

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Vladas Valiulis

TRANSKRANIJINĖS MAGNETINĖS STIMULIACIJOS ĮTAKA GALVOS
SMEGENŲ BIOELEKTRINIAM AKTYVUMUI

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, biofizika (02 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2010 – 2014 metais Vilniaus universitete ir Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje.

Mokslinis vadovai:

Doc. dr. Gytis Svirskis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, biofizika - 02 B) nuo 2010 10 01 iki 2011 09 30;

Dr. Kastytis Dapšys (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, biofizika - 02 B) nuo 2011 10 01 iki 2014 09 30.

TURINYS

SANTRUMPOS	6
1. ĮVADAS.....	8
1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai.....	11
1.2. Mokslinis naujumas ir praktinė nauda.....	12
1.3. Ginamieji teiginiai.....	13
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	14
2.1. Transkranijinė magnetinė stimuliacija.....	14
2.1.1. TMS veikimo mechanizmas ir parametrai.....	15
2.1.2. TMS taikymas klinikinėje praktikoje.....	21
2.1.3. TMS terapinis mechanizmas ir poveikio ilgalaikiškumas.....	25
2.2. Elektroencefalografija.....	26
2.2.1. Depresinių nuotaikos sutrikimų EEG pokyčiai.....	27
2.2.2. TMS terapijos įtaka EEG.....	30
2.3. Sukeltieji galvos smegenų potencialai.....	33
2.3.1. Sukeltinis potencialas P300.....	34
2.3.2. Sukeltinio potencialo P300 pakitimai depresinių nuotaikos sutrikimų atveju.....	36
2.3.3. TMS terapijos įtaka sukeltiniam potencialui P300.....	37
2.4. Neuronavigacinė TMS.....	37
2.5. Elektros impulsų terapija.....	39
2.5.1. EIT veikimo mechanizmas.....	40
2.5.2. EIT įtaka EEG ir P300.....	41
2.6. TMS ir EIT palyginimas.....	42
2.6.1. Klinikinis efektyvumas.....	42
2.6.2. Saugumas.....	43
3. METODIKA.....	47
3.1. Aukšto ir žemo dažnio TMS terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.....	47
3.1.1. Tiriamieji.....	47
3.1.2. TMS metodika.....	47

3.1.3. EEG registravimas.....	48
3.1.4. Statistinė analizė.....	50
3.2. Neuronavigacinės TMS terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.....	51
3.2.1. Tiriamieji.....	51
3.2.2. Neuronavigacinės TMS metodika.....	51
3.2.3. Matavimai ir statistinė analizė.....	52
3.3. EIT terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.....	53
3.3.1. Tiriamieji.....	53
3.3.2. EIT metodika.....	53
3.3.3. Matavimai ir statistinė analizė.....	54
3.4. TMS pacientų EEG dažnių galios spektro ilgalaikių pakitimų tyrimas.....	55
3.4.1. Tiriamieji.....	55
3.4.2. Matavimai ir statistinė analizė.....	55
3.5. TMS terapijos įtakos sukeltiniam potencialui P300 tyrimas.....	55
3.5.1. Tiriamieji.....	55
3.5.2. Sukeltinio potencialo P300 registravimas.....	56
3.5.3. Statistinė analizė.....	56
3.6. Bioelektrinio galvos smegenų aktyvumo sąryšio su depresijos simptomais tyrimas.....	58
3.6.1. Tiriamieji.....	58
3.6.2. Klinikiniai testai.....	58
3.6.3. Statistinė analizė.....	58
4. REZULTATAI.....	59
4.1. Aukšto ir žemo dažnio TMS terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.....	59
4.2. Neuronavigacinės TMS terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.....	64
4.3. EIT terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.....	71

4.4. TMS pacientų EEG dažnių galios spektro ilgalaikių pakitimų tyrimas.....	75
4.5. TMS terapijos įtakos sukeltiniam potencialui P300 tyrimas.....	76
4.6. Bioelektrinio galvos smegenų aktyvumo sąryšio su depresijos simptomais tyrimas.....	77
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	81
5.1. Aukšto ir žemo dažnio TMS terapijos įtaka EEG dažnių galios spektrui.....	81
5.2. Neuronavigacinės TMS terapijos įtaka EEG dažnių galios spektrui.....	83
5.3. EIT terapijos įtaka EEG dažnių galios spektrui.....	86
5.4. TMS pacientų EEG dažnių galios spektro ilgalaikiai pakitimai.....	87
5.5. TMS terapijos įtaka sukeltiniam potencialui P300.....	88
5.6. Bioelektrinio galvos smegenų aktyvumo sąryšis su depresijos simptomais.....	89
5.7. Rekomendacijos ateities tyrimams.....	91
IŠVADOS.....	92
LITERATŪRA.....	93
SUMMARY.....	109
SPAUSDINTI DARBAI.....	111
PADĖKA.....	113
GYVENIMO APRAŠYMAS.....	114

SANTRUMPOS

ANOVA – dispersinė analizė

AsK – kaktinė asimetrija

AsS – smilkininė asimetrija

BDI – Beck depresijos vertinimo skalė

Cen – centrinė smegenų skiltis

EEG – elektroencefalografija

EIT – elektros impulsų terapija

EMG – elektromiografija

fMRT – funkcinė magnetinio rezonanso tomografija

fNIRS – funkcinė infraraudonųjų spindulių spektroskopija

HAM-D – Hamilton depresijos vertinimo skalė

ID – ilgalaikė depresija

IP – ilgalaikė potenciacija

KaK – kaktinė kairė smegenų skiltis

KaD – kaktinė dešinė smegenų skiltis

kTMS – kartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija

MADRS – Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalė

MNI – Monrealio neurologijos institutas

Mom – momeninė smegenų skiltis

MVA – maisto ir vaistų administracija

Pak – pakaušinė smegenų skiltis

PET – pozitronų emisijos tomografija

PFDLŽ – prefrontalinė dorsolateralinė žievė

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

RVPL – Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė

SmK – smilkininė kairė smegenų skiltis

SmD – smilkininė dešinė smegenų skiltis

SN - standartinis nuokrypis

SP - sukeltieji potencialai

SPECT - vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija

TMS – transkranijinė magnetinė stimuliacija

1. ĮVADAS

Nuotaikos sutrikimai šiais laikais yra vieni labiausiai paplitusių psichiatrinių sutrikimų. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) apskaičiavimais nuo depresijos kasmet kenčia apie 350 milijonų žmonių (Pelliciani ir kt., 2013). Įprastiniai šios ligos gydymo būdai, tokie kaip medikamentinis gydymas ir psichoterapija, nevisuomet padeda pasiekti pageidaujama rezultatą, todėl yra bandoma šias priemones papildyti arba pakeisti alternatyviais terapiniais metodais. Transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) yra vienas iš tokių pakaitinių metodų, sparčiai populiarėjantis depresinių sutrikimų, ypač vaistams atsparios formos, gydyme. TMS – tai neinvazinė metodika, įgalinanti koreguoti smegenų žievės aktyvumo lygį (Pascual-Leone ir kt., 1998). Vaistams atsparių psichiatrinių ligų gydyme TMS dažnai naudojama kaip alternatyva senesnei ir labiau įprastai elektroimpulsinei terapijai (EIT). Pagrindinis TMS privalumas prieš EIT yra tai, kad TMS nereikalauja anestezijos ir nesukelia nepageidaujamų šalutinių kognityvinių reiškinių (Cusin ir Dougherty, 2012).

Nors didžioji dalis tyrimų, analizuojančių kelių savaitių TMS terapijos kurso poveikį depresijos simptomams, įrodė, kad ši metodika pasižymi reikšmingu antidepresiniu poveikiu, pranokstančiu placebo poveikį (Padberg ir George, 2009), kai kuriems pacientams TMS terapija būna neveiksminga, netgi naudojant iš pažiūros analogškus TMS protokolus. *Situaciją apsunkina tai, kad tikslus neurofiziologinis TMS terapijos mechanizmas, lemiantis depresijos simptomų pagerėjimą, iki šiol nėra aiškus, o efektyvumo įvertinimas dažniausiai apsiriboja tik klinikinių testų skalių įverčiais.* Neturint tvirto fiziologinio pagrindo iškyla sunkumų parenkant konkrečiam pacientui labiausiai tinkamus TMS parametrus, taip pat komplikuojamas objektyvus ir nuoseklus terapijos efektyvumo įvertinimas.

Dažniausiai klinikinėje depresijos praktikoje ir tyrimuose naudojami TMS protokolai yra aukšto dažnio (10 Hz) kairės prefrontalinės dorsolateralinės žievės (PFDLŽ) stimuliacija (George ir kt, 2000) bei žemo dažnio (1 Hz) dešinės PFDLŽ stimuliacija (Klein ir kt, 1999). Parenkami

psichiatro pagal vyraujančią depresinio sutrikimo simptomatiką, šie du protokolai statistiškai nesiskiria klinikiniu efektyvumu (Fitzgerald ir kt., 2003; Hoppner ir kt., 2003, Isenberg ir kt., 2005; Fitzgerald ir kt., 2009; Valiulis ir kt., 2012), nepaisant iš esmės atvirkščio lokalaus fiziologinio efekto (aukšto dažnio TMS lokaliai sužadina stimuliuojamą smegenų žievės sritį, o žemo dažnio – slopina) (George ir Belmaker, 2007).

Skirtingų TMS protokolų poveikio galvos smegenų neurofiziologijai tyrimai yra negausūs ir prieštaringi. Gaunami rezultatai stipriai varijuoja, tačiau dažniausiai pastebimas EEG delta dažnio galios išaugimas atskirose smegenų srityse (Spronk ir kt., 2008; Griškova ir kt., 2006). Reikia pridurti, kad didžioji dalis autorių neurofiziologiniams tyrimams naudoja tik 10 Hz TMS virš kairės PFDLŽ protokolą. 1 Hz TMS fiziologijos ir skirtingų TMS protokolų fiziologijos palyginamųjų tyrimų labai trūksta. Be to, fiziologiniai TMS pokyčiai dažniausiai matuojami po vienos procedūros, o ne po pilno terapinio kurso.

Manoma, kad kai kurie elektrofiziologiniai nesutapimai ir klinikinio efekto po TMS terapijos variacijos tarp pacientų gali atsirasti dėl pačios procedūros netikslumų, stimuliacijos taikinio lokalizavimo ir TMS ritės pozicionavimo paklaidų (Rusjan ir kt., 2010). Taikant standartinį TMS pozicionavimo metodą, stimuliuojama zona nustatoma apibrėžtu atstumu nuo kitos funkcinės smegenų žievės srities (dažniausiai motorinės žievės zonos). Tokiu atveju taikinio lokalizacijos paklaida paprastai siekia 1-2 cm (Ahdab ir kt., 2010), kai kuriais atvejais netgi viršydama 2cm (Nauczyciel ir kt., 2011). Stimuliacijos taikinio tikslumą ir terapijos efektyvumą TMS praktikoje galima padidinti naudojant neuronavigacinę sistemą. Šios sistemos pagalba stimuliacijos taikinyms parenkamas pagal tikslas koordinatas individualiai sudarytoje smegenų kartogramoje, todėl panaikinama individualių anatominių variacijų įtaka, o TMS ritės pozicionavimo paklaida tesiekia 1-2 mm. *Dauguma klinikinių tyrimų pagrindžia didesnę TMS terapijos efektyvumą (Dell'osso ir kt., 2009), naudojant neuronavigacinę sistemą, tačiau nėra žinoma kaip šis patobulinimas įtakoja elektrofiziologinius pokyčius smegenyse.*

Detali terapijos fiziologinių pokyčių analizė gali padėti įvertinti ne tik jos efektyvumą, bet ir saugumą. Nors bendrai pripažįstama, kad adekvataus intensyvumo TMS ir moderni EIT terapija yra saugios metodikos, dėl komplikuoto fiziologinio mechanizmo ir ilgalaikio šių metodikų poveikio bioelektriniam galvos smegenų aktyvumui įvertinimo trūkumo, kyla potencialios grėsmės (Padberg ir George, 2009; Ahdab ir kt., 2010; Fosse ir kt., 2013). Yra žinoma, kad naudojant pernelyg didelio intensyvumo TMS galima sukelti nepageidaujamą traukulių priepuolį (George ir Belmaker, 2007). EIT terapijos metu perdozavus traukulius sukeliančios elektros stimuliacijos gresia dar rimtesnės pasekmės. Eksperimentai su gyvūnais parodė, kad pernelyg dažnas EIT šokas, viršijantis rekomenduojamą 8-12 procedūrų režimą yra pakankamas sukelti smegenyse patologinius struktūrinius pokyčius, tokius kaip patinimas, gliozė, atrofija ir nekrozė (Zyss ir kt., 2000). Maža to, fiziologiniai tyrimai rodo, kad TMS ir EIT metodikos, netgi neviršijant nustatyto saugaus intensyvumo ribos, geba sukelti smegenyse ilgalaikius bioelektrinio aktyvumo pokyčius, tokius kaip EEG delta ir teta dažnių galios sustiprėjimas, galimus sieti su patologiniais mechanizmais (Fosse ir kt., 2013). *Nepaisant tam tikrų panašumų, palyginamieji TMS ir EIT elektrofiziologijos tyrimai yra reti, nėra bandoma palyginti šių dviejų metodikų fiziologiją viename tyrime. Taip pat trūksta tyrimų, analizuojančių TMS sukeltų pokyčių dinamiką kelių mėnesių bėgyje.*

Nuoseklių koreliacinių tyrimų, ieškančių sąryšio tarp EEG dažnių galios spektro pokyčių ir depresijos simptomatikos kaitos nėra daug, o jų rezultatai - prieštaringi. Trūksta praktinių žinių kaip TMS ir EIT terapijų sukelti EEG pokyčiai įtakoja ligos eigą. Nedaug tirtas ir kitas potencialus elektrofiziologinis žymeklis - sukeltinis klausos potencialas P300, dažnai naudojamas psichiatriniais sutrikimams identifikuoti ir įvertinti. P300 patikimai parodo kognityvinių funkcijų būklę ir pokyčius. Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje (RVPL) P300 potencialas buvo taikytas vertinant EIT ir kitų terapijos metodų poveikį gydant šizofrenijos spektro sutrikimus, kur pasiteisino kaip galimas terapinio poveikio žymuo (Dapšys,

2011). Tyrimai rodo, kad ir depresinio spektro sutrikimai gali įtakoti P300 potencialą (Isintas ir kt., 2012; Jandl ir kt., 2010). Kai kurie autoriai atrado, kad remiantis pradiniais P300 potencialo parametrais galima iš dalies prognozuoti TMS terapijos sėkmę (Arns ir kt., 2012). *Vis dėlto TMS-P300 tyrimai yra negausūs ir heterogeniški (Rego ir kt., 2012). P300 potencialo tyrimų, apimančių skirtingus TMS protokolus ir ritės pozicionavimo metodikas iš viso neradome.*

1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai.

Pagrindinis darbo tikslas buvo įvertinti TMS terapijos kurso poveikį bioelektriniam galvos smegenų aktyvumui ir palyginti jį su kitų vaistams rezistentiškiems psichiatriniais sutrikimams gydyti skirtų elektrofiziologinių terapijos metodų poveikiu.

Buvo išskelti šie darbo uždaviniai:

1. Ištirti dviejų dažniausiai depresijos terapijoje taikomų TMS protokolų poveikį EEG dažnių galios spektrui.
2. Ištirti kaip skirtingi TMS ritės pozicionavimo metodai įtakoja EEG dažnių galios spektro pokyčius.
3. Kiekybiškai palyginti skirtingų parametru TMS terapijos sukeltus EEG dažnių galios spektro pokyčius su EIT terapijos sukeltais pokyčiais.
4. Nustatyti TMS terapijos sukeltų EEG dažnių galios spektrų pokyčių laikinę dinamiką, matuojant ir papildomai įvertinant sugrįžtančių pacientų EEG.
5. Nustatyti skirtingų parametru TMS terapijos įtaką sukeltiniam klausos potencialui P300
6. Nustatyti ryšį tarp bioelektrinių galvos smegenų aktyvumo (EEG dažnių galios spektrų ir sukeltinio potencialo P300) pokyčių ir depresijos klinikinių simptomų pokyčių, naudojant klinikinius testus.

1.2. Mokslinis naujumas ir praktinė nauda.

Mokslinis naujumas:

1. Pirmą kartą Lietuvoje atlikta TMS fiziologinio poveikio analizė depresinių nuotaikos sutrikimų gydyme.
2. Pirmą kartą pasaulyje viename tyrime kiekybiškai palyginti dviejų skirtingų TMS protokolų ir ritės pozicionavimo metodų elektrofiziologiniai pokyčiai.
3. Pirmą kartą pasaulyje atliktas palyginamasis ilgalaikių fiziologinių TMS ir EIT terapijos pokyčių tyrimas.
4. Pirmą kartą pasaulyje atlikta TMS sukeltų bioelektrinių smegenų aktyvumo pokyčių dinamikos analizė kelių mėnesių bėgyje sugrįžtantiems pacientams.

Praktinė nauda:

1. Lietuvoje išbandyti, įdiegti ir sėkmingai naudojami kitose šalyse psichiatrijos praktikoje taikomi Klasikinis (10 Hz) bei Kleino (1 Hz) antidepressiniai TMS protokolai.
2. Įsisavinti ir koreguoti Lietuvoje atliekamos TMS terapijos ritės pozicionavimo metodai, nuo standartinės anatomicinės metrikos iki Talairach koordinatių sistema paremtos neuronavigacinės sistemos.
3. Įsisavinti ir įdiegti TMS pacientų tyrimo protokolai, apimantys ramybės būsenos EEG dažnių spektro galios ir sukultojo potencialo P300 matavimus ir vertinimus.

Praktinės rekomendacijos

1. Gydant vaistams atsparius depresinius sutrikimus patariama rinktis metodų seką pagal sukeltų šalutinių fiziologinių reiškinių minimumą (1 Hz TMS > 10 Hz TMS > EIT).
2. Dėl didesnio tikslumo ir klinikinio efektyvumo rekomenduojama visas TMS procedūras atlikti ritę pozicionuojant neuronavigacinės sistemos pagalba.
3. P300 potencialo parametrai galėtų būti TMS terapinio efekto rodiklis, todėl TMS kurso metu siūloma P300 potencialą registruoti ne tik terapijos pradžioje

ir pabaigoje, bet ir įpusėjus kursui (po 5 procedūrų arba vienos savaitės gydymo).

4. EEG užrašai prieš TMS terapijos kursą ir po jo gali būti naudingi įvertinant šalutinių fiziologinių terapijos pokyčių laipsnį.

1.3. Ginamieji teiginiai:

1. Aukšto ir žemo dažnių TMS protokolų sukelti galvos smegenų neurofiziologiniai pokyčiai, išmatuojami EEG dažnių galios spektrų pagalba, reikšmingai skiriasi.

2. Neuronavigacinės sistemos naudojimas TMS terapijoje sukelia mažiau šalutinių neurofiziologinių pokyčių galvos smegenyse, išmatuojamų EEG dažnių galios spektrų pagalba, ir lemia geresnį klinikinį efektą.

3. TMS terapijos sukelti bioelektriniai galvos smegenų neurofiziologiniai pokyčiai, išmatuojami EEG dažnių galios spektrų pagalba, savo intensyvumu skiriasi nuo EIT terapijos pokyčių ir gali būti naudojami kaip papildomas argumentas renkantis terapinį metodą.

4. TMS terapijos sukelti bioelektriniai galvos smegenų neurofiziologiniai pokyčiai, išmatuojami EEG dažnių galios spektrų pagalba, nėra pastovūs ir kelių mėnesių bėgyje grįžta į pradinę būseną.

5. Skirtingų parametrų TMS terapija sukelia skirtingus sukeltinio klausos potencialo P300 pokyčius

6. Kai kurie terapijos eigoje kintantys EEG dažnių galios spektro ir sukeltinio klausos potencialo P300 parametrai koreliuoja su TMS terapijos klinikiniu efektu ir gali būti naudojami kaip gydymo efektyvumo žymeklis.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Transkranijinė magnetinė stimuliacija.

Transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) – tai neurofiziologinis metodas, neinvaziniu būdu koreguojantis galvos smegenų žievės aktyvumą. TMS veikimo principas remiasi elektromagnetine indukcija galvos smegenų paviršiuje, sukelta greitai kintančio magnetinio lauko, generuojamo TMS ritėje. Nors TMS ritė generuoja fokusuotą magnetinį lauką, dėl smegenų žievės neuronų tarpusavio sąryšių lokaliai sukeltas TMS poveikis neapsiriboja viena sritimi, o išplinta smegenyse ir geba koreguoti toliau nuo stimuliavimo vietos esančių sričių aktyvumą ir sukelti ilgalaikius pokyčius (Lisanby ir kt., 2002). Šios savybės yra pagrindiniai TMS privalumai, lyginant su kitomis smegenų stimuliavimo metodikomis. Skirtingai nei tiesioginė smegenų stimuliacija TMS nereikalauja neurochirurginės invazijos, o lokalus pirminis poveikis apsaugo nuo nepageidaujamų fizinių šalutinių reiškinių ir nereikalauja anestezijos, būtinos elektroimpulsinei terapijai (EIT).

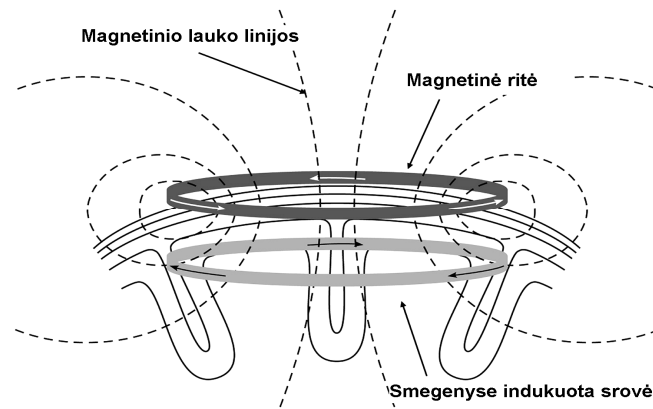
Moderni fokusuoto magnetinio lauko TMS praktikoje pradėta taikyti 1985 m. Nuo pat pradžios šis metodas yra plačiai naudojamas įvairių fundamentalių nervinių procesų tyrimuose bei kai kurių psichinių ir neurologinių ligų gydymui. Pavienių TMS impulsų pagalba galima įvertinti smegenų žievės reaktyvumą, neuroninius ryšius ir plastiškumą. Pasikartojančių impulsų TMS (dar vadinama kartotine TMS arba kTMS) įgalina aktyviai keisti smegenų žievės sužadavimo laipsnį, todėl pasitarnauja kognityvinių procesų tyrimuose ir tokių ligų, kaip depresija ar šizofrenija, gydyme. Nors kTMS metodas psichiatrinių ligų gydyme sparčiai populiarėja, o tyrimų skaičius pastoviai auga, tikslus neurofiziologinis kTMS mechanizmas kompleksinių psichiatrinių sutrikimų terapijoje iki šiol nėra aiškus ar vienareikšmiškas. Tai sąlygoja kTMS parametrų įvairovę ir jų parinkimo konkrečiam pacientui sunkumus bei komplikuoja vėlesnį objektyvų terapijos įvertinimą.

2.1.1 TMS veikimo mechanizmas ir parametrai.

kTMS terapijos pamatas – galimybė kryptingai pakeisti bioelektrinį galvos smegenų aktyvumą. Dėl to terapeutui privalu deramai išmanyti TMS poveikio smegenyse mechanizmą ir sutrikimo neurofiziologiją, nes tai įgalintų planuoti ir kryptingai koreguoti patofiziologinius pokyčius paciento galvos smegenyse ir patikimai vertinti gydymo eigą.

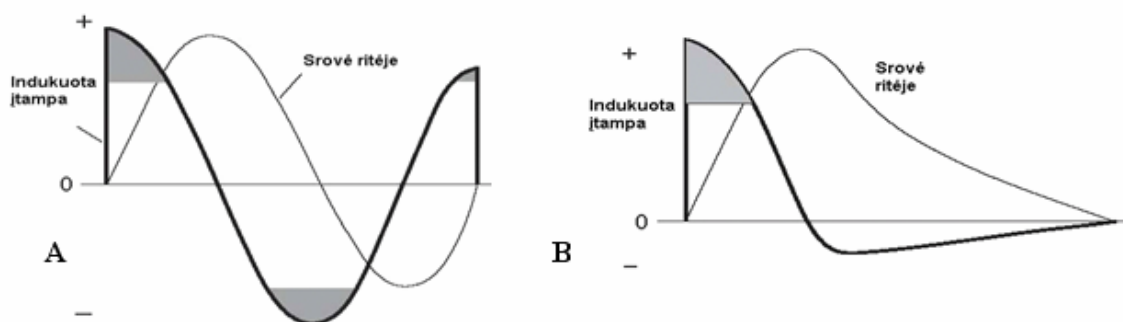
TMS mechanizmo pagrindai remiasi dviem pamatiniais elektromagnetiniais principais: 1) kintančios elektros srovės generuojamu magnetiniu lauku (Ampero taisyklė); 2) kintančio magnetinio lauko elektros srovės indukcija gretimuose laidininkuose (Faradėjaus elektromagnetinės indukcijos dėsnis) (Burt ir kt., 2002).

Stimuliacijos metu per TMS ritę, pozicijuotą virš paciento galvos, praleidžiamas trumpas, intensyvios srovės impulsas (matuojamą amperais, A). Elektros srovės kitimas ritėje indukuoja magnetinio lauko impulsą (matuojamą teslomis, T), kuris be tikdžių prasiskverbia pro skalpą, kaukolę ir kitus galvos audinius. Nuo šio magnetinio lauko kitimo spartos (kT/s) priklauso smegenų žievėje indukuojamo elektrinio lauko dydis (V/m). Smegenyse indukuotas elektrinis laukas generuoja elektros srovę (A/cm^2), kuri teka koncentriškais apskritimais paraleliai stimuliavimo ritės plokštumai (2.1 pav.) (Hallet, 2000). Savo kelyje ši srovė kerta smegenų žievės neuronų aksonus ir pernešdama krūvį keičia jų potencialus. Neuronų veikimo potencialams sukelti reikalingas stiprus ir labai trumpas TMS impulsas, nes pagal Faradėjaus dėsnį indukuojamos srovės stiprumas yra proporcingas magnetinio lauko kaitos spartai (Wassermann ir Zimmermann, 2012). Lokali depolarizacija, sukelianti veikimo potencialus, gali perduoti sužadintą neuroniniu tinklu gretimoms smegenų sritims.



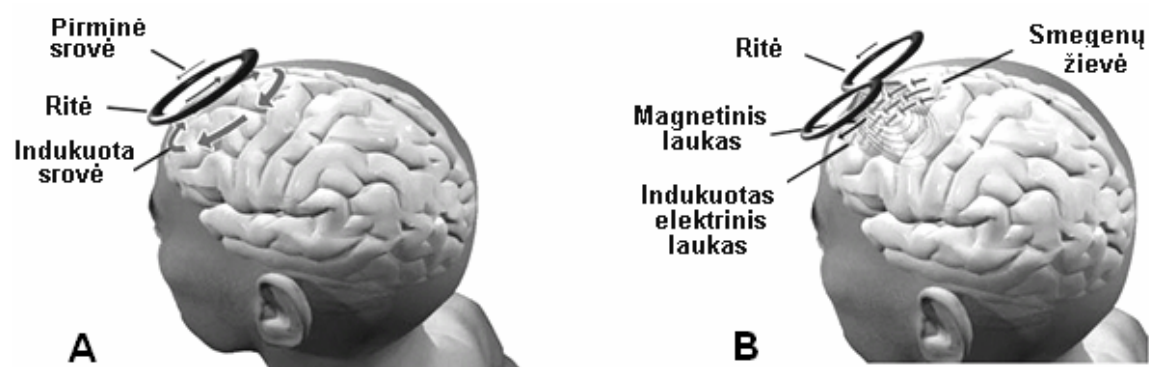
2.1 pav. TMS ritės sukelta elektromagnetinė indukcija smegenų žievėje (Hallet, 2000).

TMS aparatūra dažniausiai geba generuoti dviejų tipų magnetinius impulsus: bifazinius ir monofazinius (2.2 pav.). Bifaziniai impulsai yra sinusoidinės bangos formos, jų trukmė mažesnė (200-300 μ s), palyginus su monofaziniais (~600 μ s) impulsais. Taigi, naudojant bifazinius impulsus galima pasiekti didesnę stimuliavimo dažnį. Be to, bifaziniams impulsams užtenka mažesnės energijos neuronų aksonų depoliarizacijai ir veikimo potencialams sukelti. Taip yra todėl, kad, greitesnis magnetinio lauko kitimas lemia stipresnę indukuotą srovę (Wassermann ir Zimmermann, 2012), be to, neurono membrana veikia kaip integratorius su nuotėkiu, kurio laiko konstanta siekia apie 150 ms, taigi ilgiau trunkantis poveikis nėra efektyvus (Wasserman ir kt., 2008). Dėl minėtų priežasčių klinikinėje kTMS praktikoje yra įprasta naudoti bifazinius impulsus.

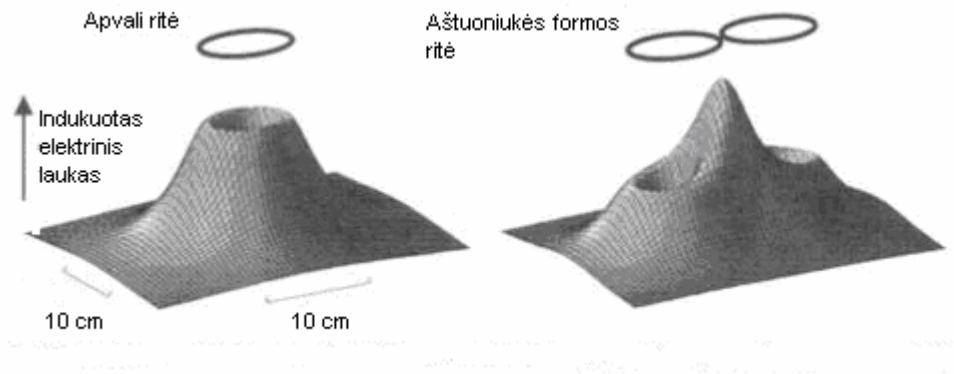


2.2 pav. Bifaziniai (A) ir monofaziniai (B) TMS impulsai (Wasserman ir kt., 2008).

TMS tyrimuose ir terapijoje dažniausiai naudojamos dviejų formų (apvalios ir aštuoniukės formos) ritės (George ir Belmaker, 2007). Ritės forma nulemia tiek magnetinio, tiek indukuoto elektrinio lauko plotį bei tikslumą. Apvali TMS ritė (2.3 pav., A dalis), praktikoje pradėta naudoti anksčiausiai, yra paprasčiausios konstrukcijos, 8-15 cm diametro, sudaryta iš 5-20 vijų. Tokioje ritėje stipriausias magnetinis laukas yra generuojamas centre, o stipriausia elektros srovė indukuojama ties ritės kraštais. Dėl to apvalios TMS ritės poveikio sritis yra plati, tačiau prastai sufokusuota. Aštuoniukės formos ritės konstrukciją sudaro dvi per kraštinę sujungtos apvalios ritės (2.3 pav., B dalis). Kiekvienos apvalios sudėtinės ritės diametras svyruoja nuo 6 iki 8 cm, jos sudarytos iš 9-15 vijų. Aštuoniukės formos TMS ritės magnetinis laukas yra skvarbesnis, indukuotas elektrinis laukas pasiekia didžiausią vertę ties liestine, todėl šios ritės yra labiau fokusuotos ir įgalina tiksliau apibrėžti stimuliuojamą vietą (2.4 pav.). TMS ritės fokusavimas gerėja mažinant ritės diametrą, tačiau to pasekoje sumažėja stimuliacijos skvarbumas į gylį (Deng ir kt., 2013). Šiais laikais klinikoje dažniausiai naudojamos aštuoniukės formos TMS ritės (Epstein ir Davey, 2002).



2.3 pav. TMS stimulatoriaus magnetinės ritės. (A) Apvali ritė. (B) Aštuoniukės formos ritė (Wasserman ir kt., 2008).



2.4 pav. Indukuojamo elektrinio lauko stiprumo profiliai, naudojant skirtingų formų TMS rites (Ruohonen ir Ilmoniemi, 1999).

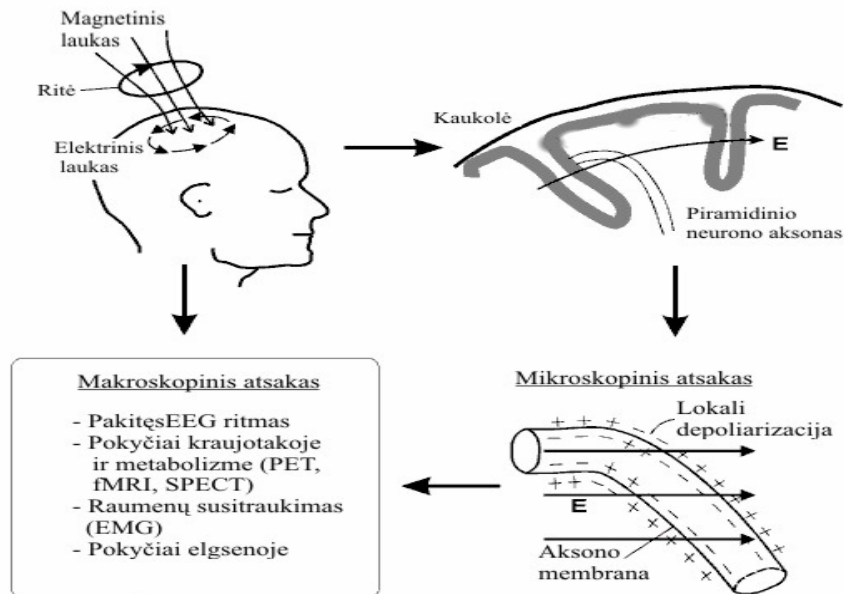
Tikslus mechanizmas, kuriuo TMS sukelia išliekančius fiziologinius, o juo labiau elgsenos pokyčius nėra žinoma (Wassermann ir Zimmermann, 2012). Tyrimai rodo, kad kartotinės TMS atveju parametras, iš principo nulemiantis sukliamą neurofiziologinį efektą, yra stimuliacijos dažnis. Praktikoje naudojama 1-50 Hz dažnio kTMS stimuliacija. Tyrimais nustatyta, kad žemo dažnio (~1 Hz) stimuliacija slopina smegenų žievės aktyvumą, kuomet aukšto dažnio (>5 Hz) kTMS smegenų žievės aktyvumą padidina (George ir Belmaker, 2007). Nors anksčiau buvo teigiama, kad kTMS padidina neurofiziologinio triukšmo lygį ir lokaliai sutrikdo kognityvines funkcijas, nustatyta, kad 10 Hz kTMS taip pat gali sąlygoti ir užduočių atlikimo pagerėjimą (Johnson ir kt., 2010). Manoma, kad aukšto dažnio kTMS veikia per ilgalaikės potenciacijos (IP)(angl. *long term potentiation, LTP*) mechanizmą. Šią hipotezę pagrindžia analogiško dažnio tiesioginės elektrinės smegenų stimuliacijos poveikio smegenims tyrimai su gyvūnais. Pagal analogiją manoma, kad slopinantis žemo dažnio kTMS efektas pasiekiamas per ilgalaikę depresiją (ID) (angl. *long term depression, LTD*) (Wassermann ir Zimmermann, 2012). Nepaisant patrauklaus paprastumo, aiškinančio kTMS mechanizmą per IP ir ID, šios metodikos poveikis smegenims tuo neapsiriboja.

Reikia turėti omenyje, kad kTMS sukeliama pokyčiai smegenyse negali būti apibrėžti vien tik neuronų veiklos pakitimais. Speer su kolegomis (2000) savo tyrime naudodami 20 Hz kTMS ties kaire PFDLŽ depresija

sergantiems pacientams aptiko smegenų kraujotakos suaktyvėjimą kairiojo pusrutulio prefrontalinėje žievėje, juostiniame vingyje (angl. *cingulate gyrus*) bei migdoliniame kūne, palyginus su analogiškais struktūromis dešiniajame pusrutulyje. Suaktyvėjusi kraujotaka taip pat užregistruota abiejų pusrutulių salos žievėje (angl. *insula*), pamatiniuose branduoliuose (angl. *basal ganglia*), kablyje (angl. *uncus*), hipokampe, parahipokampe, gumbure bei smegenėlėse. Minėti kraujotakos pokyčiai yra ilgalaikiai ir išlieka praėjus 72 valandoms po paskutinės procedūros (Speer ir kt., 2000). Naudojant žemo dažnio (1 Hz) kTMS ties kaire PFDLŽ registruojamas kraujotakos intensyvumo sumažėjimas kairiojo pusrutulio temporalinėje srityse, pamato branduoliuose ir migdoliniame kūne bei dešiniojo pusrutulio prefrontalinėje srityje. Kraujotakos pokyčiai savo ruožtu įtakoja gliukozės metabolizmą smegenyse. Kimbrell su kolegomis (2002) atliko tyrimą, kurio metu savanoriams 1 Hz dažniu 30 minučių stimuliavo kairiąją PFDLŽ. Po šios procedūros gliukozės suvartojimas sumažėjo kontralateralinėje prefrontalinėje žievėje, abiejų pusrutulių pamatiniuose branduoliuose, pagumburyje, vidurinėse smegenyse ir smegenėlėse. Kaip ir galima tikėtis, aukšto dažnio kTMS gliukozės metabolizmą smegenyse suaktyvino. Baeken su bendradarbiais (2009) pademonstravo, jog po 10 dienų aukšto dažnio (10 Hz) kairės PFDLŽ kTMS gydymo kurso reikšmingai išaugo depresija sergančių pacientų priekinės juostinės smegenų žievės (angl. *anterior cingulate cortex*) gliukozės metabolizmas. Ši sritis su PFDLŽ yra anatomiškai susieta eferentiniais ryšiais (Kimbrell ir kt., 2002). Terapijoje naudojamų parametrų kTMS taip pat sukelia neuromediatorių sistemų pokyčius, apimančius dopaminerginės sistemos suaktyvėjimą (Strafella ir kt., 2001; Keck ir kt., 2002; Pogarel ir kt., 2005), paveikiamos ir serotonerginė bei adrenerginė sistemos (Ben-Shackar ir kt., 1999).

Apibendrinant turimas žinias apie TMS veikimo mechanizmus, galima išskirti mikroskopinį ir makroskopinį poveikius (2.5 pav.). Mikroskopiniame lygmenyje pasireiškia lokali neuronų depoliarizacija ir veikimo potencialų generavimas srityje, ties kuria nukreipiama TMS ritė, bei

neuroniniai IP ir ID fenomenai. Efektyviausiai TMS impulsai aktyvuoja gulsčiai galvos paviršiui orientuotus aksonus, kuomet stačiai išsidėstę piramidinių neuronų aksonai turėtų būti paveikiami netiesiogiai (Wassermann ir Zimmermann, 2012). Makroskopinį TMS atsaką nulemia lokalaus sužadavimo arba slopinimo plitimas neuroniniais tinklais, taip pat su TMS poveikiu susiję smegenų kraujotakos bei metabolizmo pokyčiai, raumenų susitraukimai ir elgesio pokyčiai bendrąja prasme (George ir Belmaker, 2007). Praktiškai nustatyti mikroskopinį atsaką kiekvienu konkrečiu atveju, nenaudojant radikalios invazijos į smegenis, yra labai sunku. Tuo tarpu makroskopiniam atsakui tirti prieinama gausybė neinvazinių metodų: 1) EEG parodo elektrofiziologinius neuroninio tinklo pokyčius; 2) fMRT, PET, SPECT įgalina matuoti kraujotakos ir metabolizmo kitimą; 3) EMG leidžia kiekybiškai įvertinti motorinį atsaką; 4) klinikiniai testai padeda nustatyti elgesio pokyčius. Kraujotakos pokyčius, pasireiškiančius po pilno TMS terapijos kurso įvertinti taip pat galėtų padėti fNIRS metodas, matuojantis lėtus hemodinaminius atsakus (Parks, 2013). Kartu paėmus visi šie metodai netiesiogiai, tačiau objektyviai atskleidžia platų ir sudėtingą TMS veikimo mechanizmą ir jo funkcinius ryšius. Tinkamas jų naudojimas, lyginimas ir interpretavimas gali padėti efektyviai ištirti patologijų ir TMS terapijos įtaką smegenų funkcijoms ir kryptingai optimizuoti kTMS protokolų parametrus. Tam būtinas minėtų tyrimo metodų derinimas prieš TMS procedūrą, procedūros metu ir po procedūros (Wagner ir kt., 2007).



2.5 pav. TMS sukelti mikroskopiniai ir makroskopiniai poveikiai smegenyse (George ir Bellmaker, 2007)

2.1.2. TMS taikymas klinikinėje praktikoje.

Nuotaikos sutrikimai, apimantys didžiąją depresiją ir kitus depresinius nuotaikos sutrikimus, yra priskiriami dažniausiai pasitaikantiems psichiatriniais sutrikimams. Nepaisant fakto, jog tradicinės medicinos priemonės, skirtos depresijai gydyti, per keletą pastarųjų dešimtmečių labai patobulėjo, farmakologiniam gydymui rezistentiška depresija vis dar išlieka aktualia klinicine problema. Duomenys rodo, jog daugiau nei 20 % depresija sergančių pacientų visiškai nereaguoja į medikamentinį gydymą ir tik maža dalis sergančiųjų pasiekia pilną remisiją (Rush ir Thase, 1997). Dėl to klinikinėje sferoje pirmas ir populiariausias TMS pritaikymas atitenka medikamentinei terapijai atsparios depresijos gydymui (Wassermann ir Zimmermann, 2012), tačiau vien tik šiuo sutrikimu neapsiriboja. Taikant depresinio protokolo kTMS šizofrenijos spektro pacientams nustatytas negatyvių bei antrinių simptomų (nuotaikos ir nerimo) pagerėjimas, ypač šizoafektinio sutrikimo atvejais (Stanford ir kt., 2008). Geresnis šizoafektinio sutrikimo pacientų atsakas į kTMS gali būti paaiškintas mišria šio sutrikimo sandara, galimai apimančią heterogenišką šizofrenijos ir nuotaikos sutrikimo

pacientų grupę, arba tarpine šio sutrikimo padėtimi tarp šizofrenijos ir nuotaikos sutrikimų (Cheniaux ir kt., 2008).

Klinikinėje praktikoje aktualiausias tyrimo objektas ir galutinis tikslas yra sutrikimo simptomų sumažėjimas, matuojamas standartizuotais klinikiniais testais. Depresinės simptomatikos kaita dažniausiai matuojama Hamiltono (HAM-D) ir Montgomery-Asberg (MADRS) testų skalėmis. Tyrimų, vertinančių kTMS terapijos efektyvumą naudojant HAM-D ir MADRS skales yra nemažai, didelė dalis jų - dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai (Klein ir kt., 1999; Rumi ir kt., 2005; Rossini ir kt., 2005; Fitzgerald ir kt., 2006c; Januel ir kt., 2006; Avery ir kt., 2006; O'Reardon, 2007). Nors didžioji dalis šių tyrimų, analizuojančių kelių savaitių kTMS terapijos kurso poveikį depresijos simptomų įverčiams, įrodė, kad ši metodika pasižymi reikšmingu antidepresiniu poveikiu, pranokstančiu placebo poveikį (Padberg ir George, 2009), tačiau paskirais tyrimais nustatomas procentinis efektyvumo įvertis stipriai svyruoja (Cusin ir Dougherty, 2012). Rumi su bendradarbiais (2005) savo tyrimu parodė, kad derinant įprastinį medikamentinį gydymą su kTMS procedūromis, net 95 % pacientų terapija būna sėkminga, kai taikant medikamentinį gydymą ir placebo stimuliaciją terapinis efektyvumas tesiekia 46 %. Rossini su kolegomis (2005) nustatė, jog po dešimties procedūrų teigiamas terapinis poveikis pasireiškia 61,1 % antidepresinę kTMS ir tik 6,2 % placebo stimuliaciją gavusių vaistams atsparios depresijos pacientų. Apibendrinti visų autorių rezultatus sunku, nes pateikiami vidutiniai kTMS terapijos efektyvumo įverčiai, svyruoja intervale nuo 30,6 % iki 64 % (Klein ir kt., 1999; Fitzgerald ir kt., 2006c; Januel ir kt., 2006; Avery ir kt., 2006; O'Reardon, 2007). Toks rezultatų neatitikimas nežinant tikslaus kTMS veikimo mechanizmo apsunkina objektyvią analizę bei trukdo padaryti apibendrinančias išvadas (Ahdab ir kt. 2010). Tai verčia bandyti iš naujo nuosekliai įvertinti terapijos sėkmę ar nesėkmę nulemiančius fiziologinius faktorius bei išanalizuoti naudojamų kTMS parametrų variacijas.

Depresijos fiziologija siejama su PFDLŽ, preikinės juostinės žievės, limbinės sistemos, gumburo bei pagumburio branduolių veiklos ir šių

sričių funkcinio ryšio bei aktyvumo simetrijos sutrikimais (Leuchter ir kt., 2013). Tyrimais nustatyta, kad depresija sergantiems pacientams būdingas neuroninio aktyvumo sumažėjimas kairiojo pusrutulio PFDLŽ. Tuo tarpu dešiniojo pusrutulio PFDLŽ aktyvumas būna padidėjęs (Henriques ir Davidson, 1991). Kairės prefrontalinės smegenų žievės hipoaktyvumo sąryšio su depresija hipotezę patvirtina PET tyrimai (Bench ir kt., 1993, Ebert ir kt., 1991). Smegenų pusrutulių aktyvumo asimetrijos įtaką depresijai pagrindžia ir smegenų pažeidimo tyrimai. Nustatyta, kad kairiojo pusrutulio pažeidimus dažnai lydi depresyvi nuotaika, kuomet dešiniojo pusrutulio pažeidimai neretai pasireiškia euforiška reakcija arba nereagavimu į stimulus (Robinson ir Downhill, 1995). Kuo arčiau kairiosios frontalinės skilties lokalizuotas pažeidimas, tuo stipresni depresijos simptomai.

Atsižvelgiant į anksčiau minėtą kryptingą kTMS poveikį smegenų žievės sužadavimo lygiui, depresinių sutrikimų kTMS terapija iš principo yra nukreipta į skirtingų smegenų pusrutulių PFDLŽ aktyvumo asimetrijos koregavimą, siekiant sugrąžinti balansą. Tuo tikslu žadinančiu aukštu dažniu (10 Hz) stimuliuojama kairioji PFDLŽ (George ir kt., 2000) arba taikoma žemo dažnio (1 Hz) slopinanti kTMS stimuliacija ties dešiniąja PFDLŽ (Klein ir kt., 1999). Taigi, nepaisant iš esmės atvirkščio lokalaus fiziologinio efekto (George ir Belmaker, 2007), abu šie kTMS protokolai turėtų padėti atstatyti kaktinių skilčių aktyvumo balansą tarp smegenų pusrutulių. McLoughlin (2009) atlikta metaanalizė (1980-2007) patvirtino aukšto dažnio kTMS efektyvumą depresijos gydymui. Schutter (2010) savo metaanalize (1994-2009) įrodė žemo dažnio kTMS metodo klinikinį efektyvumą.

Vis dėlto, galima spėti, kad esant pasirinkimui tarp minėtų dviejų populiariausių kTMS protokolų (10 Hz kairės PFDLŽ ir 1 Hz dešinės PFDLŽ), ne visuomet pasirenkamas optimalus variantas. Konkretaus protokolo parinkimą dažniausiai nulemia psichiatro sprendimas, paremtas ne neurofiziologiniais parametrais, o paciento afektinio sutrikimo pobūdžiu. Vyraujant adinaminei depresijai įprastai taikoma aukšto dažnio kTMS, lengviau toleruojama ir trumpesnė žemo dažnio kTMS dažniausiai naudojami

nerimastingo depresinio sutrikimo pacientams (Berlim ir kt., 2013). Toks scenarijus sudaro galimybę padaryti klaidą parenkant pacientui fiziologiškai mažiau naudingą kTMS protokolą. Nors klinikinio kTMS efektyvumo įverčiai tarp skirtingų tyrimų varijuoja, pavieniuose palyginamuosiuose aukšto ir žemo dažnio kTMS protokolų tyrimuose esminių klinikinio efektyvumo skirtumų paprastai neaptinkama (Fitzgerald ir kt., 2003; Hoppner ir kt., 2003; Isenberg ir kt., 2005; Fitzgerald ir kt., 2009, Valiulis ir kt., 2012). Dauguma autorių, apibendrinami gautus rezultatus, teigia, jog abu stimuliacijos būdai pasižymi didesniu efektyvumu nei placebo stimuliacija, tačiau tarpusavyje reikšmingai nesiskiria. Nepaisant panašumų, žemo dažnio kTMS protokolas pasižymi mažesne traukulių priepuolio rizika negu aukšto dažnio alternatyva ir gali būti taikomas rizikos grupės pacientams bei pacientams su medicininio komorbidiškumu (Berlim ir kt., 2013). Fitzgerald ir kolegų (2009) teigimu, atsižvelgiant į saugumo, toleruojamumo ir klinikinio efektyvumo santykį, rekomenduojama kaip pirminę vaistams atsparios depresijos gydymo strategiją pasirinkti žemo dažnio kTMS (Fitzgerald ir kt., 2009). Papildomą argumentaciją kTMS protokolo parinkimui kiekvienu konkrečiu atveju galėtų suteikti gilesnės skirtingų dažnių kTMS protokolų fiziologinio poveikio smegenims žinios ir fiziologinis pacientų įvertinimas prieš terapijos kursą.

Kitas gydymo būdas, įrodžius minėtų kTMS protokolų antidepresinį efektyvumą naudojant juos atskirai, galėtų būti jų abiejų taikymas paraleliai arba nuosekliai vienam pacientui tos pačios procedūros metu dėl geresnio suminio terapinio efekto. Tokių bandymų būta, tačiau jie nepateisino vilčių. Loo su kolegomis (2003) ir Hausmann su bendradarbiais (2004) tyrė aukšto dažnio kTMS ties kairiojo pusrutulio PFDLŽ ir nuosekliai žemo dažnio kTMS ties dešiniojo pusrutulio PFDLŽ poveikį depresija sergantiems pacientams, tačiau patikimo tokios metodikos skirtumo nuo placebo stimuliacijos nenustatė. Fitzgerald su bendradarbiais (2006a) savo nuosekliai aukšto ir žemo dažnių kTMS tyrimu pademonstravo klinikinį efektą, pranokstantį placebo, tačiau nebandė palyginti savo rezultatų su įprastų protokolų poveikiu, stimuliuojant tik virš dešiniojo pusrutulio arba tik virš

kairiojo pusrutulio PFDLŽ. Peršasi išvada, kad kTMS terapijoje kiekybė negarantuoja kokybės. Visuomet geriau atlikti nuoseklesnį kiekvieno paciento įvertinimą ir naudoti tinkamai parinktus stimuliacijos parametrus nei iš karto pritaikyti visą stimuliacijos protokolų įvairovę.

2.1.3. TMS terapinis mechanizmas ir poveikio ilgalaikiškumas.

Nors mikroskopinis atsakas smegenyse, sekantis po TMS impulsų yra nustatytas, o makroskopines reakcijas galima objektyviai išmatuoti, apibendrinti duomenis į nuoseklų modelį yra sunku, todėl tikslus šios metodikos terapinis mechanizmas išlieka neaiškus ir ginčytinas. Nustatyta, kad kTMS paveikia smegenų aktyvumą, plastiškumą, neuromediatorius ir kraujotaką (Leuchter ir kt., 2013). Egzistuoja hipotetinis apibendrinimas teigiantis, kad kTMS turėtų kryptingai „ištaisyti“ ligos sukeltą smegenų funkcijų disbalansą. Jeigu šis modelis būtų iš principo teisingas, kTMS efektas turėtų pasireikšti universaliais ir aiškiai apibrėžtais smegenų funkcijų pokyčiais, kuriuos tereikėtų atrasti ir kiekybiškai įvertinti (Ridding ir Rothwell, 2007). Deja, eksperimentiniai duomenys kol kas nepatvirtino nei universalių funkcinių pokyčių smegenų veikloje sergant psichinėmis ligomis, nei universalaus kryptingo fiziologinio efekto smegenyse po kTMS terapijos. Antrasis hipotetinis mechanizmas, dar vadinamas sąveikos modeliu, teigia, jog kTMS gali padėti smegenims pačioms „susitaisyti“. Šis modelis, paremtas insulto ištiktų pacientų fiziologija ir kTMS metodo pritaikymu jų gydyme, teigia, kad kTMS protokolai nekeičia smegenų funkcijos universaliu išoriniu būdu, tačiau reikšmingai paspartina vidinę smegenų adaptaciją ir plastiškumą (Ridding ir Rothwell, 2007). Leuchter ir kolegų (2013) teigimu antidepresinė kTMS terapija gali „perkrauti“ smegenyse veikiančius ir patologiją įtakojančius aktyvumo ritmo vedlius. Tokiu atveju ieškoti universalių ir kryptingų fiziologinių pokyčių būtų beprasmiška, nes kiekvienos smegenys gali „susitaisyti“ individualiu būdu.

Nesvarbu ar traktuosime kTMS poveikį kaip universalią išorinę intervenciją, kryptingai keičiančią smegenų funkcijas, ar kaip metodą,

mobilizuojantį vidinius smegenų resursus, reikalingus išgyjimui, itin svarbus išmatuojamas terapinės kTMS veiksnys yra klinikinio poveikio trukmė. Nustatyta, kad netgi po vienos kTMS procedūros nuotaikos pokyčiai išlieka kelias dienas, kas pagrindžia poveikio išplitimą už stimuliuojamos srities ir plastiškumo pokyčius (Leuchter ir kt., 2013). kTMS poveikio ilgalaikiškumo tyrimai atskleidė, jog po savaitės trukmės kTMS kurso, aukštu dažniu stimuliuojant kairiojo pusrutulio PFDLŽ, depresijos simptomų pokyčiai išlieka stabilūs nuo dviejų savaitių (Pascual-Leone ir kt., 1996) iki mėnesio (Bortolomasi ir kt., 2007). Koerselman su kolegomis (2004), tyrę depresijos simptomų kaitą ilgesnius laikotarpiu pastebėjo, jog trijų mėnesių bėgyje po 2 savaitių kTMS gydymo kurso pacientų klinikiniai įverčiai toliau gerėjo. Tai įrodo, kad ilgalaikio kTMS poveikio mechanizmas iš tikrųjų turėtų remtis smegenų plastiškumo pokyčiais. Fitzgerald su bendradarbiais (2006b), tyręs pakartotinio kTMS gydymo pacientus konstatavo, kad daugumai pacientų teigiamas terapinis kTMS efektas išlieka efektyvus ganėtinai ilgą laiką - vidutiniškai gydymo kursą tenka kartoti po dešimties mėnesių. Nustatyta, kad šiuo atžvilgiu tiek aukšto dažnio kairiojo pusrutulio PFDLŽ, tiek žemo dažnio dešiniojo pusrutulio PFDLŽ stimuliacija veikia vienodai efektyviai.

2.2. Elektroencefalografija.

Elektroencefalografija (EEG) yra puikus metodas nustatyti funkcinę smegenų būklę prieš terapiją, iš karto po jos ar praėjus ilgesniam laiko tarpui, nes yra nebrangus, moderniose versijose mobilus ir pasižymi gera laikine smegenų aktyvumo įvertinimo skiriamąja geba. EEG ritmai – tai reguliarūs elektrinių potencialų, matuojamų elektrodais ant skalpo, svyravimai. EEG bangų spektre pagal dažnių intervalus yra išskiriamos delta (1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz) ir beta (>13 Hz) bangos. Teta, alfa ir beta bangos aptinkamos normalioje EEG, registruojamoje sąmoningam tiriamajam esant ramybės būsenoje (užmerktomis ar atmerktomis akimis) bei atliekant eksperimentines užduotis. Delta bangų smailės EEG užrašuose paprastai pastebimos tik gilaus miego metu (Kropotov, 2009). Lėtėjantys EEG dažniai

nurodo į mažėjančią smegenų aktyvaciją. Beta dažnio bangų pasireiškimas būdingas protinių ir fizinių užduočių atlikimo metu, alfa bangos pasirodo atsipalaidavimo būsenoje, kuomet teta dažnio pasireiškimas gali rodyti apsnūdimą, nemalonias arba, atvirksčiai, malonias būsenas. Tyrimai rodo, kad atliekant užduotis registruojama žemesnė alfa galia rodo didesnę smegenų aktyvaciją, didesnę įsitraukimą ir geresnę atlikimą (Andreassi, 2000).

Analizuojant subtilius EEG parametrus gali iškilti apibendrinimo sunkumų, nes kiekvienas žmogus turi jam būdingą ramybės būsenos EEG, kuri išlieka daumaž pastovi nuo jaunystės iki pat senatvės. (Smit ir kt., 2005). Individualūs EEG skirtumai įtakojami genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos. Didžiausias paveldimumas nustatytas alfa bangų dažnio diapazonui, mažesnis - teta ir delta dažnių diapazono bangoms. Beta dažnių diapazone paveldimumo įtaka palaipsniui mažėja, didėjant beta aktyvumo dažniui (Anokhin ir kt., 2006). Taigi, beta, delta bei teta bangos turėtų būti labiausiai įtakojamos aplinkos veiksnių, tame tarpe ir patologijų bei kTMS. Nustatyta, kad tam tikrų patologijų įtakoje normalūs pacientui būdingi EEG ritmai gali būti sutrikdyti. Sutrikus smegenų funkcijai EEG ritmai gali sulėtėti, stipriai pasireikšti neįprastose vietose (pvz., alfa ritmas temporalinėje srityje), išaugti tam tikrų dažnių amplitudė (hipersinchronizacija), taip pat pasireikšti sinchronizacija su kitomis sritimis (hiperkoherentiškumas). Nors EEG dažnių spektras yra ganėtinai simetriškas pusrutulių atžvilgiu, gali pasireikšti 10-50 % asimetrija. EEG asimetrijos tarp pusrutulių išaugimas daugiau kaip 50 % rodo smegenų veiklos sutrikimą (Kropotov, 2009).

2.2.1. Depresinių nuotaikos sutrikimų EEG pokyčiai.

Tyrimai, analizuojantys depresija sergančių pacientų bioelektrinius galvos smegenų pokyčius, matuojamus EEG metodu, pasižymi rezultatų įvairove, kurią bando paaiškinti keletas skirtingų, dažnai prieštarų, teorijų. Paprasčiausias požiūris sieja depresijos sutrikimus su skirtingų dažnių diapazonų EEG ritmų sustiprėjimu arba nusilpimu, registruojamu paskirose smegenų srityse. Depresiją bandyta sugretinti su asimetrišku lėtų bangų

aktyvumu frontotemporalinėse srityse (Lieber, 1988), pasireiškiančiu per suminį delta ir teta dažnių galios išaugimą dešiniajame smegenų pusrutulyje (Kwon ir kt., 1996), taip pat su teta bangų suintensyvėjimu užpakalinėse smegenų srityse (Pozzi ir kt., 1993). Skirtingai nei Kwon grupė (1996), Pozzi su kolegomis (1995) teigia, kad delta dažnio galia sergant depresija sumažėja visose smegenų žievės srityse. Depresijos pacientams taipogi gali pasireikšti bendras alfa dažnio galios išaugimas (Kemp ir kt., 2010) arba atvirkščiai – jos sumažėjimas (Price ir kt., 2008), kartu su beta dažnio galios pokyčiais (Kemp ir kt., 2010). Grin-Yatsenko su kolegomis (2009), tyrę pokyčius ankstyvoje depresijos stadijoje, užfiksavo beta, alfa ir teta dažnių galios išaugimą momens ir pakaušio skiltyse. Lėtesnių bangų, apimančių teta ir alfa dažnius, išaugimas siejamas su bendru smegenų veiklos aktyvumo sumažėjimu, būdingu depresijai. Nustatyta, kad padidėjusi alfa galia neigiamai koreliuoja su smegenų metaboliniu aktyvumu (Cook ir kt., 1998). Slopinimo teorijos neatitinkantys pokyčiai, tokie kaip beta dažnio galios išaugimas, gali būti siejami su šalutiniais depresijos simptomais, pavyzdžiui nerimu.

Remdamiesi PFDLŽ neuroninio aktyvumo disbalanso tarp pusrutulių teorija, nemaža dalis depresijos fiziologijos tyrėjų didelį dėmesį skyrė prefrontalinės žievės alfa dažnio galios asimetrijai. Henriques ir Davidson (1991) įrodė, kad depresijai iš tikrųjų būdingas asimetriškas alfa dažnio galios išaugimas kairiojo pusrutulio prefrontalinėje žievėje, siejamas su šios srities hipoaktyvumu. Tuo tarpu dešiniojo smegenų pusrutulio prefrontalinės žievės aktyvumas depresijos pacientams gali būti santykinai padidėjęs, lyginant su normos grupe, ką pagrindžia alfa galios sumažėjimas (Cook ir kt., 2005). Kaktinės alfa asimetrijos ryšį su depresija sėkmingai pagrindė ir keli vėlesni autoriai (Lubar ir kt., 2003). Padidėjęs dėmesys depresija sergančių pacientų kaktinių skilčių aktyvumo asimetrijai lėmė daugybę tyrimų, bandančių pritaikyti kaktinės alfa dažnio galios asimetrijos pokytį diagnostiniams ir prognostiniams tikslams. Rosenfeld su bendradarbiais (1996) tyrimas parodė, kad kaktinių skilčių aktyvumo asimetrijos pokyčių kryptis terapijos eigoje patikimai siejasi su galutiniu terapijos rezultatu.

Koreliacija tarp kaktinių sričių alfa asimetrijos ir klinikinių testų pokyčių taip pat buvo aptikta Diego ir kolegų (2001) tyrime. Bruder grupės (2001) tyrimas parodė, kad pacientai, kuriems dvylikos savaičių antidepresanto flouoxetine kursas buvo nesėkmingas, prieš terapijos pradžią pasižymėjo santykinai aukštesniu dešiniojo pusrutulio kaktinių skilčių aktyvumu nei tie pacientai, kuriems kursas davė teigiamų rezultatų.

Vis dėlto, ne visi tyrimai patvirtino perspektyvią kaktinės alfa asimetrijos ir klinikinių depresijos simptomų kaitos hipotezę. Allen su kolegomis (2004) nepavyko rasti statistiškai reikšmingo sąryšio tarp kaktinės alfa asimetrijos ir klinikinio rezultato pokyčių. Gotlib (1998) nerado reikšmingo kaktinių sričių aktyvumo skirtumų tarp depresija sergančių pacientų ir pacientų, pasiekusių remisiją. Kai kurie autoriai tegia, kad kaktinė alfa asimetrija daugeliu atvejų yra nekintantis depresija sergančių pacientų bruožas, išliekantis nepakitęs netgi po sėkmingos terapijos (Baehr ir kt., 1997). Matavimai rodo, kad kaktinė alfa asimetrija yra ganėtinai pastovus fiziologinis žymuo, išliekantis stabiliai iki 16 savaičių (Allen ir kt., 2004). Kaktinės alfa asimetrijos kaita gali priklausyti ir nuo pilnai neištirtų šalutinių faktorių, tokių kaip lytis, nes, kaip paaiškėjo Bruder su bendradarbiais (2001) atliktame tyrime, ryšys tarp alfa asimetrijos ir terapijos eigos būdingas depresija sergančioms moterims, bet ne vyrams.

Kai kurie autoriai savo darbais iš principo paneigia kaktinės smegenų pusrutulių asimetrijos teoriją. Flor-Henry ir kolegės (2004) savo tyrime gavo įprastai kaktinių skilčių aktyvumo asimetrijai priešingus rezultatus. Jie depresijos pacientams nustatė kairiojo pusrutulio kaktinių skilčių aktyvumo padidėjimą ir dešiniojo pusrutulio kaktinių skilčių aktyvumo sumažėjimą. Kiti autoriai kaktinių skilčių aktyvumo asimetrijos arba jos skirtumų tarp depresija sergančių pacientų ir kontrolinės sveikų asmenų grupės iš viso nerado (Martin ir kt., 2001; Hoppner ir kt., 2006; Suhhova ir kt., 2008).

Depresijos pacientų smegenų pusrutulių asimetrijos fiziologijos tyrimai neapsiribojo vien tik kaktinėmis skiltimis. Bandyta įvertinti ir smilkininės-momeninės skilčių alfa asimetriją tarp pusrutulių ir jos įtaką.

Tačiau gauti rezultatai ir hipotezės apie šios asimetrijos ir depresijos sąryšį buvo dar labiau prieštaringi ir įvairūs (Pozzi ir kt., 1995, Kemp ir kt., 2010, Reid ir kt., 1998, Moratti ir kt., 2008). Vis dėlto, smilkininės asimetrijos rezultatų įvairovėje buvo nustatytas depresijos sutrikimo tipo įtaka. Atrasta, kad sergant depresija be nerimo simptomų pasireiškia dešiniojo pusrutulio smilkininės žievės aktyvumo sumažėjimas ir išaugusi alfa dažnio galia, lyginant su analogiška kairiojo pusrutulio žieve, kuomet nerimastingos depresijos atveju dešiniojo pusrutulio kaktinė ir smilkininė žievė suaktyvėja (Bruder ir kt., 1997; Kentgen ir kt., 2000).

Alternatyvūs neurofiziologiniai tyrimai remiasi EEG bangų fazių sutapimu arba koherencija. Nustatyta, kad alfa ir beta dažnių bangų koherencija depresijos pacientų imtyje būna padidėjusi (Leuchter ir kt., 2012). Pasak autorių, padidėjęs alfa bangų fazių sutapimas tarp sričių gali rodyti kaktinių skilčių kontroliuojamo selektyvumo sumažėjimą bei sutrikdyti smegenų žievės – limbinės sistemos ir gumburo ryšių valdymą. Padidėjusi smegenų žievės-limbinės sistemos koherencija gali nulemti ir bendrą kognityvinių funkcijų suprastėjimą. Tyrimais įrodyta, kad depresijos pacientams sunkiau sekasi pasiekti alfa bangų desinchronizaciją užduočių atlikimo metu. Patologišką funkcinį sąryšį tarp minėtų sričių taip pat parodo padidėjusi alfa ir teta bangų amplitudė bei galia (Leuchter ir kt., 2013). Tikėtina, kad ateityje EEG koherencijos tyrimai klinikinėje praktikoje įgaus dar didesnę svarbę, nes jau dabar nustatyta, kad remiantis alfa ir teta bangų koherencijos pokyčiais galima identifikuoti ir diagnozuoti iki 81% depresijos atvejų (Leuchter ir kt., 2012).

2.2.2. TMS terapijos įtaka EEG.

TMS metodikos derinimas su neinvaziniais smegenų veiklos tyrimo metodais padeda nustatyti funkcinius sąryšius tarp atskirų smegenų sričių ir neuroninių tinklų. Taipogi tai įgalina įvertinti smegenų sužadinimo pokyčius ir ištirti neuroplastiškumo procesus (Parks, 2013). Eksperimentai pagrindžia EEG naudojimą TMS tyrimuose kaip patikimą smegenų žievės

sužadavimo pokyčių indikatorių, nes EEG aktyvumas yra subtiliems TMS poveikiams jautrus matmuo (Thut ir Pascual-Leone, 2010), o TMS sukeliama EEG atsakai, matuojami motorinėje ir prefrontalinėje žievėje, pasižymi aukštu atkartojamumu laipsniu (Lioumis ir kt., 2009). Nepaisant optimizmo ir plačių perspektyvų, kol kas EEG tyrimai, analizuojantys kTMS terapijos poveikį depresinių sutrikimų pacientams, nėra gausūs ir pasižymi gaunamų rezultatų įvairove. Price su bendradarbiais (2008), remdamasis alfa simetrijos teorija, matavo alfa dažnio galios ir asimetrijos pokyčius po kiekvienos aukšto dažnio kTMS procedūros. Nustatyti nereikšmingi ir alfa asimetrijos teorijai priešingi pokyčiai (po procedūros nežymiai padidėjo alfa galia kairiajame pusrutulyje). Asimetrijos pokyčius tyrė Funk ir George (2008), savo tyrimu nustatė, kad 10 Hz kTMS kursas sumažina pusrutulio asimetriją visų EEG dažnių intervaluose tik su ta sąlyga, jei pacientams pasireiškia stipri asimetrijos tendencija prieš gydymo kursą.

Kiti autoriai savo tyrimuose bandė įvertinti 10 Hz TMS terapijos ties kairiojo pusrutulio PFDLŽ poveikį visų bangų dažnių depresijos pacientų EEG, tačiau jiems nepavyko surasti universalių pokyčių, pasižyminčių statistiniu reikšmingumu (Loo ir kt., 2001; Spronk ir kt., 2008). Graf su kolegomis (2001) vertino aukšto dažnio (20 Hz) kTMS, ties kairiojo pusrutulio PFDLŽ įtaką sveikų tiriamųjų EEG galios spektrui, tačiau jokių reikšmingų pokyčių taippogi neaptiko. Vis dėlto, nepaisant gaunamų rezultatų nepastovumo ir mažo bendro statistinio reikšmingumo, kai kuriems Spronk ir kolegų (2008) tyrimo pacientams buvo užfiksuotas delta dažnio galios sustiprėjimas dešiniajame pusrutulyje po TMS terapijos. Šis iš pirmo žvilgsnio nereikšmingas atradimas buvo patvirtintas kitų autorių TMS tyrimų rezultatais. Griškova su bendradarbiais (2006), tyrusi vienos aukšto dažnio TMS procedūros įtaką sveikiems savanoriams, taip pat aptiko delta dažnio galios padidėjimą kaktinėje, centrinėje ir momeninėje skiltyse. Reikšmingas delta dažnio galios padidėjimas dešiniajame pusrutulyje bei centrinėse ir momeninėse skiltyse taip pat užfiksuotas ir EEG tyrimuose po pilno 10 Hz TMS depresijos terapijos kurso (Valiulis ir kt., 2012).

Labai nedidelė dalis tyrėjų bandė įvertinti žemo dažnio (1 Hz) TMS poveikį EEG dažnių galios spektrams. Didžioji dalis žemo dažnio kTMS tyrimų neparodė stabilių EEG pokyčių (Thut ir Pascual-Leone, 2010). Schutter su kolegomis (2003), tyrę sveikus savanorius nustatė, kad po stimuliacijos kairiajame pusrutulyje reikšmingai išaugo teta dažnių diapazono absoliuti galia. Itin ryškus padidėjimas registruotas ne iš karto, o prabėgus 25 minutėms po stimuliacijos.

Pelliciani su kolegomis (2013) tyrė kTMS poveikį depresijos pacientų EEG ritmams miego metu. Nustatyta, kad bilateralinė kTMS stimuliacija sumažino alfa dažnio bangų aktyvumą kairėje PFDLŽ REM miego metu, kas, anot autorių, pagrindžia šios srities aktyvaciją.

Kaip ir tradicinės depresijos terapijos atveju EEG pokyčiai kTMS terapijos eigoje gali pasitarnauti kaip prognostinis kriterijus. Nustatyta, kad pacientai, kuriems kTMS terapija buvo nesėkminga pasižymėjo padidėjusia kaktinių bei centrinių skilčių teta galia bei lėtesniu individualios alfa dažniu priekinėse skiltyse (Arns ir kt., 2012).

Pagrindiniai TMS-EEG tyrimų gydant depresiją metodologiniai trūkumai – pastebimas rezultatų variabilumas tarp atskirų tyrimų ir pacientų bei silpna koreliacija tarp gaunamų bendrų EEG pokyčių ir klinikinio efekto. Kai kuriuos rezultatų neatitikimus galima paaiškinti skirtingu EEG registracijos laikotarpiu po kTMS procedūros. Thut ir Pascual-Leone (2010) atlikta metaanalizė parodė, kad kTMS sukelti EEG pokyčiai paprastai normalizuojasi po 15-70 minučių. Pokyčių dydis taip pat gali priklausyti nuo TMS impulsų procedūroje skaičiaus. Kadangi žemo dažnio kTMS sesijos metu impulsų būna mažiau, šiuo atveju poveikio stiprumas turėtų būti mažesnis ir labiau apspręstas TMS impulsų intensyvumu. Reikėtų pažymėti, kad dauguma TMS poveikio EEG tyrimų fiziologinius pokyčius ir jų dinamiką matavo po vienos kTMS procedūros. EEG fiziologijos tyrimų, apimančių viso kTMS terapijos kurso poveikį EEG labai trūksta (Thut ir Pascual-Leone, 2010), kuomet depresijos terapijai ilgalaikiai pokyčiai, išliekantys pasibaigus gydymui, yra patys svarbiausi.

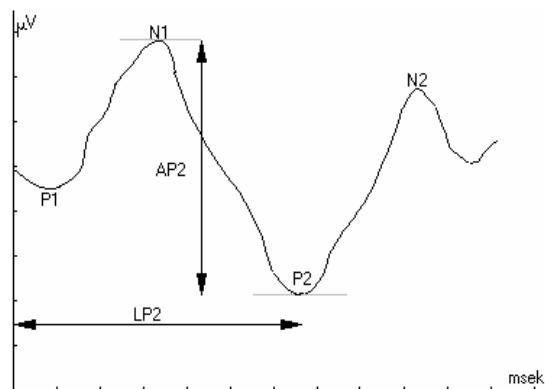
Siekiant standartizuoti kTMS poveikį ir pašalinti papildomus EEG užrašo laiko kintamuosius, bandomas EEG pokyčių registravimas lygiagrečiai TMS impulsams. Pagrindine problema šioje vietoje tampa subtilių, TMS sukeltų pokyčių išskyrimas iš bendro foninio EEG triukšmo (Mutanen ir kt., 2013). Tačiau, pašalinus artefaktus ir kitas metodologines kliūtis, šis metodas įgalina neinvaziniu būdu realiu laiku tirti smegenų sužadimumą, stimuliacijos poveikio sklidimą per funkcinės smegenų jungtis bei trumpalaikes, milisekundžių trukmės, būsenas (Ilmoniemi ir Kičic, 2010). Nustatyta, kad iš karto po TMS impulso stimuliuojamoje srityje pasireiškia labai trumpa (submilisekundinė) aktyvumo sinchronizacija, kuri išnyksta poveikiui išplitus į gretimas smegenų sritis. Po TMS impulso aktyvuoti slopinantieji neuronai išlieka aktyvūs ilgiau nei žadinantieji (virš 100 ms), šį slopinančiųjų neuronų aktyvumo piką parodo iš karto po impulso registruojamo sukeltinio potencialo N100 komponentė (Ilmoniemi ir Kičic, 2010).

2.3. Sukeltieji galvos smegenų potencialai.

Naudingos informacijos apie galvos smegenų veiklą ir jos pokyčius gali suteikti sukeltieji potencialai (SP) (angl. *evoked potentials*). SP - tai EEG pagalba registruojami bioelektriniai signalai, atsirandantys kaip atsakas į konkretų išorinį dirgiklį, sukeltą neuronų bei nervinių tinklų reakciją. Šią reakciją nulemia smegenų žievės ir branduolių gradualiniai žadinantys bei slopinantys postsinapsiniai potencialai (Vaughan, 1969; Frodl ir kt., 1998), dėl to naudojant SP galima objektyviai ištirti smegenų aktyvumo pokyčius, atsirandančius dėl pažeidimo ar išorinio poveikio. Kadangi pavieniai sukeltieji potencialai pranyksta bendrame EEG aktyvumo fone, siekiant išskirti SP naudojamas atsakų vidurkinimo metodas - registruojami tik atsakai į konkrečius dirgiklius, kurie vėliau susumuojami ir suvidurkinami. To pasekoje, didėjant suvidurkintų atsakų skaičiui, mažėja EEG triukšmų lygis ir išryškėja SP parametrai (Regan, 1989; Hruby ir Marsalek 2003; Korostenskaja ir kt., 2003). Dėl to SP, skirtingai nei ramybės būsenos EEG, yra daug labiau

atsparūs foniniam triukšmui ir gali būti traktuojami kaip patikimesnis fiziologinis matmuo.

Pagrindiniai SP bangos parametrai yra: 1) poliariškumas (teigiamos potencialo smailės žymimos raide P (angl. *positive*), neigiamos - N (angl. *negative*); 2) latencija (laiko tarpas nuo dirgiklio pateikimo pradžios iki atsako smailės viršūnės, matuojama milisekundėmis - ms); 3) amplitudė (smailės aukštis, matuojamas mikrovoltais - μV) (Pav. 2.6) (Regan, 1989).



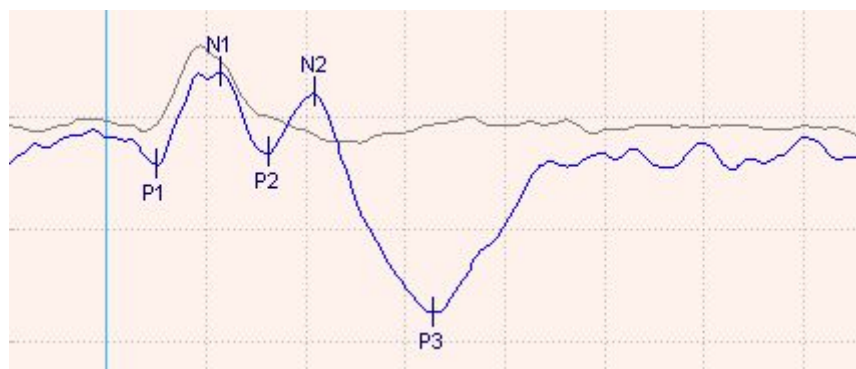
Pav. 2.6. Sukeltojo potencialo bangos pagrindiniai parametrai. AP2 – P2 bangos amplitudė, LP2 – P2 bangos latencija.

Praktikoje galvos smegenų sukeltiniai potencialai gali suteikti objektyvios informacijos apie įvairius CNS procesus, tokius kaip dėmesys, darbinė atmintis, atpažinimas, reikšmingos informacijos atskyrimas nuo nereikšmingos, reikšmingos informacijos išiminimas ir atgaminimas (Dapšys, 2011).

2.3.1. Sukeltinis potencialas P300.

Sukeltinio potencialo P300 atveju registruojami atsakai į dviejų rūšių dirgiklius (reikšmingus ir nereikšmingus). Kadangi tiriamasis šiuo atveju privalo ne tik pasyviai priimti dirgiklius, bet ir įvertinti jų reikšmingumą, P300 potencialas atspindi ne tik reakcija į paties dirgiklio atsiradimą, bet taipogi užfiksuoja smegenų veiklą, susijusi su dirgiklio atpažinimu ir išiminimu. Pateikus reikšmingą dirgiklį 300 ms intervale išryškėja kognityvinis atsakas. Ši

banga žymima P3, nes tai yra trečia teigiama smailė sukeltinio potencialo bangų sekoje (Pav. 2.7) (Picton, 1992; Polich ir Kok, 1995; Korostenskaja ir kt., 2003). Komplexas N2-P3-N3 yra susijęs su dirgiklio atpažinimu, išskyrimu, atsiminimu ir apsisprendimu, t.y kognityviosiomis smegenų funkcijomis (Regan, 1989).



Pav. 2.7. P300 potencialo kompleksas.

Kaip ir kitų sukeltinių potencialų atveju, svarbiausi P300 komplekso komponentų parametrai - amplitudė ir latencija. P300 latencija siejama su informacijos apdorojimo greičiu ir yra pagrindinis P300 potencialo parametras, o amplitudė, kaip manoma, atspindi atsake dalyvaujančių neuronų kiekį (Dapšys, 2011). Įrodyta, kad P300 potencialo amplitudę įtakoja tiriamojo dėmesys bei emocinė būklė. P300 amplitudė taip pat padidėja, esant mažesnei reikšmingo dirgiklio pasirodymo tikimybei (Hruby ir Marsalek, 2003; Korostenskaja ir kt., 2003; Muller-Gass ir Campbell, 2002). Dažniausiai vidutinė P300 potencialo latencija sveikų žmonių populiacijoje apima apie 312 - 352 ms, tačiau senstant ji ilgėja (Korostenskaja ir kt., 2003 ; Dapšys, 2011).

Psichiatrinėje praktikoje sukeltinis potencialas P300 dažniausiai naudojamas įvairių kognityvinių sutrikimų, sergant psichikos ligomis (Alzheimerio liga ir kitomis demencijomis, šizofrenija, depresija ir kt.) tyrimuose. Taip pat, P300 tyrimas yra naudingas įvertinant vaistų terapijos, intensyvios detoksikacijos ir elektros impulsų terapijos eigą (Dapšys, 2011).

2.3.2. Sukeltinio potencialo P300 pakitimai depresinių nuotaikos sutrikimų atveju.

Depresiniams sutrikimams būdingas neigiamas poveikis nuotaikai ir emocijoms bei sutrikusios kognityvinės funkcijos (Isintas ir kt., 2012). Kadangi šie bruožai turėtų atsispindėti sukeltiniame potenciale P300, ši metodika yra neretai taikoma depresijos patologijos tyrimuose. Teigiama, kad depresija sergantys pacientai turėtų išsiskirti mažesne P300 amplitude ir/arba ilgesne latencija. Vis dėlto, depresijos pacientų P300 tyrimų rezultatai yra nevienareikšmiai ir prieštaringi, reikšmingų skirtumų nuo kontrolinės sveikų asmenų grupės nevisada pavyksta rasti (Li ir kt., 2011). Manoma, kad aptinkami P300 potencialo parametrų skirtumai gali priklausyti nuo depresinio susirgimo tipo (Bruder ir kt., 1998).

Dažniausiai nustatoma, kad depresija sergančių žmonių P300 potencialo latencija yra pailgėjusi, šio pokyčio ryšys su kuriuo nors konkrečiu depresijos susirgimo tipu nėra nustatytas, tačiau jis siejamas su depresijai būdingu miR-30e ss178077483 genotipu (Xu ir kt., 2010). Kai kurie autoriai teigia, kad depresijos simptomatiką atspindi P300 potencialo amplitudė. Parodyta, kad P300 amplitudės sumažėjimas kairėje smilkininėje srityje koreliuoja su psichozės simptomų buvimu, o P300 amplitudės sumažėjimas dešinėje smilkininėje srityje – su afektiniais simptomais (Salisbury, 1999). Kita vertus, šizofrenijos, šizoafektinio sutrikimo ir sveikų žmonių kontrolinės grupės P300 potencialo tyrimas aptiko P300 amplitudės sumažėjimą tik šizofrenijos, tačiau ne šizoafektinių pacientų grupėje (Mathalon ir kt., 2010). Jandl su kolegomis (2010) pademonstravo P300 amplitudės sumažėjimo sąryšį su savižudybės bandymais depresija sergančių pacientų tarpe. Tiriant depresijos pacientus taip pat yra nustatyti N100, P200 ir N200 latencijų pailgėjimai, tačiau minėtų komponentų amplitudžių pakitimų nėra aptikta (Vandoolaeghe ir kt., 1998; Kaustio ir kt., 2002; Karaaslan ir kt., 2003).

Pažymėtina, kad P300 potencialo parametrai gali turėti prognostinės vertės. Tyrimai rodo, kad sertraliniu gydyti pacientai, kuriems terapija nebuvo sėkminga, pasižymėjo ilgiausiomis P300 latencijomis, kurios

po gydymo kurso nesusinormalizavo (Isintas ir kt., 2012). Vis dėlto, prieš pradedant šiuos atradimus plačiau taikyti praktikoje, reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad sukeltinio potencialo P300 parametrus gali stipriai įtakoti depresijos tipas ir simptomatika.

2.3.3 TMS terapijos įtaka sukeltiniam potencialiui P300

Tyrimų, analizuojančių kTMS įtaką sukeltinio potencialo P300 parametrams yra labai mažai, be to, naudojami kTMS parametrai ir P300 potencialo sukėlimo metodika yra gana skirtingi (Rego ir kt., 2012). Po 10 Hz kTMS stimuliacijos penkių dienų kurso depresijos pacientams buvo pastebėtas reikšmingas P300 potencialo amplitudės padidėjimas, lyginant su placebo stimuliacija. Deja, šių pokyčių koreliacija su klinikinio HAM-D testo įverčiais nebuvo rasta (Moller ir kt., 2006). Taikant 1 Hz kTMS virš dešiniojo pusrutulio PFDLŽ sveikiems savanoriams 15 min reikšmingų P300 potencialo pokyčių nebuvo aptikta (Cooper ir kt., 2008). Arns su kolegomis (2012) nustatė, kad pacientai, kuriems kTMS terapija buvo nesėkminga pasižymėjo didesnėmis P300 potencialo amplitudėmis. Pritaikius pavienių impulsų TMS ties kairiojo smegenų pusrutulio smilkinine sritimi, 200-250 ms po reikšmingo dirgiklio pateikimo, P300 latencija pailgėjo 50 ms (Iwahashi, 2009). Manoma, kad tai sąlygojo dirgiklio atpažinimo procesų užslopinimas. Pritaikius 1 Hz kTMS stimuliaciją autizmo sutrikimą trunitiems pacientams užfiksuotas P300 potencialo latencijos sumažėjimas (Casanova ir kt., 2012).

2.4. Neuronavigacinė TMS.

Tikėtina, kad rezultatų išsibarstymą elektrofiziologiniuose kTMS tyrimuose sąlygoja dvi kintamųjų kategorijos: 1) individualios tiriamųjų savybės, tokios kaip amžius, lytis ar sutrikimo tipas; 2) skirtingi stimuliacijos metodikos parametrai. Kadangi kTMS protokolai, nustatantys impulsų dažnį ir trukmę, yra griežtai standartizuoti ir lengvai atkartojami, manoma, kad dažniausiai pasitaikantys rezultatų neatitikimai atsiranda dėl stimuliacijos taikinio netikslaus (depresinių sutrikimų terapijos atveju PFDLŽ)

lokalizavimo, naudojant įprastinius, netikslius metodus (Rusjan ir kt., 2010). Taikant standartinį lokalizacijos metodą, PFDLŽ zona nustatoma apibrėžtu atstumu nuo kitos funkcinės smegenų žievės srities (dažniausiai motorinės žievės zonos, rečiau nuo akies krašto arba pagal tarptautinę EEG 10-20 sistemą). Tokiu atveju PFDLŽ pozicijos variacijos gali atsirasti dėl žymėtos kepurės pasislinkimo bei individualių atstumo skirtumų tarp PFDLŽ ir motorinės žievės. Tyrimai rodo, kad standartinio metodo PFDLŽ lokalizacijos paklaida paprastai siekia 1-2 cm (Ahdab ir kt., 2010), viename tyrime net 54% pacientų užfiksuota paklaida viršijo 2cm (Nauczyciel ir kt., 2011). Ahdab ir kolegų (2010) teigimu standartinio TMS ritės pozicionavimo netikslumai bent jau iš dalies nulemia kTMS depresijos terapijos poveikių skirtumus, keliančius sumaištį šioje srityje. Siekiant sudaryti sąlygas tikslams, atkartojamiems ir atkuriamiems klinikiams kTMS tyrimams, būtina panaudoti priemones, užtikrinančias tikslų ir individualų TMS ritės pozicionavimą bei stabilų procedūros atlikimą (Ruohonen ir kt., 2010)

TMS taikinio lokalizaciją galima pagerinti pritaikius neuronavigacinę sistemą pagal individualią paciento smegenų anatomiją (Ahdab ir kt., 2010). Naudojant neuronavigaciją stimuliacijos taikinyje parenkamas pagal tikslas koordinatas individualiai sudarytame smegenų žemėlapyje, todėl panaikinama individualių anatominių skirtumų įtaka, o TMS ritės pozicionavimo paklaida tesiekia 1-2 mm. To pasekoje įmanoma užtikrinti optimalų ir atkartojamą TMS taikinio lokalizavimą, tuo pačiu išgryninant ir sustiprinant terapinį kTMS efektą. Metaanalizės rodo, kad kTMS efektyvumas reikšmingai išauga optimizuojant stimuliacijos parametrus (Nauczyciel ir kt., 2011), o tinkamas pozicionavimas kiekvienu atveju kokybiškai pagerina klinikinį poveikį (Dell'osso ir kt., 2009). Lietuvoje atliktas tyrimas parodė, kad kTMS terapijoje pritaikius neuronavigacinę sistemą antidepresinis poveikis vidutiniškai pagerėja 10-11% pagal MADRS ir HAM-D klinikinių testų skales lyginant su standartinio pozicionavimo kTMS (Valiulis ir kt., 2013).

2.5. Elektros impulsų terapija.

Elektros impulsų terapija (EIT) – tai psichikos sutrikimų gydymo būdas, paremtas traukulių priepuolio iššaukimu, naudojant tiesioginės elektros srovės galvos smegenų stimuliaciją. Po sukūrimo ši metodika daugiausiai naudota šizofrenijos sutrikimams gydyti, vėliau, sukūrus veiksmingus antipsichotikus jos populiarumas smuko. Susidomėjimas EIT atsigavo nustačius reikšmingą jos efektyvumą gydant depresiją, bei veiksmingumą šizofrenijos su katatonijos arba afektiniais simptomais gydyme (Chanpattana, 2010). Dėl didelio veiksmingumo klinikoje EIT dažnai naudojama kaip stipresnė alternatyva kTMS terapijai. Jos pritaikymas dažniausiai apsiriboja sunkių ir medikamentų terapijai atsparių depresijos formų bei klozapinui rezistentiškos šizofrenijos gydymu. EIT metodika taip pat plačiai naudojama, kuomet aplinkybės reikalauja greito ir užtikrinto klinikinio efekto (pvz. esant didelei savižudybės rizikai), taip pat kai medikamentų vartojimas kelia grėsmę paciento sveikatai, bei tais vaistams atsparios depresijos atvejais, kuomet pirminė kTMS terapija būna nesėkminga. Naudojant EIT depresinių sutrikimų atveju remisija pasiekama 40-80 proc. atvejų. Tyrimai rodo, kad EIT yra už medikamentinę terapiją efektyvesnis depresijos gydymo būdas, netgi tuo atveju, kai remisija gali būti pasiekta naudojant antidepresantus (Weiner, 2000). Krystal su kolegomis (2000) teigimu EIT yra pats efektyviausias žinomas didžiosios depresijos gydymo būdas. Psichiatrijoje, neskaitant depresijos ir šizofrenijos gydymo, EIT taip pat gali būti pritaikyta manijos, obsesinio-kompulsinio bei nerimo sutrikimams gydyti, ši metodika taip pat pasitarnauja ir tokių neurologinių sutrikimų, kaip epilepsija ir Parkinsono liga, terapijoje (Dapšys, 2011).

Individuali EIT dozė parenkama kiekvienam pacientui pagal traukulinių slenkstį. Traukulinio slenksčio vertė – tai minimalus elektrinio krūvio (sudėtinis elektros srovės įtampos ir trukmės reikšmės kintamasis) dydis, matuojamas milikulonais (mC), kuriam esant sukeliama priepuolis (Abrams, 1994). Tikslus EIT dozavimas yra labai svarbus, nes nepakankama EIT dozė turi mažą terapinį poveikį, o pernelyg didelė sukelia pašalinius

reiškinius, ypač kognityviųjų funkcijų srityje. Teigiama, kad norint pasiekti pageidaujama klinikinį poveikį, EIT sukelti traukuliai turi trukti ne mažiau kaip 20 - 25 sek. Įprastas gydymo kursas susideda iš 8-12 procedūrų ir trunka apie mėnesį (atliekant procedūras kas antrą dieną) (Tang ir Ungvari, 2003; Payne ir Prudic, 2009).

2.5.1 EIT veikimo mechanizmas.

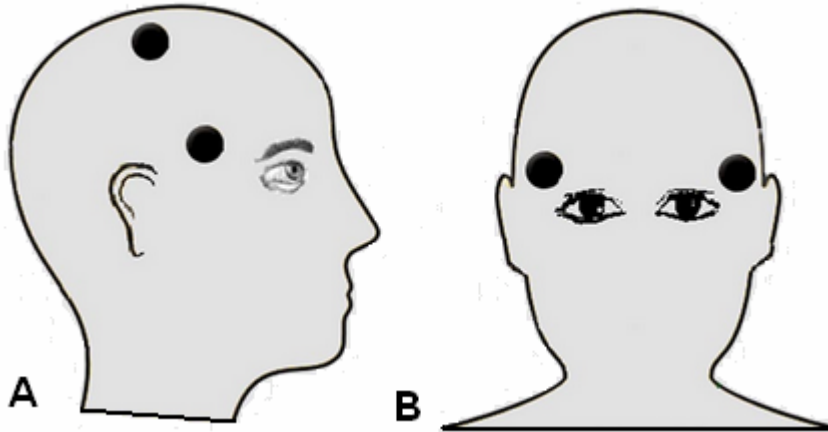
Kaip ir TMS atveju, tikslus EIT veikimo mechanizmas nėra gerai žinomas. Tačiau, remiantis turimais duomenimis, galima išskirti dvi fazes, kurių metu pasireiškia EIT terapinis poveikis. Pirmajai fazei priskiriami procesai, vykstantys smegenyse elektros srovės iššaukto priepuolio metu. Antroji fazė apima paties priepuolio sukeltus pokyčius (Mann, 1998).

EIT iššaukia traukulių priepuolį, kai per galvą leidžiama elektros srovė perneša smegenyse pakankamą elektronų skaičių su energijos kiekiu, reikalingu sukelti sinchronišką reikiamo neuronų skaičiaus depoliarizaciją (Abrams, 1994). EIT sukulto priepuolio metu smegenyse vyksta daugybė pokyčių, tačiau dažniausiai tiriama aktyvaus slopinimo procesai, matuojami EEG pagalba tarpriepuolinių (angl. *interictal*) ir priepuolinių (angl. *ictal*) fazių metu (Dapšys, 2011).

EIT terapijos efektyvumas siejasi su galvos smegenų žievės traukuliniu slenksčiu. Traukulinio slenksčio vertė yra linkusi didėti EIT kurso eigoje. Tyrimai rodo, kad kuo ženklesnis yra traukulinio slenksčio padidėjimas, tuo geresnio terapinio rezultato galima tikėtis. Aukštas pradinis traukulinis slenkstis savo ruožtu gali lemti sunkumus siekiant teigiamo terapinio poveikio (Coffey ir kt., 1995; Sackeim, 1999).

Kiti svarbūs EIT parametrai, įtakoiantys gydymo eigą ir rezultatą – elektrodų išdėstymo ant galvos schema (Pav. 2.8) ir elektros srovės forma. Tyrimai rodo, kad, naudojant abipusio (angl. *bilateral*) išdėstymo trumpų impulsų srovę (angl. *brief-pulse wave*), pasiekiamas geresnis terapinis poveikis nei sukelti priepuolius vienpusiu (angl. *unilateral*) metodu išdėstytais elektrodais bei stimuliuojant sinusine banga (angl. *sine wave*). Kita vertus,

bipolinio elektrodų išdėstymo EIT sukelia sunkesnius ir ilgiau trunkančius pašalinius kognityvinių funkcijų pokyčius, tačiau dėl geresnių priepuolio charakteristikų ir terapinio efekto jis yra taikomas plačiau (Abrams, 1997; Shapira ir kt., 2000; Flint ir Gagnon, 2002).



Pav. 2.8. EIT elektrodų išdėstymas. (A) Vienpusis. (B) Abipusis.

2.5.2. EIT įtaka EEG ir P300.

Kaip jau buvo minėta EIT atveju EEG užrašai dažniausiai daromi priepuolių metu (angl. *ictal EEG*) ir tarp jų (angl. *interictal EEG*). Perera su bendradarbiais (2004), tyrę EEG aktyvumą EIT priepuolių metu, nustatė, kad ne visi generalizuoti priepuoliai yra adekvatūs savo klinikiniu poveikiu. Stipresnis klinikinis efektas pasireiškia, esant didesnei priepuolinei delta dažnio galiai bei koherencijai taip pat didesniai slopinimui po priepuolio. Apibendrintai teigiama, kad terapinis EIT efektyvumas priklauso nuo šių EEG kintamųjų: 1) didesnės EEG amplitudės priepuolio metu; 2) didesnio EEG suderinamumo abiejuose pusrutuliuose po elektros srovės pateikimo; 3) greitesnio lėtų bangų atsiradimo; 4) didesnės EEG amplitudės iškart po priepuolio; 5) mažesnio popriepuolinio EEG suderinamumo tarp pusrutulių (Krystal ir Weiner, 1999). Nustatyta, kad po EIT stimuliacijos atsirandantis delta galios išaugimas būna simetriškas ir labiau išplitęs taikant abipusį elektrodų išdėstymą ir asimetriškas (nestimuliuojamame pusrutulyje mažesnis) taikant vienpusį elektrodų išdėstymą (Narayana Dutt ir kt., 1997). EEG

pokyčių tyrimai prieš EIT terapijos kursą ir po jo yra mažiau tyrinėti, nors jie turėtų pasižymėti tvirtu sąryšiu su terapiniu efektyvumu ir išliekančiais šalutiniais kognityviniais reiškiniais (Krystal ir kt., 2000). RVPL atliktuose tyrimuose nustatytas ilgalaikis delta ir teta bangų galios išaugimas po EIT kurso (Valiulis ir kt., 2013). Dapšys (2011), tyręs EIT įtaką sukeltiniam potencialui P300, aptiko šio potencialo amplitudės išaugimą po EIT kurso.

2.6. TMS ir EIT palyginimas.

EIT metodika yra plačiai paplitusi ir pasižymi greitu efektu vaistams atsparių depresinių sutrikimų gydyme, tačiau po jos naudojimo dažnai pasireiškia nepageidaujami šalutiniai kognityviniai reiškiniai. kTMS metodika, tuo tarpu, yra švelnesnė ir lengviau toleruojama pacientų. Ši procedūra yra neskausminga, jos metu nesukeliami traukuliai, todėl nereikia naudoti miorelaksantų ir anestezijos. Be to, įrodyta, jog gydymas kTMS neturi apčiuopiamos neigiamos įtakos kognityvinėms funkcijoms (Hansen ir kt., 2011). Ilgą laiką turėjusi eksperimentinės metodikos statusą, kTMS terapija 2008 metais buvo pripažinta JAV MVA (Maisto ir vaistų administracija) (angl. *Food and Drug Administration*) kaip įteisinta vaistams atsparios depresijos gydymo priemonė (Cusin ir Dougherty, 2012). Naujausi tyrimai taip pat pagrindė saugų kTMS naudojimą depresija sergančių paauglių populiacijoje, kuriems ši terapija ne tik palengvina depresijos simptomus, bet tuo pačiu netgi pagerina verbalinę atmintį (Wall ir kt., 2013). Vis dėlto, tai dar nereiškia, kad kTMS yra visapusiškai geresnė terapijos priemonė nei EIT.

2.6.1 Klinikinis efektyvumas.

Atlikta keletas tyrimų, lyginančių terapinį kTMS ir EIT poveikį. Gauti rezultatai prieštaringi. Rosa su kolegomis (2006) ir Schulze-Rauschenbach su grupe. (2005) neaptiko reikšmingo skirtumo tarp šių dviejų gydymo metodų klinikinio poveikio. Kitų autorių tyrimai parodė, jog EIT yra efektyvesnis gydymo metodas (O'Connor ir kt., 2003; Eranti ir kt., 2007). Įdomūs rezultatai gauti Grunhaus su bendradarbiais. (2000). Remdamiesi

apibendrintais duomenimis, šio tyrimo autoriai teigia, jog EIT yra efektyvesnis metodas gydant rezistentišką depresiją, tačiau, atskirai įvertinus poveikį depresijos su psichozės ir be psichozės požymių gydymui, pastebėta, kad pogrupyje be psichotinių požymių kTMS pasiektas klinikinis efektas prilygsta ir net pranoksta EIT efektą (EIT: 45 %; kTMS: 53 %). Xie su kolegomis (2013) atliko kTMS ir EIT pritaikymo depresijos gydyme metaanalizę. Iš atrinktų devynerių tyrimų dviejuose pasireiškė statistiškai nereikšmingas kTMS metodo pranašumas prieš EIT, viename tyrime užfiksuotas nereikšmingas kTMS metodo atsilikimas, likę tyrimai statistiškai pagrindė didesnę EIT efektyvumą. Autorių teigimu, rezultatų įvairovę gali įtakoti bendrai priimtų kTMS standartų nebuvimas ir naudojami skirtingi stimuliacijos parametrai (nereikšmingai už EIT efektyvesniuose tyrimuose naudota 20 Hz kTMS)(Xie ir kt., 2013). Depresijos pacientų kTMS tyrimuose, stimuliuojant PFDLŽ, daugiau kaip 90% atvejų stimuliacijos parametrai yra skirtingi, taip pat atskiruose tyrimuose parenkami nevienodo sunkumo pacientai. Vis dėlto, netgi parinkus standartizuotus stimuliacijos parametrus ir pritaikius neuronavigaciją, pacientų, kuriems kTMS sukelia reikšmingą terapinį efektą skaičius, palyginus su EIT, dažniausiai išlieka mažesnis. Nustatytas bendras kTMS depresijos tyrimų efektyvumo vidurkis – 38%, kai EIT tyrimuose šis įvertis siekia 58,8% (Cusin ir Dougherty, 2012). Fitzgerald (2004) atlikta metaanalizė parodė, kad kTMS klinikinis efektyvumas susilygina su EIT efektyvumu gydant tik depresijos pacientus be psichozės simptomų. Kaip teigia pats autorius, kTMS turėtų būti traktuojama ne kaip pakaitalas EIT, tačiau kaip papildoma terapinė metodika, suteikianti pasirinkimo laisvę kai kuriems pacientams.

2.6.2 Saugumas.

Nors modernioje praktikoje taikomi kTMS ir EIT pripažįstami saugiais ir efektyviais metodais, tikslus jų poveikio mechanizmas išlieka neaiškus (Padberg ir George, 2009; Ahdab ir kt., 2010; Fosse ir Read, 2013), o

kai kurie šiais metodais sukelti funkciniai smegenų pakitimai (pvz. delta galios išaugimas) potencialiai gali būti patologiški (Kropotov, 2009).

Po EIT procedūros pacientai neretai skundžiasi širdies aritmija, galvos skausmu, raumenų skausmais, pykinimu bei kognityviniais sutrikimais (dažniausiai amnezija), trunkančiais nuo kelių minučių iki kelių dienų. Savo ruožtu kTMS nesukelia kognityvinių pakenkimų ir minėtų medicininių komplikacijų, išskyrus retai pasitaikančius migrenos priepuolius. Keletą kartų ankstesnėje kTMS praktikoje pasitaikę traukulių priepuoliai, pritaikius pacientų EEG patikrą, naujus apibrėžtus kTMS protokolus ir medikamentų kontrolę, iš principo išnyko (Cusin ir Dogherty, 2012).

Su gyvūnais atlikti EIT tyrimai parodė, kad viršijus rekomenduojamą 8-12 procedūrų EIT režimą galima sukelti ir struktūrinius pokyčius smegenyse, tokius kaip tinimas, gliozė, atrofija ir nekrozė (Zyss ir kt., 2000). Taip pat nustatyta, kad EIT sukelia įvairius funkcinis smegenų pokyčius, būdingus stipriam stresui ar smegenų traumai ir aktyvuojančius pagumburio-hipofizės-antinksčių (angl. hypothalamus-pituitary-adrenal) ir dopaminerginę sistemas, bei sutrikdančius frontotemporalinių skilčių funkcijas. EEG tyrimai parodė, kad kaktinių ir smilkininių skilčių aktyvumą slopinantis EIT poveikis, įvertinamas delta ir teta bangų galios didėjimu, gali išlikti nepakitęs nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių (Fosse ir Read, 2013). Moretti su kolegomis (2012) atrado, kad EEG užrašuose fiksuojamas delta galios išaugimas gali rodyti progresuojantį smegenų žievės ryšių nutrūkimą ir deaferentizaciją, kai teta bangų sustiprėjimas siejasi su kognityvinių funkcijų susilpnėjimu, atsiradus migdolo-hipokampo komplekso pažeidimams. Ištyrę kraujagyslinės demencijos pacientus autoriai nustatė, kad cerebrovaskuliarinės žalos laipsnis koreliuoja su delta galios išaugimu ir alfa galios sumažėjimu. Delta bangų sąryšis su susilpnėjusia smegenų kraujotaka bei metabolizmu buvo nustatytas ir ankstesniais tyrimais (Perera ir kt., 2004).

Nors dažnai manoma, kad kTMS yra saugesnis ir švelnesnis metodas už EIT, keletas EEG tyrimų taip pat aptiko išliekančius delta dažnio galios sustiprėjimo pokyčius po kTMS procedūrų (Spronk ir kt., 2008;

Griškova ir kt., 2006; Valiulis ir kt., 2012). Kai kurie autoriai teigia, kad minėti EEG pokyčiai, atsirandantys po kTMS ir EIT procedūrų, gali būti naudingi, nes keletu atvejų buvo užfiksuotos jų koreliacijos su klinikinių rezultatų gerėjimu (Fosse ir Read, 2013) ar padidėjusius smegenų žievės sužadynamumu (Casarotto ir kt., 2013). Vis dėlto, nepaisant bandymų susieti išaugusį teta ir delta aktyvumą su terapiniu efektyvumu, aptikti tokį ryšį pavyksta nevisuomet. Ankstesniame RVPL atliktame tyrime teigiamos koreliacijos tarp delta galios išaugimo ir klinikinių simptomų gerėjimo nebuvo rasta (Valiulis ir kt., 2012).

Kalbant apie specifinius kTMS metodikos saugumo aspektus, minimos tokios galimos kTMS kontraindikacijos bei pavojai: 1) traukulių priepuoliai (pasireiškia labai retai, naudojant itin aukšto dažnio ir intensyvumo stimuliaciją; traukulių priepuoliai ar epileptoforminis aktyvumas EEG prieš kTMS kursą yra absoliučios kontraindikacijos, nepatariama kartu su kTMS terapija naudoti triciklių antidepresantų, nes jie gali sumažinti traukulių slenkstį); 2) galvos skausmas; 3) klausos pakenkimas (dėl trumpalaikio didelio intensyvumo garso, sukuriama TMS ritėje; patariama procedūros metu naudoti ausų kištukus); 4) ritės perkaitimas (dauguma stimuliatorių turi temperatūros jutiklius ir šaldymo skysčiu sistemą); 5) magnetinio lauko poveikis (tyrimais nustatyta vertė neviršija sveikatai pavojingos ribos). Dėl elektromagnetinės prigimties kTMS netaikoma asmenims, turintiems metalinių ar elektroninių implantų (Wagner et al., 2007).

Svarbiausiu saugumo aspektu, ribojančiu EIT pritaikymą išlieka šios terapijos poveikis kognityviosioms funkcijoms, ypač atminčiai. Po EIT kurso pasireiškia tiek anterogradinė (sunkumai įsisavinant naują informaciją), tiek retrogradinė (sunkumai atgaminant jau įsisavintą informaciją) amnezija (Sackeim, 1994; Coleman ir kt., 1996; Abrams, 1997). Labiausiai nukenčia deklaratyvioji atmintis, o procedūrinei atminčiai EIT reikšmingos įtakos neturi. Didžiausios atsiminimų spragos apima EIT kursui artimus įvykius, anksčiau įsisavinta informacija išsilaiko geriau, nors neretai pasireiškia taškinė retrogradinės amnezijos forma, kuomet pamirštami pavieniai, tarpusavyje nesusiję praeities įvykiai. Kai kuriems pacientams atminties sutrikimai išlieka

pastovūs netgi praėjus keliems mėnesiams po EIT kurso (Donahue, 2000; Lisanby ir kt., 2000).

Vis dėlto, nepaisant didėjančios kTMS konkurencijos ir saugumo spragų, dėl didelio ir patikimo efektyvumo EIT vis dar yra laikomas aukso standartu vaistams atsparios depresijos gydyme (Cusin ir Dougherty, 2012).

3. METODIKA

Visiems tyrimams atlikti buvo gautas Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės Medicinos etikos komiteto leidimas Nr. V5-2, 2011-10-10. Visi skaičiavimai atlikti Microsoft Office Excel 2003 ir SPSS Statistics 17.0 programų paketais.

3.1. Aukšto ir žemo dažnio TMS terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.

3.1.1. Tiriamieji.

Tyrime dalyvavo 50 tiriamųjų (37 moterų, 13 vyrų, vidutinis amžius 51,6 metų, SN = 11,6 metų), kuriems buvo diagnozuotas vaistams atsparus pasikartojantis depresinis sutrikimas (41 pacientas) arba depresinio tipo šizoafektinis sutrikimas (9 pacientai). Prieš dalyvavimą tyrime kiekvienas pacientas pasirašė informuotą sutikimą. Atrinkti pacientai nebuvo gydyti tricikliais antidepressantais. Prieš kTMS kursą buvęs nepakankamai efektyvus medikamentinis gydymas buvo tęsiamas stabiliomis dozėmis visos kTMS terapijos metu.

26 tiriamiesiems taikyta aukšto dažnio kTMS (10 Hz) ties kairiojo smegenų pusrutulio PFDLŽ, likę 24 pacientai gydyti žemo dažnio kTMS (1 Hz) ties dešiniojo pusrutulio PFDLŽ. Naudojami stimuliacijos protokolai kiekvienam pacientui buvo parinkti psichiatro pagal vyraujančią simptomatiką: adinaminei depresijai taikyta aukšto dažnio kTMS, nerimastingai – žemo. Paskirto protokolo procedūros buvo atliekamos penkis kartus per savaitę dviejų arba trijų savaitių laikotarpyje (iš viso 10–15 procedūrų kurso eigoje).

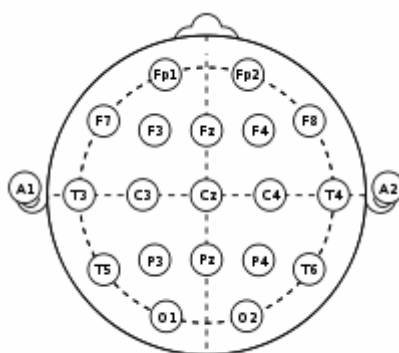
3.1.2. TMS metodika.

Procedūroms atlikti naudotas Medtronic Magpro X100 TMS stimulatorius su MagVenture Cool Coil B65 skysčiu aušinama aštuoniukės formos rite. Stimuliacijos metu taikyti bifaziniai 280 μ s trukmės impulsai.

Stimuliacijos taikinio zonos buvo parenkamos standartiniu atstumu nuo motorinės žievės zonos: 1) kairiojo smegenų pusrutulio PFDLŽ 6 cm į priekį nuo dešinėsios rankos nykščio raumens (*abductor pollicis brevis*) motorinės zonos aukšto dažnio kTMS; 2) dešiniojo smegenų pusrutulio PFDLŽ 6 cm į priekį nuo kairiosios rankos nykščio raumens (lot. *abductor pollicis brevis*) motorinės zonos žemo dažnio kTMS. Aukšto dažnio kTMS procedūrą sudarė dvidešimt 10 Hz dažnio impulsų serijų, trunkančių po 8 sekundes, tarpusavyje atskirtų 40 sekundžių intervalu (iš viso 1600 impulsų), pateikiamų 100% motorinio slenksčio intensyvumu. Žemo dažnio kTMS procedūrą sudarė dvi 1 Hz dažnio impulsų serijos, trunkančios po 60 sekundžių, atskirtos 3 minučių intervalu (iš viso 120 impulsų), pateikiamų 120 % motorinio slenksčio intensyvumu.

3.1.3 EEG registravimas.

EEG užrašymui naudota EBNeuro Galileo Mizar EEG aparatūra. EEG buvo užrašoma prieš kTMS kursą ir 20-30 minučių po paskutinės procedūros elektriškai ekranuotoje patalpoje. Ant paciento galvos pagal tarptautinę 10-20 sistemą išdėstyta 20 apvalių, tiltelio tipo, Ag/AgCl elektrodų, kurie buvo tvirtinami specialios kepuraitės pagalba. Fpz elektrodas naudotas kaip įžeminimas, ausų elektrodai naudoti kaip palyginamieji (Pav. 3.1).



Pav. 3.1. Elektrodų išdėstymo schema EEG registracijai.

Elektrodų varža išlaikyta žemesnės vertės nei 5 kΩ. Ramybės būsenos EEG buvo rašoma 10 minučių pacientui sėdint užmerktomis akimis. EEG užrašas filtruotas naudojant žemo dažnio (0,53 Hz), aukšto dažnio (70 Hz) ir tinklo dažnio (50 Hz) filtrus. Duomenys perversti į skaitmeninę formą 256 dažniu ir 12 bitų raiška. Tolimesnei analizei naudoti 30 s EEG intervalai be artefaktų. Naudotas Hanning langas 2 s epochomis. EEG spektro $S(\omega)$ vidutinės galios reikšmės (μV^2) apskaičiuotas greitos Fourier transformacijos (GFT) būdu. Absoliučios galios vertės išmatuotos 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) dažnių intervalams.

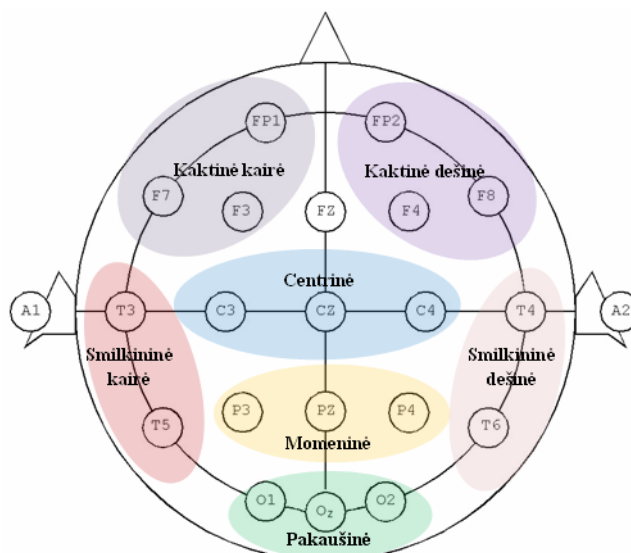
EEG dažnių galių vidurkiai nustatyti pagal šių sričių galių duomenis: 1) kaktinė kairė (KaK)(Fp1, F7, F3 elektrodų vidurkis); 2) kaktinė dešinė (KaD)(Fp2, F4, F8 elektrodų vidurkis); 3) smilkininė kairė (SmK)(T3, T5 elektrodų vidurkis); 4) smilkininė dešinė (SmD)(T4, T6 elektrodų vidurkis); 5) centrinė (Cen)(C3, Cz, C4 elektrodų vidurkis); 6) momeninė (Mom)(P3, Pz, P4 elektrodų vidurkis); 7) pakaušio (Pak)(O1, Oz, O2 elektrodų vidurkis)(Pav. 3.2)

Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficientas apskaičiuotas pagal šias formules (Griškova ir kt., 2007):

$$1) \text{ Kaktinė asimetrija (AsK) = (KaK-KaD)/(KaK+KaD);}$$

$$2) \text{ Smilkininė asimetrija (AsS) = (SmK-SmD)/(SmK+SmD).}$$

Pagal šiuos skaičiavimus teigiamas asimetrijos koeficientas rodo aukštesnę EEG dažnio galią kairiajame smegenų pusrutulyje, o neigiamas – dešiniajame.



Pav. 3.2. Smegenų sritys EEG dažnių galios spektrų skaičiavimams.

3.1.4 Statistinė analizė.

Ramybės būsenos EEG būdingi stipriai išreikšti skirtumai tarp individų (Smit ir kt., 2005). Kolmogorov-Smirnov testas parodė, kad EEG galios spektrų duomenys neatitinka normaliojo skirstinio. Dėl to šių parametru pokyčiams įvertinti naudoti neparametriniai statistiniai testai. EEG dažnių galios spektro ir asimetrijos koeficiento kitimai po kTMS kurso apskaičiuoti Wilcoxon testu dviems priklausomoms imtims. Siekiant nustatyti atskirų kTMS protokolų grupių fiziologinį homogeniškumą prieš terapiją EEG dažnių galios spektro ir asimetrijos koeficiento skirtumai prieš terapiją buvo palyginti naudojant Mann-Whitney U testą dviem nepriklausomoms imtims. Siekiant įvertinti fiziologinių pokyčių skirtumus tarp kTMS protokolų ir atskirų smegenų sričių papildomai atlikta dispersinė analizė (ANOVA) pakartotiniams matavimams. Tiriamųjų vidinis kintamasis (angl. *within subjects variable*) buvo matavimai prieš kTMS terapinį kursą ir po jo (Procedūros faktorius). Faktoriai tarp tiriamųjų buvo kTMS Protokolas (1 Hz vs 10 Hz) ir smegenų Sritis (KaK, KaD, SmK, SmD, Cen, Mom, Pak).

3.2 Neuronavigacinės TMS terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.

3.2.1 Tiriamieji .

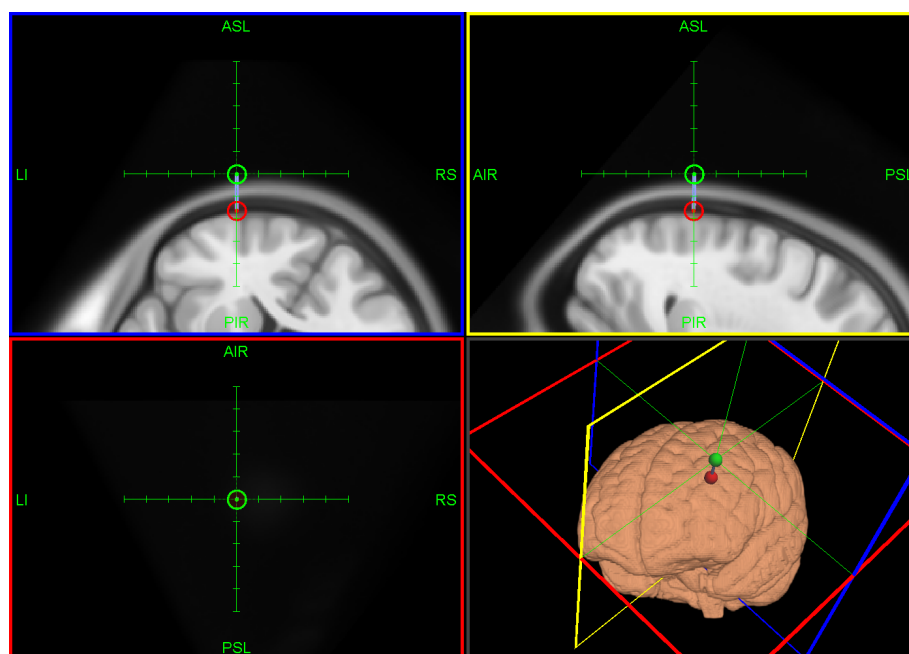
Tyrimė dalyvavo 55 pacientai (41 moteris, 14 vyrų, amžiaus vidurkis 47,6 metų, SN = 13,5 metų), kuriems diagnozuoti vaistams atsparus depresinis sutrikimas (46 pacientai) arba depresinio tipo šizoafektinis sutrikimas (9 pacientai). Prieš dalyvavimą tyrimė kiekvienas pacientas pasirašė informuotą sutikimą. Pasirinkti pacientai negydyti tricikliais antidepresantais. Prieš procedūras taikytas farmacinis gydymas buvo stabiliomis dozėmis tęsiamas ir TMS kurso metu.

34 pacientams taikyta aukšto dažnio (10 Hz) kTMS virš kairės PFDLŽ, likusiam 21 naudota žemo dažnio (1 Hz) kTMS virš dešinės PFDLŽ. kTMS protokolo variantas kiekvienam pacientui buvo paskiriamas psichiatro, priklausomai nuo to ar depresijos epizodas buvo adinaminis (aukštas dažnis), ar nerimastingas (žemas dažnis). Pasirinkto protokolo procedūros buvo atliekamos penkias dienas per savaitę, pilnas terapinis kursas truko nuo dviejų iki trijų savaitių (10 – 15 procedūrų).

3.2.2 Neuronavigacinės TMS metodika.

Neuronavigacinės kTMS procedūros, kaip ir standartinio pozicionavimo procedūros, buvo atliekamos Medtronic Magpro X100 stimulatoriumi su MagVenture Cool Coil B65 aštuoniukės formos rite, naudoti bifaziniai 280 ms trukmės impulsai. kTMS protokolai atitiko 3.1.2 skyriuje aprašytus protokolus. Neuronavigaciniam ritės pozicionavimui naudota Localite TMS Navigator MR-less sistema. Neuronavigacinėje sistemoje naudotas standartinis MNI žemėlapis (MNI ICBM152 non-linear symmetric T1 Average Brain). MNI žemėlapio deformacijos kiekvieno paciento galvai apskaičiuotos naudojant apibrėžtus anatominius žymenis ir galvos paviršiaus taškus, užregistruotus naudojant navigacinės sistemos žymeklį: 1) nosies šaknis (angl. *nasion*); 2) kairiosios akies kampas (angl. *left exocanthion*); 3)

dešniosios akies kampas (angl. *right exocanthion*); 4) kairiojo klausos kanalo viršutinis taškas (angl. *left preauricular point*); 5) dešiniojo klausos kanalo viršutinis taškas (angl. *right preauricular point*); 6) pakaušio išsikišimas (angl. *inion*); 7) pakaušio paviršius nuo labiausiai užpakalinio taško; 8) viršugalvio paviršius nuo aukščiausio taško. Abiejų pusrutulių PFDLŽ taikiniai MNI žemėlapyje parinkti pagal Talairach koordinatų sistemą, remiantis Teneback ir kt. (1999) kTMS SPECT tyrimo koordinatėmis (-40 ; 48 ; 32) kairiojo pusrutulio PFDLŽ (Pav. 3.3) ir simetriškomis koordinatėmis (40; 48; 32) dešiniojo pusrutulio PFDLŽ.



Pav. 3.3. Kairiojo smegenų pusrutulio PFDLŽ vieta neuronavigacinės sistemos smegenų modelyje pagal Talairach koordinates (-40; 48; 32).

3.2.3 Matavimai ir statistinė analizė.

EEG buvo registruojama kaip aprašyta 3.1.3 skyriuje. Elektrofiziologiniai pokyčiai prieš ir po kTMS kurso buvo apskaičiuoti Wilcoxon testu dviems priklausomoms imtims. Siekiant nustatyti atskirų tyrimo grupių fiziologinį homogeniškumą EEG dažnių galios spektro ir asimetrijos koeficiento skirtumai prieš terapiją 10 Hz ir 1 Hz kTMS protokolų grupėse buvo palyginti naudojant Mann-Whitney U testą dviem

nepriklausomoms imtims. Naudojantis šiuo testu taip pat įvertinti pradiniai fiziologiniai skirtumai tarp 10 Hz kTMS standartinio ir neuronavigacinio pozicionavimo grupių bei 1 Hz kTMS standartinio ir neuronavigacinio pozicionavimo grupių. Dispersinė analizė (ANOVA) pakartotiniams matavimams atlikta siekiant tarpusavyje palyginti neuronavigacinės kTMS ir anksčiau tirtos standartinio pozicionavimo kTMS įtaką fiziologiniams pokyčiams, taip pat atskirų smegenų sričių ir kTMS protokolų įtaką. Tiriamųjų vidinis kintamasis (angl. *within subjects variable*) buvo matavimai prieš kTMS terapinį kursą ir po jo (Procedūros faktorius). Faktoriai tarp tiriamųjų buvo ritės Pozicionavimas (su neuronavigacija ir be jos), kTMS Protokolas (1 Hz vs 10 Hz) ir smegenų Sritis (KaK, KaD, SmK, SmD, Cen, Mom, Pak).

3.3 EIT terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.

3.3.1 Tiriamieji.

Tyrime dalyvavo 15 pacientų (4 moterys, 11 vyrų, amžiaus vidurkis 37,2 metų, SN = 12,5 metų), kuriems diagnozuoti pasikartojantis depresinis sutrikimas (3 pacientai), depresinio tipo šizoafektinis sutrikimas (2 pacientai) arba paranoidinė šizofrenija (10 pacientų). Prieš dalyvavimą tyrime kiekvienas pacientas pasirašė informuotą sutikimą.

3.3.2 EIT metodika

Procedūrai atlikti naudotas EIT aparatas Somatics Inc. kompanijos (JAV) Thymatron DGx su DualGraph EEG registratoriumi. EIT procedūros buvo atliekamos kas antrą dieną. EIT seansų skaičius priklausė nuo pasiekto klinikinio efekto bei paciento būklės prieš pradedant gydymą ir svyravo nuo 10 iki 12 procedūrų. Prieš EIT procedūrą pacientas buvo užmigdomas trumpai veikiančiais anestetikais (tiopentalio tirpalas 2-5 mg/kg kūno svorio i/v), o dėl elektros stimuliacijos kylantys traukuliai buvo slopinami miorelaksantais - suksametonio chloridu (Lystenonas) 0,5-1 mg/kg kūno svorio.

Stimuliacijos elektrodai buvo tvirtinami bipolinio išdėstymo schema smilkininėse srityse. Sukelto bioelektrinio aktyvumo generalizuoto priepuolio įvertinimui procedūros metu buvo registruojama viena EEG kreivė, uždėjus du EEG elektrodus virš kairiojo ir dešiniojo antakių lankų. Stimuliacijai naudoti 1 ms trukmės trumpi dvifaziai stačiakampės formos impulsai. Impulsų srovės dydis buvo fiksuotas (nepriklausomai nuo varžos tarp elektrodų) ties 0,9 A. Procedūros metu srovė buvo leidžiama nuo 0,47 iki 4 sekundžių 70 Hz dažniu 55-100% energijos vertės. Pradinę energijos vertę kiekvienam pacientui parinkdavo gydytojas psichiatras, atsižvelgdamas į paciento amžių (energijos procentas = paciento amžius \pm 5 proc. Nepavykus sukelti generalizuoto priepuolio, būdavo stimuliuojama pakartotinai, padidinus stimuliacijos energiją.

3.3.3 Matavimai ir statistinė analizė.

EEG prieš EIT terapijos kursą ir po jo užrašyta analogiškai aukšto ir žemo dažnių kTMS metodikos įtakos EEG dažnių galios spektrams tyrimui (3.1.3 dalis). Elektrofiziologiniai pokyčiai prieš ir po gydymo kurso buvo apskaičiuoti Wilcoxon testu dviems priklausomoms imtims. Siekiant nustatyti kTMS ir EIT grupių fiziologinį homogeniškumą prieš gydymą EEG dažnių galios spektro ir asimetrijos koeficiento skirtumai prieš terapiją tarp kTMS pacientų ir EIT pacientų buvo palyginti naudojant Mann-Whitney U testą dviem nepriklausomoms imtims. Pokyčių skirtumai tarp EIT ir kTMS pacientų apskaičiuoti naudojant dispersinę analizę (ANOVA) pakartotiniams matavimams. Tiriamųjų vidinis kintamasis (angl. *within subjects variable*) buvo matavimai prieš terapinį kursą ir po jo (Procedūros faktorius). Faktoriai tarp tiriamųjų buvo terapinė Metodika (EIT, 10 Hz standartinio pozicionavimo kTMS, 1 Hz standartinio pozicionavimo kTMS, 10 Hz neuronavigacinio pozicionavimo kTMS ir 1 Hz neuronavigacinio pozicionavimo kTMS) ir smegenų Sritis (KaK, KaD, SmK, SmD, Cen, Mom, Pak).

3.4 TMS pacientų EEG dažnių galios spektro ilgalaikių pakitimų tyrimas

3.4.1 Tiriamieji.

Tyrime dalyvavo 20 pacientų (17 moterų, 3 vyrai, amžiaus vidurkis 45,9 metų, SN = 11,7 metų), kuriems diagnozuoti pasikartojantis depresinis sutrikimas (15 pacientų) arba depresinio tipo šizoafektinis sutrikimas (5 pacientai), sugrįžtantys pakartotiniam kTMS kursui. Laiko tarpas nuo ankstesnio terapinio kurso pabaigos iki naujo pradžios svyravo nuo 3 iki 42 mėnesių (Vidurkis 14 mėnesių).

3.4.2 Matavimai ir statistinė analizė.

EEG užrašyta analogiškai aukšto ir žemo dažnių kTMS metodikos įtakos EEG dažnių galios spektrams tyrimui (3.1.3 dalis). Kaip ir ankstesniais atvejais elektrofiziologinių pokyčių įvertinimui naudotas Wilcoxon testas, tačiau EEG dažnių galios spektro pokytis matuotas tarp ankstesniojo kTMS terapijos kurso pabaigos ir EEG užrašo prieš naują kTMS kursą.

3.5 TMS terapijos įtakos sukeltiniam potencialui P300 tyrimas.

3.5.1 Tiriamieji.

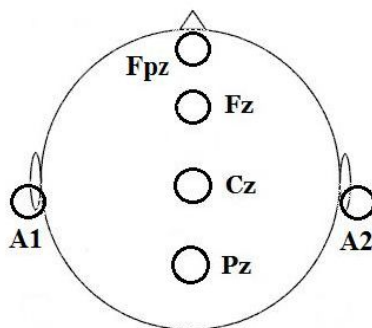
Tyrime dalyvavo 82 pacientai (63 moterys, 19 vyrų, amžiaus vidurkis 49,56 metų, SN = 12,75 metų), kuriems diagnozuoti vaistams atsparus depresinis sutrikimas (65 pacientai) arba depresinio tipo šizoafektinis sutrikimas (17 pacientų). Kiekvienas tiriamasis pasirašė rašytinį sutikimą dalyvauti tyrime. Pasirinkti pacientai negydyti tricikliais antidepresantais. Prieš procedūras taikytas farmacinis gydymas buvo stabiliomis dozėmis tęsiamas ir TMS kurso metu.

42 pacientai gydyti standartinio pozicionavimo TMS, 40 tiriamųjų TMS atlikta su neuronavigacinės sistemos pagalba. Iš pirmosios grupės 21 pacientui taikyta aukšto dažnio (10 Hz) TMS virš kairės PFDLŽ, likusiems 21 taikyta žemo dažnio (1 Hz) TMS virš dešinės PFDLŽ. Neuronavigacijos

pacientų grupėje aukšto dažnio TMS virš kairės PFDLŽ taikyta 24, žemo dažnio virš dešinės PFDLŽ – 16 pacientų. Skirtingo dažnio protokolai buvo paskirti psichiatro, priklausomai nuo to ar depresijos epizodas buvo adinaminis (aukštas dažnis), ar nerimastingas (žemas dažnis). Pasirinkto protokolo procedūros buvo atliekamos penkias dienas per savaitę, pilnas terapinis kursas truko nuo dviejų iki trijų savaičių (10 – 15 procedūrų). Procedūrų atlikimui naudota aparatūra ir protokolai aprašyti 3.1.2 ir 3.2.2 dalyse.

3.5.2. Sukeltinio potencialo P300 registravimas.

Sukeltinių potencialų užrašymui naudota EBNeuro Galileo Mizar EEG aparatūra. P300 registracijos sąlygos buvo standartizuotos pagal Tarptautinės ir Amerikos klinikinių neurofiziologų asociacijų rekomendacijas (Duncan ir kt., 2009). Registruojant P300 potencialą, aktyvieji (registruojantieji) elektrodai galvos paviršiuje išdėstyti pagal tarptautinę „10-20“ sistemą Fz, Cz, Pz taškuose (Pav. 3.4). Sukeltinis potencialas P300 buvo užrašomas prieš kTMS kursą ir 30-40 minučių po paskutinės procedūros.



Pav. 3.4. Elektrodo išdėstymo schema P300 potencialo registracijai.

P300 potencialui sukelti buvo taikomas „atsitiktinio įvykio“ (angl. „*odd-ball paradigm*“) metodas. Pagrindiniai P300 potencialo iššaukimo ir registravimo parametrai parinkti pagal ankstesnę RVPL tyrimų praktiką (Korostenskaja ir kt., 2000). Tiriamajam atsitiktine tvarka sekoje buvo pateikiami dviejų rūšių garso tonai: 1) 1000 Hz „dažnas“ (pasirodymo tikimybė 80%); 2) 2000 Hz „retas“ (pasirodymo tikimybė 20%). Garso tonai

buvo pateikiami per aukštos kokybės audiometrijai skirtas ausines „Telephonics TDH-39P“. Paciento buvo prašoma suskaičiuoti jam pateiktus retus (reikšmingus) signalus, o dažnus (nereikšmingus) ignoruoti. Kompiuteryje atsakai į reikšmingus ir į nereikšmingus dirgiklius buvo vidurkinami atskirai. Tokiu būdu gaunamos dvių tipų kreivės: 1) standartinio ilgio latentinio periodo klausos sukeltasis potencialas su sensoriniu P1-N1-P2 kompleksu (nervų sistemos atsakas į nereikšmingą dirgiklį); 2) bangų grupė, susidedanti iš sensorinio (bangos P1-N1-P2) ir kognityviojo (bangos N2-P3-N3) komplekso (kaip atsakas į reikšmingą dirgiklį). Tolesnei analizei buvo matuojami 2 kognityviojo komplekso parametrai visose trijose registravimo srityse (Fz – kaktinėje srityje, Cz – centrinėje srityje, Pz – momeninėje srityje): 1) P300 bangos latencija; 2) P300 bangos amplitudė (N2 bangos ir P300 bangos amplitudžių, išmatuotų nuo nulinės linijos, skirtumas). Gauti parametrai iš šių trijų sričių vėliau suvidurkinti.

3.5.3 Statistinė analizė.

Sukeltiniai potencialai yra standartizuotas fiziologinis matmuo, atitinkantis normalųjį skirstinį atskirose amžiaus grupėse (Korostenskaja ir kt., 2003). Dėl to, sukeltinių potencialų matavimuose buvo naudojami parametriniai statistiniai testai. Sukeltinių potencialų parametrai prieš kTMS kursą ir po jo tarpusavyje lyginti naudojant porinį Stjudento t testą. Pokyčių skirtumai tarp skirtingų kTMS protokolų, taikant skirtingas ritės pozicionavimo metodikas palyginti naudojant dispersinę analizę ANOVA pakartotiniams matavimams. Tiriamųjų vidinis kintamasis (angl. *within subjects variable*) buvo matavimai prieš kTMS terapinį kursą ir po jo (Procedūros faktorius). Faktoriai tarp tiriamųjų buvo Metodika (10 Hz standartinio pozicionavimo kTMS, 1 Hz standartinio pozicionavimo kTMS, 10 Hz neuronavigacinė kTMS, 1 Hz neuronavigacinė kTMS) ir smegenų Sritis (Fz, Cz ir Pz elektrodai).

3.6 Bioelektrinio galvos smegenų aktyvumo sąryšio su depresijos simptomais tyrimas.

3.6.1 Tiriamieji.

Tyrime dalyvavo tie patys 82 pacientai (63 moterys, 19 vyrų, amžiaus vidurkis 49,5 metų, SN = 12,7 metų), dalyvavę kTMS įtakos EEG galios spektrams ir sukeltiniam potencialui P300 tyrimuose.

3.6.2 Klinikiniai testai.

Prieš kTMS kursą ir diena po jo pacientų depresijos simptomai buvo įvertinti Montgomery-Åsberg depresijos vertinimo skalės (MADRS), Beko depresijos skalės (BDI) ir Hamiltono depresijos skalės (HAM-D) klinikiniais testais. Klinikinio efektyvumo grupės buvo suskirstytos pagal MADRS skalės procentinius pokyčius: 1) silpnas efektas (<10% sumažėjimas); 2) reikšmingas efektas (10%<sumažėjimas<50%); 3) žymus efektas (>50% sumažėjimas) (Fitzgerald ir kt., 2009). Remisija buvo pasiekta kuomet po terapijos MADRS skalės įvertis siekė <10 balų (Fitzgerald ir kt., 2006).

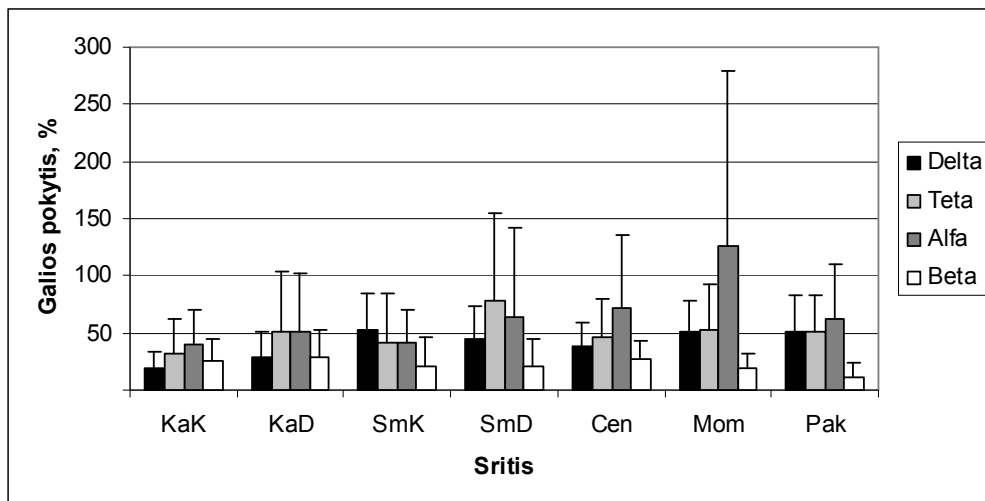
3.6.3 Statistinė analizė.

Klinikinių testų skalių pokyčių procentiniai įverčiai tarp skirtingų terapinės metodikos grupių (10 Hz standartinio pozicionavimo kTMS, 1 Hz standartinio pozicionavimo kTMS, 10 Hz neuronavigacinė kTMS, 1 Hz neuronavigacinė kTMS) palyginti naudojant vienkryptę dispersinę analizę (ANOVA). Išskirtos klinikinio efekto kategorijos ir remisija palyginti naudojant Mann-Whitney U testą. Klinikinio progreso sąryšiui su EEG galios spektro ir P300 potencialo pokyčiais nustatyti naudotas Pearson koreliacijos koeficientas.

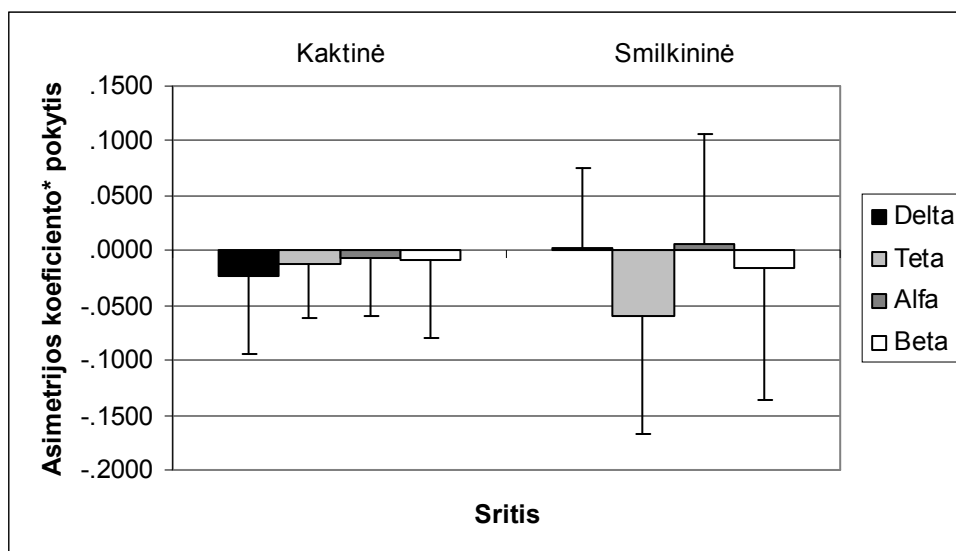
4. REZULTATAI

4.1. Aukšto ir žemo dažnių TMS terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.

Po 10 Hz kTMS terapijos kurso išaugo visų EEG dažnių absoliuti galia (4.1.1 pav). Pagal Wilcoxon testą statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) pokyčiai užfiksuoti centrinėje smegenų srityje delta ir alfa dažnių galioms, momeninėje srityje delta, teta, alfa ir beta dažnių galioms, pakaušinėje srityje delta ir teta dažnių galioms (4.1.1 lentelė). Smegenų aktyvumo asimetrija po 10 Hz kTMS kurso kaktinėse skiltyse pakrypo į dešiniojo smegenų pusrutulio pusę delta, teta, alfa ir beta dažnių diapazonuose, taip pat teta ir beta dažnių diapazonuose smilkininėse skiltyse. Smilkininė asimetrija delta ir alfa dažnių diapazonuose pasistūmėjo į kairiojo smegenų pusrutulio pusę (4.1.2 pav). Nė vienas iš šių pokyčių nebuvo statistiškai reikšmingas pagal Wilcoxon testą (4.1.2 lentelė).



Pav. 4.1.1. EEG dažnių spektro galios procentiniai pokyčiai po 10 Hz kTMS terapijos kurso (N=26).



Pav. 4.1.2. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento pokyčiai po 10 Hz kTMS terapijos kurso (N=26).

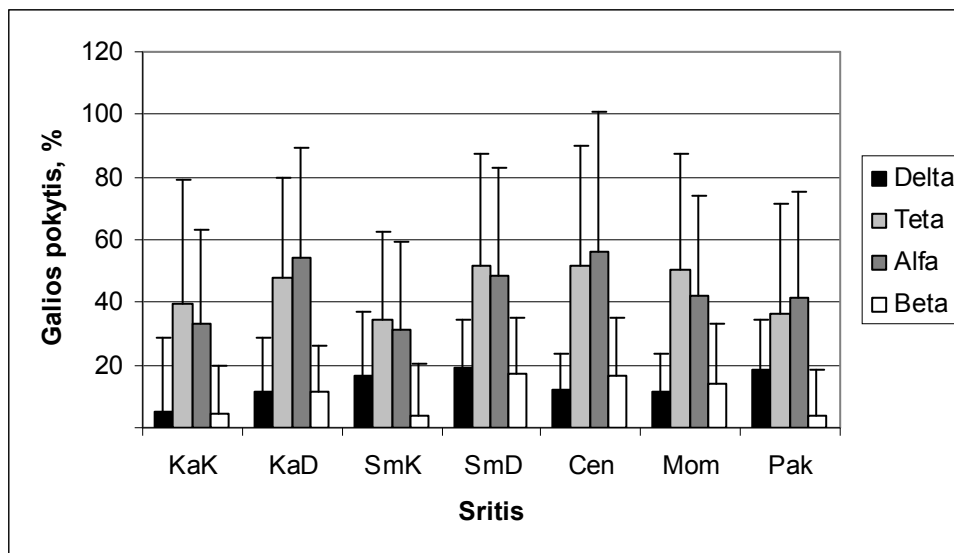
Lentelė 4.1.1. EEG dažnių spektro galios (μV^2) vidurkiai prieš ir po 10 Hz kTMS terapijos kursą (N=26; * $p < 0,05$ pagal Wilcoxon testą).

Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė kairė KaK	Prieš TMS	8,96±9,34	7,76±6,36	8,00±6,57	2,01±1,48
	Po TMS	10,32±12,71	8,52±7,69	9,08±6,09	2,31±1,84
Kaktinė dešinė KaD	Prieš TMS	7,88±6,08	7,85±6,79	8,27±6,37	2,07±1,45
	Po TMS	9,50±10,26	8,58±6,18	9,93±7,15	2,31±1,23
Smilkininė kairė SmK	Prieš TMS	3,67±2,08	5,07±3,52	10,23±11,97	2,05±1,96
	Po TMS	4,90±3,92	5,51±4,74	10,31±9,46	2,01±1,66
Smilkininė dešinė SmD	Prieš TMS	3,84±2,65	5,37±5,08	10,13±8,68	1,97±1,41
	Po TMS	4,77±2,86	6,63±6,25	11,67±10,21	2,09±1,42
Centrinė Cen	Prieš TMS	6,33±4,03*	9,16±8,40	14,26±14,53*	2,72±1,68
	Po TMS	8,20±5,25*	11,30±10,77	16,91±12,05*	3,15±1,92
Momeninė Mom	Prieš TMS	5,59±3,92*	7,66±6,75*	21,37±23,55*	2,69±1,50*
	Po TMS	7,55±4,86*	9,73±8,07*	26,39±21,79*	3,03±1,80*
Pakaušinė PaK	Prieš TMS	3,89±2,42*	5,32±3,38*	19,00±24,11	2,24±1,15
	Po TMS	5,05±2,94*	6,89±4,89*	19,84±18,84	2,24±1,03

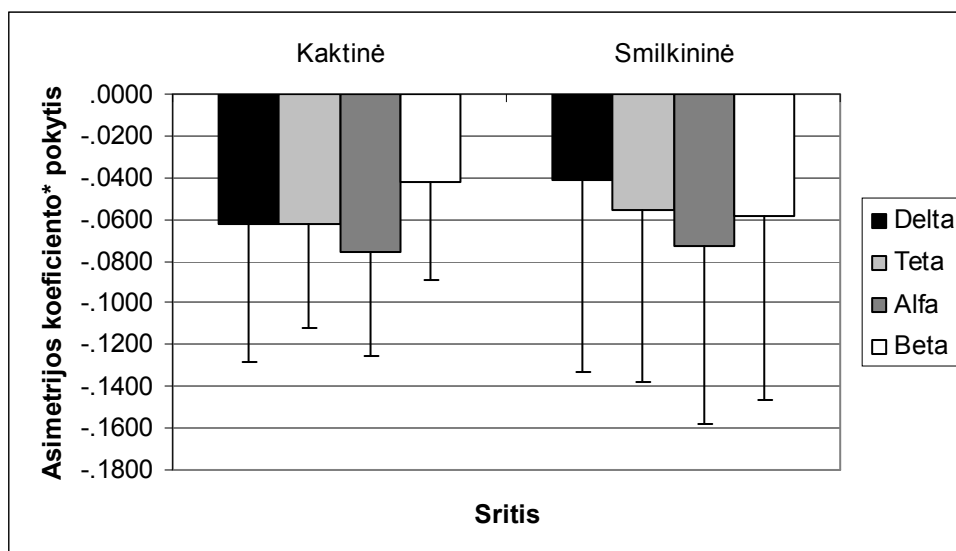
Lentelė 4.1.2. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento vidurkiai prieš ir po 10 Hz kTMS terapijos kursą (N=26; * p<0,05 pagal Wilcoxon testą).

Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė	Prieš TMS	0,030±0,147	0,010±0,131	-0,017±0,122	-0,024±0,145
	Po TMS	0,006±0,164	-0,002±0,150	-0,025±0,171	-0,032±0,153
Smilkininė	Prieš TMS	-0,008±0,185	0,042±0,224	-0,037±0,267	-0,013±0,239
	Po TMS	-0,007±0,209	-0,017±0,272	-0,032±0,291	-0,029±0,262

Po 1 Hz kTMS terapijos kurso išaugo visų EEG dažnių absoliuti galia (4.1.3 pav). Tačiau nė vienas iš šių pokyčių nebuvo statistiškai reikšmingas pagal Wilcoxon testą (4.1.3 lentelė). Smegenų aktyvumo asimetrija po 1 Hz kTMS kurso kaktinėse ir smilkininėse skiltyse pakrypo į dešiniojo smegenų pusrutulio pusę delta, teta, alfa ir beta dažnių diapazonuose (4.1.4 pav). Alfa dažnio asimetrijos pokytis kaktinėse skiltyse buvo statistiškai reikšmingas (p<0,05) pagal Wilcoxon testą (4.1.4 lentelė).



Pav. 4.1.3. EEG dažnių spektro galios procentiniai pokyčiai po 1 Hz kTMS terapijos kurso (N=24).



Pav. 4.1.4. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento pokyčiai po 1 Hz kTMS terapijos kurso (N=24).

Lentelė 4.1.3. EEG dažnių spektro galios (μV^2) vidurkiai prieš ir po 1 Hz kTMS terapijos kursą (N=24; * $p < 0,05$ pagal Wilcoxon testą).

Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė kairė KaK	Prieš TMS	8,13±5,23	6,47±7,36	8,51±7,67	2,91±1,65
	Po TMS	7,13±5,08	7,34±7,97	9,43±8,50	2,92±2,01
Kaktinė dešinė KaD	Prieš TMS	7,46±4,83	5,71±5,18	8,51±8,42	3,09±2,18
	Po TMS	7,16±4,04	7,36±7,13	10,40±8,81	3,19±2,13
Smilkininė kairė SmK	Prieš TMS	4,18±3,65	4,21±4,01	9,67±10,57	2,69±1,68
	Po TMS	3,90±3,24	4,47±4,17	10,19±9,04	2,63±1,82
Smilkininė dešinė SmD	Prieš TMS	3,37±1,82	3,76±3,14	10,65±12,52	2,75±2,06
	Po TMS	3,71±2,10	4,78±4,83	12,24±10,87	2,84±2,13
Centrinė Cen	Prieš TMS	6,08±4,12	6,86±5,76	15,46±17,01	4,48±2,92
	Po TMS	6,16±3,31	9,98±12,91	17,59±14,94	4,86±3,46
Momeninė Mom	Prieš TMS	5,47±4,64	5,89±5,27	21,32±22,63	4,48±3,44
	Po TMS	5,30±3,31	7,73±8,75	24,86±25,43	4,33±3,00
Pakaušinė Pak	Prieš TMS	4,26±4,35	4,75±4,62	21,72±29,10	3,35±2,61
	Po TMS	4,18±3,59	5,48±6,33	24,09±28,41	3,08±2,39

Lentelė 4.1.4. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento vidurkiai prieš ir po 1 Hz kTMS terapijos kursą (N=24; * p<0,05 pagal Wilcoxon testą).

Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė	Prieš TMS	0,029±0,159	0,029±0,132	0,025±0,135*	-0,011±0,138
	Po TMS	-0,033±0,166	-0,033±0,124	-0,050±0,110*	-0,053±0,117
Smilkininė	Prieš TMS	0,020±0,267	0,037±0,233	-0,013±0,197	0,018±0,252
	Po TMS	-0,021±0,243	-0,019±0,240	-0,086±0,249	-0,041±0,216

Mann-Whitney U testas parodė, kad 10 Hz ir 1 Hz kTMS protokolų grupės prieš terapiją buvo homogeniškos delta, teta ir alfa dažnių diapazonuose pagal EEG spektro galią bei visose dažnių diapazonuose pagal asimetrijos koeficientą (4.1.5 lentelė). Skirtumai nustatyti beta dažnio spektro galioje kaktinėse, kairioje smilkininėje, centrinėje ir momeninėje skiltyse (4.1.5 lentelė), kuomet pradinė spektro galia buvo aukštesnė 1 Hz grupės, palyginus su 10 Hz pacientais atveju (.4.1.1 lentelė; 4.1.3 lentelė).

Lentelė 4.1.5. 10 Hz ir 1 Hz grupių palyginimo prieš terapiją Mann-Whitney testu p reikšmės (N=50).

Dažnis	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak	AsK	AsS
Delta	0,907	0,884	0,938	0,683	0,641	0,509	0,727	0,985	0,560
Teta	0,177	0,140	0,187	0,303	0,303	0,286	0,244	0,587	1,000
Alfa	0,907	0,560	0,985	0,698	0,771	0,969	0,727	0,372	0,771
Beta	0,011*	0,028*	0,028*	0,095	0,006*	0,020*	0,132	0,727	0,801

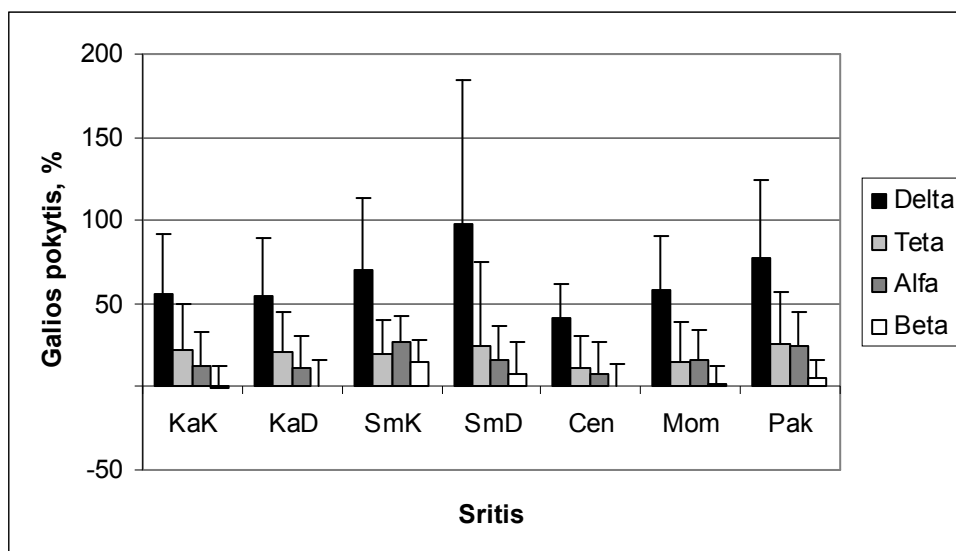
Atlikus pakartotinių matavimų dispersinę analizę reišmingi EEG galios spektro pokyčiai po kTMS procedūros nustatyti delta, teta ir alfa dažnių diapazonuose. Reikšmingų poveikio skirtumų atskiroms smegenų sritims nenustatyta. Reikšmingi galios spektro pokyčių skirtumai tarp 10 Hz ir 1 Hz kTMS protokolų užfiksuoti teta ir beta dažnių diapazonuose (4.1.6 lentelė).

Lentelė 4.1.6. EEG dažnių galios spektrų pokyčių tarp smegenų sričių ir kTMS protokolų dispersinė analizė (N=50).

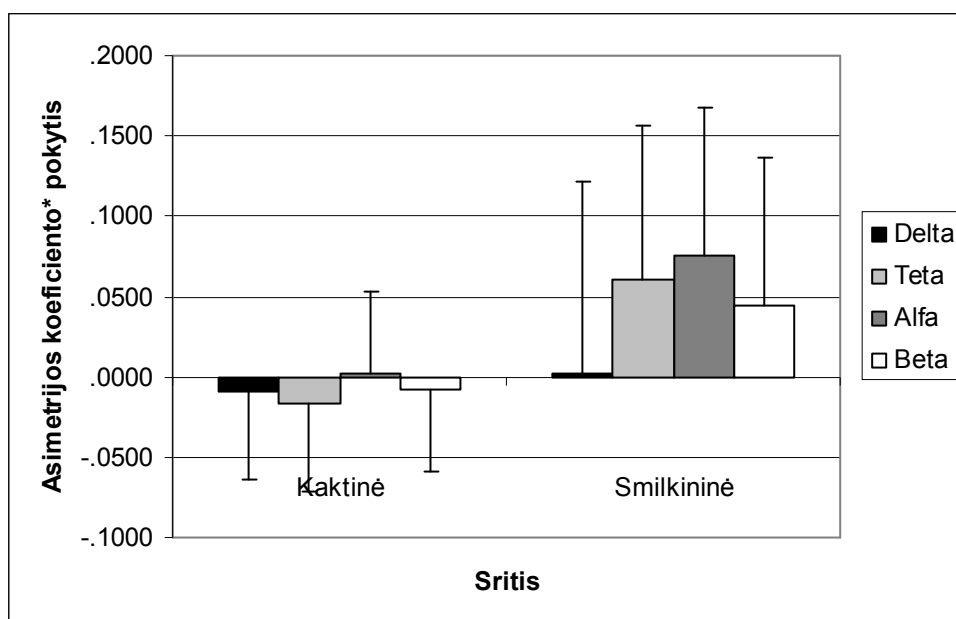
Dažnis	Faktorius	F	p reikšmė
Delta	Procedūra	9,807	0,002*
	Procedūra*Sritis	0,255	0,957
	Protokolas	3,717	0,055
Teta	Procedūra	21,906	0,000*
	Procedūra*Sritis	1,015	0,415
	Protokolas	5,018	0,026*
Alfa	Procedūra	9,517	0,002*
	Procedūra*Sritis	0,631	0,705
	Protokolas	0,177	0,674
Beta	Procedūra	2,223	0,137
	Procedūra*Sritis	0,820	0,555
	Protokolas	25,901	0,000*

4.2 Neuronavigacinės TMS terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.

Po 10 Hz neuronavigacinio pozicionavimo kTMS terapijos kurso išaugo visų EEG dažnių absoliuti galia (4.2.1 pav). Pagal Wilcoxon testą statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) pokyčiai užfiksuoti visose smegenų srityse delta dažnio galiai ir kairiojo pusrutulio smilkininėje srityje alfa dažnio galiai (4.2.1 lentelė). Smegenų aktyvumo asimetrija po 10 Hz neuronavigacinio pozicionavimo kTMS kurso kaktinėse skiltyse pakrypo į dešiniojo smegenų pusrutulio pusę delta, teta, ir beta dažnių diapazonuose. Smilkininėse srityse visų dažnių diapazonuose ir kaktinėse srityse alfa dažnio diapazone aktyvumo asimetrija pasistūmėjo į kairiojo smegenų pusrutulio pusę (4.2.2 pav). Vis dėlto nė vienas iš asimetrijos pokyčių nebuvo statistiškai reikšmingas pagal Wilcoxon testą (4.2.2 lentelė).



Pav. 4.2.1. EEG dažnių spektro galios procentiniai pokyčiai po 10 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kurso (N=34).



Pav. 4.2.2. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento pokyčiai po 10 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kurso (N=34).

Lentelė 4.2.1. EEG dažnių spektro galios (μV^2) vidurkiai prieš ir po 10 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kursą (N=34; * $p<0,05$ pagal Wilcoxon testą).

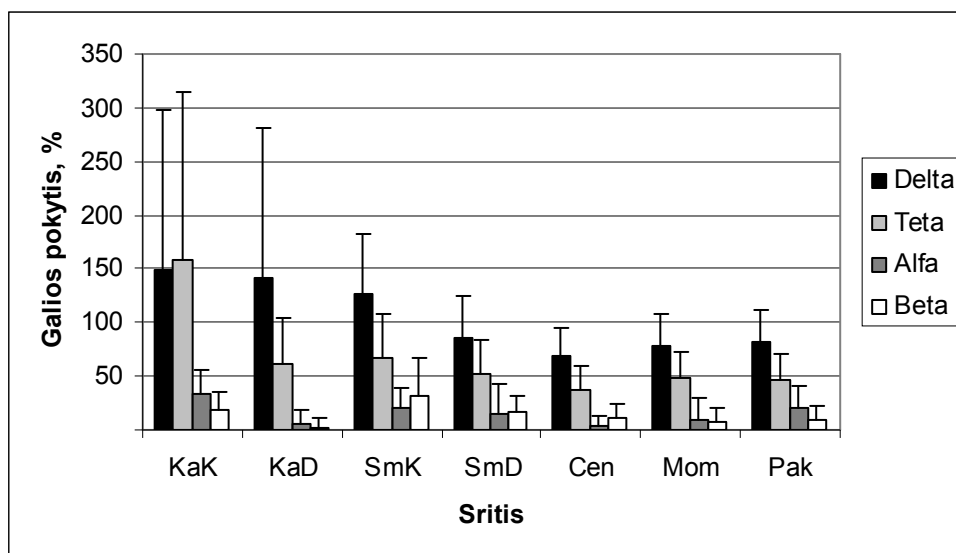
Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė kairė KaK	Prieš TMS	7,74±8,18*	8,17±5,00	8,66±7,35	2,57±1,94
	Po TMS	10,49±11,22*	9,87±10,96	8,43±7,35	2,21±1,49
Kaktinė dešinė KaD	Prieš TMS	6,73±5,54*	7,56±4,96	8,61±7,09	2,51±2,00
	Po TMS	10,27±11,23*	9,76±11,39	8,71±7,34	2,27±1,68
Smilkininė kairė SmK	Prieš TMS	3,48±1,88*	5,43±4,00	8,31±6,42*	2,14±1,49
	Po TMS	5,27±3,93*	6,12±6,81	9,74±7,76*	2,21±1,42
Smilkininė dešinė SmD	Prieš TMS	3,12±1,93*	4,95±3,75	7,40±5,21	1,91±1,40
	Po TMS	5,46±6,75*	6,08±8,51	7,67±5,29	1,91±1,54
Centrinė Cen	Prieš TMS	5,67±3,43*	11,05±9,08	16,59±14,40	4,02±2,95
	Po TMS	7,69±5,08*	12,69±15,45	16,62±16,90	3,74±2,88
Momeninė Mom	Prieš TMS	5,48±3,48*	10,98±10,73	25,26±24,68	4,12±3,14
	Po TMS	7,95±5,56*	12,45±15,52	26,70±26,42	3,90±2,82
Pakaušinė Pak	Prieš TMS	5,19±3,44*	9,67±10,00	26,59±24,04	3,42±2,29
	Po TMS	7,66±5,08*	10,53±11,03	29,36±27,08	3,53±2,73

Lentelė 4.2.2. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento vidurkiai prieš ir po 10 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kursą (N=34; * $p<0,05$ pagal Wilcoxon testą).

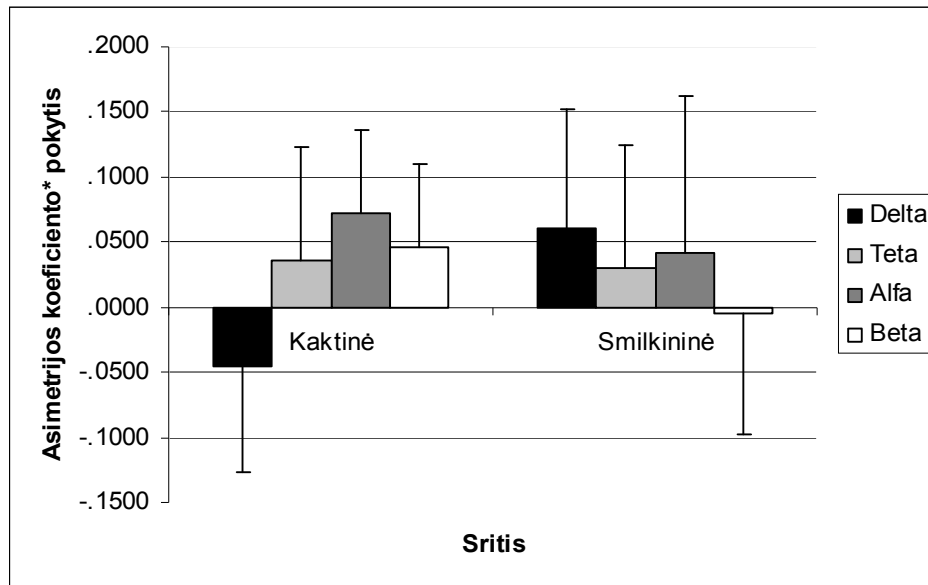
Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė	Prieš TMS	0,049±0,139	0,037±0,123	-0,012±0,125	0,008±0,092
	Po TMS	0,021±0,175	0,041±0,195	-0,010±0,137	0,000±0,120
Smilkininė	Prieš TMS	0,055±0,219	0,057±0,220	0,027±0,220	0,055±0,210
	Po TMS	0,117±0,265	0,057±0,265	0,102±0,256	0,099±0,260

Po 1 Hz neuronavigacinio pozicionavimo kTMS terapijos kurso išaugo visų EEG dažnių absoliuti galia (4.2.3 pav). Pagal Wilcoxon testą statistiškai reikšmingi ($p<0,05$) pokyčiai užfiksuoti dešiniojo smegenų pusrutulio kaktinėje, kairiojo pusrutulio smilkininėje, centrinėje, momeninėje ir

pakaušinėje skiltyse teta dažnio galiai, delta dažnio galios pokytis taipogi buvo reikšmingas ir dešiniojo smegenų pusrutulio smilkininėje srityje (4.2.3 lentelė). Smegenų aktyvumo asimetrija po 1 Hz neuronavigacinio pozicionavimo kTMS kurso kaktinėse skiltyse pakrypo į dešiniojo smegenų pusrutulio pusę delta dažnio diapazone ir į kairiojo pusrutulio pusę teta, alfa ir beta dažnių diapazonuose. Smilkininė asimetrija delta teta ir alfa dažnių diapazonuose pasistūmėjo į kairiojo smegenų pusrutulio pusę, beta – į dešiniojo (4.2.4 pav). Nė vienas iš šių pokyčių nebuvo statistiškai reikšmingas pagal Wilcoxon testą (4.2.4 lentelė).



Pav. 4.2.3. EEG dažnių spektro galios procentiniai pokyčiai po 1 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kurso (N=21).



Pav. 4.2.4. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento pokyčiai po 1 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kurso (N=21).

Lentelė 4.2.3. EEG dažnių spektro galios (μV^2) vidurkiai prieš ir po 1 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kursą (N=21; * $p < 0,05$ pagal Wilcoxon testą).

Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė kairė KaK	Prieš TMS	6,01±3,61	4,84±2,96	5,94±3,35	1,81±1,05
	Po TMS	10,14±10,59	10,30±17,10	6,98±4,14	1,96±1,11
Kaktinė dešinė KaD	Prieš TMS	5,20±3,07*	4,87±3,51*	6,26±3,50	1,86±1,15
	Po TMS	8,38±6,29*	7,24±6,93*	6,31±3,96	1,80±1,13
Smilkininė kairė SmK	Prieš TMS	2,39±1,35*	2,98±2,47*	5,86±3,87	1,68±1,27
	Po TMS	5,19±4,56*	4,34±4,32*	5,66±3,06	1,68±,92
Smilkininė dešinė SmD	Prieš TMS	2,29±1,16*	2,83±2,25	5,90±4,08	1,59±1,08
	Po TMS	3,77±2,38*	3,96±3,51	5,76±4,14	1,75±1,19
Centrinė Cen	Prieš TMS	4,03±2,04*	5,11±3,54*	9,25±5,19	2,72±1,84
	Po TMS	6,21±3,59*	6,70±5,45*	8,75±4,47	2,60±1,56
Momeninė Mom	Prieš TMS	3,70±2,06*	4,74±3,76*	15,59±11,56	2,95±2,38
	Po TMS	6,03±4,38*	6,54±5,56*	15,42±11,27	2,93±2,30
Pakaušinė Pak	Prieš TMS	3,17±1,73*	4,25±3,27*	23,55±31,30	2,60±1,77
	Po TMS	5,18±3,22*	5,80±4,71*	22,67±23,53	2,69±1,79

Lentelė 4.2.4. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento vidurkiai prieš ir po 1 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kursą (N=21; * $p < 0,05$ pagal Wilcoxon testą).

Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė	Prieš TMS	0,061±0,169	0,000±0,136	-0,028±0,094	0,006±0,139
	Po TMS	0,015±0,153	0,035±0,194	0,045±0,205	0,051±0,207
Smilkininė	Prieš TMS	0,007±0,158	0,005±0,220	-0,009±0,285	0,019±0,193
	Po TMS	0,067±0,252	0,036±0,220	0,033±0,216	0,015±0,229

Mann-Whitney U testas parodė, kad naudojant neuronavigaciją 10 Hz ir 1 Hz kTMS protokolų grupės prieš terapiją buvo homogeniškos alfa ir beta dažnių diapazonuose pagal EEG spektro galią bei visose dažnių diapazonuose pagal asimetrijos koeficientą (4.2.5 lentelė). Skirtumai nustatyti delta dažnio spektro galioje kairioje smilkininėje, centrinėje, momeninėje ir pakaušinėje skiltyse bei teta dažnio spektro galioje visose smegenų skiltyse (4.2.5 lentelė), abiem atvejais pradinė spektro galia buvo aukštesnė 10 Hz grupėje, palyginus su 1 Hz pacientais atveju (4.2.1 lentelė; 4.2.3 lentelė). Tarpusavyje palyginus 10 Hz kTMS protokolo grupes naudojant neuronavigacinę sistemą ir standartinę pozicionavimą fiziologinių skirtumų prieš terapiją neaptikta (4.2.6 lentelė). 1 Hz kTMS protokolo atveju skirtingo ritės pozicionavimo grupės prieš terapiją buvo homogeniškos teta ir alfa dažnių diapazonuose pagal EEG spektro galią bei visose dažnių diapazonuose pagal asimetrijos koeficientą (4.2.7 lentelė). Skirtumai nustatyti delta dažnio spektro galioje dešiniojoje smilkininėje ir centrinėje skiltyse bei beta dažnio spektro galioje kaktinėse, smilkininėse, centrinėje ir momeninėje skiltyse (4.2.7 lentelė), kuomet pradinė spektro galia buvo aukštesnė standartinio ritės pozicionavimo grupėje, palyginus neuronavigacinio pozicionavimo grupe (4.1.3 lentelė; 4.2.3 lentelė).

Lentelė 4.2.5. 10 Hz ir 1 Hz grupių palyginimo prieš terapiją Mann-Whitney testu p reikšmės (N=55).

Dažnis	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak	AsK	AsS
Delta	0,467	0,425	0,020*	0,061	0,027*	0,032*	0,025*	0,876	0,556
Teta	0,013*	0,020*	0,003*	0,011*	0,001*	0,001*	0,001*	0,115	0,446
Alfa	0,341	0,303	0,212	0,299	0,069	0,275	0,359	0,782	0,544
Beta	0,215	0,271	0,143	0,401	0,103	0,148	0,303	0,862	0,659

Lentelė 4.2.6. 10 Hz standartinės ir neuronavigacinės grupių palyginimo prieš terapiją Mann-Whitney testu p reikšmės (N=60).

Dažnis	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak	AsK	AsS
Delta	0,460	0,210	0,970	0,266	0,551	0,864	0,098	0,602	0,293
Teta	0,483	0,693	0,693	0,817	0,293	0,146	0,051	0,623	0,864
Alfa	0,720	0,958	0,905	0,343	0,531	0,460	0,061	0,958	0,367
Beta	0,260	0,408	0,420	0,644	0,116	0,130	0,068	0,230	0,383

Lentelė 4.2.7. 1 Hz standartinės ir neuronavigacinės grupių palyginimo prieš terapiją Mann-Whitney testu p reikšmės (N=45).

Dažnis	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak	AsK	AsS
Delta	0,172	0,062	0,069	0,012*	0,041*	0,149	0,509	0,802	0,666
Teta	0,750	0,891	0,275	0,381	0,357	0,524	0,937	0,211	0,328
Alfa	0,699	0,946	0,228	0,195	0,539	0,733	0,453	0,237	0,873
Beta	0,010*	0,014*	0,007*	0,012*	0,016*	0,031*	0,351	0,873	0,909

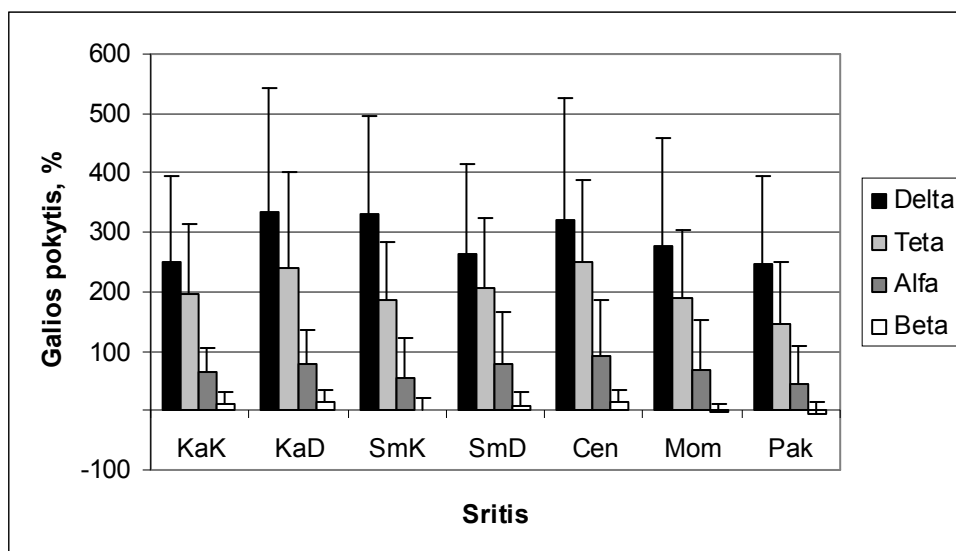
Atlikus pakartotinių matavimų dispersinę analizę kartu su standartinio ritės pozicionavimo kTMS duomenimis, reišmingi EEG galios spektro pokyčiai po procedūros nustatyti delta, teta ir alfa dažnių diapazonuose. Statistiškai reikšmingai EEG galios spektro pokyčių skirtumų atskiroms smegenų sritims nenustatyta. Neuronavigacijos naudojimas turėjo reikšmingos įtakos beta dažnio pokyčiams. Reikšminga neuronavigacijos ir skirtingų kTMS protokolų įtaka užfiksuota teta, alfa ir beta dažnių pokyčiams (4.2.8 lentelė).

Lentelė 4.2.8. EEG dažnių galios spektrų pokyčių tarp smegenų sričių, kTMS ritės pozicionavimo (standartinis vs neuronavigacinis) ir kTMS protokolų dispersinė analizė (N=105).

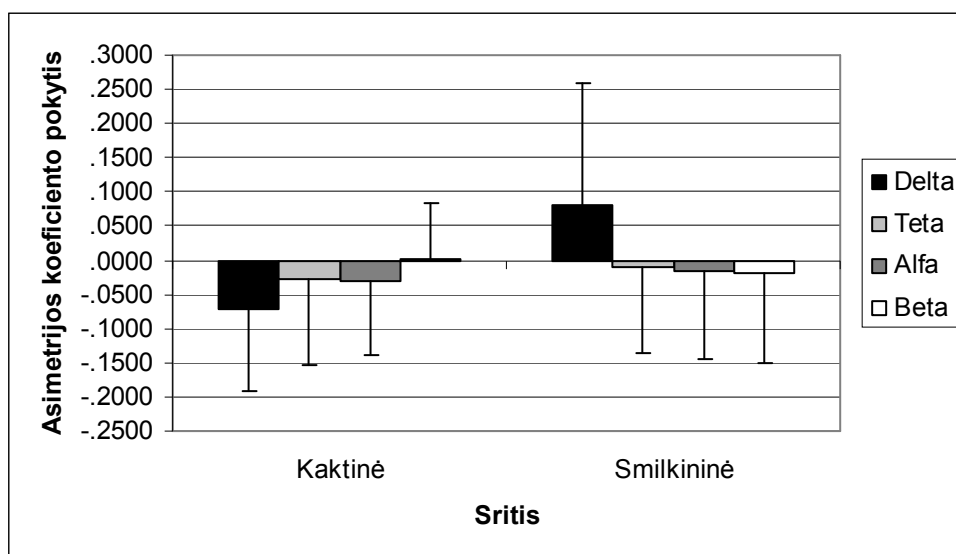
Dažnis	Faktorius	F	p reikšmė
Delta	Procedūra	82,924	0,000*
	Procedūra*Sritis	0,326	0,923
	Pozicionavimas	0,089	0,766
	Pozicionavimas*Protokolas	0,415	0,520
Teta	Procedūra	31,611	0,000*
	Procedūra*Sritis	0,593	0,736
	Pozicionavimas	0,457	0,499
	Pozicionavimas*Protokolas	4,492	0,034*
Alfa	Procedūra	8,897	0,003*
	Procedūra*Sritis	0,446	0,848
	Pozicionavimas	2,537	0,112
	Pozicionavimas*Protokolas	6,158	0,013*
Beta	Procedūra	0,296	0,587
	Procedūra*Sritis	0,144	0,990
	Pozicionavimas	5,610	0,018*
	Pozicionavimas*Protokolas	37,967	0,000*

4.3 EIT terapijos įtakos EEG dažnių galios spektrui tyrimas.

Po EIT terapijos kurso visose smegenyse išaugo delta, teta ir alfa dažnių absoliuti galia, tik beta galia sumažėjo momeninėje ir pakaušinėje srityse (4.3.1 pav). Pagal Wilcoxon testą delta dažnio galios išaugimas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) visose smegenų srityse, teta dažnio – kaktinėse, kairiojo smegenų pusrutulio smilkininėje, centrinėje ir momeninėje srityse (4.3.1 lentelė). Smegenų aktyvumo asimetrija po EIT kurso kaktinėse skiltyse pakrypo į dešiniojo smegenų pusrutulio pusę delta, teta ir alfa dažnių diapazonuose bei teta, alfa ir beta dažnių diapazonuose smilkininėse skiltyse. Kaktinė asimetrija beta dažnio diapazone ir smilkininė asimetrija delta dažnio diapazone pasistūmėjo į kairiojo smegenų pusrutulio pusę (4.3.2 pav). Nė vienas iš šių pokyčių nebuvo statistiškai reikšmingas pagal Wilcoxon testą (4.3.2 lentelė).



Pav. 4.3.1. EEG dažnių spektro galios procentiniai pokyčiai po EIT terapijos kurso (N=15).



Pav. 4.3.2. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento pokyčiai po EIT terapijos kurso (N=15).

Lentelė 4.3.1. EEG dažnių spektro galios (μV^2) vidurkiai prieš ir po EIT terapijos kursą (N=15; * $p < 0,05$ pagal Wilcoxon testą).

Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė kairė KaK	Prieš EIT	12,95±18,78*	8,54±8,27*	6,25±6,58	1,62±,54
	Po EIT	24,09±18,38*	14,92±8,99*	7,35±5,25	1,70±,61
Kaktinė dešinė KaD	Prieš EIT	11,83±15,71*	8,15±7,87*	6,03±5,96	1,63±,59
	Po EIT	23,32±15,60*	15,04±8,12*	7,88±6,21	1,69±,61
Smilkininė kairė KaK	Prieš EIT	4,60±4,88*	6,06±7,10*	5,94±5,38	1,64±,71
	Po EIT	12,10±8,80*	10,12±8,21*	6,49±4,88	1,48±,60
Smilkininė dešinė KaD	Prieš EIT	6,55±7,72*	6,68±7,70	6,15±4,80	1,72±,75
	Po EIT	13,05±8,02*	10,62±6,40	7,30±5,61	1,60±,65
Centrinė Cen	Prieš EIT	7,31±8,20*	9,89±12,25*	7,77±6,20	2,11±,91
	Po EIT	17,10±12,70*	16,26±8,51*	9,46±6,72	2,23±1,14
Momeninė Mom	Prieš EIT	7,24±8,72*	9,63±12,18*	10,83±9,16	2,38±,97
	Po EIT	16,89±14,31*	14,19±7,83*	11,53±8,77	2,11±,71
Pakaušinė Pak	Prieš EIT	6,49±6,57*	9,59±10,72	15,38±16,66	3,01±1,46
	Po EIT	16,47±11,92*	13,90±9,36	15,99±17,66	2,53±1,22

Lentelė 4.3.2. Smegenų pusrutulių EEG aktyvumo asimetrijos koeficiento vidurkiai prieš ir po EIT terapijos kursą (N=15; * $p < 0,05$ pagal Wilcoxon testą).

Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė	Prieš EIT	0,067±0,180	0,020±0,194	0,000±0,149	0,003±0,107
	Po EIT	-0,005±0,176	-0,006±0,131	-0,032±0,140	0,005±0,103
Smilkininė	Prieš EIT	-0,109±0,295	-0,032±0,203	-0,025±0,186	-0,018±0,233
	Po EIT	-0,027±0,246	-0,043±0,172	-0,042±0,213	-0,036±0,198

Mann-Whitney U testas parodė, kad EIT ir bendrai paimtos kTMS grupės prieš terapiją buvo homogeniškos delta, teta ir beta dažnių diapazonuose pagal EEG spektro galią bei visose dažnių diapazonuose pagal asimetrijos koeficientą (4.3.3 lentelė). Skirtumai nustatyti alfa dažnio spektro galioje centrinėje ir momeninėje skiltyse (4.3.3 lentelė), kuomet pradinė

spektro galia buvo žemesnė EIT grupės, palyginus su kTMS grupėmis atveju (4.3.1 lentelė; 4.1.1 lentelė; 4.1.3 lentelė; 4.2.1 lentelė; 4.2.3 lentelė).

Lentelė 4.3.3. kTMS ir EIT grupių palyginimo prieš terapiją Mann-Whitney testu p reikšmės (N=120).

Dažnis	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak	AsK	AsS
Delta	0,325	0,821	0,815	0,164	0,803	0,815	0,214	0,706	0,113
Teta	0,959	0,893	0,934	0,562	0,614	0,890	0,277	0,355	0,113
Alfa	0,148	0,125	0,189	0,291	0,038*	0,042*	0,258	0,821	0,576
Beta	0,331	0,239	0,434	0,968	0,039	0,243	0,427	0,978	0,331

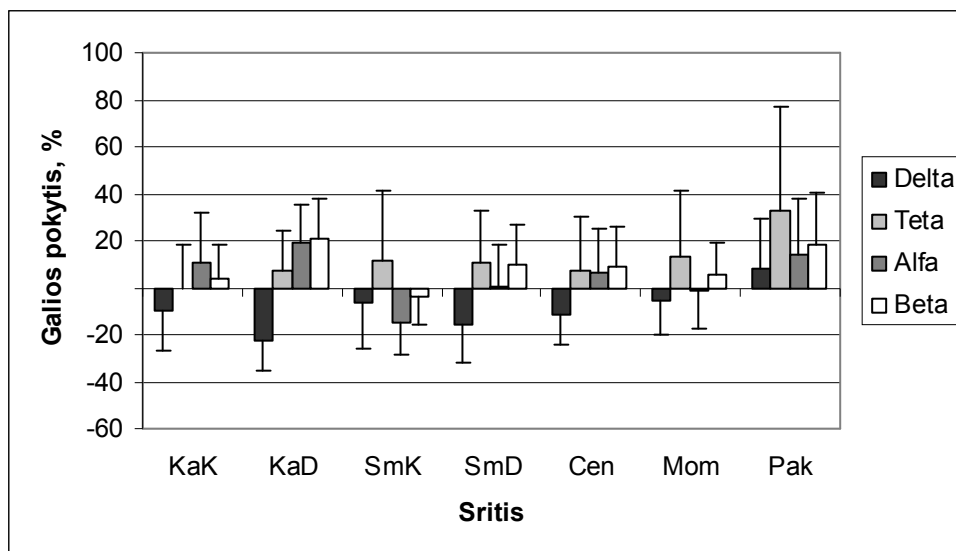
Atlikus pakartotinių matavimų dispersinę analizę kartu su kTMS duomenimis, reišmingi EEG galios spektro pokyčiai po procedūros nustatyti delta, teta ir alfa dažnių diapazonuose. Statistiškai reikšmingų EEG galios spektro pokyčių skirtumų atskiroms smegenų sritims nenustatyta. Reikšmingi skirtumai tarp atskirų terapijos metodikų užfiksuoti visų dažnių diapazonuose (4.3.4 lentelė). Bonferroni post hoc testas parodė, kad reikšmingi metodikos poveikio ($p < 0,05$) skirtumai išryškėja tarp EIT ir likusių metodikų delta ir teta dažnio diapazone, alfa dažnio diapazone EIT nesiskiria nuo 1 Hz neuronavigacinės kTMS, kuomet beta dažnio diapazone 1 Hz standartinio pozicionavimo kTMS skiriasi nuo visų kitų metodikų.

Lentelė 4.3.4. EEG dažnių galios spektrų pokyčių tarp smegenų sričių ir terapinės metodikos (kTMS vs EIT vs vaistų terapija) dispersinė analizė (N=120).

Dažnis	Faktorius	F	p reikšmė
Delta	Procedūra	198,230	0,000*
	Procedūra*Sritis	17,182	0,511
	Metodika	33,922	0,000*
Teta	Procedūra	69,087	0,000*
	Procedūra*Sritis	0,851	0,530
	Metodika	14,591	0,000*
Alfa	Procedūra	10,462	0,001*
	Procedūra*Sritis	0,322	0,926
	Metodika	5,833	0,000*
Beta	Procedūra	0,000	0,996
	Procedūra*Sritis	0,364	0,902
	Metodika	15,919	0,000*

4.4 TMS pacientų EEG dažnių galios spektro ilgalaikių pakitimų tyrimas.

Pamatavus EEG pacientams, sugįžusiems į ligoninę po kelių mėnesių nuo kTMS kurso nustatytas delta dažnio galios sumažėjimas kaktinėse, kairiojo pusrutulio smilkininėje, centrinėje ir momeninėje srityse. Dešiniojo pusrutulio smilkininėje ir pakaušinėje srityse delta galia išaugo. Kitų dažnių diapazonuose pastebėtas galios išaugimas, išskyrus alfa ir beta dažnio galios sumažėjimą kairiojoje smilkininėje skiltyje ir alfa galios sumažėjimą momeninėje skiltyje (4.4.1 pav). Pagal Wilcoxon testą statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) pokyčiai užfiksuoti kaktinėse bei dešiniojo pusrutulio smilkininėje skiltyse delta dažniui bei kairiojo pusrutulio smilkininėje skiltyje alfa dažniui (4.4.1 lentelė).



Pav. 4.4.1. EEG dažnių spektro galios procentiniai pokyčiai sugrižus po kTMS terapijos kurso (N=20).

Lentelė 4.4.1. EEG dažnių spektro galios (μV^2) vidurkiai po kTMS terapijos kurso ir sugrįžus (N=20; * $p < 0,05$ pagal Wilcoxon testą).

Sritis	Matavimai	Delta	Teta	Alfa	Beta
Kaktinė kairė KaK	Po kurso	8,29±5,73*	7,61±8,64	7,04±4,59	2,30±1,77
	Sugrįžus	6,36±4,04*	5,72±3,78	7,23±5,65	2,24±1,98
Kaktinė dešinė KaD	Po kurso	9,26±8,16*	6,33±5,26	6,48±4,21	2,10±1,44
	Sugrįžus	6,17±4,29*	5,79±4,34	7,41±6,65	2,44±2,31
Smilkininė kairė SmK	Po kurso	4,13±3,21	5,07±4,81	11,53±9,98*	2,26±1,42
	Sugrįžus	3,03±1,89	4,73±4,22	8,45±6,33*	2,12±1,49
Smilkininė dešinė SmD	Po kurso	3,77±2,18*	4,55±3,64	8,54±7,05	1,85±1,18
	Sugrįžus	2,85±2,21*	4,24±4,22	7,50±6,23	1,91±1,62
Centrinė Cen	Po kurso	6,83±4,85	9,61±11,01	15,42±12,26	3,71±3,32
	Sugrįžus	5,44±4,04	8,47±7,41	14,64±12,36	3,79±3,29
Momeninė Mom	Po kurso	6,16±3,95	8,34±7,41	29,49±29,07	3,62±2,59
	Sugrįžus	5,31±4,07	9,10±10,57	24,41±23,39	3,80±3,15
Pakaušinė Pak	Po kurso	5,44±3,96	6,90±5,18	29,84±33,27	2,95±1,75
	Sugrįžus	4,85±3,68	8,87±11,24	31,80±37,04	3,12±2,01

4.5 TMS terapijos įtakos sukeltiniam potencialui P300 tyrimas.

Po 10 Hz standartinio ir neuronavigacinio ritės pozicionavimo bei 1 Hz standartinio pozicionavimo kTMS terapijos užfiksuotas P300 potencialo latencijos sutrumpėjimas, statistiškai reikšmingas 1 Hz standartinio pozicionavimo kTMS terapijos atveju bei amplitudės sumažėjimas, statistiškai reikšmingas visais trejais atvejais. Po 1 Hz neuronavigacinio ritės pozicionavimo kTMS terapijos užfiksuotas nereikšmingas P300 latencijos ir amplitudės padidėjimas (4.5.1 lentelė).

Lentelė 4.5.1. P300 potencialo parametrų pokyčiai prieš ir po kTMS kurso (N=82).

Parametrai	Metodika	Prieš TMS		Po TMS		p reikšmė
		Vidurkis	SN	Vidurkis	SN	
Latencija	10 Hz standart	354,97	21,69	353,50	25,05	0,604
	1 Hz standart	356,77	32,16	347,00	30,83	0,014*
	10 Hz navi	352,75	19,74	347,57	26,68	0,074
	1 Hz navi	346,17	27,29	346,48	23,78	0,909
Amplitudė	10 Hz standart	13,15	4,88	11,77	5,08	0,039*
	1 Hz standart	14,52	7,78	12,93	7,63	0,026*
	10 Hz navi	13,98	6,47	12,66	6,84	0,038*
	1 Hz navi	11,83	6,33	12,23	6,39	0,515

Atlikus pakartotinių matavimų dispersinę analizę nustatyti reikšmingi P300 potencialo latencijos ir amplitudės pokyčiai po procedūros, tačiau reikšmingai skirtingų poveikių atskiroms smegenų sritims ar skirtumų tarp kTMS metodikų neaptikta (4.5.2 lentelė).

Lentelė 4.5.2. P300 potencialo parametrų pokyčių tarp elektrodų, kTMS ritės pozicionavimo (standartinis vs neuronavigacinis) ir kTMS protokolų dispersinė analizė (N=82).

Parametrai	Faktorius	F	p reikšmė
Latencija	Procedūra	6,514	0,011*
	Procedūra*Sritis	0,144	0,866
	Metodika	1,290	0,278
Amplitudė	Procedūra	8,663	0,004*
	Procedūra*Sritis	0,405	0,668
	Metodika	1,077	0,359

4.6 Bioelektrinio galvos smegenų aktyvumo sąryšio su depresijos simptomais tyrimas.

Pritaikius neuronavigacinę sistemą padidėjo MADRS ir HAM-D klinikinių testų pokyčiai, tačiau sumažėjo BDI testo pokytis abiejų kTMS protokolų atveju be statistinio reikšmingumo (4.6.1 lentelė).

Lentelė 4.6.1. Klinikinių testų įverčių procentinis sumažėjimas taikant skirtingų parametru kTMS stimuliaciją (N=82).

Testas	Metodika	Balo sumažėjimas, %	SN	F	p reikšmė
MADRS	10 Hz stand	47,63	27,48	0,336	0,799
	1 Hz stand	48,08	24,45		
	10 Hz navi	53,33	16,65		
	1 Hz navi	53,65	23,08		
BDI	10 Hz stand	47,95	22,91	0,371	0,774
	1 Hz stand	42,23	31,55		
	10 Hz navi	44,00	26,53		
	1 Hz navi	38,47	26,94		
HAM-D	10 Hz stand	56,31	23,79	0,553	0,648
	1 Hz stand	47,98	28,59		
	10 Hz navi	57,14	17,31		
	1 Hz navi	54,06	23,69		

Pritaikius neuronavigacinę kTMS sistemą, 17,5% padaugėjo pacientų, pasiekusių žymų (MADRS testo skalės sumažėjimas > 50 proc) klinikinį atsaką, 9,7% sumažėjo pacientų, kuriems pasireiškė silpnas (MADRS testo skalės sumažėjimas < 10 proc), tačiau taipogi 4,3% sumažėjo pacientų, pasiekusių remisiją. Visi šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (4.6.2 lentelė).

Lentelė 4.6.2. Standartinio ir neuronavigacinio kTMS ritės pozicionavimo palyginimas pagal klinikinį efektą (N=82).

Metodika	Efektas	Procentas	p reikšmė
Standartinė	Silpnas	12,8	0,099
	Reikšmingas	35,9	
	Žymus	51,3	
	Remisija	23,1	
Navigacinė	Silpnas	3,1	0,099
	Reikšmingas	28,1	
	Žymus	68,8	
	Remisija	18,8	

Daugumoje smegenų sričių nustatyta neigiama koreliacija tarp delta bei teta galios išaugimo ir klinikinių testų įverčių sumažėjimo bei teigiamos koreliacijos tarp alfa ir beta galios išaugimo ir klinikinių testų balų sumažėjimo. Statistiškai reikšminga neigiama koreliacija nustatyta tarp MADRS testo pokyčių ir delta galios pokyčių kairiojoje smilkininėje, centrinėje ir momeninėje srityse bei teta galios pokyčių momeninėje ir pakaušinėje srityse. BDI testo pokytis neigiamai koreliavo su delta galios

išaugimu centrinėje smegenų skiltyje, HAM-D testo – su delta galios išaugimu centrinėje ir teta galios išaugimu pakaušinėje skiltyse (4.6.3 lentelė). Klinikinių testų pokyčių koreliacija su smegenų aktyvumo asimetrijos pokyčiais buvo nepastovi ir statistiškai nereikšminga.

Lentelė 4.6.3. Koreliacijos tarp EEG pokyčių ir klinikinių testų įverčių (N=82; * p<0,05; ** p<0,01).

Dažnis	Testas	KaK	KaD	SmK	SmD	Cen	Mom	Pak	AsK	AsS
Delta	MADRS	-0,014	-0,007	-0,308**	-0,059	-0,290*	-0,303*	-0,207	0,017	-0,097
	BDI	-0,087	-0,114	-0,223	-0,052	-0,279*	-0,236	-0,177	0,130	0,005
	HAM-D	0,011	0,031	-0,230	-0,052	-0,256*	-0,232	-0,157	0,024	0,002
Teta	MADRS	-0,008	-0,193	-0,232	-0,034	-0,199	-0,256*	-0,278	0,173	-0,120
	BDI	-0,078	-0,109	-0,081	0,007	-0,007	-0,078	-0,072	0,216	-0,045
	HAM-D	-0,018	-0,105	-0,087	0,032	-0,193	-0,200	-0,243*	0,146	-0,069
Alfa	MADRS	0,081	0,116	0,036	0,155	0,109	0,041	0,035	0,032	-0,032
	BDI	0,083	0,085	0,084	0,038	0,073	0,009	0,093	0,096	0,110
	HAM-D	0,149	0,151	0,144	0,144	0,132	0,105	0,097	0,046	0,059
Beta	MADRS	-0,071	0,114	-0,054	0,095	0,102	0,108	0,053	-0,172	-0,072
	BDI	-0,001	0,058	0,041	0,022	0,178	0,199	0,189	-0,053	0,086
	HAM-D	0,069	0,160	0,052	0,075	0,175	0,172	0,104	-0,066	0,069

Nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp P300 potencialo latencijos ir visų klinikinių testų pokyčių. Klinikinių testų pokyčių koreliacija su P300 potencialo amplitudė buvo nepastovi ir nereikšminga (4.6.4 lentelė).

Lentelė 4.6.4. Koreliacijos tarp P300 parametrų pokyčių ir klinikinių testų įverčių koeficientai(N=82; * p<0,05; ** p<0,01).

P300 parametrai	MADRS	BDI	HAM-D
latencija	-0,331**	-0,189*	-0,271**
amplitudė	0,005	-0,105	-0,002

Palyginus skirtingo klinikinio atsako pacientų grupių P300 potencialo latencijos parametrus prieš kTMS terapijos kursą nustatytas statistiškai reikšmingas latencijos pailgėjimas žymaus (MADRS testo skalės sumažėjimas > 50 proc) atsako grupėje (4.6.5 lentelė).

Lentelė 4.6.5. P300 potencialo latencijos skirtumai prieš kTMS terapiją, esant skirtingam klinikiniam efektyvumui (N=82).

Efektas	Latencijos vidurkis	SN	F	p reikšmė
Silpnas	343,49	21,83	10,16	0,000*
Reikšmingas	339,08	20,31		
Žymus	360,23	29,64		

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Aukšto ir žemo dažnių TMS terapijos įtaka EEG dažnių galios spektrui.

Po 10 Hz kTMS terapijos ženkliai padidėjo delta, teta ir alfa dažnių absoliuti galia, ryškiausi pokyčiai buvo užfiksuoti centrinėje, momeninėje ir pakaušinėje skiltyse. Delta ir teta bangų galios spektro pokyčiai buvo tikėtini, nes šių dažnių bangų parametrams yra nustatytas nedidelė paveldimumo įtaka ir stipri aplinkos veiksnių įtaka (Anokhin ir kt., 2006). Delta galios išaugimas atitiko Spronk ir grupės (2008) bei Griškova ir kolegų (2006) tyrimų rezultatus. Vis dėlto, kadangi 10 Hz kTMS protokolai lokaliai padidina smegenų žievės aktyvumą (George ir Belmaker, 2007), teta ir alfa dažnių galios padidėjimas momeninėje ir pakaušinėje srityje nustebino, nes šie pokyčiai yra sietini su smegenų veiklos aktyvumo sumažėjimu, be to tai yra būdinga pradinės depresijos stadijos procesams (Grin-Yatsenko ir kt., 2009). Su padidėjusiu smegenų žievės sužadimu susieta beta dažnio galia po 10 Hz kTMS kurso išaugo nedaug ir statistiškai nereikšmingai.

Aukšto dažnio kTMS terapijos pasekoje kaktinių skilčių EEG aktyvumo asimetrija nereikšmingai pasislinko į dešiniojo smegenų pusrutulio pusę visų bangų diapazonuose. Galima teigti, jog lėtų bangų (delta, teta ir alfa) proporcijos sumažėjimas kairiojo smegenų pusrutulio kaktinėje skiltyje šiuo atveju nurodo į minėtos srities aktyvaciją. Būtina paminėti, kad delta ir teta bangų galia prieš terapiją buvo didesnė kairiajame, o alfa ir beta – dešiniajame smegenų pusrutulyje. Tuo būdu, neskaitant alfa dažnio, likusių bangų asimetrijos prieš terapiją iš principo atitiko depresijos teoriją, priskiriančią šios ligos pacientams neuroninio aktyvumo sumažėjimą kairiojo pusrutulio PFDLŽ (Henriques ir Davidson, 1991) ir padidėjimą dešiniojo pusrutulio PFDLŽ (Cook ir kt., 2005). Tai, jog nepaisant didesnės pradinės alfa dažnio galios dešiniojo smegenų pusrutulio kaktinėje srityje, kaktinė alfa asimetrija po 10 Hz kTMS kurso dar labiau pasislinko į dešinę pusę, atitinka kryptingą alfa

asimetrijos pokyčių teoriją ir prieštarauja Price ir kolegų (2008) tyrime gautiems rezultatams.

Po 1 Hz kTMS terapijos taipogi padidėjo visų matuotų EEG dažnių diapazonų absoliuti galia, tačiau, palyginus su 10 Hz kTMS kursu, pokyčiai buvo mažesni ir nei vienas iš jų neperžengė statistinio reikšmingumo ribos. Taipogi nenustatytas ankstesniajai terapijai būdingas pokyčių erdvinis išreikštumas smegenyse. Tai adekvatus rezultatas, kadangi neurofiziologinių pokyčių smegenyse dydis priklauso nuo impulsų kTMS procedūroje skaičiaus (Thut ir Pascual-Leone, 2010), kurių 1 Hz kTMS protokolo procedūroje, palyginus su 10 Hz kTMS procedūra, yra apie 13 kartų mažiau.

Kaktinių ir smilkininių skilčių asimetrija po 1 Hz kTMS terapijos kurso pasislinko į dešiniojo smegenų pusrutulio pusę visų bangų dažnių diapazonuose, kaktinės alfa galios poslinkyje įgaudamas statistinį reikšmingumą. Didesnis beta dažnio bangų intensyvumas dešiniajame pusrutulyje po 1 Hz kTMS terapijos nustebino, nes šios bangos yra siejamos su smegenų žievės aktyvumu, kuris pritaikius slopinantį 1 Hz kTMS protokolą dešiniojo smegenų pusrutulio kaktinėje skiltyje turėjo nuslopti (Klein ir kt., 1999). Lėtesnių bangų (delta, teta ir alfa) atveju kaktinė asimetrija kryptingai persivertė iš didesnio aktyvumo kairiajame smegenų pusrutulyje į didesnį aktyvumą dešiniajame pusrutulyje, kas iš principo atitinka depresijos smegenų pusrutulių aktyvumo disbalanso teoriją (Henriques ir Davidson, 1991; Cook ir kt., 2005) ir lokalaus kTMS poveikio smegenų žievės aktyvumui teoriją (Klein ir kt., 1999; George ir Belmaker, 2007). Kaktinės alfa asimetrijos kaita, taikant abu aptartus kTMS protokolus paremia Ridding ir Rothwell (2007) aprašytą kryptingo smegenų „ištaisymo“ kTMS teoriją, pasireiškiančią alfa galios padidėjimu dešiniojo smegenų pusrutulio kaktinėje srityje nepaisant pradinių sąlygų skirtumų.

Prieš terapijos kursą 10 Hz ir 1 Hz kTMS protokolų grupės buvo homogeniškos delta, teta ir alfa dažnių diapazone, tačiau išsiskyrė tarpusavyje beta dažnio galia, kuri pradinėje stadijoje buvo didesnė 1 Hz kTMS protokolo grupėje. Verta paminėti jog beta galios išaugimas sergant depresija yra

užfiksuotas ir kitų autorių tyrimuose (Gin-Yatsenko ir kt., 2009; Kemp ir kt., 2010). Kadangi šis bruožas buvo reikšmingai žymesnis žemo dažnio kTMS pacientų grupėje, kuri buvo sudaryta gydytojo psichiatro remiantis nerimastingos simptomatikos vyravimu, galima teigti, jog beta galios išaugimas sergant depresija siejasi su nerimo pasireiškimu.

Palyginus 10 Hz ir 1 Hz kTMS protokolų sukeltus EEG dažnių galios spektrų pokyčius tarpusavyje nustatyta, kad abi šios procedūros didžiausią poveikį turėjo delta, teta ir alfa dažnių bangoms. Visose dažnių intervaluose didesnis galios padidėjimas užfiksuotas nuodojant 10 Hz kTMS stimuliaciją, tačiau reikšmingi skirtumai tarp protokolų buvo užfiksuoti tik teta ir beta dažnių diapazonuose. Delta dažnio galios pokyčiai, nepaisant ganėtinai ryškių skirtumų tarp kTMS protokolų (20-50% padidėjimas 10 Hz kTMS terapijoje; 5-20% padidėjimas 1 Hz kTMS terapijoje), ANOVA palyginime statistinio reikšmingumo ribos nepasiekė ($p=0,055$). Vis dėlto, atsižvelgiant į reikšmingą poveikio skirtumą teta dažnio galiai ir pradinį grupių homogeniškumą delta, teta ir alfa dažnių diapazonuose, gauti duomenys leidžia teigti, jog žemo dažnio kTMS yra mažesnius elektrofiziologinius pokyčius smegenyse sukelti metodika.

5.2 Neuronavigacinės TMS terapijos įtaka EEG dažnių galios spektrui.

Naudojant neuronavigacinę sistemą po 10 Hz kTMS terapijos EEG aktyvumo galia labiausiai padidėjo delta dažnio diapazone, kurio galios pokytis buvo reikšmingas visose smegenų srityse. Teta ir alfa dažnių galios taipogi padidėjo visose tirtose srityse, tačiau teta bangų atveju šis pokytis nė vienoje smegenų dalyje neįgijo statistinio reikšmingumo, o alfa dažnio intervale – tik kairiojo smegenų pusrutulio smilkininėje srityje buvo statistiškai reikšmingas. Beta dažnio galia visose smegenyse padidėjo labai nežymiai, o kairiojo smegenų pusrutulio kaktinėje skiltyje netgi nežymiai sumažėjo, kas prieštarauja nuostatai, jog po 10 Hz kTMS terapijos kairiojoje kaktinėje smegenų žievėje aktyvumas turėtų padidėti (George ir Belmaker, 2007).

EEG aktyvumo asimetrijos kaita po 10 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kurso buvo nedidelė, statistiškai nereikšminga ir priešinga tarp atskirose srityse. Kaktinėse skiltyse delta, teta ir beta dažnių diapazonuose galia, buvusi didesnė kairiajame smegenų pusrutulyje, po terapijos pasislinko į dešiniojo smegenų pusrutulio pusę, tačiau asimetrijos balanso nepakeitė, alfa dažnio galia, buvusi labiau išreikšta dešiniajame pusrutulyje, pasisilinko į kairiojo pusrutulio pusę, nors ir nežymiai, tačiau paneigdamą kryptingų kaktinės alfa asimetrijos pokyčių po kTMS terapijos teoriją (Ridding ir Rothwell, 2007) ir atitinkdamą Price ir kolegų (2008) tyrimų rezultatus. Šie rezultatai perša mintį, kad kaktinės EEG asimetrijos pokyčiai po 10 Hz kTMS terapijos, vis dėlto, nėra visuomet kryptingi bei universalūs, ir gali būti įtakojami pradinių asimetrijos sąlygų bei kitų išorinių faktorių. Smilkininės EEG galios asimetrijos pokyčiai po 10 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos taip pat neatitiko lūkesčių, nes pradinis disbalansas kairiojo smegenų pusrutulio naudai visuose dažnių intervaluose po terapijos kurso tik sustiprėjo.

Po 1 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos padidėjo visų matuotų EEG dažnių diapazonų absoliuti galia, tačiau, skirtingai nei standartinio pozicionavimo 1 Hz kTMS atveju, užfiksuoti statistiškai reikšmingi delta galios pokyčiai visose smegenų srityse, išskyrus kairiojo pusrutulio kaktinę skiltį, taipogi gautas statistiškai reikšmingas teta galios išaugimas dešiniojo smegenų pusrutulio kaktinėje, kairiojo pusrutulio smilkininėje, centrinėje, momeninėje ir pakaušinėje srityse. Nors teta galios išaugimą po 1 Hz kTMS procedūros savo tyrime užfiksavo ir Schutter su kolegomis (2003), šie rezultatai nepateisino lūkesčių, nes buvo tikimasi jog TMS praktikoje, pritaikius neuronavigacinę sistemą, dėl didesnio tikslumo elektrofiziologinių pokyčių įvairovė turėtų sumažėti (Rusjan ir kt., 2010). Šiame tyrime, skirtingai nei 10 Hz kTMS terapijos atveju, kuomet neuronavigacinės sistemos panaudojimas lėmė teta ir alfa dažnių galios pokyčių statistinio reikšmingumo sumažėjimą, 1 Hz kTMS terapijai neuronavigacinis pozicionavimas turėjo atvirkštinį efektą, sustiprindamas delta ir teta dažnių galios pokyčius, tokiu

būdu lemdamas šios metodikos įtakos smegenų elektrofiziologijai supanašėjimą su 10 Hz standartinio ritės pozicionavimo kTMS įtaka.

Nepaisant EEG dažnių galios pokyčių panašumų su standartinė 10 Hz kTMS terapija, kaktinės alfa asimetrijos kaita po 1 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos neatitiko anksčiau gautų rezultatų ir depresijos fiziologijos teorijų. Buvusi didesnė dešiniajame pusrutulyje alfa galia po 1 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos kurso statistiškai nereikšmingai persvėrė balansą į kairiojo pusrutulio pusę. Kitų EEG dažnių galių, išskyrus delta kaktinėse skiltyse ir beta smilkininėse skiltyse 1 Hz neuronavigacinės kTMS terapijos taip pat buvo linkę nereikšmingai didėti kairiojo smegenų pusrutulio naudai.

Palyginus 1 Hz neuronavigacinės kTMS grupės pacientų EEG galios spektrą prieš terapijos kursą su kitomis grupėmis aptiktas fiziologinis šios grupės heterogeniškumas. Palyginus su 10 Hz neuronavigacinės kTMS grupe, žemo dažnio neuronavigacinės kTMS pacientai prieš terapiją pasižymėjo reikšmingai mažesne delta ir teta dažnio galia. Mažesnė delta galia užfiksuota ir palyginus šią grupę su 1 Hz standartinio pozicionavimo kTMS grupe, kuri tappogi pasižymėjo ir didesne beta dažnio galia prieš terapiją. Kas lėmė šiuos skirtumus remiantis turimais duomenimis pasakyti sunku. Remiantis santykinai nedidele beta dažnio galia, būdinga 10 Hz kTMS pacientų grupėms, atrenkamoms pagal adinaminių, o ne nerimo simptomų kriterijų, būtų galima įtarti atrankos klaidą, tačiau tai nepaaiškina sumažėjusios delta ir teta dažnių galios. Psichiatro klaidos tikimybę sumažina ir faktas, kad aukšto dažnio kTMS pacientų grupės, atrinktos standartinio pozicionavimo ir neuronavigacinei terapijai buvo visiškai homogeniškos.

Dėl 1 Hz kTMS terapijos grupės heterogeniškumo ir didesnių nei žemo dažnio standartinio kTMS pozicionavimo grupės EEG galios pokyčių, reikšmingų fiziologinių skirtumų delta, teta ir alfa dažnių diapazonuose tarp standartinio metodo ir neuronavigacijos metodo pacientų grupių nebuvo atrasta. Pagal pokyčius išsiskyrė tik neuronavigacijos ir kTMS protokolo sąveikos grupės teta ir alfa dažnių diapazonuose. Abejais atvejais didžiausi

pokyčiai buvo užfiksuoti standartinio pozicionavimo 10 Hz kTMS protokolo grupėje, o mažiausi - 10 Hz neuronavigacinės kTMS grupėje. 1 Hz neuronavigacinė ir standartinio pozicionavimo kTMS terapijos atsidūrė šios skalės viduryje. Tai, kad teta ir alfa dažnių galios išaugimas pritaikius neuronavigacinę sistemą sumažėjo 10 Hz kTMS protokolo grupėje, o 1 Hz protokolo atveju teta galios išaugimas padidėjo nurodo, jog padidėjęs stimuliacijos taikinio tikslumas nebūtinai lemia švelnesnius elektrofiziologinius pokyčius. Didesnį fiziologinį efektą gali nulemti pradinė EEG dažnių spektro galios būseną, reikšmingai mažesnę palyginus su įprasta verte.

Apibendrinant visų šiame darbe atliktų kTMS tyrimų rezultatus galima teigti, kad taikant visas tirtas kTMS metodikas universaliausi ir kryptingiausi EEG galios spektro pokyčiai pasireiškia delta dažnio išaugimu, kuris išlieka daugumą pastovus taikant skirtingus parametrus. Teta ir iš dalies alfa dažnių galios pokyčių intensyvumą galima koreguoti keičiant stimuliacijos taikinio pozicionavimą, o alfa galios asimetrijos parametras yra nepastovus ir galimai stipriai įtakojamas nenustatytų išorinių faktorių. Šie rezultatai atitinka kitų autorių pastebėjimus dėl delta galios pokyčių po kTMS (Griškova ir kt., 2006; Spronk ir kt., 2008) bei remia bendrą sumaištį dėl kaktinės alfa asimetrijos (Pozzi ir kt., 1995; Reid ir kt., 1998; Kemp ir kt., 2010; Funk ir George, 2008; Moratti ir kt., 2008; Price ir kt., 2008).

5.3 EIT terapijos įtaka EEG dažnių galios spektrui.

Po EIT terapijos kurso, kaip ir kTMS atveju, visose tirtose smegenų srityse išaugo delta, teta ir alfa galia. Delta ir teta galios išaugimas buvo ypač ženklus (250-350% delta galios išaugimas ir 150-250% teta galios išaugimas). Delta galios pokytis buvo statistiškai reikšmingas visose smegenų srityse, teta – visur, išskyrus dešiniojo smegenų pusrutulio smilkininę žievę ir pakaušinę žievę. Ryškus ir ilgalaikis delta galios pokytis po EIT terapijos kurso atitiko ankstesnių autorių pastebėjimus (Narayana Dutt ir kt., 1997; Fosse ir Read, 2013).

Nors šiame EIT tyrime buvo naudojamas bipolinis elektrodų išdėstymas, tuo pačiu elektros krūviu vienodai paveikiantis abu smegenų pusrutulius, po terapijos kurso pastebėtas statistiškai nereikšmingas, tačiau Henriques ir Davidson (1991) asimetrijos teoriją atitinkantis pokytis, persveriantis lėtų (delta, teta ir alfa) bangų galios kaktinių skilčių asimetriją iš kairiojo smegenų pusrutulio į dešinįjį. Vis dėlto, šiuos pastebėjimus reikėtų vertinti atsargiau, kadangi EIT tyrimo grupė buvo mažesnė (15 pacientų) ir labiau heterogeniška (įtrauktas didelis kiekis paranoidinės šizofrenijos pacientų) nei kTMS tyrimų atveju.

Palyginus EIT pacientus su kTMS pacientais pagal EEG dažnių galios spektrą prieš terapiją nustatyta, kad šios grupės, nepaisant didelio diagnostinio heterogeniškumo buvo fiziologiškai homogeniškos delta, teta ir beta dažnių diapazonuose.

Lyginant elektrofiziologinius pokyčius tarp kTMS ir EIT metodikų nustatyta, jog EIT metodika delta ir teta galios sustiprinimu smegenyse reikšmingai skiriasi nuo kTMS metodikos. Tuo tarpu alfa dažnio galios pokyčių atžvilgiu, nepaisant mažesnės pradinės galios, EIT buvo neaktyvi ir poveikio stiprumu nesiskyrė nuo 1 Hz neuronavigacinės kTMS grupės. Apibendrinant metodikų palyginimą, kaip ir buvo galima tikėtis, tenka konstatuoti, jog EIT yra žymiai elektrofiziologiškai aktyvesnė metodika už kTMS.

5.4 Ilgalaikiai TMS pacientų EEG dažnių galios spektro pakitimai.

Šiame tyrime nustatytas vidutinis laiko tarpas, po kurio kTMS pacientai sugrįždavo pakartotiniam terapiniam kursui (14 mėn) nežymiai viršijo Fitzgerald ir kolegų (2006b) pasiektą rezultatą (10 mėn). Ištyrus sugrįžtančių pacientų EEG galios spektro pokyčius nustatyta, kad per tuos kelis mėnesius po terapijos sumažėjo delta dažnio galia visose smegenų srityse, išskyrus pakaušinę, o kaktinėse skiltyse ir dešiniojo smegenų pusrutulio smilkininėje skiltyje šis pokytis buvo statistiškai reikšmingas. Kairiojo smegenų pusrutulio smilkininėje žievėje taip pat sumažėjo alfa (statistiškai

reikšmingai) ir beta dažnių galia, o momeninėje skiltyje – alfa galia. Tai įrodo, jog ryškiausias ir kryptingiausias ilgalaikis elektrofiziologinis kTMS terapijos poveikis, pasireiškiantis delta dažnio galios padidėjimu, kuris savo ruožtu gali būti siejamas su patologiniais pakitimais, apimančiais sutrikimus nuo smegenų kraujotakos ir metabolizmo susipnėjimo (Perera ir kt., 2004) iki neuroninių ryšių praradimo (Moretti ir kt., 2012), pasibaigus terapijai mėnesių bėgyje mažėja, pamažu grįždamas link pradinės būsenos. Tuo tarpu padidėjusi teta dažnio galia bėgant laikui po kTMS terapijos kurso mūsų tyrime nesumažėjo, suvidurkinus netgi užfiksuotas nereikšmingas jos išaugimas. Kaip pastebėjo Fosse ir Read (2013), EEG galios pokyčiai delta ir teta dažnių diapazonuose yra ganėtinai stabilūs ir gali išlikti nepakitę nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių. Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad iš šių dviejų pokyčių delta dažnio galios išaugimas yra labiau dinamiškas negu teta galios išaugimas. kTMS poveikyje delta dažniui būdingas ryškus ir greitas galios išaugimas ir nuoseklus mažėjimas pasibaigus terapijai. Teta dažnio galios pokyčiai savo ruožtu yra labiau variabilūs, pasireiškia silpniau ir išlieka nepakitę ilgesnį laiką. Turint šias skirtingas savybes omenyje nestebina faktas, jog daugumoje kTMS tyrimų, analizuojančių vienos procedūros poveikį dažniausiai nustatomi delta, bet ne teta dažnio galios pakitimai (Griškova ir kt., 2006; Spronk ir kt., 2008). Teta galios pokyčiai aptinkami nebent pavėlinus EEG registravimo po procedūros laiką (Schutter ir kt., 2003).

5.5 TMS terapijos įtaka sukeltiniam potencialui P300.

Tiriant kTMS terapijos poveikį sukeltiniam klausos potencialui P300 nustatytas latencijos sutrumpėjimas visų stimuliacijos parametrų atveju, išskyrus 1 Hz kTMS terapijos su neuronavigaciniu ritės pozicionavimu taikymą, kurio pasekoje vidutinė P300 potencialo latencija labai nežymiai padidėjo. Nors dispersinė analizė šio skirtumo reikšmingumo nepatvirtino, ryškiausias P300 latencijos sumažėjimas buvo užfiksuotas taikant 1 Hz standartinio ritės pozicionavimo kTMS terapiją. Kryptingas P300 latencijos trumpėjimas teikia optimizmo, nes pailgėjusi latencija siejama su depresijos

simptomatika (Xu ir kt., 2010, Isintas ir kt., 2012), o jos mažėjimas sąlygoja kognityvinių funkcijų gerėjimą.

Nustatytas kTMS terapijos poveikis P300 potencialo amplitudei buvo netikėtas ir prieštaravo kitų autorių duomenims (Moller ir kt., 2006). Po visų kTMS metodikų terapinio kurso P300 potencialo amplitudė reikšmingai sumažėjo, išskyrus 1 Hz kTMS su neuronavigaciniu ritės pozicionavimu terapiją, po kurios buvo nustatytas nežymus P300 amplitudės padidėjimas. Nepaisant to, atlikus dispersinę analizę reikšmingų skirtumų tarp kTMS metodikų vėl nebuvo atrasta. Nustatytas P300 potencialo amplitudės sumažėjimas negali būti traktuojamas kaip pozityvus pokytis, kadangi tai siejama su kognityviniame atsake dalyvaujančių neuronų skaičiaus sumažėjimu (Dapšys, 2011) ir psichoziniais bei afektiniais simptomais (Salisbury, 1999). Kita vertus šis pokytis gali paaiškinti, kodėl kai kuriais atvejais kTMS terapija būna mažai efektyvi depresijos pacientams su psichozės simptomais (Fitzgerald, 2004).

5.6 Bioelektrinio galvos smegenų aktyvumo sąryšis su depresijos simptomais.

Išmatavus klinikinių testų įverčių pokyčius nustatyta, kad aukšto ir žemo dažnių kTMS protokolų terapinis efektyvumas iš esmės nesiskyrė. Šie rezultatai atitiko kitų autorių gautus duomenis (Fitzgerald ir kt., 2003; Hoppner ir kt., 2003; Isenberg ir kt., 2005; Fitzgerald ir kt., 2009). TMS terapijoje pritaikius neuronavigacinę sistemą nereikšmingai padidėjo MADRS ir HAM-D testų pokyčiai, tačiau sumažėjo BDI testo, paremto subjektyviais paciento atsakais, pokytis... Palyginus standartinio ir neuronavigacinio kTMS ritės pozicionavimo efektyvumą pagal išskirtas klinikinio rezultato kategorijas nustatyta, kad pritaikius neuronavigacinę sistemą padidėjo pacientų, pasiekusių žymų klinikinį pagerėjimą bei sumažėjo pacientų, kuriems pasireiškė silpnas klinikinis efektas, skaičius.

Ištyrus EEG dažnių galios spektro ir klinikinių testų pokyčių sąryšį nustatyta, jog delta ir teta dažnio galios didėjimas neigiamai koreliavo su

klinikinių testų įverčių gerėjimu. Centrinėje, momeninėje ir pakaušinėje smegenų srityse, kur šie pokyčiai buvo itin ryškūs, minėtos koreliacijos buvo statistiškai reikšmingos. Tai įrodo, kad šie kryptingi ir ganėtinai universalūs fiziologiniai pokyčiai „neištaišo“ smegenų ir nepasitarnauja klinikinių simptomų gerėjimui, kaip spėjo kai kurie ankstesni autoriai (Ridding ir Rothwell, 2007; Fosse ir Read, 2013). Atrodo, kad pernelyg išaugusi delta ir teta dažnio galia klinikinį efektą netgi gali sumažinti. Tobulinant kTMS metodiką ypač reikėtų atkreipti dėmesį į teta dažnio galios pokyčius, nes pastarieji yra ganėtinai jautrūs išorės įtakai, tačiau sukelti išlieka ilgą laiką. Būtina atsiminti, kad ilgalaikis teta dažnio galios padidėjimas yra ne tik nepageidautinas šalutinis fiziologinis reiškinys, bet ir su depresine simptomatika (Pozzi ir kt., 1993; Kwon ir kt., 1996) bei neigiama kTMS terapijos prognoze (Arns ir kt., 2012) siejamas žymuo.

Kaktinių ir smilkininių skilčių EEG dažnių galios asimetrijos, nepasižymėjusios kryptingais pokyčiais, taikant skirtingų parametrų kTMS, nesudarė statistiškai reikšmingų koreliacijų su klinikinių testų pokyčiais. Tai atitiko Gotlib (1998) bei Allen ir kolegų (2004) depresijos terapijos efektyvumo ryšio su EEG asimetrija rezultatus.

Ištyrus sukeltinio klausos potencialo P300 parametrų pokyčių ryšius su klinikinių testų pokyčiais nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp P300 latencijos mažėjimo ir klinikinių įverčių gerėjimo. Maža to, palyginus pacientų grupių, pasiekusių skirtingus terapinio efektyvumo rezultatus, P300 latencijos parametrus prieš terapinį kursą nustatyta, kad žymiu klinikiu efektyvumu pasižymėję pacientai prieš procedūras išsiskyrė ilgesnėmis P300 potencialo latencijomis, kas prieštarauja Isintas ir kolegų (2012) gautiems rezultatams. Atrodo, kad pailgėjusi P300 potencialo latencija vis dėlto nėra neigiamas prognostinis žymuo. Atvirkščiai, tai gali būti svarbus ir stebėtinas parametras, kurio kaita kTMS terapijos eigoje rodo teigiamą smegenų reakciją į stimuliaciją ir prognozuoja gerą klinikinį rezultatą.

5.7. Rekomendacijos ateities tyrimams.

Apibendrinus darbo rezultatus ir trūkumus ateities tyrimuose reikėtų siekti didesnio pacientų grupių homogeniškumo pagal sutrikimo tipą. Taip pat surinkti 1 Hz neuronavigacinės kTMS pacientų grupę, pagal EEG dažnių galios spektro parametrus homogenišką standartinio pozicionavimo 1 Hz kTMS pacientų grupei. Esant galimybėms, rekomenduotina surinkti gausesnę ir sutrikimo atžvilgiu labiau homogenišką EIT pacientų grupę palyginamajam tyrimui. Matuojant ilgalaikę elektrofiziologinių pokyčių dinamiką po kTMS terapijos kurso būtų naudinga užrašyti EEG standartizuotu laiku po gydymo pabaigos (pvz. po trijų mėnesių), kas po to suteiktų papildomų duomenų lyginant anksčiau ir vėliau pakartotinei terapijai sugrįžtančių pacientų ilgalaikius EEG pokyčius. Tas pats principas galėtų būti pritaikomas ir sukeltinio potencialo P300 tyrimui. Surinkus didesnę sugrįžtančių pacientų grupę rekomenduotina iškirti atskirus pogrupius pagal naudojamą kTMS protokolą bei pozicionavimo metodiką ir papildomai palyginti juos tarpusavyje. Pacientų su pailgėjusiomis P300 potencialo latencijomis prieš terapiją atveju, derėtų matuoti šį parametą terapijos eigoje, o ne tik pradžioje ir pabaigoje. Ateities tyrimuose taip pat būtų galima paieškoti sąryšio tarp EEG dažnių spektro galios ir sukeltinio potencialo P300 fiziologijos.

IŠVADOS

1. Taikant standartinį ritės pozicionavimą aukšto dažnio (10 Hz) kTMS terapija sukelia žymesnius EEG dažnių galios spektro pokyčius negu žemo dažnio (1 Hz) kTMS terapija.
2. Neuronavigacinės sistemos taikymas sąlygoja mažesnius EEG teta ir alfa dažnių galios spektro pokyčius 10 Hz, bet ne 1 Hz kTMS terapijos atveju.
3. EIT terapija sukelia didesnę EEG delta ir teta dažnių galios išaugimą, negu kTMS terapija.
4. Ilgalaikėje perspektyvoje kTMS terapijos sąlygotas delta dažnio galios išaugimas reikšmingai sumažėja, o teta dažnio galia išlieka nepakitusi.
5. Po kTMS terapijos sumažėja sukeltinio klausos potencialo P300 latencija ir amplitudė.
6. Sukeltinio klausos potencialo P300 latencijos mažėjimas koreliuoja su depresijos klinikinių simptomų gerėjimu ir gali būti panaudotas kaip terapijos efektyvumo žymeklis.

LITERATŪRA

1. Abrams R (1997). *Electroconvulsive Therapy*. Oxford University Press, New York.
2. Abrams R, Swartz CM (1994). *ECT instruction manual*. 5th ed. Somatics INC.
3. Ahdab R, Ayache SS, Brugieres P, Goujon C, Lefaucheur JP (2010). Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin* 40(1): 27-36.
4. Allen JB, Urry HL, Hitt SK, Coan JA (2004). The stability of testing frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology* 41:269-80.
5. Andreassi JL (2000). *Human behavior & physiological response*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, NJ.
6. Anokhin AP, Andrew CH, Myers E (2006). Genetic and environmental influences of frontal EEG asymmetry: a twin study. *Biol Psychol* 71(3):289-95.
7. Arns M, Drinkenburg WH, Fitzgerald PB, Kenemans JL (2012). Neurophysiological predictors of non-response to kTMS in depression. *Brain Stimul* 5(4):569-76.
8. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W.A (2006). Controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 59: 187-94.
9. Baehr E, Rosenfeld JP, Baehr R (1997). The clinical use of an alpha asymmetry protocol in the neurofeedback treatment of depression: two case studies. *J Neurotherapy* 2(3):10-23.
10. Baeken C, Raedt R, Van Hove C, Clerinx P, De Mey J, Axel B (2009). HF-kTMS Treatment in Medication-Resistant Melancholic Depression: Results from 18FDG-PET Brain Imaging. *CNS Spectr* 14(8):439-48.
11. Bench CF, Friston KJ, Brown RG, Scott, Frackowiak LC, Dolan RJ (1993). Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: The relationship with clinical dimensions. *Psychological Medicine* 23:579-90.

12. Ben-Shackar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E (1999). Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters alpha-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Res* 816:78-83.
13. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ (2013). Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 38:543-551.
14. Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, Manganotti P (2007). Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res* 150(2):181-6.
15. Bruder GE, Fong R, Tenke CE, Leite P, Towey JP, Stewart JE, McGrath PJ, Quitkin FM (1997). Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry* 41(9):939-48.
16. Bruder GE, Tenke CE, Towey JP, Leite P, Fong R, Stewart JE, McGrath PJ, Quitkin FM (1998). Brain ERPs of depressed patients to complex tones in a oddball task: Relation of reduced P3 asymmetry to physical anhedonia. *Psychophysiology* 35:54-63.
17. Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE, McGrath PJ, Leite P, Bhattacharya N, Quitkin FM (2001). Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biol Psychiatry* 49(5):416-25.
18. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 5:73-103.
19. Casanova MF, Barith JM, El-Baz A, Tasman A, Sears L, Sokhadze E (2012). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Event-Related Potential (ERP) Indices of Attention in Autism. *Transl Neurosci* 3(2): 170-180.
20. Casarotto S, Canali P, Rosanova M, Pigorini A, Fecchio M, Mariotti M, Lucca A, Colombo C, Benedetti A, Massimini M (2013). Assessing the effects of

- electroconvulsive therapy on cortical excitability by means of transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Brain Topogr* 26: 326-337.
21. Chanpattana W (2010). Electroconvulsive Therapy of Treatment-Refractory Schizophrenia. *Adv Biol Psychiatry* vol 26: 165-176.
 22. Cheniaux E, Landeira-Fernandez J, Telles LL, Lessa JLM, Dias A, Duncan T, Versiani M (2008). Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *Journal of Affective Disorders* 106: 209-217.
 23. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M (1995). Seizure threshold in electroconvulsive therapy: I. Initial seizure threshold. *Biological psychiatry* 37:713-720.
 24. Coleman EA, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, McElhiney MC, Moody BJ (1996). Subjective memory complaints prior to and following electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 39:346-356.
 25. Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage SH, Mandelkern M, Leuchter AF (1998). Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalography. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 107(6):408-14.
 26. Cook I, Leuchter A, Morgan M, Stubbeman W, Siegman B, Abrams M (2005). Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J Psychiatr Res* 39(5):461-6.
 27. Cooper NR, Fitzgerald PB, Croft RJ, Upton DJ, Segrave RA, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2008). Effects of kTMS on an Auditory Oddball Task: a Pilot Study of Cortical Plasticity and the EEG. *Clinical EEG and Neuroscience* 39(3):139-43.
 28. Cusin C, Dougherty DD (2012). Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. *Biol Mood Anxiety Disord* 17;2(1):14.
 29. Cycowicz Y.M., Luber B., Spellman T., Lisanby S.H (2009). Neurophysiological characterization of high-dose magnetic seizure therapy: comparisons with electroconvulsive shock and cognitive outcomes. *J ECT* 25(3): 157-64.
 30. Dapšys K (2011). Psichikos sutrikimų tyrimas ir jų gydymo įvertinimas klausos sukkelto potencialo P300 metodu. *Daktaro disertacija, Vilniaus universitetas.*

31. Dell'osso B, Altamura AC (2009). Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug-resistant rapid cycling bipolar depression: a case report of acute and maintenance efficacy. *World J Biol Psychiatry* 10(4 Pt 2): 673-6.
32. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV (2013). Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: stimulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul* 6(1): 1-13.
33. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M (2001). CES-D depression scores are correlated with frontal EEG alpha asymmetry. *Depress Anxiety* 13(1):32-7.
34. Donahue AB (2000). Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey. *J ECT* 16:133-143.
35. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, Polich J, Reinvang I, Van Petten C (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology* 120:1883-1908
36. Ebert D, Feistel H, Barocka A (1991). 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* 40(4):247-51.
37. Epstein CM, Davey KR (2002). Iron-core coils for transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 19:376-81.
38. 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 (2007). A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry* 164:73-81.
39. Fitzgerald PB, Brown T, Marston NAU, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2003). A double-blind placebo controlled trial of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 60:1002-8.
40. Fitzgerald P (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy: complementary or competitive therapeutic options in depression? *Australas Psychiatry* 12(3):234-8.
41. Fitzgerald PB, Benitez J, Castella A, Daskalakis ZJ, Timothy L, Kulkarni J (2006a). A Randomized, Controlled Trial of Sequential Bilateral Repetitive

- Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 63:88-94.
42. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella AR, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2006b). Naturalistic study of the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive relapse. *Aust N Z J Psychiatry* 40(9):764-8.
 43. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, Kulkarni J, Egan GF, Daskalakis ZJ (2006c). An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Research Neuroimaging* 148: 33-45.
 44. Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2009). A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety* 26(3):229-34.
 45. Flint AJ, Gagnon N (2002). Effective use of electroconvulsive therapy in late-life depression. *Can J Psychiatry* 47:734-741.
 46. Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ (2004). A source-imaging (low-resolution electromagnetic tomography) study of the EEGs from unmedicated males with depression. *Psychiatry Res* 109:191-207.
 47. Fosse R., Read J (2013). Electroconvulsive treatment: hypotheses about mechanisms of action. *Frontiers in Psychiatry* 94(4).
 48. Frodl T, Meisenzahl EM, Gallinat J, Hegerl U, Moller HJ (1998). Markers from event-related potential subcomponents and reaction time for information processing dysfunction in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:307-313.
 49. Funk AP, George MS (2008). Prefrontal EEG asymmetry as a potential biomarker of antidepressant treatment response with transcranial magnetic stimulation (TMS): a case series. *Clin EEG Neurosci* 39(3):125-30.
 50. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry* 48(10):962-70.
 51. George MS, Belmaker RH (2007). *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*. 1-st ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.
 52. Gotlib IH (1998). Frontal EEG Alpha Asymmetry, Depression, and Cognitive Functioning. *Cognition and Emotion* 12(3):449-78.

53. Graf T, Engeler J, Achermann P, Achermann P, Mosimann UP, Noss R, Fisch HU, Schlaepfer TE (2001). High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep. *Psychiatry Res* 107(1):1-9.
54. Grin-Yatsenko VA, Baas I, Ponomarev VA, Kropotov JD (2009). EEG Power Spectra at Early Stages of Depressive Disorders. *Journal of Clinical Neurophysiology* 26(6):401-6.
55. Griškova I, Rukšėnas O, Dapšys K, Herpertz S, Hoppner J (2007). The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neuroscience letters* 419:162-7.
56. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 47:314-24.
57. Hallet M (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406:147-50.
58. Hansen PE, Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Sturlason R, Reiner M, Parner E, Rosenberg R, Vestergaard P (2011). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation inferior to electroconvulsive therapy in treating depression. *J ECT* 27(1):26-32.
59. 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 (2004). 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* 75(2):320-2.
60. Henriques JB, Davidson RJ (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnormal Psychol* 100(4):535-45.
61. Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J (2003). 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* 253:103-9.

62. Hoppner J, Gierow W, Schlafke D, Ernst K, Herpertz Ji, Richter J (2006). Alpha power asymmetry in patients with depressive disorders: a quantitative EEG study. *Neural Psychiat Brain Res* 13:79-82.
63. Hrdlicka M., Moran M., Blatny M (1998). Use of EEG in electroconvulsive therapy. *Cas Lek Cesk* 137(20): 628-31.
64. Hruby T, Marsalek P (2003). Event-related potentials – the P3 wave. *Acta Neurobiol Exp* 63:55-63.
65. Ilmoniemi RJ, Kičic D (2010). Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 22:233-248.
66. Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, North C, Kormos TC (2005). Low frequency kTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency kTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 17:153-9.
67. Isintas M, Ak M, Erdem M, Oz O, Ozgen F (2012). Event-related potentials in major depressive disorder: the relationship between P300 and treatment response. *Turk Psikiyatri Derg* 23(1):33-9.
68. Iwahashi M, Katayama Y, Ueno S, Iramina K (2009). Effect of transcranial magnetic stimulation on P300 of event-related potential. *Conf Proc IEEE Eng Med Bio Soc* 2009:1359-62.
69. Jandl M, Steyer J, Kaschka WP (2010). Suicide risk markers in major depressive disorder: a study of electrodermal activity and event-related potentials. *J Affect Disord* 123(1-3):138-49.
70. Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, Benadhira R, Rocamora JF, Braha S, Kalalou K, Vicaut PE, Fermanian J (2006). A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (kTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Progress In Neuro-Psychopharmacology* 30(1):126-30.
71. Johnson JS, Hamidi M, Postle BR (2010). Using EEG to explore how kTMS produces its effects on behavior. *Brain Topogr* 22(4):281-293.

72. Karaaslan F, Gonul AS, Oguz A, Erdinc E, Esel E (2003). P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. *J Affect Disord* 73:283-287.
73. Kaustio O, Partanen J, Valkonen-Korhonen M, Viinamaki H, Lehtonen J (2002). Affective and psychotic symptoms relate to different types of P300 alteration in depressive disorder. *J Affect Disord* 71:43-50.
74. Keck ME, Welt T, Muller MB, Erdhardt A, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 43:101-9.
75. Kemp AH, Griffiths K, Felmingham KL, Shankman SA, Drinkenburg W, Arns M, Clark CR, Bryant RA (2010). Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol* 85(2):350-4.
76. Kentgen LM, Tenke CE, Pine DS, Fong R, Klein RG, Bruder GE (2000). Electroencephalographic asymmetries in adolescents with major depression: Influence of comorbidity with anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology* 109:797-802.
77. Kimbrell TA, Dunn RT, George MS, Danielson AL, Willis MW, Repella JD, Benson BE, Herscovitch P, Post RM, Wassermann EM (2002). Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (KTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 115:101-3.
78. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Archives Of General Psychiatry* 56(4):315-20.
79. Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn MA, Willems MA (2004). A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry* 65(10):1323-8.
80. Korostenskaja M, Dapšys K, Mačiulis V (2000). Kognityvinis klausos sukeltas potencialas P300 ir jo panaudojimas psichiatrinėje klinikoje. *Biologinė psichiatrija ir psicho-farmakologija* T.2 Nr.2:171-176.

81. Korostenskaja M, Dapšys K, Mačiulis V, Rukšėnas O (2003). Su įvykiais susijęs P300 potencialas: naujų vertinimo parametrų paieška. *Psichologija* 27 :53-63.
82. Kropotov JD (2009). *Quantitive EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy*. 1st ed. San Diego: Elsevier Inc.
83. Krystal AD, Weiner RD (1999). EEG correlates of the response to ECT: a possible antidepressant role of brain-derived neurotrophic factor. *J ECT* 15:27-38.
84. Krystal AD, West M, Prado R, Greenside H, Zoldi S, Weiner RD (2000). EEG effects of ECT: implications or kTMS. *Depress Anxiety* 12(3):157-65.
85. Kwon JS, Youn T, Jung HY (1996). Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment. *Journal of Affective Disorders* 40 (3):169-73.
86. Leuchter AF, Cook IA, Hunter AM, Cai C, Horvath S (2012). Resting-state quantitative electroencephalography reveals increased neurophysiologic connectivity in depression. *PLoS ONE* Volume 7, Issue 2 e32508.
87. Leuchter AF, Cook IA, Jin Y, Phillips B (2013). The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience* Volume 7 Article 37.
88. Li Y, Hu Y, Liu T (2011). Dipole source analysis of auditory P300 response in depressive and anxiety disorders. *Cogn Neurodyn* 5:221-229.
89. Lieber AL (1988). 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* 10:84-97.
90. Lioumis P, Kicic D, Savolainen P, Makela JP, Kahkonen S (2009). Reproducibility of TMS–Evoked EEG responses. *Hum Brain Mapp* 30(4):1387-96.
91. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devenand DP, Sackeim HA (2000). The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry* 57:581-590.
92. Lisanby SH, Datto CJ, Szuba MP (2002). ECT and transcranial magnetic stimulation: past, present and future. *Depress Anxiety* 12:115-7.

93. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, Parker G, Gandevia S (2001). Effects of a 2- to 4-Week Course of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (kTMS) on Neuropsychologic Functioning, Electroencephalogram, and Auditory Threshold in Depressed Patients. *Biol Psychiatry* 49:615-23.
94. Lubar JF, Congedo M, Askew JH (2003). Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) of cerebral activity in chronic depressive disorder. *Int J Psychopathol* 49:175-85.
95. Mann JJ (1998). Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *J ECT* 14:172-180.
96. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royal R (2001). Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 58:641-8.
97. Mathalon DH, Hoffman RE, Watson TD, Miller RM, Roach BJ, Ford JM (2010). Neurophysiological distinction between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Frontiers in Human Neuroscience* Volume 3 Article 70 1-10.
98. McLoughlin DM (2009). Review: high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves symptoms of major depression. *Evid Based Mental Health* 12:80-1.
99. Moller AL, Hjaltason O, Ivarsson O, Stefansson SB (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on depressive symptoms and the P(300) event-related potential. *Nord J Psychiatry* 60(4):282-5.
100. Moratti S, Rubio G, Campo P, Keil A, Ortiz T (2008). Hypofunction of Right Temporoparietal Cortex During Emotional Arousal in Depression. *Arch Gen Psychiatry* 65(5):532-41.
101. Moretti DV, Zanetti O, Binetti G, Frisoni GB (2012). Quantitative EEG markers in mild cognitive impairment: degenerative versus vascular brain impairment. *International journal of Alzheimer's disease* Vol 2012, article ID 917537.
102. Muller-Gass A, Campbell K (2002). Event-related potential measures of the inhibition of information processing: I. Selective attention in the waking state. *International Journal of Psychophysiology* 46:177-195.

103. Mutanen T, Nieminen JO, Ilmoniemi RJ (2013). TMS-evoked changes in brain-state dynamics quantified by using EEG data. *Frontiers in Human Neuroscience* Volume 7 Article 155.
104. Narayana Dutt D, Mahapatra PK, Gangadhar BN, Sadasivan PK, Janakiramaiah N, Subbakrishna DK, Jyoti Rao KM (1997). EEG delta band spectral power: differences between unilateral and bilateral ECT seizures. *Indian J Psychiat* 39(1):61-63.
105. Nauczyciel C, Hellier P, Morandi X, Blestel S, Drapier D, Ferre JC, Barillot C, Millet B (2011). Assessment of standard coil positioning in transcranial magnetic stimulation in depression. *Psychiatry Res* 186(2-3): 232-8.
106. Neuhaus AH, Luborzewski A, Rentzsch J, Brakemeier EL, Opgen-Rhein C, Gallinat J, Bajbouj M (2007). P300 is enhanced in responders to vagus nerve stimulation for treatment of major depressive disorder. *J Affect Disord* 100(1-3):123-8.
107. O'Connor M, Brenninkmeyer C, Morgan A, Bloomingdale K, Thall MR, Vasile R, Pascual Leone A (2003). Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive cost/benefit analysis. *Cogn Behav Neurol* 16:118-27.
108. Padberg F, George MS (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol* 219(1): 2-13.
109. Parks NA (2013). Concurrent application of TMS and near-infrared optical imaging: methodological considerations and potential artifacts. *Frontiers in Human Neuroscience* Volume 7 Article 592.
110. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348:233-7.
111. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catela MJ (1998). Study of modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of clinical neurophysiology* 15: 333-343.
112. Payne NA, Prudic J (2009). Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract* 15:346-368.
113. Pelliccioni MC, Cordone S, Mazano C, Bignotti S, Gazzoli A, Miniussi C, De Sennaro LD (2013). Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in

- patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep. *Frontiers in Human Neuroscience* Volume 7 Article 433.
114. Perera TD, Luber B, Nobler MS, Prudic J, Anderson C, Sackeim HA (2004). Seizure expression during electroconvulsive therapy: relationships with clinical outcome and cognitive side effects. *Neuropsychopharmacology* 29:813-825.
 115. Picton TW (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 9:456-479.
 116. Polich J, Kok A (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol* 41:103-146.
 117. Pozzi D, Golimstock A, Migliorelli R, Tesón A, García H, Starkstein S (1993). Quantified electroencephalographic correlates of depression in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 34:386-91.
 118. Pozzi D, Golimstock A, Petracchi M, García H, Starkstein S (1995). Quantified electroencephalographic changes in depressed patients with and without dementia. *Biol Psychiatry* 38:677-83.
 119. Price GW, Lee JW, Garvey C, Gibson N (2008). Appraisal of sessional EEG features as a correlate of clinical changes in an kTMS treatment of depression. *Clin EEG Neurosci* 39(3):131-8.
 120. Regan D (1989). *Human brain electrophysiology: evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. Elsevier, New York.
 121. Rego SR, Marcolin MA, May G, Gjini K (2012). Effects of transcranial magnetic stimulation on the cognitive event-related potential p300: a literature review. *Clin EEG Neurosci* 43(4):285-90.
 122. Reid SA, Duke LM, Allen JJ (1998). Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology* 35(4):398-404.
 123. Ridding MC, Rothwell JC (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience* 8:559-67.
 124. 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 (2006). Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol* 9:667-76.

125. Rosenfeld JP, Baehr E, Baehr R, Gotlib IH, Ranganath C (1996). Preliminary evidence that daily changes in frontal alpha asymmetry correlate with changes in affect in therapy sessions. *International Journal of Psychophysiology* 23:137-41.
126. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E (2005). Transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depressed patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Research* 137(1-2):1-10.
127. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA (2005). Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biological Psychiatry* 57(2):162-6.
128. Ruohonen J, Ilmoniemi RJ (1999). Modeling of the stimulating field generation in TMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51:30-40.
129. Ruohonen J, Karhu J (2010). Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 40(1): 7-17.
130. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Maller JJ, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ (2010). Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp* 31(11): 1643-52.
131. Rush AJ, Thase ME (1997). Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 58:14-22.
132. Sackeim HA, Devanand DP, Nobler S (1994). Electroconvulsive therapy. In: Bloom Fe, Kupfel DJ (ed) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Raven Press, New York, p 1123-1142.
133. Sackeim HA (1999). The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: Current status. *The Journal of ECT* 15:5-26.
134. Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW (1999). P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry* 45:98-106.
135. Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M (2005). Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 186:410-16.

136. Schutter DJ, Honk J, Alfonso AA, Postma A, Haan EH (2001). Effects of slow kTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *Neuroreport* 12:445-7.
137. Schutter DJ (2010). Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychological Medicine* 40(11):1789-95.
138. Shapira B, Tubi N, Lerer B (2000). Balancing speed of response to ECT in major depression and adverse cognitive effects: role of treatment schedule. *J ECT* 16:97-109.
139. Smit DJ, Posthuma D, Boomsma DI, Geus EJC (2005). Heritability of background EEG across the power spectrum. *Psychophysiology* 42(6):691-7.
140. Speer MA, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella D, Willis MW, Herscovitch P, Post RM (2000). Opposite effects of high and low frequency kTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 48:1133-41.
141. Spronk D, Arns M, Bootsma A, van Ruth R, Fitzgerald PB (2008). Long-term effects of left frontal kTMS on EEG and ERPs in patients with depression. *Clin EEG Neurosci* 39(3):118-24.
142. Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, Urban N, Malaspina D, Lisanby SH (2008). rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 11(4): 563-576.
143. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A (2001). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *The Journal of Neuroscience* 21:1-4.
144. Suhhova A, Bachmann M, Adamsoo K, Vohma UO, Lass J, Hinrikus H (2008). Coherence as measure of depressive disorder. *IFMBE Proc* 22:353-5.
145. Tang WK, Ungvari GS (2003). Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:373-379.
146. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE (1999). Changes in prefrontal cortex and paralympic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 11:426-435.

147. Thut G, Pascual-Leone A (2010). A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topogr* 22(4):219-232.
148. Valiulis V, Gerulskis G, Dapšys K, Vištartaitė G, Šiurkutė A, Mačiulis V (2012). Electrophysiological differences between high and low frequency kTMS protocols in depression treatment. *Acta Neurobiol Exp* 72:283-295.
149. Valiulis V, Gerulskis G, Dapšys K, Stonkus R, Šiurkutė A, Mačiulis V (2013). Neuronavigacinės ir standartinės transkranijinės magnetinės stimuliacijos gydant depresiją palyginimas. *Neurologijos seminarai* 17(57):210-216.
150. Valiulis V, Dapšys K, Gerulskis G, Kaukėnas R, Šiurkutė A, Mačiulis V (2013). Electrophysiological comparison between transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapies. *Proceedings of 11th International Conference Medical Physics in the Baltic States*:67-70.
151. Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Nuyten D, Maes M (1998). Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *J Affect Disord* 48: 105-113.
152. Vaughan HG, Jr. (1969). The relationship of brain activity to scalp recordings of event-related potentials. In: Donchin E, Lindsley DB (ed). *Average evoked potentials: Methods, results and evaluations*. U.S. Government Printing Office, Washington D.C. p 45-75.
153. Wagner T, Cabre AV, Leone AP (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering* 9:527-65.
154. Wall CA, Croakin PE, McClintock SM, Murphy LL, Bandel LA, Sim LA, Sampson SM (2013). Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in adolescents with major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry* Volume 4 Article 165.
155. Wasserman EM, Epstein CM, Ziemann UW, Vincent PT, Lisanby Sh (2008). *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. 1st ed. Oxford University Press.
156. Wassermann EM, Zimmermann T (2012). Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther* 133(1):98-107.
157. Weiner RD (2000). Retrograde amnesia with electroconvulsive therapy: characteristics and implications. *Arch Gen Psychiatry* 57:591-592.

158. Xie J, Chen J, Wei Q (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis of stimulus parameter effects. *Neurol Res* 35(10): 1084-91.
159. Xu Y, Liu H, Li F, Sun N, Ren Y, Liu Z, Cao X, Wang Y, Liu P, Zhang K (2010). A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform. *J Affect Disord* 127(1-3):332-6.
160. Zyss T., Adamek D., Zieba A., Vetulani J., Mameczarz J., Mika J (2000). Transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive shocks: neuroanatomical investigation in rats. *Psychiatr Pol* 34(4): 655-75.

SUMMARY

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a modern non invasive method of drug resistant psychiatric disorder treatment. Vast majority of studies support TMS therapy efficacy in treating depression, however clinical results vary between the cases, while exact neurophysiological mechanism of this method still remains unclear. TMS physiology research is hindered by variable, often controversial results. In most studies main attention is being focused on immediate effects after single TMS procedure rather than the influence of a complete therapy course. It is considered that variability of results in TMS practice is often caused by different stimulation parameters and imprecision of stimulated area placement in the brain. These issues are being solved by standardization of TMS protocols and application of neuronavigated system for stimulation target positioning. Although TMS therapy is often viewed as a milder alternative to a more common electroconvulsive therapy (ECT), comparative physiological studies of these two methods are very rare.

Main aim of this study was to evaluate the effect of rTMS therapy course on bioelectrical brain activity and compare it alternative drug resistant psychiatric disorder treatment options (ECT) effect. Research included the effect of two most popular in depressive disorder treatment TMS protocols (10 Hz and 1 Hz) on EEG band power spectrum and auditory evoked potential P300, using both standard and neuronavigated target positioning. TMS evoked physiological changes were also compared to the changes of ECT. Long term effects were studied by measuring TMS induced change dynamics after several months. Study results showed that after TMS therapy the most notable change in the brain occurs in the form of delta power increase. When using standard positioning 10 Hz TMS protocol evokes more diverse and intense EEG band power spectrum changes than the 1 Hz protocol. Application of neuronavigation system led to a decrease of theta and alpha band power changes in 10 Hz protocol case. Measurement of EEG several months after the TMS therapy showed that delta band power decreases with the time passing while theta band power remains unchanged. ECT also causes an increase of

delta and theta band power, however in this case it is being several times greater compared to the TMS therapy effect. After TMS therapy decreases of P300 latency and amplitude were observed. Reduction of P300 latency correlated with clinical improvement of depressive symptoms which enables the use of this parameter as a therapeutic efficacy marker.

SPAUSDINTI DARBAI

1. **Valiulis V**, Gerulskis G, Dapšys K, Vištartaitė G, Šiurkutė A, Mačiulis V (2012). Electrophysiological differences between high and low frequency kTMS protocols in depression treatment. *Acta Neurobiol Exp* 72:283-295.
2. **Valiulis V**, Gerulskis G, Dapšys K, Stonkus R, Šiurkutė A, Mačiulis V (2013). Neuronavigacinės ir standartinės transkranijinės magnetinės stimuliacijos gydant depresiją palyginimas. *Neurologijos seminarai* 17(57):210-216.
3. **Valiulis V**, Dapšys K, Gerulskis G, Kaukėnas R, Šiurkutė A, Mačiulis V (2013). Electrophysiological comparison between transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapies. *Proceedings of 11th International Conference Medical Physics in the Baltic States*:67-70.

Straipsniai nepanaudoti disertacijoje

1. **Valiulis V**, Dapšys K, Rukšėnas O (2010). Transkranijinės magnetinės stimuliacijos (TMS) taikymas regos žievės tyrimuose. *Neurologijos seminarai* 14(43): 21-25.
2. Salminen-Vaparanta N, Vanni S, Noreika V, **Valiulis V**, Moro L, Revonsuo A (2013). Subjective characteristics of TMS-induced phosphenes originating in human V1 and V2. *Cerebral Cortex* doi:10.1093/cercor/bht131.

Pranešimai konferencijose

1. **Valiulis V**. Transkranijinės magnetinės stimuliacijos (TMS) įtaka suektiniam potencialui P300 gydant depresiją. *Virtualūs instrumentai biomedicinoje 2011 (Tarptautinės mokslinės-praktinės konferencijos pranešimų medžiaga)*. Klaipėda, Gegužės 20 d., 2011, p. 126-128.
2. **Valiulis V**, Gerulskis G, Dapšys K, Šiurkutė A, Mačiulis V. Transcranial magnetic stimulation effect on depression clinical

- symptoms and event-related potential P300. Abstracts of the 14th European Congress of Clinical Neurophysiology and the 4th International Conference on Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation. Rome, June 21-25, 2011, p. S183.
3. **Valiulis V**, Gerulskis G, Dapšys K, Šiurkutė A, Mačiulis V. Transkranijinės magnetinės stimuliacijos įtaka EEG galios spektrui gydant depresiją. III-oji mokslinė Lietuvos neuromokslų asociacijos konferencija (Pranešimų medžiaga). Vilnius, Gruodžio 2 d., 2011, p. 8.
 4. Dapšys K, **Valiulis V**, Gerulskis G, Vištartaitė G, Šiurkutė A, Mačiulis V. Effect of high and low frequency rTMS on EEG in depression treatment. 8th FENS Forum of Neuroscience (Abstracts Volume 6). Barcelona, July 14-18, 2012. p. 126.12.
 5. **Valiulis V**, Gerulskis G, Dapšys K. Neuronavigacinė transkranijinės magnetinės stimuliacijos sistema ir jos taikymo neurofiziologiniuose tyrimuose galimybės. IV-oji Lietuvos neuromokslų asociacijos konferencija (Pranešimų medžiaga), Vilnius, Gruodžio 7 d., 2012, p. 11.
 6. **Valiulis V**, Dapšys K, Mačiulis V. Effect of transcranial magnetic stimulation therapy in treating neuropsychiatric disorders. Computations in the Brain and Translational Neuroscience (Program and abstract book), 1st Baltic-Nordic Summer School on Neuroinformatics, Kaunas, May 29-31, 2013, p. 17.
 7. **Valiulis V**, Dapšys K, Gerulskis G, Kaukėnas R, Šiurkutė A, Mačiulis V. Electrophysiological comparison between transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapies. Medical Physics in the Baltic States 11 (Proceedings), Kaunas, October 10-12, 2013, p. 67-70.
 8. **Valiulis V**, Dapšys K, Gerulskis G, Šiurkutė A, Mačiulis V. The use of P300 potential as a treatment efficacy marker in transcranial magnetic stimulation therapy. The Fifth Conference of Lithuanian Neuroscience Association (Program and Abstracts), Vilnius, December 6-7, 2013, p. 12.

PADĖKA

Pirmiausia noriu padėkoti savo vadovui *dr. Kastyčiui Dapšiui* už vertingus patarimus, pataisymus ir dalijimąsi patirtimi. Jūsų pagalba ir palaikymas buvo svarbūs veiksniai darbo praktikos, doktorantūros studijų ir disertacijos ruošimo metu.

Reiškiu padėką Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės direktoriui *dr. Valentinui Mačiuliui* už nuolatinį skatinimą tobulėti ir sudarytas sąlygas atlikti mokslinį darbą. Dėkoju VU GMF dekanui *prof. Osvaldui Rukšėnui* už esminį vaidmenį biofizikos doktorantūros studijų organizavime, taip pat už neblėstantį entuziazmą ir energiją vystant ir plėtojant neuromokslus Lietuvoje. Esu dėkingas ligoninės Universitetinio skyriaus vedėjai ir Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinikos *docentei Aldonai Šiurkutei* už naujų gydymo metodų vertinimą ir skatinimą.

Taip pat noriu padėkoti ETGM skyriaus personalui ir kitiems RVPL kolegoms, prisidėjusiems darant tyrimus, rašant disertaciją bei palaikiusiems mane darbo metu: *Giedriui Gerulskiui, Nijolei Menščinskienei, Valentinai Syščikovai, Alai Šeredegai, Ingai Griškovai-Bulanovai, Sergejui Andruškevičiui.*

Už paramą, supratimą ir begalinę kantrybę dėkoju savo žmonai Giedrei ir kitiems artimiesiems.

GYVENIMO APRAŠYMAS

Vardas, pavardė	Vladas Valiulis
Gimimo data	1985-03-18
Gimimo vieta	Vilnius, Lietuva
Šeimyninė padėtis	Vedęs
Namų adresas	Saulės g. 20, Vilnius
Telefono numeris	8 680 17791
Elektroninis paštas	vladas.valiulis@gmail.com

Išsilavinimas	<p><i>2010 - iki šiol:</i> Biofizikos krypties doktorantūros studijos, Vilniaus universitetas, Gamtos mokslų fakultetas.</p> <p><i>2007 – 2009:</i> Neurobiologijos magistras, Vilniaus universitetas, Gamtos mokslų fakultetas.</p> <p><i>2003 – 2007:</i> Psichologijos bakalauras, Vilniaus universitetas, Filosofijos fakultetas.</p>
---------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Darbo patirtis	<p><i>2009 - iki šiol:</i> Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė, Elektrofiziologinių tyrimų ir gydymo metodų skyrius, medicinos biologas.</p> <p><i>2011 – 2012:</i> Mykolo Romerio universitetas, lektorius.</p>
----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Kvalifikacijos kėlimas	<p><i>2007.11.26-30:</i> Tarptautinė mokykla „Advanced Methods in Biophysics“, Trakai, Lietuva.</p>
------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

Narystė draugijose	<p><i>2010 iki dabar:</i> Lietuvos neuromokslų asociacija</p>
--------------------	---------------------------------------------------------------

Pedagoginė veikla	<p>Seminarų kursas „<i>Neuropsichologijos pagrindai</i>“ Psichologijos specialybės bakalauro studijos, Mykolo Romerio universitetas, Socialinės politikos fakultetas.</p>
-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Stažuotės	<p><i>2008 rugsėjis - gruodžio mėn.:</i> University of Turku, Centre for Cognitive Neuroscience, Turku,</p>
-----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Suomija. Tematika: Žmogaus regos žievės tyrimas naudojant transkranijinę magnetinę stimuliaciją (TMS).
Kalbos	Lietuvių, anglų, rusų
Moksliniai interesai	Transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS), elektroencefalografija (EEG), sukeltieji potencialai (SP).
