AV, Leone AP. Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering.* 2007;9:527-65.
140. Ward MP, Irazoqui PP. Evolving refractory major depressive disorder diagnostic and treatment paradigms: toward closed-loop therapeutics. *Frontiers in Neuroengineering.* 2010;3:1-15.
141. Wasserman EM, Epstein CM, Ziemann UW, Vincent PT, Lisanby Sh, editors. *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation.* 1st ed. Oxford University Press; 2008.
142. Wheeler RE, Davidson RJ, Tomarken AJ. Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: A biological substrate of affective style. *Psychophysiology.* 1993;30(1):82-9.
143. BCI2000.org [internetinė svetainė] sukurta 2000 m. [atnaujinta 2009 10 16; cituota 2011 04 11]. Adresas: http://www.bci2000.org/wiki/index.php/User_Tutorial:EEG_Measurement_Setup.
144. Hospitex.lt [internetinė svetainė; cituota 2011 05 16]. Adresas: <http://www.hospitex.lt/>.
145. Magventure. com [internetinė svetainė; cituota 2011 05 16]. Adresas: <http://www.magventure.com/>.