

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Evaldas
PIPINIS

Galvos smegenų elektrinių atsakų į
tonus, kurių amplitudė moduluota
tiesiniu čirpu, įvertinimas:
užduoties įtaka ir pokyčiai
neuropsichiatrinių sutrikimų metu

DAKTARO DISERTACIJOS SANTRAUKA

Gamtos mokslai,
Biofizika (N011)

VILNIUS 2020

Disertacija rengta 2015–2020 metais Vilniaus universitete.
Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba.
Doktorantūra buvo finansuojama ES struktūrinių fondų lėšomis.

Mokslinė vadovė:

Dr. Inga Griškova-Bulanova (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, biofizika – N 011).

Gynimo taryba:

Pirmininkas – **prof. dr. Aidas Alaburda** (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, biofizika – N 011).

Nariai:

dr. Jovana Bjekic (Belgrado universitetas, gamtos mokslai, biofizika – N 011);

dr. Julius Burkauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, socialiniai mokslai, psichologija – S 006);

prof. dr. Aušra Daugirdienė (Vytauto Didžiojo universitetas, gamtos mokslai, biofizika – N 011);

dr. Grace Wang (Oklando technologijų universitetas, gamtos mokslai, biofizika – N 011).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2020 m. spalio mėn. 23 d. 14 val. Vilniaus Universiteto Gyvybės mokslų centro R401 auditorijoje. Adresas: Saulėtekio al. 7, Vilnius, Lietuva, LT-10257

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus Universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

VILNIUS UNIVERSITY

Evaldas

PIPINIS

Evaluation of electrical brain
responses to linear chirp-
modulated tones: effect of task and
changes in neuropsychiatric
disorders

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

Natural sciences,
Biophysics (N011)

VILNIUS 2020

This dissertation was prepared between 2015 and 2020 at Vilnius University. The research was supported by the Research Council of Lithuania.

The doctoral studies were financed from the EU structural funds.

Academic supervisor:

Dr. Inga Griškova-Bulanova (Vilnius University, Natural Sciences, Biophysics - N011).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – prof. dr. Aidas Alaburda (Vilnius University, Natural Sciences, Biophysics – N 011).

Members:

dr. Jovana Bjekic (University of Belgrade, Natural Sciences, Biophysics – N 011),

dr. Julius Burkauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Social sciences, Psychology – S 006),

prof. dr. Aušra Daugirdienė (Vytautas Magnus University, Natural Sciences, Biophysics – N 011),

dr. Grace Wang (Auckland University of Technology, Natural Sciences, Biophysics – N 011).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 2 p. m. on 23st of October 2020 in Auditorium R401 of the Life Sciences Center, Vilnius University. Address: Saulėtekio ave. 7, Vilnius, Lithuania, LT-10257.

The text of this dissertation can be accessed at the library of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

TURINYS

SANTRUMPOS	7
ĮVADAS	9
1.1 Darbo tikslas ir uždaviniai	12
1.2 Mokslinis naujumas	12
1.3 Praktinis pritaikymas	13
1.4 Ginamieji teiginiai	13
METODAI	15
3.1 Stimuliacija	15
3.2 Tiriamieji	16
3.2.1 Etikos pareiškimas	16
3.3 Klinikiniai klausimynai	17
3.3.1 Pozityvių ir Negatyvių Sindromų Skalė	17
3.3.2 CRS - R	18
3.4 Eksperimentinės užduotys	20
3.5 EEG registravimas	21
3.6 Duomenų analizė	23
3.6.1 Pirminis EEG duomenų paruošimas	25
3.6.2 Signalo analizė	25
3.6.3 Statistinė analizė	28
REZULTATAI	30
4.1 Subjektyvus vertinimas	30
4.2 Tyrimas I: Čirpu sukeltų atsakų moduliacija dėmesio lygiu	31

4.1.1 Koreliacija tarp atsakų į skirtingo tipo čirpo stimulus	34
4.3 Tyrimas II: Čirpu sukeltas atsakas šizofrenijos metu35
4.3.1 Koreliacija tarp atsako įverčių ir klinikinių simptomų37
4.4 Tyrimas III: Čirpu sukeltas atsakas sąmonės sutrikimo metu38
4.4.1 Koreliacija tarp čirpu sukulto atsako ir CRS-R38
DISKUSIJA42
5.1 Dėmesio poveikis čirpu sukeltiems atsakams43
5.2 Čirpu sukulto atsako pokyčiai šizofrenijos metu45
5.3 Čirpu sukulto atsako pokyčiai sąmonės sutrikimo metu	...49
5.4 Santrauka52
IŠVADOS53
LITERATŪROS SĄRAŠAS54
PUBLIKACIJOS66
PADĖKA69

SANTRUMPOS

ANOVA	Dispersinė analizė
CRS-R	Atnaujintas atsigavimo po komos klausimynas (angl. <i>Coma Recovery Scale-Revised</i>)
EEG	Elektroencefalografija
FSI	Fazės sinchronizacijos indeksas
K	Kontrolinė tiriamųjų grupė
kNA	Klausos nuostovusis atsakas
MAD	Maksimalaus atsako dažnis
MSB	Minimalios sąmonės būseną
N	Imties dydis
PANSS	Pozityvių ir negatyvių sindromų skalė
SA	Sukeltoji amplitudė
SSB	Sutrikusios sąmonės būseną
STS	Signalų triukšmo santykis
SZ	Šizofrenija
TSP	Tarpstimulinis periodas
VB	Vegetacinė būseną

AUTORINĖS TEISĖS

Šioje disertacijoje yra naudojamas tekstas ir iliustracijos iš disertacijos autoriaus kartu su bendraautoriais publikuotų straipsnių:

- Pipinis E, Voicikas A, Griskova-Bulanova I. Low and high gamma auditory steady-states in response to 440 Hz carrier chirp-modulated tones show no signs of attentional modulation. *Neurosci Lett.* (2018) 678:104-109.
- Binder M, Gorska U, Pipinis E, Voicikas A, Griskova-Bulanova I. Auditory steady-state response to chirp-modulated tones: a pilot study in patients with disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* (2020) doi:10.1016/J.NICL.2020.102261

Leidėjas *Elsevier* leidžia autoriaus anksčiau publikuotus straipsnius naudoti autoriaus disertacijoje.

IVADAS

Pastaraisiais metais neuropsichiatrinių sutrikimų diagnostikoje ir stebėsenoje vis didėja objektyvių neurofiziologinių biožymenų poreikis. Elektroencefalografija (EEG) dėl savo pranašumų – nebrangi, nesudėtinga, neinvazinė, milisekundžių laikinės skiriamosios gebos – yra plačiai taikoma šioje srityje.

EEG aktyvumas, kylantis iš posinapsinių potencialų sumacijos, atspindi ritminį neuroninių tinklų aktyvumą ir priklausomai nuo oscilacijų dažnio yra skirstomas į delta (2-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (15-30 Hz), žemosios (30-80 Hz) ir aukštosios (80-150 Hz) gama diapazonus (Cohen, 2014). Šių dažnių aktyvumą galima įvertinti registruojant EEG ramybės būsenoje. Visgi efektyvesnis ir vis dažniau naudojamas yra aktyvus smegenų gebėjimo generuoti tam tikro dažnio aktyvumą tyrimas. Jo metu pasinaudojama nervų sistemos ypatybe - gebėti „sekti“ periodinį stimulą (Picton et al., 2003a) ir yra įvertinami atsakai į pateikiamą periodinę (dažniausiai garsinę) stimuliaciją (Hamm et al., 2012; Mahajan et al., 2014; Puvvada et al., 2018). Toks tyrimų būdas išsivystė į klausos nuostoviųjų atsakų tyrimo metodą (kNA), o gama diapazono kNA buvo pasiūlytas kaip šizofrenijos sutrikimo biožymuo (Thuné et al., 2016). Svarbu paminėti ir tai, kad daug žadantys kNA tyrimų rezultatai buvo gauti ir kitų neuropsichiatrinių (Isomura et al., 2016; Oda et al., 2012; Parker et al., 2019), vystymosi sutrikimų (Khaleghi et al., 2019; Wilson et al., 2007), pakitusios sąmonės būsenos, tokios kaip miegas (Górska and Binder, 2019; Picton et al., 2003b), anestezijos sukeltos nesąmoningumo būsenos (Plourde, 2006; Plourde et al., 2008) ir sutrikusios sąmonės būsenos (SSB) pacientų (Binder et al., 2017) tyrimuose. Taip pat yra parodyta, kad kNA yra priklausomi nuo kreipiamo į stimuliaciją dėmesio lygio (Griskova-Bulanova et al., 2011; Manting et al., 2019; Ross et al., 2004) bei tiriamojo amžiaus (Griskova-Bulanova et al., 2013; Poulsen et al., 2009). Visa tai teikia vilčių dėl sėkmingo kNA metodikos taikymo galvos smegenų

funkcionavimo tyrimams neuropsichiatrinų sutrikimų ir normos atvejais.

Visgi kNA pokyčiai klinikinėje populiacijoje yra būdingi ne tik žemosios gama diapazone. Pastebėti pakitę atsakai žemesniuose (<30 Hz) (Edgar et al., 2018; Hamm et al., 2011; Puvvada et al., 2018) ir aukštėsniuose (>50 Hz) dažniuose (Hamm et al., 2011; Parker et al., 2019; Tsuchimoto et al., 2011), bei parodytas jų sąryšis su klinikinių simptomų manifestacija (Hamm et al., 2011; Tsuchimoto et al., 2011). Tai pabrėžia plataus dažnių diapazono atsakų įvertinimo poreikį ir svarbą klinikinų atvejų tyrimuose.

Visgi plataus dažnių diapazono tyrimas naudojant vieno dažnio stimuliaciją reikalauja daug laiko ir yra nelengvas išbandymas tiriamiesiems. Šį ilgos tyrimo procedūros trūkumą yra siūloma spręsti pasitelkiant čirpo stimulus. Tokie stimulai turi kintantį garso moduliacijos dažnį ir leidžia tirti galvos smegenų atsakus plačiame dažnių diapazone naudojantis vienu stimulu (Artieda et al., 2004; Purcell et al., 2004). Artieda et al. (2004) parodė, kad aukšto nešančiojo dažnio tonai, amplitudė moduluoti sinusine banga, kurios dažnis kinta nuo 1 iki 120 Hz, sukelia atsakus, turinčius du aiškiai išreikštus žemosios (30-65 Hz) ir aukštosios (80-120 Hz) gama EEG pikus. Naujausiuose tyrimuose pritaikius čirpo stimuliaciją buvo parodyti sergančiųijų šizofrenija sumažeję žemosios (30-50 Hz) ir aukštosios (90-100 Hz) gama (Alegre et al., 2017), sergančiųijų autizmo spektro sutrikimais sutrikę aukštosios beta/žemosios gama (27-39 Hz) bei fragilios X sindromo atveju sumažeję žemosios gama (30-58 Hz) atsakai (De Stefano et al., 2019; Ethridge et al., 2017). Taip pat buvo parodyta, kad čirpu sukelti gama diapazono atsakai yra priklausomi nuo tiriamojo amžiaus (Poulsen et al., 2009), dėmesio, kreipiamo į stimuliaciją (Alegre et al., 2008) ir sąmonės būsenos tokios kaip miegas (Artieda et al., 2004). Visa tai parodo, jog atsakai į čirpo stimulus atskleidžia panašius galvos smegenų funkcinius aspektus kaip ir klasikiniai kNA.

Nepaisant to, čirpo stimulai vis dar retai taikomi tyrimuose, o pastarieji smarkiai skiriasi taikomos stimuliacijos metodika, tiriamąja

imtimi ir atsako įvertinimo būdais. Taip pat net ir trumpiausi iki šiol naudoti 1600 ms trukmės stimulai (Alegre et al., 2017; Artieda et al., 2004), vis dar lemia sąlyginai ilgą tyrimo trukmę, o naudojami aukšto dažnio tonai žmonių yra suvokiami kaip nemalonūs (Västfjäll, 2012; Vitz, 1972). Kadangi yra žinoma, jog sergantieji neuropsichiatrinėmis ligomis pasižymi padidėjusiu jautrumu garsams (Bunney et al., 1999; Landon et al., 2016) malonesnio žemo tono (Patchett, 1979) panaudojimas būtų itin naudingas. Siekiant išplėsti turimas žinias apie čirpu sukeltus atsakus ir paskatinti jų praktinį pritaikomumą buvo sukurtas čirpo stimulus, turintis: 1) 440 Hz nešančiąją bangą, kadangi žemesni tonai žmonių yra suvokiami kaip malonesni (Patchett, 1979), bet sukelia stiprų kNA (Ross et al., 2003; Voicikas et al., 2016); 2) 500 ms stimulo trukmę, kuri leido sutrumpinti bendrą tyrimo trukmę iki keletos minučių.

Naujai pasiūlytas čirpo stimulus buvo naudojamas trijų tyrimų metu. Pirmajame tyrime (Čirpu sukeltų atsakų moduliacija dėmesio lygiu) siekiant įvertinti dėmesio poveikį čirpu sukeltiems atsakams buvo naudojamos dvi skirtingo dėmesio lygio, kreipiamo į garsinę stimuliaciją, reikalaujančios užduotys. Remiantis ankstesniais tyrimais (Alegre et al., 2008; Artieda et al., 2004) buvo tikimasi, kad atsakuose į šį čirpo stimulą bus matomos žemosios (30-50 Hz) ir aukštosios (80-100 Hz) gama EEG komponentės, tačiau tik žemosios gama atsakas bus jautrus tiriamojo dėmesio lygiui (Griskova-Bulanova et al., 2011; Linden et al., 1987; Voicikas et al., 2016). Antrajame tyrime (Čirpu sukeltas atsakas šizofrenijos metu) čirpu sukelti atsakai buvo palyginti tarp šizofrenija sergančių pacientų ir sveikų tiriamųjų grupių. Buvo daroma prielaida, kad trumpa žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluota stimuliacija sukels atsakus, kuriuose bus matomas sutrikęs šizofrenija sergančiųjų žemų dažnių, žemosios gama ir aukštosios gama aktyvumas. Šie sutrikimai anksčiau buvo parodyti naudojant vieno dažnio kNA (Hamm et al., 2011; Puvvada et al., 2018; Thuné et al., 2016; Tsuchimoto et al., 2011). Trečiajame tyrime (Čirpu sukeltas atsakas sąmonės sutrikimo metu) buvo įvertinti čirpu sukelti atsakai sutrikusios sąmonės būsenos

pacientų grupėje. Remiantis (Binder et al., 2017) tyrimo rezultatais buvo numatoma, jog SSB pacientų atsakas žemojoje (30-50 Hz), bet ne aukštojoje (80-120 Hz) gama bus susijęs su pacientų būseną.

1.1 Darbo tikslas ir uždaviniai

Šio darbo tikslas buvo įvertinti elektroencefalografinius atsakus į trumpus žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluotus tonus ir šių atsakų potencialų pritaikymą neuropsichiatrinių sutrikimų metu.

Buvo suformuoti šie uždaviniai:

- Įvertinti subjektyvų trumpų žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluotų tonų suvokimą.
- Įvertinti didėjančios ir mažėjančios dažnių moduliacijos krypties ir dėmesio įtaką čirpu sukeltiems atsakams.
- Įvertinti šizofrenija sergančių pacientų ir sveikų tiriamųjų čirpu sukeltų atsakų fazės sinchronizaciją ir amplitudę bei iširti čirpu sukulto atsako sąryšį su klinikiniais pacientų simptomais.
- Įvertinti sutrikusios sąmonės būsenos pacientų čirpu sukeltų atsakų sinchronizaciją ir nustatyti jos ryšį su klinikiniais simptomais.

1.2 Mokslinis naujumas

- Pirmą kartą buvo įvertinti EEG atsakai į trumpus žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluotus tonus.
- Pirmą kartą buvo įvertintas dėmesio poveikis trumpų žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluotų tonų atsakams.
- Pirmą kartą buvo atliktas šizofrenija sergančių pacientų ir sveikų tiriamųjų EEG atsakų į trumpus žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluotus tonus palyginimas.

- Pirmą kartą buvo įvertinti sutrikusios sąmonės būsenos pacientų EEG atsakai į trumpus žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluotus tonus.

1.3 Praktinis pritaikymas

- Trumpa žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluoto tono stimuliacija gali būti naudojama galvos smegenų atsakų gavimui klinikinėmis sąlygomis, kuriose tiriamojo dėmesio kontrolė yra sudėtinga.
- Trumpa žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluoto tono stimuliacija gali būti naudojama norint gauti šizofrenija sergančiųjų galvos smegenų atsakus, kuriuose, panašiai kaip ir klasikiniuose klausos nuostoviuosiuose atsakuose, yra matomi teta-beta (4-18 Hz), žemosios (30-60 Hz) ir aukštosios gama (95-120 Hz) pokyčiai.
- Trumpa žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluoto tono stimuliacija gali būti naudojama atliekant sutrikusios sąmonės būsenos tyrimus, kur čirpu sukeltas atsakas, panašiai kaip ir klasikiniai klausos nuostovieji atsakai, parodo nepakankamą žemosios gama (36-46 Hz) atsaką.

1.4 Ginamieji teiginiai

1. Čirpu sukelti atsakai į trumpą žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluoto tono stimuliaciją nepriklauso nuo dėmesio – atsakų fazės sinchronizacijos indeksas ir sukeltoji amplitudė žemosios (30-60 Hz) ir aukštosios (90-110) gama diapazonuose nesiskiria tarp dėmesio į stimulą sutelkimo ir išblaškymo sąlygų.
2. Čirpu sukelti atsakai į trumpą žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluoto tono stimuliaciją parodo šizofrenija sergančių pacientų sumažėjusią sinchronizaciją teta-beta (4-18 Hz) ir aukštosios gama (95-120 Hz) diapazonuose bei mažesnę

maksimalaus žemosios (30-60 Hz) gama atsako dažnį. Šie pokyčiai yra susiję su klinikinių simptomų manifestacija.

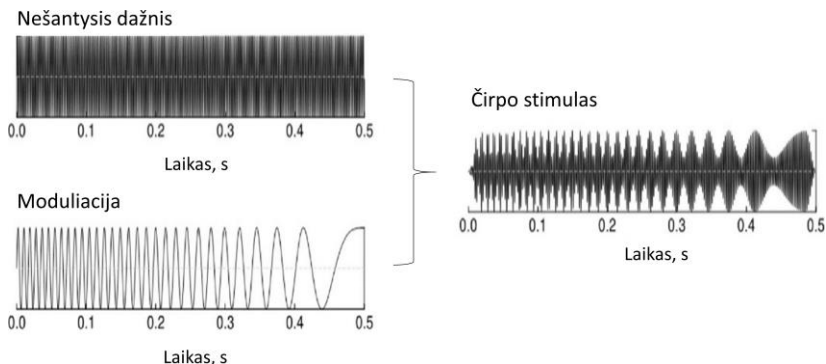
3. Čirpu sukelti atsakai į trumpą žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluoto tono stimuliaciją parodo sutrikusios sąmonės būsenos pacientų sumažėjusią sinchronizaciją žemosios gama (30-60 Hz) diapazone. Atsakas yra teigiamai susijęs su atnaujinto atsigavimo po komos klausimyno suminiu įverčiu ir įverčiais klausos ir regos subskalėse.

METODAI

Disertacija apima trijų atskirų tyrimų rezultatus: 1) Čirpu sukeltų atsakų moduliacija dėmesio lygiu (Tyrimas I); 2) čirpu sukeltų atsakų tyrimas šizofrenijos metu (Tyrimas II); 3) Čirpu sukeltas atsakas sąmonės sutrikimo metu (Tyrimas III).

3.1 Stimuliacija

Stimulai buvo sukurti Matlab 2014 aplinkoje (The MathWorks, Inc.). Nešantysis tonas buvo 440 Hz sinusinė banga (A4 / nata La). Tiesinė amplitudinė moduliacija buvo dažnių diapazone nuo 1 iki 120 Hz. Naudotos dvi moduliacijos kryptys: didėjančio dažnio nuo 1 iki 120 Hz (didėjantis čirpas) ir mažėjančio dažnio nuo 120 iki 1 Hz (mažėjantis čirpas). Čirp stimulo trukmė - 500 ms. Atsitiktinio ilgio tarp-stimulinis periodas (TSP) buvo nuo 700 iki 1000 ms. Siekiant išvengti staigaus garso atsiradimo/išnykimo, stimulo pradžioje ir pabaigoje buvo panaudotos 15 ms ilgio rampos. Mažėjančio čirpo stimulo schema pateikiama Paveiksle 3.1.



Paveikslas 3.1: Mažėjančio čirpo stimulo schema. Nešantysis tonas – sinusinė 440 Hz banga; Moduliacija – kintančio dažnio sinusinė banga (pradinis dažnis 120 Hz, galutinis dažnis 1 Hz). Čirpo stimulus – amplitudė moduluojamas nešantysis tonas su papildomomis pradžios ir pabaigos 15 ms rampomis (Binder et al., 2020).

3.2 Tiriamieji

Elektroencefalografijos eksperimentų dalyvių demografinių charakteristikų santrauka pateikiama Lentelėje 3.1. Tiriamųjų buvo prašoma 1 h prieš EEG eksperimentą nevirtoti kofeino turinčių gėrimų ar kitų psichoaktyvių medžiagų. Tyrimuose I ir II siekiant išvengti potencialios hormoninio ciklo įtakos visi tiriamieji buvo vyrai (Griškova-Bulanova et al. 2014), organinės ligos, galvos traumos ir priklausomybė nuo alkoholio ar kitos medžiagos (išskyrus tabaką) buvo tiriamųjų atmetimo kriterijai.

I tyrime dalyvavo nerūkantys dešiniarankiai vyrai. II tyrime dalyvavo paranoidine šizofrenija (SZ) sergantys Respublikinės Vilniaus Psichiatrijos Ligoninės pacientai ir sveiki, SZ grupę pagal amžių atitinkantys, kontroliniai tiriamieji (K). Visų tiriamųjų klausos slenkstis buvo normos ribose (<25 dB HL). Klausos slenkstis nustatytas AS608 (interacoustics A/S, Danija) audiometru.

III tyrime buvo tiriami slaugos ligoninės „Šviatlo“ sutrikusios sąmonės būsenos pacientai. Remiantis pacientų diagnoze buvo suformuotos vegetacinės būsenos (VB; 9 pacientai (2 moterys)) ir minimaliai sąmoningos būsenos (MSB; 6 pacientai (2 moterys)) pacientų grupės. Pacientų klausa įvertinta pagal TEOAE protokolą otoakustinės emisijos audiologiniu testu (Kemp, 1978). Įvertinimui naudotas otoRead™ (interacoustics, Middlefart, DK). Tinkamumo kriterijus buvo 4 dB signalo triukšmo santykis (STS) bent 3-juose iš 6 testuotų dažnių (nuo 0,5 iki 4 kHz).

Subjektyvaus čirpo stimulų suvokimo eksperimente dalyvavo 30 savanorių tiriamųjų (15 moterų ir 15 vyrų, vidutinis amžius = 22,3 metai, SD = 2,4). Visų tiriamųjų klausos slenkstis buvo normos ribose (<25 dB HL). Tie patys tiriamieji dalyvavo ir ankstesniame tyrime (Voicikas et al., 2016).

3.2.1 Etikos pareiškimas

Visi tyrimai buvo vykdomi laikantis Helsinkio deklaracijos ir patvirtinti Lietuvos Bioetikos Komiteto kaip dalis didesnio projekto

(Tyrimas I), Vilniaus Respublikinės Psichiatrijos Ligoninės Bioetikos Komiteto (Tyrimas II) ir Jagellonian Universiteto, Psichologijos Instituto valdybos (Tyrimas III). Tiriamieji arba pacientų teisiniai atstovai davė sutikimą dalyvauti tyrimuose.

3.3 Klinikiniai klausimynai

Šizofrenija sergančių pacientų klinikinio įvertinimo pagal Pozityvių ir Negatyvių Sindromų Skalę (PANSS) ir sutrikusios sąmonės būsenos pacientų įvertinimo pagal Atnaujinto Atsigavimo po Komos Klausimyno (*angl. Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)*) santrauka yra pateikiama Lentelėje 3.1

3.3.1 Pozityvių ir Negatyvių Sindromų Skalė

Patyrę psichiatrai įvertino klinikinį SZ grupės pacientų simptomus pagal Pozityvių ir Negatyvių Sindromų Skalę. Skalė užpildoma remiantis interviu su pacientu, ligoninės personalo ir paciento šeimos pastebėjimais. PANSS yra sudaryta iš 30-ies testo elementų kurių kiekvienas yra vertinamas nuo 1 iki 7, kur 1 reiškia psichopatologijos nebuvimą, o 7 ekstremalaus lygio psichopatologiją (Kay et al., 1987). 7 elementų pozityvioji PANSS subskalė naudojama įvertinti pacientų normalių funkcijų pokyčius (pvz., haliucinacijos, didybė, kludiesiai). Mažiausias įvertis yra 7, o didžiausias - 49. 7 elementų neigiamoji PANSS subskalė (mažiausias įvertis – 7, didžiausias - 49) atspindi normalių funkcijų netekimą (pvz., vangios emocijos, abstraktaus mąstymo sutrikimas). 16 elementų bendrosios psichopatologijos subskalė (mažiausias įvertis – 16, didžiausias – 112) atspindi depresyvumą, nerimą, kaltės jausmą ir t.t. Suminis PANSS įvertis (mažiausia reikšmė – 30, didžiausia – 210) gaunamas susumavus visų trijų subskalių įverčius (Lindenmayer et al., 2007).

3.3.2 CRS - R

Sutrikusios sąmonės būsenos pacientų įvertinimą pagal Lenkijai adaptuotą CRS-R (Binder et al., 2018) atliko patyrę psichologai (Giacino and Kalmar, 2006). Apibendrinti įvertinimo rezultatai pateikiami Lentelėje 3.1. CRS-R sudaro 23 elementai sugrupuoti į 6 (klauso, regos, motorinės, verbalinės, sužadavimo ir komunikacijos) subskales. Žemiausi įverčiai atspindi refleksinių atsakų buvimą (0 vertinamas atsako nebuvimas), aukščiausi įverčiai atspindi kognityvinių procesų įsitraukimą (Giacino et al., 2004).

Lentelė 3.1: Demografinės elektrofiziologinio įvertinimo tyrimų dalyvių charakteristikos ir pacientų klinikinių skalių įverčiai. Pateikiamos vidutinės ir standartinio nuokrypio vertės.

		Tyrimas I	Tyrimas II		Tyrimas III	
		Dėmesys	Šizofrenija		Sąmonės sutrikimas	
		S	S	SZ	VB	MSB
	Tiriamieji (Moterų skaičius)	20 (0)	18 (0)	18 (0)	9 (2)	6 (2)
	Amžius (metai)	21,8 (2,3)	42 (13)	38 (14)	46,0 (16)	44,8 (16)
	Ligos trukmė (metai)	-	-	13 (10)	3,2 (2,6)	1,9 (2,0)
	Medikamentai	-	-	584 (217)	-	-
PANSS:	Suminis įvertis	-	-	95 (17)	-	-
	Pozityvūs simptomai	-	-	20 (4,4)	-	-
	Negatyvūs simptomai	-	-	28,5 (5,2)	-	-
	Bendra psichopatologija	-	-	46,6	-	-
	Haliucinaciniai simptomai	-	-	2,5 (1,3)	-	-
CRS-R:	Suminis įvertis	-	-	-	4,1 (1,5)	15 (3,8)
	Klausos subskalė	-	-	-	1,1 (0,3)	3,2 (0,8)
	Regos subskalė	-	-	-	0,2 (0,4)	4,7 (0,8)
	Motorinė subskalė	-	-	-	1,2 (0,8)	2,8 (1,3)
	Verbalinė subskalė	-	-	-	0,2 (0,4)	1,0 (0,6)
	Komunikacijos subskalė	-	-	-	0 (0)	1,2 (0,8)
	Sužadavimo subskalė	-	-	-	1,3 (0,5)	2,2 (0,8)

S – Sveiki tiriamieji, SZ – sergantieji šizofrenija (F20.0 ICD-10), VB – vegetacinės būsenos pacientai, MSB – minimaliai sąmoningos būsenos pacientai. PANSS – Pozityvių ir Negatyvių Sindromų Skalė, CRS-R – Atnaujintas Atsigavimo po Komos Klausimynas (*angl. Coma Recovery Scale-revised*)

3.4 Eksperimentinės užduotys

Visų trijų tyrimų stimuliacijų ir eksperimentinių procedūrų aprašas pateikiamas Lentelėje 3.2.

Dvi skirtingo dėmesio lygio kreipiamo į garsinį stimulą reikalaujančios užduotys buvo naudojamos I-ame tyrime: 1) Skaičiavimo užduotis (sutelkto dėmesio sąlyga) – tiriamųjų buvo prašoma sukoncentruoti savo žvilgsnį į priešais juos kompiuterio ekrane pateikiamą fiksacijos kryžių ir nebyliai skaičiuoti pateikiamus stimulus. Skaičiavimo rezultatai buvo prašoma pateikti pasibaigus įrašo sesijai. 2) Skaitymo užduotis (dėmesio išblaškymo sąlyga) – tiriamųjų buvo prašoma nekreipti dėmesio į garsinius stimulus ir nebyliai skaityti tiesiai priešais juos kompiuterio ekrane pateikiamą tekstą. Po sesijos tiriamieji turėjo pateikti trumpą teksto turinio atpasakojimą. Eksperimentinės sąlygos ir stimulo tipai buvo pateikiami atsitiktine tvarka.

II-o tyrimo EEG registravimo metu siekiant kontroliuoti tiriamųjų dėmesio lygį buvo naudojama pasyvi eksperimentinė sąlyga – tiriamieji žiūrėjo tiesiai priešais juos kompiuterio ekrane rodomą begarsį dokumentinį filmą (Griskova-Bulanova et al., 2018).

III-ame tyrime siekiant užtikrinti SSB pacientų budrumo būseną EEG registravimo metu pacientai buvo atsimerkę ir sėdėjo savo lovose arba invalido vežimėlyje.

Subjektyviam čirpo stimulų įvertinimui buvo naudojamos savęs įvertinimo (angl. *self-assessment manikin*) (Bradley and Lang, 1994) sužadinanumo ir valentingumo skalės. Didėjančio ir mažėjančio čirpo stimulai tiriamiesiems buvo pateikiami atsitiktine tvarka po 20 kartų. Po kiekvieno stimulo tiriamieji įvertindavo stimulą kompiuterio klaviatūroje pasirinkdami skaičių nuo 1 (visiškai nežadinantis / labai nemalonus) iki 9 (smarkiai žadinantis / labai malonus)

Lentelė 3.2 Stimuliacijos ir eksperimentai

	Tyrimas I Dėmesys	Tyrimas II Šizofrenija	Tyrimas III Šamონės sutrikimas
Sąlyga	Aktyvi – skaičiavimas/skaitymas	Pasyvi – filmo žiūrėjimas	Pasyvi – atmerktos akys
Stimulas	Didėjantis čirpas Mažėjantis čirpas	Didėjantis čirpas	Mažėjantis čirpas
Stimulų kiekis	120	450	300
Stimuliacijos pusė	Abipusė	Abipusė	Abipusė
Stimuliacijos intensyvumas	60 dBA	60 dBA	54 dBA
Ausinės	Sennheiser HD 280 PRO	Beyer dynamic DT- 1350	Sennheiser MX 475

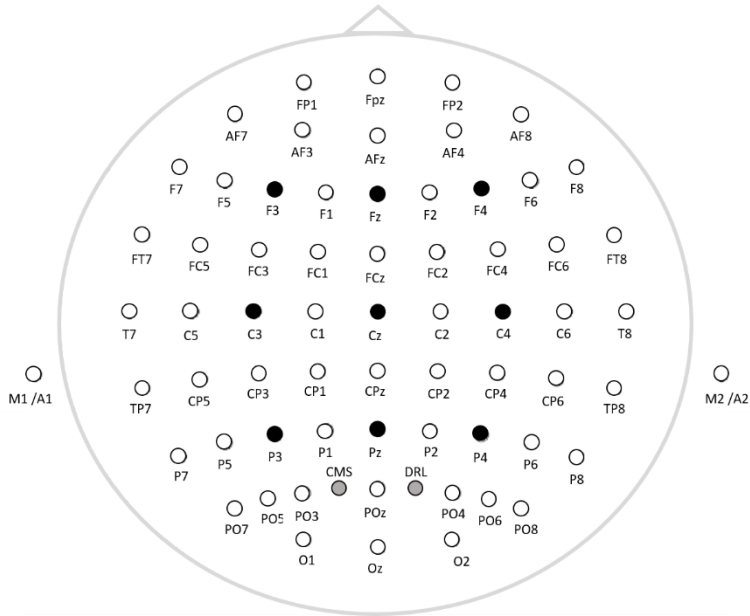
Garso slėgio lygis nustatytas naudojant DVM 401 dB (Velleman, USA)

3.5 EEG registravimas

Tyrimė I EEG buvo registruojama naudojant ANT įrangą (ANT Neuro, Nyderlandai) ir 64 kanalų WaveGuard EEG elektrodų kepurę (Paveikslas 3.2). Mastoidiniai elektrodai (M1 ir M2) buvo nustatyti kaip palyginamieji. Skaitmenizavimo dažnis buvo 1024 Hz, o impedansas mažesnis už 20 kΩ. Elektrookulogramos (VEOG-vertikali ir HEOG- horizontali) buvo registruojamos elektrodais išdėstytais virš ir po kaire akimi ir nuo kairiosios ir dešinėsios akies išorinio krašto. Stimulų pateikimo laiko momento žymėjimui buvo naudojamas Cedrus StimTracker (Cedrus Corporation, San Pedro, CA).

Tyrimė II EEG buvo registruojama naudojant Galileo Mizar Sirius sistemą (EBNeuro, Florencija, Italija). Devyni Ag/AgCl elektrodai

(F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4) buvo išdėstyti pagal 10-20 EEG sistemą, įžeminimo elektrodas buvo Fpz, ausų elektrodai (A1 ir A2) buvo naudojami kaip palyginamieji. Skaitmenizavimo dažnis buvo 512 Hz, o impedansas mažesnis už 20 kΩ.



Paveikslas 3.2: Elektrodų išdėstymas trijuose eksperimentuose: 1) 64 elektrodai naudoti tyrime I (balti ir juodi), M1 ir M2 kaip palyginamieji elektrodai. 2) 9 elektrodai naudoti tyrime II (juodi), A1, A2 kaip palyginamieji elektrodai. 3) 64 elektrodai naudoti tyrime III (balti ir juodi), M1, M2, ir CMS, DRL kaip palyginamieji elektrodai.

Tyrimė III EEG buvo registruojama naudojant ActiveTwo sistemą (BioSemi, Amsterdamas, Nyderlandai). Standartinis elektrodų išdėstymas buvo užtikrinamas naudojant 64 elektrodų 10-20 sistemos kepurę. Pasyvus (DRL) elektrodas buvo tarp PO4 ir POz, aktyvus (CMS) elektrodas buvo tarp POz ir PO3. Papildomai registruoti palyginamieji M1 ir M2 (mastoidiniai) elektrodai. VEOG ir HEOG buvo registruojamos elektrodais išdėstytais virš ir po dešine akimi ir

nuo kairiosios ir dešinės akies išorinio krašto. Skaitmenizavimo dažnis buvo 1024 Hz. Stimulų pateikimui ir stimulo pradžios pažymėjimui buvo naudojama Presentation programinė įranga (Neurobehavioral Systems, Berkeley, USA).

3.6 Duomenų analizė

EEG duomenų pirminis paruošimas ir analizė buvo atlikta MATLAB (MATLAB R2010a, USA) programavimo kalba parašytais funkcijomis. Funkcijose naudotos EEGLAB (Delorme and Makeig, 2004), ERPWAVELAB (Mørup et al., 2007) ir FieldTrip (Oostenveld et al., 2011) plėtinių funkcijos. Statistinei analizei naudota SPSSv20 (SPSS Inc., USA) programa. Eksperimentų, EEG duomenų paruošimo ir analizės apibendrinimas pateikiamas Paveiksle 3.3.

Tyrimas I Dėmesys	Tyrimas II Šizofrenija	tyrimas III Sąmonės sutrikimas
Didėjantis čirpas Mažėjantis čirpas	Didėjantis čirpas	Mažėjantis čirpas
EEG duomenys		
<p>EEG duomenų paruošimas:</p> <p>Žemų dažnių filtras (FIR 1Hz) Elektros tinklo triukšmo pašalinimas Kanalų atmetimas Akių judesių artefaktų šalinimas (ICA) EEG duomenų segmentavimas Vizualinis segmentų valymas</p>		
Vilnelių transformacija (Morleto vilnelės, 7 ciklų, 1-120 Hz)		
Parametrai Vidutinis FSI, SA Elektrodai Fz, FCz, Cz Laiko langas + 50ms Dažnių langas 30-60 Hz 90-110 Hz Bazinė linija Santykinė; -400-0ms	Parametrai MAD, Vidutinis FSI, SA Elektrodai Fz, Cz Laiko langas + 50ms Dažnių langas 1-120 žingsnis 1Hz Bazinė linija Absoliutinė; -400-0ms	Parametrai Vidutinis FSI Elektrodai FCz Laiko langas + 100ms Dažnių langas 1-120 žingsnis 1Hz Bazinė linija Santykinė; -400-0 ms
Statistika		

Paveikslas 3.3: Tyrimų I, II ir III EEG duomenų pirminio paruošimo ir analizės schema. FSI – fazės sinchronizacijos indeksas; SA – sukkeltoji amplitudė; MAD – maksimalaus atsako dažnis (dažnis ties kuriuo nustatytas stipriausias atsakas).

3.6.1 Pirminis EEG duomenų paruošimas

EEGLAB baigtinio impulso atsako (FIR) filtras (iki 1Hz) buvo naudojamas pašalinant žemų dažnių aktyvumą. Elektros tinklo triukšmas buvo šalinamas pasinaudojant CleanLine EEGLAB įskiepiu (*NITRC: CleanLine: Tool*). Triukšmingi kanalai atmesti rankiniu būdu, o likę duomenys panaudoti nepriklausomų komponentių analizėje (EEGLAB ICA su standartiniais nustatymais). Komponentės susijusios su akių judesiais buvo pašalintos. EEG duomenys buvo susegmentuoti į 1500 ms trukmės laiko atkarpas (500 ms iki stimulo ir 1000 ms po stimulo pradžios). Segmentavimo metu buvo atliekama bazinės linijos korekcija. Gauti segmentai buvo peržiūrimi ir triukšmingos atkarpos pašalinamos rankiniu būdu. Pradžioje pašalinti kanalai buvo atkuriami panaudojant sferinį metodą (Perrin et al., 1989). Duomenys perskaičiuoti palyginamuosius elektrodus pakeičiant į visų kanalų vidurkį.

Trečio tyrimo duomenų skaitmenizavimo dažnis buvo sumažintas iki 512 Hz, o išorinių kanalų duomenys pašalinti prieš ICA analizę. Likusių 41 EEG kanalų duomenys ('AF3', 'AFz', 'AF4', 'F6', 'F4', 'F2', 'Fz', 'F1', 'F3', 'F5', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCz', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C6', 'C4', 'C2', 'Cz', 'C1', 'C3', 'C5', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPz', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'P6', 'P4', 'P2', 'Pz', 'P1', 'P3', 'P5', 'PO3', 'POz', 'PO4') buvo naudojami tolimesnėje analizėje.

3.6.2 Signalo analizė

Išvalytiems EEG duomenims buvo atlikta vilnelių transformacija dažnių diapazone nuo 1 iki 120 Hz (1Hz žingsnis). Visiems dažniams naudotos 7 ciklų kompleksinės Morleto vilnelės iš Matlab© Wavelet Toolbox.

3.6.2.1. Matai

Galvos smegenų aktyvumas atsakuose į čirpo stimulus įvertintas paskaičiuojant osciliacijų fazę ir galią atspindinčius matus.

Fazės sinchronizacijos indeksas (FSI) – fazės pastovumo visų EEG segmentų metu matas parodantis smegenų gebėjimą sekti stimuliaciją.

Sukeltoji amplitudė (SA) – su stimulu susijusio aktyvumo amplitudės matas gaunamas atliekant sukkelto atsako laiko-dažnio transformaciją ir parodantis su stimulu susieto atsako stiprumą. (Mørup et al., 2007).

3.6.2.2. Bazinės linijos korekcija

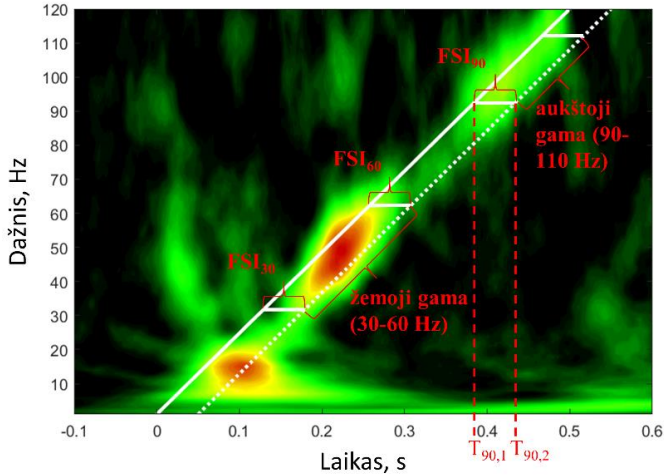
Kiekvieno EEG kanalo FSI ir SA įverčiai buvo koreguojami pagal vidutines vertes suskaičiuotas laiko lange nuo -400 ms iki 0 ms (priešstimulinis periodas). Buvo naudojamos dvi bazinės linijos korekcijos: 1) tyrimuose I ir III FSI ir SA įverčiai buvo padalinami iš vidutinio priešstimulinio periodo aktyvumo (santykinė korekcija); 2) tyrime II vidutinis aktyvumas priešstimuliniame periode buvo atimamas iš atsako (absoliutinė korekcija).

3.6.2.3 Analizės langas

Remiantis suvidurkintais visų tiriamųjų laiko-dažnio duomenimis tolimesnei atsako analizei buvo parenkamas laiko-dažnio analizės langas ir EEG kanalai rodantys stipriausią atsaką.

Tyrime I kiekvieno tiriamojo FSI ir SA matai buvo suvidurkinti žemosios (30-60 Hz) ir aukštosios (90-110 Hz) gama diapazonuose taip gaunant po du įverčius kiekvienai dėmesio sąlygai ir kiekvienam čirpo tipui (didėjantis / mažėjantis). Tyrime II ir III FSI ir SA kreivės buvo gaunamos suvidurkinant atsako matus +50 ms (Tyrimai I ir II) ir +100 ms (Tyrimas III) laiko languose atskirai kiekvienam dažniui nuo 2 iki 120 Hz 1 Hz žingsniu. Vidurkinimo procedūros schema pateikiama Paveiksle 3.4. Papildomai II tyrime buvo nustatytas žemosios gama diapazono (30-60 Hz) FSI maksimalaus atsako dažnis (MAD).

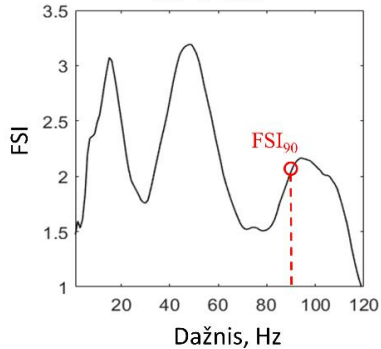
Laiko-dažnio FSI



Vidurkinimas laike

FSI_1 = vidurkis (nuo $T_{1,1}$ iki $T_{1,2}$)
 FSI_2 = vidurkis (nuo $T_{2,1}$ iki $T_{2,2}$)
 ...
 ...
 FSI_{90} = vidurkis (nuo $T_{90,1}$ iki $T_{90,2}$)
 ...
 ...
 FSI_{120} = ...

FSI kreivė



Paveikslas 3.4: FSI laiko-dažnio grafikas iš I tyrimo skaitymo sąlygos. Balta linija žymi kiekvieno dažnio stimuliacijos pradžios momentą. Balta punktyrinė linija žymi +50 ms laiko vidurkinimo langą. Raudoni skliaustai ir horizontalios baltos linijos žymi žemosios ir aukštosios gama dažnių diapazoną. Raudonomis punktyrinėmis linijomis, ir atitinkamais užrašais pažymėta 90 Hz (PLI_{90}) atsako vidurkinimo laiko lango pradžia ir pabaiga. **Apačioje kairėje** – vidurkinimo procedūra kiekvienam dažniui nuo 2 iki 120 Hz su 1 Hz žingsniu. **Apačioje dešinėje** – FSI kreivė gauta vidurkinimo laiko lango procedūros metu (90 Hz atsakas pažymėtas raudonai).

3.6.3 Statistinė analizė

Tyrimė I buvo naudojama pakartotinių matavimų ANOVA analizė su dviejų lygių STIMULIACIJOS faktoriumi (didėjantis čirpas/mažėjantis čirpas) ir dviejų lygių UŽDUOTIES faktoriumi (skaitymas/skaičiavimas). Žemosios ir aukštosios gama atsakai įvertinti atskirais ANOVA testais. Post-hoc palyginimai buvo atliekami su Bonferoni korekcija. Pirsono koreliacijos koeficientas buvo naudojamas įvertinat sąryšį tarp atsakų gautų į didėjančio čirpo ir mažėjančio čirpo stimuliacijas. Koreliacija vertinta abiejose dėmesio sąlygose ir abiejuose gama dažnių diapazonuose. P vertės $<0,05$ buvo laikomos reikšmingomis.

Tyrimuose II ir III gautos FSI/SA kreivės tarp grupių buvo lyginamos dažnis į dažnį savirankos (*angl. Bootstrap*) T-testu (1000 pakartojimų, $p < 0,05$) (Oostenveld et al., 2011). Savirankos metodas yra mažiau konservatyvus nei Bonferoni korekcija tačiau taip pat atsižvelgia į pakartotinio testavimo klaidos efektą todėl yra itin tinkamas kai reikia atlikti daugybę statistinių testų.

Tyrimė II sąryšis tarp FSI/SA kreivių ir tiriamųjų amžiaus, pozityvių, negatyvių, haliucinacijų subskalių bei suminio PANSS įverčių buvo įvertintas Pirsono koreliacijos testu. Savirankos 95% pasikliautinas intervalas buvo naudojamas koreliacijos reikšmingumo įvertinimui. Papildomai nepriklausomų imčių T-testu buvo palygintos SZ ir K grupių MAD vertės.

Tyrimė III sąryšis tarp FSI verčių ir CRS-R subskalių bei suminio CRS-R įverčių buvo įvertintas Pirsono koreliacijos testu. Pirminių testų (nekoreguotos p vertės $< 0,005$) rezultatai buvo sugrupuoti pagal artumą dažnių ašyje, o grupinio lygio statistinis įvertinimas gaunamas susumuojant gautų dažnių diapazonų statistinius įverčius. Didžiausi įverčiai buvo naudojami nustatant statistinį reikšmingumą pagal suformuotą atsitiktinį skirstinį kuriame tikimybė gauti didesnes grupinio lygio vertes nei, kad iš originalių duomenų buvo įvertinama su $p < 0,05$. Atsitiktinis skirstinys buvo sudarytas paskaičiuojant didžiausius grupinio lygio įverčius iš atsitiktinės duomenų

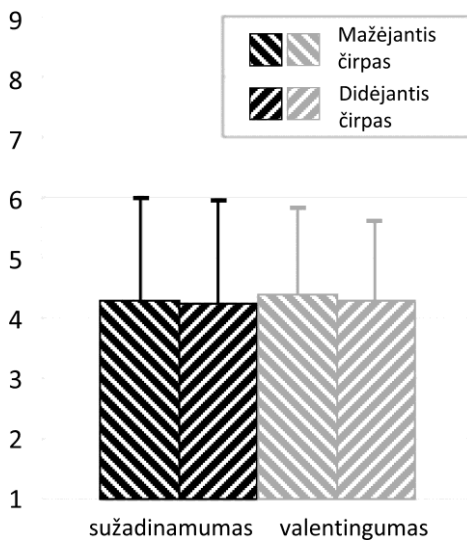
permutacijos metodu gautų imčių. Skirstiniui sudaryti buvo atlikta 20 000 originalių duomenų permutacijų.

Du atskiri ANOVA testai su STIMULIACIJOS faktoriumi (didėjantis čirpas / mažėjantis čirpas) buvo naudojami subjektyvaus įvertinimo pagal sužadynamumo ir valentingumo skales palyginimams.

REZULTATAI

4.1 Subjektyvus vertinimas

Subjektyviam stimulų suvokimo įvertinimui buvo naudojama savęs įvertinimo skalė (Bradley and Lang, 1994). Nenustatyta jokių skirtumų tarp didėjančio ir mažėjančio čirpo stimulų įvertinimo pagal sužadinanumą $F(1, 29) = 0,191$, $p = 0,67$, dalinė $\eta^2 = 0,007$ ar valentingumo $F(1, 29) = 1,460$, $p = 0,24$, dalinė $\eta^2 = 0,048$ skales. Abu čirpo stimulai buvo suvokiami kaip vidutiniškai sužadinantys ir neutralūs. Vertinimo rezultatų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai pateikiami paveiksle 4.1.



Paveikslas 4.1: Didėjančio ir mažėjančio čirpo stimulų įvertinimo sužadinanumo ir valentingumo skalėse vidutinės ir standartinio nuokrypio vertės. (N = 30, 15 vyrų ir 15 moterų).

4.2 Tyrimas I: Čirpu sukeltų atsakų moduliacija dėmesio lygiu

Dvi skirtingo kreipiamo į stimulą dėmesio lygio reikalaujančios užduotys (skaitymo užduotis arba dėmesio išblaškymo sąlyga; skaičiavimo užduotis arba dėmesio sukonzentravimo sąlyga) buvo naudojamos siekiant įvertinti dėmesio įtaką čirpu sukeltiems atsakams. Atsakų FSI ir SA matai buvo suvidurkinti žemų ir aukštų gama dažnių diapazonuose, o gauti įverčiai palyginti atskirais pakartotinių matavimų ANOVA testais su dviejų lygių UŽDUOTIES faktoriumi (skaitymas/skaičiavimas) ir dviejų lygių STIMULIACIJOS faktoriumi (didėjantis/mažėjantis čirpas).

Žemų (30-60 Hz) ir aukštų (90-110 Hz) gama dažnių diapazonų fazės sinchronizacijos indekso ir sukeltosios amplitudės vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai atskirai kiekvienai dėmesio sąlygai (skaitymas ir skaičiavimas) ir čirpo tipui (didėjantis ir mažėjantis) pateikiami Lentelėje 4.1. Suvidurkinti FSI laiko-dažnio grafikai pateikiami Paveiksle 4.2, SA grafikai pateikiami Paveiksle 4.3.

Lentelė 4.1: Vidutinės žemų (30-60 Hz) ir aukštų (90-110 Hz) gama dažnių diapazono fazės sinchronizacijos indekso (FSI) ir sukeltos amplitudės (SA) vertės ir standartiniai nuokrypiai.

		FSI		SA	
		Skaitymas	Skaičiavimas	Skaitymas	Skaičiavimas
(30-60 Hz)	Didėjantis	2,62±0,19	2,73±0,23	8,77±1,39	10,65±1,84
	Mažėjantis	2,84±0,26	2,74±0,24	10,51±1,9	10,54±2,33
(90-110 Hz)	Didėjantis	2,04±0,22	2,06±0,25	5,23±1,07	6,04±1,57
	Mažėjantis	2,19±0,26	2,04±0,25	6,47±1,54	6,14±1,43

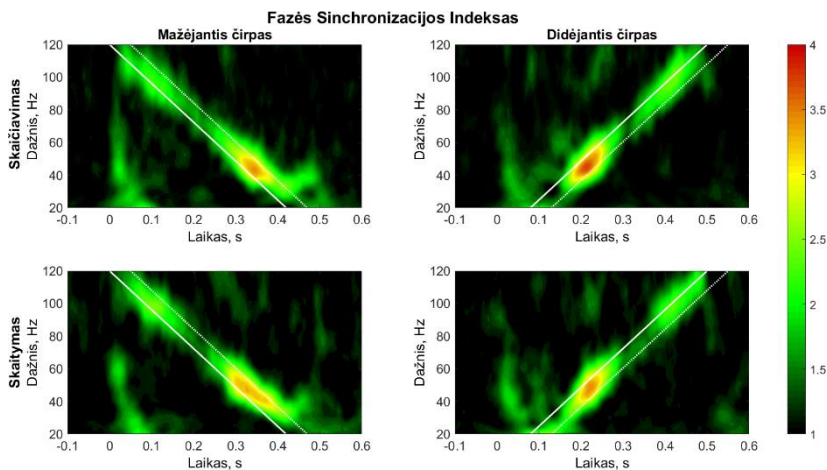
Eksperimentinė užduotis neturėjo įtakos čirpu sukeltiems atsakams žemų gama dažnių diapazone vertinant fazės sutapimą ($F(1, 19) = 0,001$, $p = 0,98$ dalinė $\eta^2 < 0,001$) ar sukeltąją amplitudę ($F(1, 19) = 0,89$, $p = 0,36$, dalinė $\eta^2 = 0,05$). Atsakai į didėjančio ir mažėjančio

čirpo stimulus nesiskyrė: vertinant FSI ($F(1, 19) = 0,60, p = 0,45$, dalinė $\eta^2 = 0,03$) ir SA ($F(1, 19) = 0,37, p = 0,55$, dalinė $\eta^2 = 0,02$). Stimulo tipo ir eksperimentinės sąlygos sąveika nenustatyta nei FSI ($F(1, 19) = 0,83, p = 0,37$, dalinė $\eta^2 = 0,04$), nei SA ($F(1, 19) = 0,86, p = 0,37$, dalinė $\eta^2 = 0,04$).

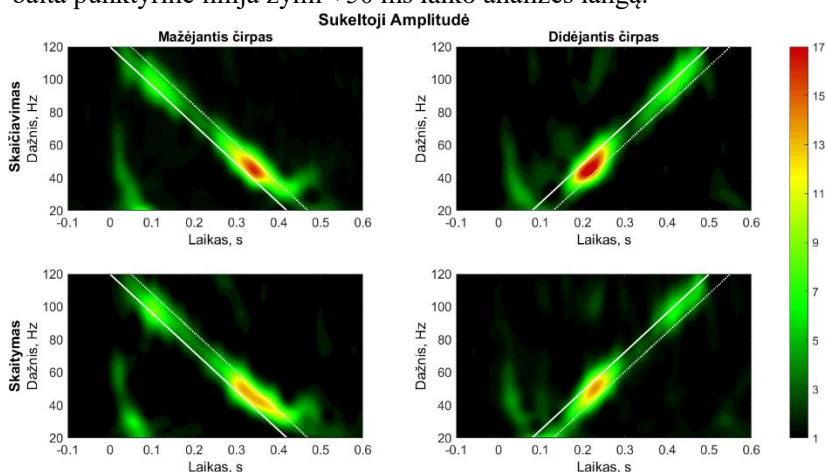
Eksperimentinė užduotis neturėjo įtakos čirpu sukeltiems atsakams aukštų gama dažnių diapazone vertinant fazės sutapimą ($F(1, 19) = 0,20, p = 0,66$ dalinė $\eta^2 = 0,01$) ar sukeltąją amplitudę ($F(1, 19) = 0,11, p = 0,74$, dalinė $\eta^2 = 0,01$). Atsakai į skirtingus čirpo tipus nesiskyrė: vertinant FSI ($F(1, 19) = 0,25, p = 0,63$, dalinė $\eta^2 = 0,01$) ir SA ($F(1, 19) = 0,73, p = 0,40$, dalinė $\eta^2 = 0,04$). Stimulo tipo ir eksperimentinės sąlygos sąveika nenustatyta nei FSI ($F(1, 19) = 0,77, p = 0,39$, dalinė $\eta^2 = 0,04$), nei SA ($F(1, 19) = 1,00, p = 0,33$, dalinė $\eta^2 = 0,05$).

Apibendrinimas:

Trumpi (500 ms) žemo dažnio tonai (440 Hz) moduluoti čirpu (nuo 1 iki 120 Hz) sukėlė aiškius atsakus turinčius du (žemosios ir aukštosios gama) pikus kurie nepriklausė nuo kreipiamo į stimulą dėmesio lygio ar čirpo moduliacijos krypties.



Paveikslas 4.2: FSI laiko dažnio grafikai suvidurkinus Fz, FCz, Cz kanalus ir visus tiriamuosius ($N = 20$). Grafikai pateikiami atskirai kiekvienam čirpo tipui (didėjantis ir mažėjantis) ir dėmesio sąlygai (skaitymas ir skaičiavimas). Balta linija žymi stimuliacijos momentą, balta punktyrinė linija žymi +50 ms laiko analizės langą.



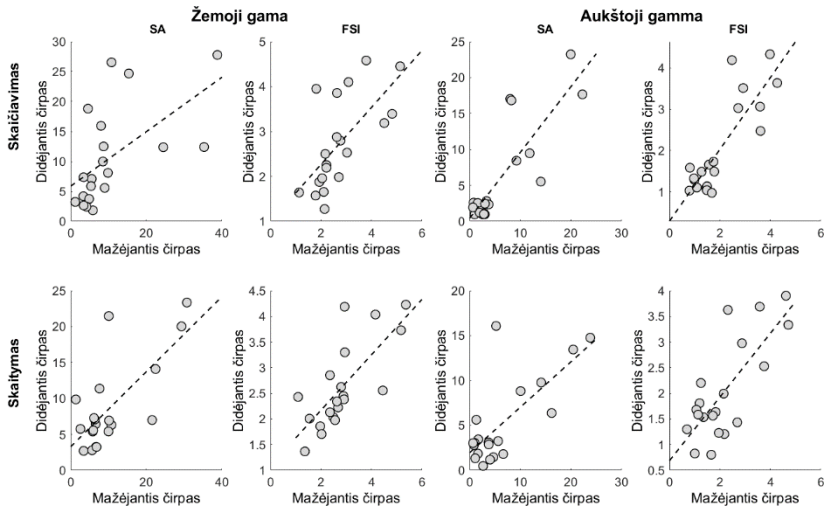
Paveikslas 4.3: SA laiko dažnio grafikai suvidurkinus Fz, FCz, Cz kanalus ir visus tiriamuosius ($N = 20$). Grafikai pateikiami atskirai kiekvienam čirpo tipui (didėjantis ir mažėjantis) ir dėmesio sąlygai (skaitymas ir skaičiavimas). Balta linija žymi stimuliacijos momentą, balta punktyrinė linija žymi +50 ms laiko analizės langą.

4.1.1 Koreliacija tarp atsakų į skirtingo tipo čirpo stimulus

Siekiant įvertinti sąryšį tarp atsakų į skirtingos čirpo moduliacijos krypties stimulus buvo įvertinta FSI ir SA įverčių koreliacija. Pirsono koreliacijos koeficientai ir susijusios p vertės pateikiamos Lentelėje 4.2. Atitinkamos FSI ir SA vertės bei regresijos tiesės pateikiamos Paveiksle 4.4

Lentelė 4.2: Fazės sinchronizacijos indekso (FSI) ir sukeltosios amplitudės (SA) Pirsono koreliacijos koeficientai ir p vertės pateikiamos atskirai kiekvienai dėmesio sąlygai (skaitymas ir skaičiavimas), žemų ir aukštų gama dažnių diapazonams.

			FSI	SA
Žemas (30-60 Hz)	Skaičiavimas		0,66 (p = 0,002)	0,58 (p = 0,008)
	Skaitymas		0,74 (p < 0,001)	0,72 (p < 0,001)
Aukštas (90-110 Hz)	Skaičiavimas		0,85 (p < 0,001)	0,84 (p < 0,001)
	Skaitymas		0,76 (p < 0,001)	0,73 (p < 0,001)



Paveikslas 4.4: FSI ir SA sklaidos diagramos ir atitinkamos regresijos tiesės (punktyrinės linijos) abiem čirpo tipams, kiekvienai eksperimentinei sąlygai bei žemiems ir aukštiems gama dažniams (N = 20).

Apibendrinimas:

FSI ir SA įverčiai stipriai koreliavo tarp abiejų stimulo tipų. Koreliacija buvo stebima kiekvienos eksperimentinės sąlygos metu tiek žemosios tiek aukštosios gama diapazonuose.

4.3 Tyrimas II: Čirpu sukeltas atsakas šizofrenijos metu

Siekiant įvertinti galimybę trumpos čirpo stimuliacijos pagalba atskleisti sutrikusius šizofrenija sergančių pacientų smegenų gebėjimus sinchronizuotis, čirpu sukelti atsakai buvo palyginti tarp šizofrenija sergančių pacientų (SZ) ir sveikų kontrolinių tiriamųjų (K) grupių. FSI ir SA matai buvo suvidurkinti atskirai kiekvienam stimuliacijos dažniui, o gautos kreivės palygintos dažnis į dažnį savirankos (angl. Bootstrap) T-testu.

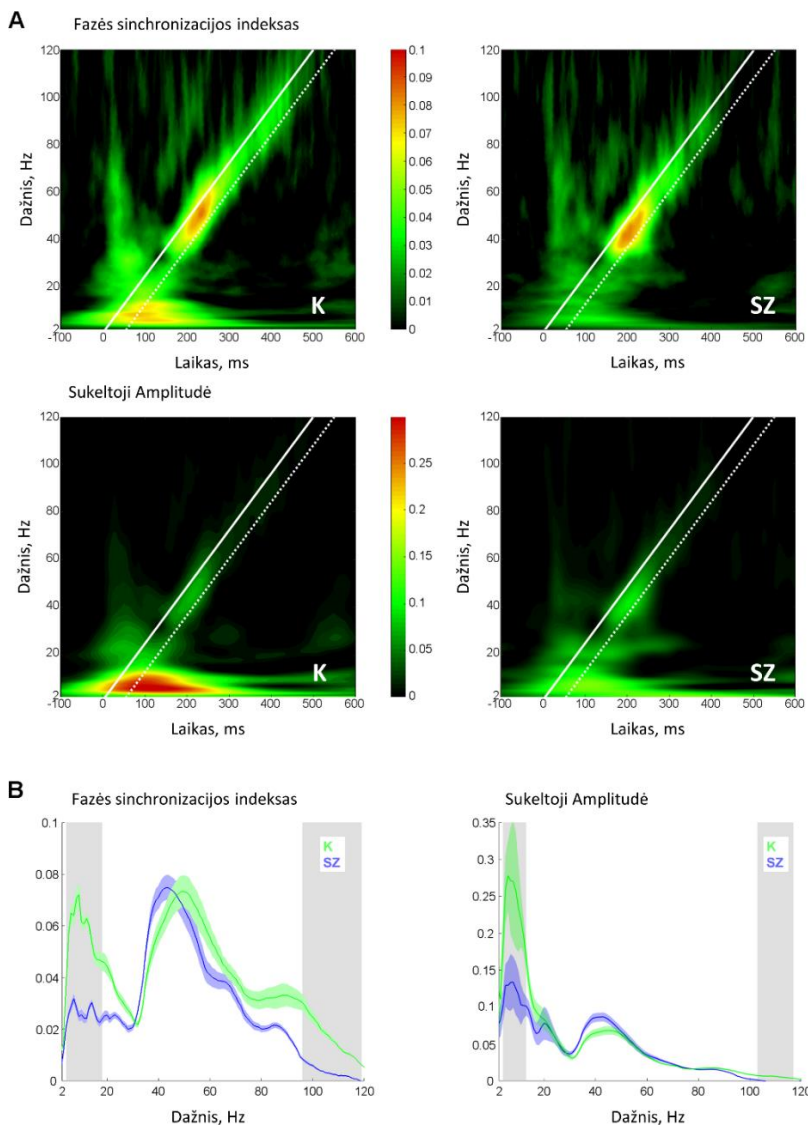
Lyginant su sveikais tiriamaisiais nustatyti šizofrenija sergančių pacientų mažesni čirpu sukeltų atsakų FSI ir SA įverčiai žemų ir aukštų dažnių diapazonuose: FSI reikšmingai skyrėsi nuo 4 iki 18 Hz ($0,001 < p < 0,045$) ir nuo 96 iki 119 Hz ($0,009 < p < 0,046$). SA reikšmingi skirtumai buvo nuo 4 iki 13 Hz ($0,003 < p < 0,041$) ir nuo 103 iki 117 Hz ($0,001 < p < 0,032$). Kontrolinių tiriamųjų ir pacientų laiko dažnio FSI ir SA grafikai pateikiami Paveiksle 4.5 A. FSI ir SA kreivės kartu su savirankos analizės rezultatais SZ ir K grupėms pateikiamos Paveiksle 4.5 B.

Maksimalaus FSI atsako dažnis žemų gama dažnių diapazone (30-60 Hz) skyrėsi tarp K ir SZ grupių ($t = 2,096$, $df = 34$, $p = 0,04$). Vidutinis pacientų MAD buvo 44 Hz (SD; 7), o kontrolinių tiriamųjų 49 Hz (SD; 8).

Apibendrinimas:

Čirpu moduluotas stimulus atskleidė sutrikusį šizofrenija sergančių pacientų smegenų gebėjimą sinchronizuotis teta-beta ir aukštosios gama diapazonuose. Lyginant su kontroliniais

tiriamaisiais maksimalus šizofrenija sergančiųjų žemosios gama atsakas buvo ties žemesniais dažniais.

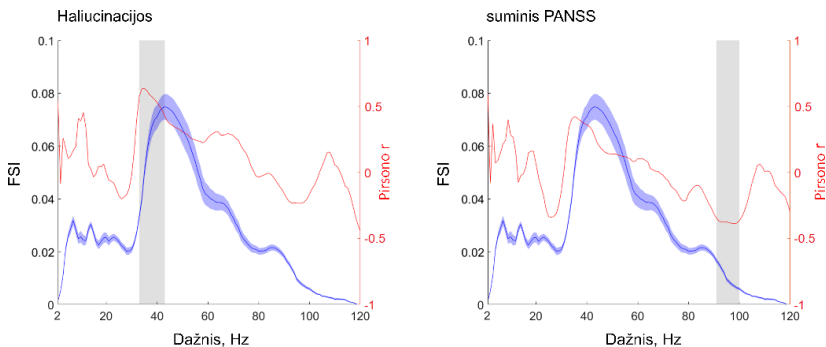


Paveikslas 4.5: A. Kontrolinių tiriamųjų (K; N = 18) ir pacientų (SZ; N = 18) fazės synchronizacijos indekso ir sukeltosios amplitudės laiko dažnų

grafikai suvidurkinus Fz ir Cz elektrodus. Balta linija žymi stimuliacijos momentą, balta punktyrinė linija žymi +50 ms analizės langą. **B.** Vidutinės kontrolinių tiriamųjų (K; žalia) ir pacientų (SZ; mėlyna) FSI ir SA kreivės. Spalvotos juostos apie FSI ir SA kreives žymi FSI ir SA standartinius nuokrypius. Pilkos sritys žymi dažnių diapazonus kuriuose, vertinant savirankos metodu, nustatyti reikšmingi skirtumai.

4.3.1 Koreliacija tarp atsako įverčių ir klinikinių simptomų

Pacientų grupėje buvo įvertinti asociaciniai ryšiai tarp FSI/SA įverčių ir pozityvių simptomų, negatyvių simptomų, haliucinacijų ir suminio PANSS įverčių. Pozityvių simptomų ir negatyvių simptomų PANSS įverčiai nebuvo susiję su čirpu sukkelto atsako stiprumu vertinamu FSI ar SA. Suminiai PANSS skalės įverčiai koreliavo su atsako stiprumu ties aukštais dažniais: neigiama asociacija tarp FSI ir suminio PANSS įverčio nustatyta dažnių diapazone nuo 91 iki 101 Hz ($0,028 < p < 0,049$, $-0,386 < r < -0,347$) ir vertinant SA nuo 95 iki 101 Hz ($0,030 < p < 0,048$, $-0,378 < r < -0,352$). Haliucinacijų subskalės įverčiai teigiamai koreliavo su fazės sinchronizacijos indeksais 32-43 Hz dažnių diapazone ($0,003 < p < 0,044$, $0,403 < r < 0,636$). Pirsono koreliacijos koeficientai tarp FSI-ų ir haliucinacijų subskalės įverčių ir tarp FSI-ų ir suminių PANSS įverčių pateikiami Paveiksle 4.5.



Paveikslas 4.6: SZ grupės FSI kreivė (mėlyna; N = 18) ir Pirsono koreliacijos (tarp FSI-ų ir haliucinacijų subskalės bei suminio PANSS įverčių) r vertės (raudona). Mėlynos spalvos juosta apie FSI kreivę žymi

FSI standartinį nuokrypį. Pilkos sritys žymi dažnių diapazonus kuriuose, vertinant savirankos metodu, nustatyta reikšminga koreliacija.

Apibendrinimas:

Šizofrenija sergančių pacientų FSI žemosios gama diapazone buvo teigiamai susijęs su haliucinaciniais simptomais. Šizofrenija sergančių pacientų FSI ir SA aukštosios gama diapazone buvo neigiamai susiję su pacientų suminiu PANSS įverčiu.

4.4 Tyrimas III: Čirpu sukeltas atsakas sąmonės sutrikimo metu

Sutrikusios sąmonės būsenos pacientų FSI vertės buvo palygintos tarp dviejų pacientų subgrupių. Minimaliai sąmoningos būsenos (MSB) pacientų ir vegetacinės būsenos (VB) pacientų atsakų topografijos pateikiamos Paveiksle 4.7 A. Vidutinės MSB ir VB grupių FSI kreivės pateikiamos Paveiksle 4.7 C kartu su vidutiniais laiko dažnio grafikais Paveiksle 4.7 B. MSB pacientų grupėje fazės pastovumas tarp epochų buvo didesnis: neparametriniu klasterizacija paremtu permutacijos metodu nustatytas reikšmingas skirtumas dažnių diapazone nuo 36 iki 46 Hz ($p = 0,01$).

Apibendrinimas:

Vegetacinės būsenos pacientų FSI žemosios gama diapazone buvo mažesnis nei minimalios sąmonės būsenos pacientų.

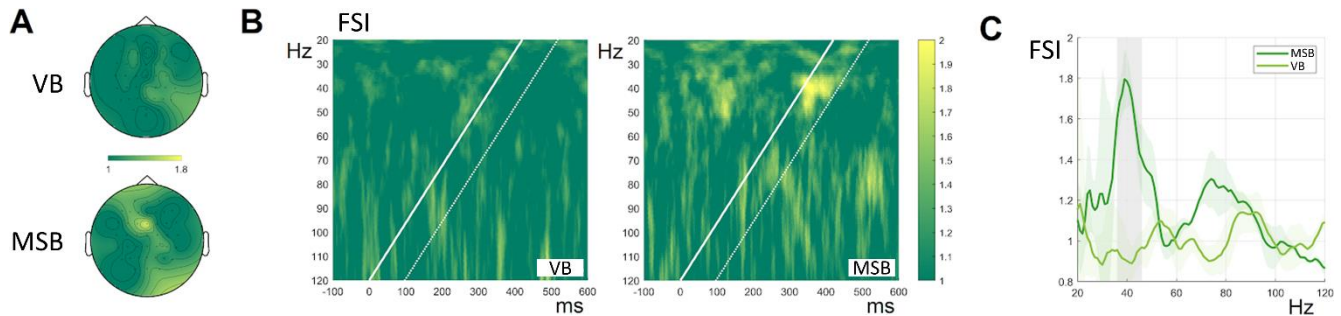
4.4.1 Koreliacija tarp čirpu sukulto atsako ir CRS-R

Siekiant nustatyti sąryšį tarp čirpu sukulto atsako ir klinikinių sutrikusios sąmonės būsenos pacientų simptomų buvo įvertinta Pirsono koreliacija tarp CRS-R subskalių bei suminio CRS-R įverčių ir atsako FSI verčių. Nustatytos kelios teigiamos asociacijos tarp FSI-ų ir CRS-R įverčių. Visos asociacijos buvo žemų gama dažnių diapazone nuo 37 iki 44 Hz. Neparametriniu klasterizacija paremtu

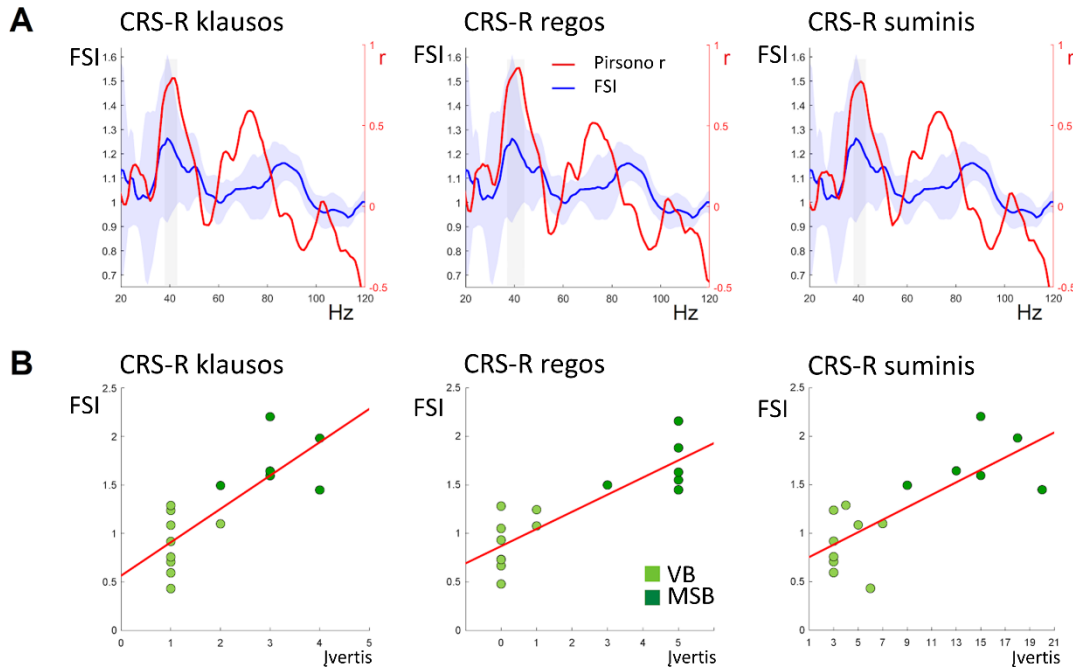
permutacijos metodu reikšmingos koreliacijos nustatytos tarp FSI-ų dažnių diapazone nuo 38 iki 43 Hz ir Klausos subskalės ($p = 0,014$, $0,70 < r < 0,79$), dažnių diapazone nuo 37 iki 44 Hz ir Regos subskalės ($p = 0,004$, $0,69 < r < 0,79$), dažnių diapazone nuo 38 iki 43 Hz ($p = 0,014$, $0,69 < r < 0,77$) ir suminio CRS-R įverčių. Pirsono koreliacijos koeficientai tarp FSI-ų ir Klausos, Regos ir suminio CRS-R įverčių pateikiami Paveiksle 4.8 A. Suvidurkintų FSI verčių (reikšmingos koreliacijos dažnių diapazonuose) ir atitinkamų CRS-R įverčių sklaidos diagramose (Paveikslas 4.8 B) yra matomos dvi SSB pacientų grupės atitinkančios MSB ir VB pacientų diagnozę.

Apibendrinimas:

SSB pacientų FSI žemosios gama diapazone buvo teigiamai susijęs su CRS-R įverčiais.



Paveikslas 4.7 A. Vidutinės vegetacinės būsenos VB (N = 9) ir minimalios sąmonės būsenos MSB (N = 6) pacientų grupių FSI topografijos dažnių diapazone nuo 36 iki 46 Hz. **B.** VB ir MSB grupių FSI laiko dažnių grafikai. **C.** Vidutinės VB (šviesiai žalia) ir MSB (tamsiai žalia) FSI kreivės. Žalsvos spalvos juostos apie FSI kreives žymi FSI standartinį nuokrypį. Pilka sritis žymi dažnių diapazoną kuriame FSI reikšmingi skiriasi tarp VB ir MSB pacientų grupių.



Paveikslas 4.8 A. SSB pacientų FSI kreivė (mėlyna) ($N = 15$) ir Pirsono koreliacijos (tarp FSI-ų ir Klausos, Regos ir suminio CRS-R įverčių) r vertės (raudona). Mėlynos spalvos juosta apie FSI kreivę žymi FSI standartinę nuokrypį. Pilkos sritys žymi dažnių diapazonus kuriuose nustatyta reikšminga koreliacija. **B.** Vidutinės FSI vertės reikšmingos koreliacijos dažnių diapazone ir atitinkami CRS-R įverčiai. Regresijos tiesės (raudona).

DISKUSIJA

Galvos smegenys geba generuoti atsakus plačiame dažnių diapazone (Hamm et al., 2011; Poulsen et al., 2007; Purcell et al., 2004), visgi daugelio dažnių tyrimas kNA reikalauja daug laiko. Kaip alternatyva kNA, leidžianti įvertinti daugelį dažnių trumpo tyrimo metu, yra siūlomi čirpu moduluoti garsai (Artieda et al., 2004; Purcell et al., 2004). Nepaisant to, ankstesniuose čirpų tyrimuose buvo naudojami 1,61 – 30,72 s trukmės stimulai, kurie vis dar yra per ilgi norint juos taikyti klinikinėmis sąlygomis, o čirpu moduluojami aukšto dažnio tonai žmonių yra suvokiami kaip nemalonūs (Patchett, 1979; Vitz, 1972). Dar nėra aišku, ar atsakai į trumpus žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluotus tonus gali atskleisti tuos pačius galvos smegenų procesus skirtingomis eksperimentinėmis sąlygomis ir įvairiose klinikinėse populiacijose. Šiame darbe čirpu moduluotas 500 ms trukmės 440 Hz tonas buvo naudojamas trijų tyrimų metu: Tyrimas I (čirpu sukulto atsako įvertinimas ir dėmesio poveikio tyrimas), Tyrimas II (šizofrenija sergančių pacientų ir sveikų kontrolinių tiriamųjų čirpu sukeltų atsakų palyginimas), Tyrimas III (sutrikusios sąmonės būsenos pacientų čirpu sukeltų atsakų įvertinimas).

Pirmame tyrime buvo naudojamos didėjančio (nuo 1 iki 120 Hz) ir mažėjančio (nuo 120 iki 1 Hz) dažnio čirpo moduliacijos kryptys. Kaip ir buvo tikimasi, remiantis ankstesnių tyrimų rezultatais, gautais su skirtingo ilgio ir nešančiojo tono čirpo stimulai (Alegre et al., 2017; Artieda et al., 2004; Poulsen et al., 2007; Purcell et al., 2004), tiek didėjančio čirpo, tiek mažėjančio čirpo stimulai sukėlė aiškius EEG atsakus, kuriuose buvo matomi žemosios (30-60 Hz) ir aukštosios (90-110 Hz) gama diapazonų aktyvumo pikai (Paveikslai 4.2 ir 4.3). Taip pat, kaip pastebėta ir anksčiau paminėtuose tyrimuose, stipriausias žemosios gama atsakas buvo ties dažniais, aukštesniais nei 40 Hz. Toks rezultatas leidžia manyti, kad žmonių gama rezonansinis dažnis yra individualus (nebūtinai lygus 40 Hz). Anksčiau tai buvo

pastebėta ir atliekant vieno dažnio kNA tyrimus (Baltus et al., 2020; Baltus and Herrmann, 2015; Zaehle et al., 2010). Čirpu sukeltas atsakas buvo stipriausias fronto-centrinuose elektrodouose, o tai visiškai atitinka žinomą čirpu sukeltų atsakų fronto-centrinę aktyvaciją (Alegre et al., 2017, 2008; Artieda et al., 2004; Poulsen et al., 2007). Atsakai į du skirtingus čirpo tipus, nesiskyrė vertinant FSI ar SA, o gauti parametrai stipriai koreliavo visų eksperimentinių sąlygų metu. Šis rezultatas papildė ankstesnę Artieda et al., 2004 pastebėjimą (gautą iš 2 tiriamųjų duomenų), kad atsakai į skirtingos dažnių moduliacijos krypties čirpo stimulus yra stabilūs, atsikartojantys ir gali pakeisti vienas kitą.

Didėjantis ir mažėjantis čirpo stimulai buvo suvokiami kaip vidutiniškai sužadinantys ir neutralūs. Toks įvertinimas yra panašus į 440 Hz nešančiojo tono su vibruojančia amplitudine moduliacija (VAM) įvertinimus, gautus iš tų pačių tiriamųjų ankstesniame tyrime (vidutinis sužadinanumo įvertis 4,17 (SD 1.7) ir vidurinis valentingumo įvertis 4,11 (SD 1,2)) (Voicikas et al., 2016).

5.1 Dėmesio poveikis čirpu sukeltiems atsakams

Pirmojo tyrimo tikslas buvo įvertinti dėmesio poveikį čirpu sukeltiems atsakams, kadangi, nepaisant daugybės kNA tyrimų, šio faktoriaus įtaka vis dar nėra iki galo išaiškinta. Yra žinoma, kad žemosios gama atsakas atspindi vietinių smegenų žievės neuronų tinklų aktyvumą (Plourde, 2006), o aukštosios gama atsakas kyla iš smegenų kamieno šaltinių (Tichko and Skoe, 2017), todėl dėmesio poveikis skirtinguose diapazonuose gali skirtis. Remiantis ankstesniais 40 Hz kNA tyrimais, kuriuose taikytos panašios dėmesio moduliacijos sąlygos (Griskova-Bulanova et al., 2011; Linden et al., 1987; Voicikas et al., 2016), buvo tikimasi, kad dėmesio išblaškymo metu žemosios gama atsakas bus silpnesnis. Jokia hipotezė dėl poveikio aukštajame gama diapazone nebuvo numatyta, kadangi tiek

sustiprėjęs, tiek nepakitęs atsakas buvo parodytas ankstesniuose kNA tyrimuose (Lehmann and Schönwiesner, 2014; Varghese et al., 2015).

Priešingai nei buvo tikėtasi, atsakai, vertinami FSI ir SA parametrais, dėmesio išblaškymo (skaitymas) ir dėmesio sutelkimo (skaičiavimas) sąlygomis nesiskyrė. Visgi tai atitinka Alegre et al. (2008) tyrimą, kuriame sumažėjusio dėmesio į stimuliaciją poveikis 40 Hz atsako fazei ir galiai taip pat nebuvo nustatytas (Alegre et al., 2008). Šį rezultatą iš dalies galima paaiškinti tuo, jog buvo naudojami amplitudė moduluoti tonai (AM). Mahajan et al. (2014) ir De Jong et al. (2010), naudodę AM kNA tyrimuose taip pat nepastebėjo dėmesio efekto sukeltiems atsakams (de Jong et al., 2010; Mahajan et al., 2014), tačiau Skosnik et al. (2007) nustatė sustiprėjusį atsaką į triukšmo pliūpsnių (TP) stimuliaciją (Skosnik et al., 2007). Taip pat susilpnėjęs atsakas į TP stimuliaciją buvo parodytas ir dėmesio išblaškymo sąlygomis (Griskova-Bulanova et al., 2011; Roth et al., 2013; Yokota and Naruse, 2015). Tokį rezultatų aiškinimą paremia ir Voicikas et al. (2016) tyrimo rezultatai, kuriuose dėmesio poveikis buvo matomas atsakuose į TP, bet ne į VAM stimulus (Voicikas et al., 2016).

Aukštosios gama atsakas buvo stipriausias dažniuose apie 96 Hz. Nors statistiškai nebuvo lyginama, tačiau vizualiai jis buvo silpnesnis nei žemosios gama atsakas. To buvo galima tikėtis remiantis ankstesnių tyrimų rezultatais (Alegre et al., 2008, 2017; Artieda et al., 2004). Dėmesio įtaka aukštų gama dažnių nuostoviesiems atsakams nėra aiški, kadangi yra parodytas tiek reikšmingas poveikis (Hairston et al., 2013; Lehmann and Schönwiesner, 2014), tiek poveikio nebuvimas (Galbraith and Kane, 1993; Varghese et al., 2015). Šiame tyrime dėmesio poveikis aukštosios gama atsakui nebuvo nustatytas, o tai prieštarauja Alegre et al. (2008) pastebėjimu, kad dėmesio į stimulų išblaškymas susilpnina atsaką (Alegre et al., 2008). Visgi toks skirtumas galėjo būti nulemtas naudotų stimulų ir atsako analizės metodų skirtumų. Tyrime naudotas 440 Hz tonas buvo žemesnis nei kad Alegre et al. (2008) naudotas 1200 Hz tonas, o yra parodyta, jog žemesnio nešančiojo dažnio (250 vs 4000 Hz) stimulai sukelia

stipresnį kNA (Ross et al., 2003). Nors nešančiųjų tonų skirtumas tarp šio ir Alegre et al. tyrimų yra mažesnis (440 vs 1200 Hz), tačiau potencialus jo poveikis negali būti atmestas. Taip pat yra žinoma, jog didesnis stimulo intensyvumas (60 dBA šiame tyrime ir 85 dB Alegre et al. (2008)) ir didesnis moduliacijos gylis (100% šiame tyrime ir 90 % Alegre et al. (2008)) lemia stipresnius kNA (Roß et al., 2000). Galiausiai ilgesnė stimulo trukmė (1,6 s Alegre et al. (2008) ir 500 ms šiame tyrime) leidžia ilgesnę kiekvieno tiriamo dažnio stimuliaciją ir kartu su didesniu naudojamų stimulų kiekiu (500 Alegre et al. (2008) ir 120 šiame tyrime) galėjo nulemti geresnį signalo-triukšmo santykį Alegre et al. (2008) tyrime. Taip pat yra svarbu paminėti, jog šiame tyrime atsako parametrai buvo vidurkinami laike ir dažnių diapazone, tuo tarpu Alegre et al. (2008) vertino didžiausias atsako vertes. Visi šie skirtumai galėjo lemti tai, kad Alegre et al. (2008) stebėtas silpnas dėmesio poveikis aukštojo gama dažnių diapazono atsako galiai nebuvo nustatytas šio tyrimo metu. Taip pat svarbu pabrėžti ir tai, jog tiek Alegre et al. (2008) tiek šiame tyrime jokio poveikio atsakui, vertinamam pagal FSI, nebuvo nustatyta. Tokie prieštaringi rezultatai parodo, kad dėmesio poveikis čirpu sukeltiems aukštosios gama atsakams yra sąlyginai silpnas ir reikalaujantis detalesnių tyrimų.

5.2 Čirpu sukulto atsako pokyčiai šizofrenijos metu

Antrojo tyrimo tikslas buvo įvertinti ar sutrikimai, stebimi plačiame dažnių diapazone sergant šizofrenija, gali būti nustatyti atsakuose į trumpą (500 ms) žemo tono (440 Hz) čirpu moduluotą (1-120 Hz) stimulą. Čirpu sukelti atsakai pacientų grupėje buvo susilpnėję 4-18 Hz (teta-beta) ir 95-120 Hz (aukštoji gama) diapazonuose, tačiau išlikę žemosios gama diapazone (apie 40 Hz). Visgi maksimalaus atsako dažnis sergančiųjų šizofrenija buvo mažesnis nei sveikų tiriamųjų, o atsakas 32-43 Hz dažnių diapazone teigiamai koreliavo su haliucinacinių simptomų sunkumu. Taip pat

pastebėta neigiama asociacija tarp čirpu sukkelto atsako parametrų dažnių diapazone nuo 91 iki 101 Hz ir suminio PANSS įverčio.

Susilpnėjęs sergančiųjų šizofrenija 40 Hz kNA pirmą kartą buvo parodytas Kwon et al. (1999) tyrime (Kwon et al., 1999). Toks poveikis buvo dažniai stebimas ir vėlesniuose SZ ir 40 Hz kNA tyrimuose (Thuné et al., 2016), todėl buvo tikimasi, kad čirpu sukeltas žemosios gama atsakas bus silpnesnis SZ grupėje. Visgi, kaip galima matyti Paveiksle 4.4 B, žemosios gama atsakas šiame tyrime išliko nepakitęs ir nesiskyrė tarp šizofrenija sergančiųjų ir sveikų tiriamųjų grupių. Šis rezultatas nesutampa su daugeliu ankstesnių SZ tyrimų, kuriuose parodyta sumažėjusi 40 Hz kNA galia (Vierling-Claassen et al., 2008; Wilson et al., 2008) ir fazės pastovumas (Hirano et al., 2015; Roach et al., 2013; Teale et al., 2008). Visgi keliuose tyrimuose yra parodytas ir nepakitęs (Edgar et al., 2018; Hong et al., 2004) ar netgi sustiprėjęs (Hamm et al., 2012; Kim et al., 2019) sergančiųjų šizofrenija 40 Hz kNA.

Keletas veiksnių galėjo turėti įtakos tam, kad stebimas atsakas buvo nepakitęs SZ grupėje: 1) Stimulo charakteristikos, 2) EEG registravimo procedūra, 3) tiriamųjų amžius, 4) medikamentai. Yra parodyta, jog kNA į TP stimulus yra stipresni, o geresnis STS lemia didesnę statistinę galią lyginant dviejų grupių atsakus (Voicikas et al., 2016). Taip pat šiame tyrime buvo naudojamas 700-1000 ms TSP, o yra žinoma, kad TSP ilgis yra susijęs su kNA stiprumu (Kim et al., 2019). Kim et al. (2019) parodė, kad SZ 40 Hz kNA yra susilpnėjęs atsakuose, kai yra naudojamas 500 ms TSP, bet sustiprėjęs su 3000 ms TSP. EEG registravimo metu tiriamieji žiūrėjo begarsį dokumentinį filmą ir nors sveikų tiriamųjų čirpu sukelti atsakai nepriklausė nuo dėmesio (tyrimas I), visgi dėmesio poveikis klinicinei populiacijai nėra ištirtas ir reikalauja papildomų detalių tyrimų. Taip pat yra žinoma, kad kNA kinta priklausomai nuo amžiaus (Edgar et al., 2018; Griskova-Bulanova et al., 2013; Poulsen et al., 2007; Purcell et al., 2004), o Thuné et al. (2016) pastebėjo, jog SZ ir sveikų tiriamųjų skirtumai yra didesni jaunesnio amžiaus grupėje (Thuné et al., 2016). Nepaisant to, kad šiame tyrime K ir SZ grupių amžius buvo suderintas

(vidutinis amžius 38 metai), visgi sąlyginai vyresnė tiriamųjų populiacija galėjo lemti tai, kad skirtumo tarp grupių nebuvo pastebėta. Galiausiai yra manoma, kad antros kartos antipsichotikai gali lemti sustiprėjusį kNA (Hong et al., 2004), o Alegre et al. (2017) parodė, kad medikamentinis gydymas netipiniais antipsichotikais normalizavo čirpu sukeltą žemosios gama atsaką (Alegre et al., 2017). Taigi mūsų tyrimo metu taikytas medikamentinis gydymas galėjo lemti sumažėjusį skirtumą tarp SZ ir K grupių. Svarbu paminėti, kad galutinis atsakas gali priklausyti ne vien nuo atskirų anksčiau minėtų faktorių poveikio, bet ir nuo jų tarpusavio sąveikos. Tokia sąveika yra parodyta Wang et al. (2018) tyrime, kur tiriamojo būsenos (atmerkotos/užmerktos akys) poveikis atsakams priklausė nuo vartojamų medikamentų (Wang et al., 2018).

Spencer et al. (2009) nustatė teigiamą koreliaciją tarp haliucinacijų įverčių ir 40 Hz kNA ir nors mūsų tyrime skirtumų tarp SZ ir K grupių žemosios gama diapazone nebuvo, teigiama asociacija tarp haliucinacijų ir FSI parametrų SZ grupėje buvo atkartota (Spencer et al., 2009). Visgi asociacijos tarp 40 Hz kNA ir haliucinacinių simptomų įverčių rezultatai yra priešaringi, nes nei Hirano et al. (2015) nei Griskova-Bulanova et al. (2016) tokio sąryšio nenustatė (Griskova-Bulanova et al., 2016; Hirano et al., 2015).

Palyginus SZ ir K grupes buvo nustatytas žemesnis MAD SZ grupėje (44 Hz vs 49 Hz), o tai sutampa su ankstesniu Alegre et al. (2017) pastebėjimu, kad medikamentais gydomų pacientų MAD (40,8 Hz) yra žemesnis nei sveikų tiriamųjų (42,3 Hz) ar medikamentų nevartojančių pacientų (46,4 Hz) (Alegre et al., 2017). Abu šie rezultatai parodo čirpu sukulto atsako MAD įverčio svarbą klinikoje. Deja, SZ tyrimų, vertinančių MAD kNA pagalba, vis dar yra labai mažai. Nepaisant to, skirtingų stimuliacijos procedūrų tyrimai patvirtina MAD svarbą. Arnfred et al. (2015) naudodamas propriocepcinę užduotį nustatė, kad maksimalus gama dažnis yra susijęs su šizofrenija sergančiųjų savimone (Arnfred et al., 2015), o Spencer et al. (2004) parodė, jog regimasis Geštalo stimulus sukėlė žemesnio dažnio gama oscilacijas SZ grupėje (Spencer et al., 2004).

MAD svarbą SZ tyrimuose taip pat pabrėžia ir 40 Hz kNA tyrimas, kurio metu nustatyta, kad poslinkis žemesnių dažnių link yra susijęs su neigiamų simptomų išreikštumu (Griskova-Bulanova et al., 2016). Svarbu paminėti, kad sveikų tiriamųjų MAD yra susijęs su garsų laikine skiriamąja geba (Baltus and Herrmann, 2015), o MAD moduliavimas transkranialinės kintančios srovės stimuliacijos metodu pakeičia garsų apdorojimą smegenyse (Baltus et al., 2020). Taigi MAD asociacija su klinikiniais simptomais ir galimybė moduluoti MAD sukeltą procesų vykstančių smegenyse pokyčius parodo šio parametro kaip naujo biožymens potencialą.

Iki šiol vieninteliame Alegre et al. (2017) atliktame čirpo (1-120 Hz) ir SZ tyrime buvo parodyti atsako pokyčiai, visgi jame naudoti iš anksto parinkti žemosios ir aukštosios gama diapazonų analizės langai gali būti vertinami kaip tyrimo trūkumas, neleidęs įvertinti atsako kituose dažniuose (pvz. iki 20 Hz) (Alegre et al., 2017). Mūsų tyrimo metu atlikta kiekvieno dažnio individuali analizė ir gautų rezultatų klasterizacija leido įvertinti atsakus plačiame dažnių diapazone neturint jokių išankstinių prielaidų. Nustatytas sutrikęs SZ grupės atsakas teta-beta diapazone anksčiau buvo pastebėtas ir žemo dažnio kNA tyrimuose (Hamm et al., 2012, 2011; Puvvada et al., 2018). Šių dažnių svarbą pabrėžia Puvvada et al. (2018) pastebėjimas, kad 2,5 ir 10 Hz kNA pokyčiai SZ grupėje yra stipresni nei 40 Hz kNA, be to, yra susiję su sutrikusia girdimąja darbine atmintimi (Puvvada et al., 2018). Šis skirtumas gali būti nulemtas to, kad 4 – 18 Hz aktyvumas kyla iš gumburo-žievės, sensorinių ir giliųjų žievinių struktūrų (Herdman et al., 2002; Lehongre et al., 2011; Millman et al., 2010), kai tuo tarpu 40 Hz atsakas yra generuojamas vietinių smegenų žievės neuronų tinklų (Plourde, 2006).

Šiame tyrime pastebėtas silpnėjęs SZ grupės aukštosios gama atsakas atkartoja ankstesnio Alegre et al. (2017) tyrimo rezultatus, kuriame sumažėjusi SZ pacientų atsako amplitudė buvo nustatyta 95-105 Hz dažnių diapazone (Alegre et al., 2017). Nors sukeltosios amplitudės rezultatai sutapo, tačiau mūsų tyrime pastebėtas FSI skirtumas tarp SZ ir K grupių nebuvo nustatytas Alegre et al. (2017)

tyrime. Kadangi yra parodyta, jog SZ pacientų FSI parametras lyginant su SA yra pastovesnis tarp atskirų matavimų, toks FSI rezultatų skirtumas reikalauja detalesnio tyrimo (Roach et al., 2019). Visgi sergančiųjų šizofrenija aukštosios gama atsakų pokyčiai anksčiau taip pat buvo pastebėti ir kNA tyrimuose, kuriuose parodyta pacientų atsakų į 80 Hz stimuliaciją sumažėjusi galia, FSI ir SA (Hamm et al., 2011; Tsuchimoto et al., 2011). Aukštoji gama atspindi smegenų kamieno aktyvumą (Tichko and Skoe, 2017), o Nopoulos et al. (2001) parodė, kad šizofrenija sergančiųjų vidurinių smegenų morfologinių pokyčių stiprumas yra susijęs su didesniu neuroleptikų vartojimu ir sunkesniais psichiniais simptomais (Nopoulos et al., 2001). Tai papildė pastebėjimus, kad negatyvių simptomų sunkumas yra susijęs su stipresniu kNA sumažėjimu (Hamm et al., 2011) ir sunkesniais haliucinaciniais simptomais (Tsuchimoto et al., 2011). Šiame tyrime SA ir FSI sumažėjimas dažnių diapazone nuo 91 iki 101 Hz buvo neišvengiamai susijęs su suminiu PANSS įverčiu, o tai parodo, kad stipresnis atsako susilpnėjimas buvo stebimas kartu su aiškiau išreikšta pacientų psichopatologija ir patvirtina, kad aukštosios gama atsakas yra susijęs su šizofrenijos klinikiniais simptomais.

5.3 Čirpu sukkelto atsako pokyčiai sąmonės sutrikimo metu

Trečiojo tyrimo tikslas buvo įvertinti ar pasitelkiant čirpu stimulą galima atskleisti SSB pacientų žemosios ir aukštosios gama dažnių sutrikimus. Sutrikęs SSB pacientų žemosios gama 40 Hz kNA buvo parodytas ankstesniame Binder et al. (2017) tyrime, o sąmonės sutrikimo lygis, vertinamas pagal CRS-R regos ir klausos subskales bei suminį skalės įvertį, teigiamai koreliavo su kNA stiprumu (Binder et al., 2017). Remiantis Binder et al. (2017) tyrimu buvo tikimasi, kad čirpu sukelti atsakai žemosios gama diapazone skirsis tarp SSB pacientų grupių (vegetacinės būsenos ir minimalios sąmonės būsenos), o atsako parametrai teigiamai koreliuos su CRS-R įverčiais.

MSB pacientų čirpu sukelti atsakai žemosios gama diapazone nuo 36 iki 46 Hz buvo stipresni nei VB pacientų, o tai atkartoja Binder et

al. (2017) 40Hz kNA tyrimo rezultatus. Šis rezultatas taip pat sutampa ir su ankstesniais pastebėjimais, kad SSB pacientų kNA gama diapazone yra pakitę ir gali būti naudojami pacientų būklės diagnostikoje (Firsching, 1989; Serafmi et al., 1994). Prognostinę gama atsakų vertę patvirtino ir naujas Chen et al. (2020) tyrimas kuriame buvo įvertinti 32 komos būsenos pacientų atsakai į įvairias 40 Hz stimuliacijos procedūras. Tyrimas parodė, kad kNA į daugelį stimuliacijų buvo matomi visiems pacientams, pasiekusiems bent sunkios negalios būseną, tuo tarpu pacientams, perėjusiems į VB kNA nebuvo būdingi (24% pacientų turėjo atsakus į pavienes stimuliacijos procedūras) (Chen et al., 2020). Tai, kad sunkesnis sąmonės sutrikimas yra susijęs su didesniu gama atsako susilpnėjimu parodo ir kNA tyrimai miego metu. Artieda et al. (2004) parodė, kad lyginant su budrumo būseną antrosios miego stadijos metu čirpu sukelti 40 Hz atsakai yra 6 kartus silpnesni (Artieda et al., 2004). Atsakų susilpnėjimas yra matomas ir žemų dažnių (4, 6, 20 Hz) kNA, tačiau ryškiausias poveikis yra stebimas būtent 40 Hz kNA (Górska and Binder, 2019; Picton et al., 2003b; Tlumak et al., 2012). Labiau susilpnėjęs VB nei MSB pacientų žemosios gama atsakas stebėtas mūsų tyrime atitinka ir ankstesnių anestezijos tyrimų rezultatus. Plourde (2006) apžvelgė anestetikų poveikį kNA ir parodė, kad 40 Hz kNA susilpnėja, kai medikamentais yra sukliamas sąmonės netekimas. Pacientui atgavus sąmonę kNA normalizuojasi (Plourde, 2006). Mūsų tyrime nustatytas stipresnis atsako susilpnėjimas VB pacientų grupėje galėtų būti paaiškinamas ir skirtingu MSB ir VB pacientų dėmesio lygiu. Visgi tokiam aiškinimui prieštarauja tai, kad nei šiame darbe (tyrimas I), nei Alegre et al. (2008) tyrime dėmesio poveikis čirpu sukeltiems atsakams nebuvo nustatytas. Rosanova et al. (2018) palygino VB ir sveikus tiriamuosius miego ir budrumo būsenos metu ir nustatė, jog pacientų atsakai į transkranialinę magnetinę stimuliaciją yra panašūs į sveikų miegančių tiriamųjų. Svarbu paminėti ir tai, kad VB grupėje buvo pastebėtas susilpnėjęs aukštesnių nei 20 Hz dažnių aktyvumas bei sumažėjusi kompleksinė smegenų sričių sąveika. Visgi vienam tiriamajam pereinant į MSB būseną tiek

aukštesnių dažnių nuslopinimas, tiek sąveikos sumažėjimas iš dalies normalizavosi (Rosanova et al., 2018), o tai parodo, kad atsako ties 40 Hz susilpnėjimas yra labiau tikėtinas dėl smegenų budrumo būsenos pokyčių ir sutrikusios smegenų sričių sąveikos.

Žemosios gama aktyvumo fazės sinchronizacijos indeksas teigimai koreliavo su CRS-R regos ir klausos subskalių bei suminiu skalės įverčiu. Kadangi žemesni CRS-R įverčiai nurodo refleksinius atsakus, o aukštesnieji atspindi kognityvinių procesų įsitraukimą, stebėtos koreliacijos parodo, kad pacientai, kurių čirpu sukeltas atsakas buvo labiau sinchronizuotas, taip pat pasižymėjo ir aukštesniu funkcinio veiksmumu (Giacino et al., 2004). Šis rezultatas visiškai sutapo su ankstesnio Binder et al. (2017) 40 Hz kNA tyrimo rezultatais, kuriuose pastebėtos tapačios koreliacijos, o kNA buvo pasiūlytas kaip objektyvus metodas, tinkamas SSB pacientų diagnostikai (Binder et al., 2017). Bruno et al. (2012) atkreipė dėmesį, kad vertinimas pagal CRS-R remiasi pacientų gebėjimu suvokti kalbines instrukcijas, o tai sumažina klausimyno bendrą jautrumą sąmonės lygiui (Bruno et al., 2012). 2018 metais buvo parodyta, kad tie pacientai, kurių galvos smegenų aktyvume matomas atsakas į kalbinį stimulą, taip pat gali atlikti ir užduotis mintyse (įvykdyti prašomą veiksmą), visgi dalis šių pacientų negeba fiziškai atlikti veiksmo, kaip to reikalauja įvertinimas pagal CRS-R (Braiman et al., 2018). Cruse et al. (2011) parodė, kad netiksliai diagnozė (negebėjimas fiziškai atlikti veiksmo, nors atsakas yra užregistruojamas EEG), jų tiriamųjų grupėje siekė 19%. Taigi tiek negebėjimas suprasti kalbinės instrukcijos (Braiman et al., 2018), tiek negebėjimas atlikti fizinio veiksmo (Cruse et al., 2011) gali lemti klaidingą SSB pacientų būklės įvertinimą. Owen (2013) atkreipė dėmesį į didelį objektyvių fiziologinių biožymenų poreikį, kadangi vien elgsena paremta VB pacientų diagnozė gali būti klaidinga net 43% atvejų (Owen, 2013). Tai, kad žemosios gama atsakas skyrėsi tarp VB ir MSB grupių bei buvo susijęs su CRS-R įverčiais, parodo čirpu sukeltų atsakų potencialą SSB pacientų tyrimuose.

Aukštosios gama diapazone čirpu sukeltų atsakų skirtumų tarp VB ir MSB grupių nebuvo pastebėta. Atsakas taip pat nebuvo susijęs su

CRS-R įverčiais. Yra žinoma, kad sveikų žmonių aukštasis lyginat su žemuoju gama atsakas yra silpnėsnis (Alegre et al., 2008; Artieda et al., 2004) ir nors šiame tyrime skirtumai žemajame gama diapazone buvo nustatyti, tačiau aukštosios gama atsakas buvo labai silpnas ir beveik nematomas suvidurkintuose laiko-dažnio grafikuose (Paveikslas 4.7 B). Svarbu pastebėti ir tai, kad elektrinis raumenų aktyvumas aukštosios gama diapazone galėjo sumažinti SSB pacientų STS ir prisidėti prie negebėjimo nustatyti aiškų čirpu sukeltą atsaką 80-120 Hz dažnių diapazone.

5.4 Santrauka

Kaip ir buvo tikimasi, remiantis ankstesniu Artieda et al. (2004) tyrimu, siūlomas trumpas (500 ms) žemo nešančiojo dažnio tonas (440 Hz) amplitudė moduluotas čirpu (nuo 1 iki 120 Hz) sukėlė aiškų sukeltą atsaką (Artieda et al., 2004). Šie atsakai nepriklausė nuo tiriamųjų kreipiamo į stimulą dėmesio lygio ar amplitudinės moduliacijos krypties, o tai atitinka ankstesnių tyrimų rezultatus (Alegre et al., 2008; Artieda et al., 2004). Stimulus tiriamųjų buvo suvokiamas kaip vidutiniškai sužadinant ir malonus. Klinikinėje šizofrenija sergančių pacientų imtyje čirpu sukelti atsakai atskleidė sutrikusį galvos smegenų gebėjimą sinchronizuotis teta-beta ir aukštosios gama diapazonuose. Žemosios gama čirpu sukeltas atsakas nesiskyrė nuo sveikų kontrolinių tiriamųjų, tačiau SZ grupėje FSI dažnių diapazone nuo 32 iki 43 Hz buvo teigiamai susijęs su haliucinaciniais simptomais. SSB pacientų čirpu sukelti atsakai buvo susiję su CRS-R. Nustatytos sąsajos atitiko ankstesnio Binder et al. (2017) 40 Hz kNA tyrimo rezultatus. Be to, čirpu sukelti atsakai atskleidė žemosios gama skirtumus (apie 40 Hz) tarp VB ir MSB pacientų. Kartu visi šie rezultatai parodo čirpo stimuliacijos taikymo klinikinėse populiacijose, kuriose yra matomas didelis objektyvaus, nuo dėmesio nepriklausomo, greito galvos smegenų gebėjimo sinchronizuotis įvertinimo poreikis potencialą (Alegre et al., 2017; Owen, 2013).

IŠVADOS

1. Nepriklausomai nuo didėjančios ar mažėjančios čirpo moduliacijos krypties, trumpi žemo nešančiojo dažnio stimulai buvo suvokiami kaip vidutiniškai sužadinantys ir neutralūs.
2. Trumpas žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluotas stimulus sukėlė nuo kreipiamo į stimulą dėmesio lygio nepriklausomus plataus dažnių diapazono atsakus turinčius žemosios gama (30-60 Hz) ir aukštosios gama (90-110 Hz) aktyvumo pikus.
3. Trumpi žemo nešančiojo dažnio čirpu moduluoti stimulai parodė silpnesnę šizofrenija sergančių pacientų sinchronizaciją teta-beta (4-18 Hz) ir aukštosios gama (95-120 Hz) diapazonuose. Lyginant su kontroliniais tiriamaisiais maksimalus šizofrenija sergančiųjų žemosios gama atsakas buvo ties žemesniais dažniais (49 vs. 44 Hz), o fazės sinchronizacijos indeksas 32-43 Hz diapazone buvo teigiamai susijęs su haliucinaciniais simptomais. Atsakas aukštajame gama diapazone nuo 91 iki 100 Hz buvo neigiamai susijęs su pacientų suminiu Pozityvių ir Negatyvių Sindromų Skalės įverčiu.
4. Čirpu sukkelto atsako žemosios gama fazės sinchronizacijos indeksas nuo 37 iki 44 Hz buvo susijęs su sąmonės sutrikimo sunkumu įvertintu pagal klausos, regos ir suminę CRS-R skales. Vegetacinės būsenos pacientų sinchronizacija žemosios gama (36-46 Hz) diapazone buvo silpnesnė lyginant su minimalios sąmonės būsenos pacientais. Skirtumų aukštajame gama diapazone tarp pacientų grupių nenustatyta.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

- Alegre, M., Barbosa, C., Valencia, M., Pérez-Alcázar, M., Iriarte, J., Artieda, J., 2008. Effect of Reduced Attention on Auditory Amplitude-Modulation Following Responses: A Study With Chirp-Evoked Potentials. *J. Clin. Neurophysiol.* 25, 42–47. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318162e544>
- Alegre, M., Molero, P., Valencia, M., Mayner, G., Ortuño, F., Artieda, J., 2017. Atypical antipsychotics normalize low-gamma evoked oscillations in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 247, 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.030>
- Arnfred, S.M., Raballo, A., Morup, M., Parnas, J., 2015. Self-Disorder and Brain Processing of Proprioception in Schizophrenia Spectrum Patients: A Re-Analysis. *Psychopathology* 48, 60–64. <https://doi.org/10.1159/000366081>
- Artieda, J., Valencia, M., Alegre, M., Olaziregi, O., Urrestarazu, E., Iriarte, J., 2004. Potentials evoked by chirp-modulated tones: a new technique to evaluate oscillatory activity in the auditory pathway. *Clin. Neurophysiol.* 115, 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.10.021>
- Baltus, A., Herrmann, C.S., 2015. Auditory temporal resolution is linked to resonance frequency of the auditory cortex. *Int. J. Psychophysiol.* 98, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.08.003>
- Baltus, A., Vosskuhl, J., Boetzel, C., Herrmann, C.S., 2020. Transcranial alternating current stimulation modulates auditory temporal resolution in elderly people. *Eur. J. Neurosci.* 51, 1328–1338. <https://doi.org/10.1111/ejn.13940>
- Binder, M., Górska, U., Griskova-Bulanova, I., 2017. 40 Hz auditory steady-state responses in patients with disorders of consciousness: Correlation between phase-locking index and Coma Recovery Scale-Revised score. *Clin. Neurophysiol.* 128, 799–806. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.02.012>
- Binder, M., Górska, U., Pipinis, E., Voicikas, A., Griskova-Bulanova, I., 2020. Auditory steady-state response to chirp-modulated

- tones: a pilot study in patients with disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* 102261. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2020.102261>
- Binder, M., Górska, U., Wójcik-Krzemień, A., Gociewicz, K., 2018. A validation of the Polish version of the Coma Recovery Scale-Revised (CRSR). *Brain Inj.* 32, 242–246. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1406991>
- Bradley, M.M., Lang, P.J., 1994. Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 25, 49–59.
- Braiman, C., Fridman, E.A., Conte, M.M., Voss, H.U., Reichenbach, C.S., Reichenbach, T., Schiff, N.D., 2018. Cortical Response to the Natural Speech Envelope Correlates with Neuroimaging Evidence of Cognition in Severe Brain Injury. *Curr. Biol.* 28, 3833-3839.e3. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2018.10.057>
- Bruno, M.-A., Majerus, S., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Schnakers, C., Gosseries, O., Boveroux, P., Kirsch, M., Demertzi, A., Bernard, C., Hustinx, R., Moonen, G., Laureys, S., 2012. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J. Neurol.* 259, 1087–1098. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6303-7>
- Bunney, W.E., Hetrick, W.P., Bunney, B.G., Patterson, J. V., Jin, Y., Potkin, S.G., Sandman, C.A., 1999. Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA). *Schizophr. Bull.* 25, 577–592. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033402>
- Chen, T., Lu, S., Qian, P., Chen, G., Hu, N., 2020. An automatic detection method for 40-Hz auditory steady state response and its application in prognosis of comatose patients. *Clin. Neurophysiol.* 131, 703–715. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2020.01.002>
- Cohen, M.X., 2014. *Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice.*
- Cruse, D., Chennu, S., Chatelle, C., Bekinschtein, T.A., Fernández-

- Espejo, D., Pickard, J.D., Laureys, S., Owen, A.M., 2011. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet* 378, 2088–2094. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61224-5)
- de Jong, R., Toffanin, P., Harbers, M., 2010. Dynamic crossmodal links revealed by steady-state responses in auditory–visual divided attention. *Int. J. Psychophysiol.* 75, 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.09.013>
- De Stefano, L.A., Schmitt, L.M., White, S.P., Mosconi, M.W., Sweeney, J.A., Ethridge, L.E., 2019. Developmental Effects on Auditory Neural Oscillatory Synchronization Abnormalities in Autism Spectrum Disorder. *Front. Integr. Neurosci.* 13, 34. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00034>
- Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods* 134, 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Edgar, J.C., Fisk, C.L., Chen, Y.-H., Stone-Howell, B., Liu, S., Hunter, M.A., Huang, M., Bustillo, J., Cañive, J.M., Miller, G.A., 2018. Identifying auditory cortex encoding abnormalities in schizophrenia: The utility of low-frequency versus 40 Hz steady-state measures. *Psychophysiology* 55, e13074. <https://doi.org/10.1111/psyp.13074>
- Ethridge, L.E., White, S.P., Mosconi, M.W., Wang, J., Pedapati, E. V., Erickson, C.A., Byerly, M.J., Sweeney, J.A., 2017. Neural synchronization deficits linked to cortical hyper-excitability and auditory hypersensitivity in fragile X syndrome. *Mol. Autism* 8, 22. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0140-1>
- Firsching, R., 1989. The brain-stem and 40 Hz middle latency auditory evoked potentials in brain death. *Acta Neurochir. (Wien)*. 101, 52–55. <https://doi.org/10.1007/BF01410069>
- Galbraith, G.C., Kane, J.M., 1993. Brainstem Frequency-Following Responses and Cortical Event-Related Potentials during Attention. *Percept. Mot. Skills* 76, 1231–1241. <https://doi.org/10.2466/pms.1993.76.3c.1231>

- Giacino, J.T., Kalmar, K., 2006. Coma Recovery Scale-Revised [WWW Document]. *Cent. Outcome Meas. Brain Inj.* URL <https://www.tbims.org/combi/crs/> (accessed 1.17.20).
- Giacino, J.T., Kalmar, K., Whyte, J., 2004. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 85, 2020–2029. <https://doi.org/10.1016/J.APMR.2004.02.033>
- Górska, U., Binder, M., 2019. Low and medium frequency auditory steady-state responses decrease during NREM sleep. *Int. J. Psychophysiol.* 135, 44–54. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2018.11.003>
- Griskova-Bulanova, I., Dapsys, K., Maciulis, V., 2013. Does brain ability to synchronize with 40 Hz auditory stimulation change with age? *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 73, 564–70.
- Griskova-Bulanova, I., Dapsys, K., Melynyte, S., Voicikas, A., Maciulis, V., Andruskevicius, S., Korostenskaja, M., 2018. 40 Hz auditory steady-state response in schizophrenia: Sensitivity to stimulation type (clicks versus flutter amplitude-modulated tones). *Neurosci. Lett.* 662, 152–157. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2017.10.025>
- Griskova-Bulanova, I., Hubl, D., van Swam, C., Dierks, T., Koenig, T., 2016. Early- and late-latency gamma auditory steady-state response in schizophrenia during closed eyes: Does hallucination status matter? *Clin. Neurophysiol.* 127, 2214–2221. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.02.009>
- Griskova-Bulanova, I., Ruksenas, O., Dapsys, K., Maciulis, V., Arnfred, S.M.H., 2011. Distraction task rather than focal attention modulates gamma activity associated with auditory steady-state responses (ASSRs). *Clin. Neurophysiol.* 122, 1541–1548. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.005>
- Hairston, W.D., Letowski, T.R., McDowell, K., 2013. Task-Related Suppression of the Brainstem Frequency following Response. *PLoS One* 8, e55215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055215>
- Hamm, J.P., Gilmore, C.S., Clementz, B.A., 2012. Augmented gamma

band auditory steady-state responses: Support for NMDA hypofunction in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 138, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.04.003>

Hamm, J.P., Gilmore, C.S., Picchetti, N.A.M., Sponheim, S.R., Clementz, B.A., 2011. Abnormalities of Neuronal Oscillations and Temporal Integration to Low- and High-Frequency Auditory Stimulation in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 69, 989–996. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.11.021>

Herdman, A.T., Lins, O., Van Roon, P., Stapells, D.R., Scherg, M., Picton, T.W., 2002. Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain Topogr.* 15, 69–86.

Hirano, Y., Oribe, N., Kanba, S., Onitsuka, T., Nestor, P.G., Spencer, K.M., 2015. Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 72, 813. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2642>

Hong, L.E., Summerfelt, A., McMahon, R., Adami, H., Francis, G., Elliott, A., Buchanan, R.W., Thaker, G.K., 2004. Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 70, 293–302. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2003.12.011>

Isomura, S., Onitsuka, T., Tsuchimoto, R., Nakamura, I., Hirano, S., Oda, Y., Oribe, N., Hirano, Y., Ueno, T., Kanba, S., 2016. Differentiation between major depressive disorder and bipolar disorder by auditory steady-state responses. *J. Affect. Disord.* 190, 800–806. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.034>

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–76.

Khaleghi, A., Zarafshan, H., Mohammadi, M.R., 2019. Visual and auditory steady-state responses in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 269, 645–655. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0902-6>

Kim, S., Jang, S.-K., Kim, D.-W., Shim, M., Kim, Y.-W., Im, C.-H., Lee, S.-H., 2019. Cortical volume and 40-Hz auditory-steady-state responses in patients with schizophrenia and healthy

- controls. *NeuroImage Clin.* 22, 101732.
<https://doi.org/10.1016/J.NICL.2019.101732>
- Kwon, J.S., O'Donnell, B.F., Wallenstein, G. V., Greene, R.W., Hirayasu, Y., Nestor, P.G., Hasselmo, M.E., Potts, G.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 1999. Gamma Frequency–Range Abnormalities to Auditory Stimulation in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 1001.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.11.1001>
- Landon, J., Shepherd, D., McGarry, M., Theadom, A., Miller, R., 2016. When it's quiet, it's nice: Noise sensitivity in schizophrenia. *Am. J. Psychiatr. Rehabil.* 19, 122–135.
<https://doi.org/10.1080/15487768.2016.1162758>
- Lehmann, A., Schönwiesner, M., 2014. Selective Attention Modulates Human Auditory Brainstem Responses: Relative Contributions of Frequency and Spatial Cues. *PLoS One* 9, e85442.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085442>
- Lehongre, K., Ramus, F., Villiermet, N., Schwartz, D., Giraud, A.-L., 2011. Altered Low-Gamma Sampling in Auditory Cortex Accounts for the Three Main Facets of Dyslexia. *Neuron* 72, 1080–1090. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.002>
- Linden, R.D., Picton, T.W., Hamel, G., Campbell, K.B., 1987. Human auditory steady-state evoked potentials during selective attention. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 66, 145–59.
- Lindenmayer, J.P., Harvey, P.D., Khan, A., Kirkpatrick, B., 2007. Schizophrenia: Measurements of Psychopathology. *Psychiatr. Clin. North Am.* 30, 339–363.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.005>
- Mahajan, Y., Davis, C., Kim, J., 2014. Attentional Modulation of Auditory Steady-State Responses. *PLoS One* 9, e110902.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110902>
- Manting, C.L., Andersen, L.M., Gulyas, B., Ullén, F., Lundqvist, D., 2019. Attentional Modulation of the Auditory Steady-State Response across the Cortex. *bioRxiv* 836031.
<https://doi.org/10.1101/836031>

- Millman, R.E., Prendergast, G., Kitterick, P.T., Woods, W.P., Green, G.G.R., 2010. Spatiotemporal reconstruction of the auditory steady-state response to frequency modulation using magnetoencephalography. *Neuroimage* 49, 745–758. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.029>
- Mørup, M., Hansen, L.K., Arnfred, S.M., 2007. ERPWAVELAB a toolbox for multi-channel analysis of time-frequency transformed event related potentials. *J. Neurosci. Methods* 161, 361–8. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.11.008>
- Nopoulos, P.C., Ceilleys, J.W., Gailis, E.A., Andreasen, N.C., 2001. An MRI study of midbrain morphology in patients with schizophrenia: relationship to psychosis, neuroleptics, and cerebellar neural circuitry. *Biol. Psychiatry* 49, 13–9. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01059-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01059-3)
- Oda, Y., Onitsuka, T., Tsuchimoto, R., Hirano, S., Oribe, N., Ueno, T., Hirano, Y., Nakamura, I., Miura, T., Kanba, S., 2012. Gamma Band Neural Synchronization Deficits for Auditory Steady State Responses in Bipolar Disorder Patients. *PLoS One* 7, e39955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039955>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, J.-M., 2011. FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Owen, A.M., 2013. Detecting Consciousness: A Unique Role for Neuroimaging. *Annu. Rev. Psychol.* 64, 109–133. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143729>
- Parker, D.A., Hamm, J.P., McDowell, J.E., Keedy, S.K., Gershon, E.S., Ivleva, E.I., Pearlson, G.D., Keshavan, M.S., Tamminga, C.A., Sweeney, J.A., Clementz, B.A., 2019. Auditory steady-state EEG response across the schizo-bipolar spectrum. *Schizophr. Res.* 209, 218–226. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2019.04.014>
- Patchett, R.F., 1979. Human Sound Frequency Preferences. *Percept. Mot. Skills* 49, 324–326.

<https://doi.org/10.2466/pms.1979.49.1.324>

- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., Echallier, J.F., 1989. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 72, 184–7.
- Picton, T.W., John, M.S., Dimitrijevic, A., Purcell, D., 2003a. Human auditory steady-state responses: Respuestas auditivas de estado estable en humanos. *Int. J. Audiol.* 42, 177–219. <https://doi.org/10.3109/14992020309101316>
- Picton, T.W., John, M.S., Purcell, D.W., Plourde, G., 2003b. Human Auditory Steady-State Responses: The Effects of Recording Technique and State of Arousal. *Anesth. Analg.* 1396–1402. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000082994.22466.DD>
- Plourde, G., 2006. Auditory evoked potentials. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 20, 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2005.07.012>
- Plourde, G., Garcia-Asensi, A., Backman, S., Deschamps, A., Chartrand, D., Fiset, P., Picton, T.W., 2008. Attenuation of the 40-Hertz Auditory Steady State Response by Propofol Involves the Cortical and Subcortical Generators. *Anesthesiology* 108, 233–242. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000299839.33721.6d>
- Poulsen, C., Picton, T.W., Paus, T., 2009. Age-related changes in transient and oscillatory brain responses to auditory stimulation during early adolescence. *Dev. Sci.* 12, 220–35. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2008.00760.x>
- Poulsen, C., Picton, T.W., Paus, T., 2007. Age-Related Changes in Transient and Oscillatory Brain Responses to Auditory Stimulation in Healthy Adults 19-45 Years Old. *Cereb. Cortex* 17, 1454–1467. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl056>
- Purcell, D.W., John, S.M., Schneider, B.A., Picton, T.W., 2004. Human temporal auditory acuity as assessed by envelope following responses. *J. Acoust. Soc. Am.* 116, 3581–3593. <https://doi.org/10.1121/1.1798354>
- Puvvada, K.C., Summerfelt, A., Du, X., Krishna, N., Kochunov, P.,

- Rowland, L.M., Simon, J.Z., Hong, L.E., 2018. Delta Vs Gamma Auditory Steady State Synchrony in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 44, 378–387. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx078>
- Roach, B.J., D’Souza, D.C., Ford, J.M., Mathalon, D.H., 2019. Test-retest reliability of time-frequency measures of auditory steady-state responses in patients with schizophrenia and healthy controls. *NeuroImage Clin.* 23, 101878. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101878>
- Roach, B.J., Ford, J.M., Hoffman, R.E., Mathalon, D.H., 2013. Converging evidence for gamma synchrony deficits in schizophrenia. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 62, 163–80. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-5307-8.00011-9>
- Rosanova, M., Fecchio, M., Casarotto, S., Sarasso, S., Casali, A.G., Pigorini, A., Comanducci, A., Seregini, F., Devalle, G., Citerio, G., Bodart, O., Boly, M., Gosseries, O., Laureys, S., Massimini, M., 2018. Sleep-like cortical OFF-periods disrupt causality and complexity in the brain of unresponsive wakefulness syndrome patients. *Nat. Commun.* 9, 4427. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06871-1>
- Roß, B., Borgmann, C., Draganova, R., Roberts, L.E., Pantev, C., 2000. A high-precision magnetoencephalographic study of human auditory steady-state responses to amplitude-modulated tones. *J. Acoust. Soc. Am.* 108, 679–691. <https://doi.org/10.1121/1.429600>
- Ross, B., Draganova, R., Picton, T.W., Pantev, C., 2003. Frequency specificity of 40-Hz auditory steady-state responses. *Hear. Res.* 186, 57–68. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(03\)00299-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(03)00299-5)
- Ross, B., Picton, T.W., Herdman, A.T., Pantev, C., 2004. The effect of attention on the auditory steady-state response. *Neurol. Clin. Neurophysiol.* 2004, 22.
- Roth, C., Gupta, C.N., Plis, S.M., Damaraju, E., Khullar, S., Calhoun, V.D., Bridwell, D.A., 2013. The influence of visuospatial attention on unattended auditory 40 Hz responses. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 370. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00370>
- Serafimi, G., Acra, W., Scuteri, F., Palmieri, A.M.R., Simoncelli, C.,

1994. Auditory Evoked Potentials at 40 Hz (SSR40Hz) in Post-Trauma Coma Patients. *Laryngoscope* 101, 182-184. <https://doi.org/10.1288/00005537-199402000-00010>

Skosnik, P.D., Krishnan, G.P., O'Donnell, B.F., 2007. The effect of selective attention on the gamma-band auditory steady-state response. *Neurosci. Lett.* 420, 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.072>

Spencer, K.M., Nestor, P.G., Perlmutter, R., Niznikiewicz, M.A., Klump, M.C., Frumin, M., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2004. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 17288. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0406074101>

Spencer, K.M., Niznikiewicz, M. a, Nestor, P.G., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2009. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neurosci.* 10, 85. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-85>

Teale, P., Collins, D., Maharajh, K., Rojas, D.C., Kronberg, E., Reite, M., 2008. Cortical source estimates of gamma band amplitude and phase are different in schizophrenia. *Neuroimage* 42, 1481-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.020>

Thuné, H., Recasens, M., Uhlhaas, P.J., 2016. The 40-Hz Auditory Steady-State Response in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 73, 1145. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2619>

Tichko, P., Skoe, E., 2017. Frequency-dependent fine structure in the frequency-following response: The byproduct of multiple generators. *Hear. Res.* 348, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.01.014>

Tlumak, A.I., Durrant, J.D., Delgado, R.E., Robert Boston, J., 2012. Steady-state analysis of auditory evoked potentials over a wide range of stimulus repetition rates in awake vs. natural sleep. *Int. J. Audiol.* 51, 418-423. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.645509>

Tsuchimoto, R., Kanba, S., Hirano, S., Oribe, N., Ueno, T., Hirano,

- Y., Nakamura, I., Oda, Y., Miura, T., Onitsuka, T., 2011. Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 133, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.020>
- Varghese, L., Bharadwaj, H.M., Shinn-Cunningham, B.G., 2015. Evidence against attentional state modulating scalp-recorded auditory brainstem steady-state responses. *Brain Res.* 1626, 146–164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.06.038>
- Västfjäll, D., 2012. Emotional Reactions to Sounds without Meaning. *Psychology* 03, 606–609. <https://doi.org/10.4236/psych.2012.38091>
- Vierling-Claassen, D., Siekmeier, P., Stufflebeam, S., Kopell, N., 2008. Modeling GABA Alterations in Schizophrenia: A Link Between Impaired Inhibition and Altered Gamma and Beta Range Auditory Entrainment. *J. Neurophysiol.* 99, 2656–2671. <https://doi.org/10.1152/jn.00870.2007>
- Vitz, P.C., 1972. Preference for tones as a function of frequency (hertz) and intensity (decibels). *Percept. Psychophys.* 11, 84–88. <https://doi.org/10.3758/BF03212689>
- Voicikas, A., Niciute, I., Ruksenas, O., Griskova-Bulanova, I., 2016. Effect of attention on 40 Hz auditory steady-state response depends on the stimulation type: Flutter amplitude modulated tones versus clicks. *Neurosci. Lett.* 629, 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.07.019>
- Wang, Junjie, Tang, Y., Curtin, A., Chan, R.C.K., Wang, Y., Li, H., Zhang, T., Qian, Z., Guo, Q., Li, Y., Liu, X., Tang, X., Wang, Jijun, 2018. Abnormal auditory-evoked gamma band oscillations in first-episode schizophrenia during both eye open and eye close states. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 86, 279–286. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2018.04.016>
- Wilson, T.W., Hernandez, O.O., Asherin, R.M., Teale, P.D., Reite, M.L., Rojas, D.C., 2008. Cortical Gamma Generators Suggest Abnormal Auditory Circuitry in Early-Onset Psychosis. *Cereb. Cortex* 18, 371–378. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm062>
- Wilson, T.W., Rojas, D.C., Reite, M.L., Teale, P.D., Rogers, S.J.,

2007. Children and Adolescents with Autism Exhibit Reduced MEG Steady-State Gamma Responses. *Biol. Psychiatry* 62, 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.002>

Yokota, Y., Naruse, Y., 2015. Phase coherence of auditory steady-state response reflects the amount of cognitive workload in a modified N-back task. *Neurosci. Res.* 100, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.06.010>

Zaehle, T., Lenz, D., Ohl, F.W., Herrmann, C.S., 2010. Resonance phenomena in the human auditory cortex: individual resonance frequencies of the cerebral cortex determine electrophysiological responses. *Exp. Brain Res.* 203, 629–635. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2265-8>

PUBLIKACIJOS

Publikacijos disertacijos tema:

- Pipinis E, Voicikas A, Griskova-Bulanova I. Low and high gamma auditory steady-states in response to 440 Hz carrier chirp-modulated tones show no signs of attentional modulation. *Neurosci Lett.* (2018) 678:104-109.
- Binder M, Gorska U, Pipinis E, Voicikas A, Griskova-Bulanova I. Auditory steady-state response to chirp-modulated tones: a pilot study in patients with disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* (2020) doi:10.1016/J.NICL.2020.102261
- Griskova-Bulanova I, Voicikas A, Dapsys K, Melynyte S, Andruskevicius S, Pipinis E. Envelope following response to 440 Hz carrier chirp-modulated tones show clinically relevant changes in schizophrenia. *Plos One* (under review)

Konferencijos disertacijos tema

- (Žodinis pranešimas) Pipinis E, Voicikas A, Griškova-Bulanova I, Potapovas M. Relationship between Auditory steady-state responses to classical and “chirp” stimulation 8th International conference aspects of neuroscience; November 23-25th 2018 Warsaw, Poland.
- (Stendinis pranešimas) Pipinis E, Voicikas A, Griškova-Bulanova I. Auditory steady-state responses to chirp stimulation: maximum point or mean line? 7th International conference aspects of neuroscience; November 24-26th 2017 Warsaw, Poland.
- (Stendinis pranešimas) Pipinis E, Voicikas A, Griškova-Bulanova I. Extraction of resonance frequency from ITPC and

power measures. The 8th Conference of Lithuanian Neuroscience Association; December 9th 2016 Vilnius.

Kitos publikacijos:

- Parciauskaite V, Voicikas A, Jurkuvenas V, Tarailis P, Kraulaidis M, Pipinis E, Griskova-Bulanova I. 40-Hz auditory steady-state responses and the complex information processing: an exploratory study in healthy young males. Plos One (2019) doi: 10.1371/journal.pone.0223127
- Griskova-Bulanova I, Pipinis E, Voicikas A, Koenig T. Global field synchronization of 40 Hz auditory steady-state response: Does it change with attentional demands? Neurosci Lett. (2018) doi: 10.1016/j.neulet.2018.03.033
- Melynyte S, Pipinis E, Genyte V, Voicikas A, Rihs TA, Griskova-Bulanova I. 40Hz auditory steady-state response: the impact of handedness and gender. Brain Topogr. (2018) doi: 10.1007/s10548-017-0611-x
- Pipinis E, Melynyte S, Koenig T, Jarutyte L, Linkenkaer-Hansen K, Ruksenas O, Griskova-Bulanova I. Association Between Resting-State Microstates and Ratings on the Amsterdam Resting-State Questionnaire. Brain Topography (2016). doi:10.1007/s10548-016-0522-2
- Korostenskaja M, Ruksenas O, Pipinis E, Griskova-Bulanova I. Phase-locking index and power of 40- Hz auditory steady-state response are not related to major personality trait dimensions. Experimental Brain Research (2015). doi: 10.1007/s00221-015-4494-3

Kitos konferencijos:

- (Stendinis pranešimas) Pipinis E, Voicikas A, Parčiauskaitė V, Griškova-Bulanova I. Early and late stages of auditory steady-state responses: study of different length stimulation. BaCI 2017; August 29th – September 2th 2017 Bern, Switzerland.
- (Žodinis pranešimas) Pipinis E, Dapšys K. 1Hz rTMS therapy effect on bioelectric brain activity, EEG study. Students scientific research 2013/2014; June 26-27th 2014 Vilnius.
- (Žodinis pranešimas) Pipinis E, Dapšys K. Depression treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation. The Latest Achievements in Neuroscience; December 9th 2014. Kaunas.
- (Žodinis pranešimas) Pipinis E, Dapšys K. rTMS Therapy Effect on Brain Response to Flickering Light Stimulation Evaluated by EEG. The 5th Conference of Lithuanian Neuroscience Association; December 6 -7th 2013 Vilnius.

PADĖKA

Norėčiau išreikšti nuoširdžią padėką savo vadovei dr. Ingai Griškovai-Bulanovai, kuri nenuilstamai palaikė, skatino ir mokė mane doktorantūros studijų metais.

Dėkoju visiems savo kolegoms iš Vilniaus Universiteto. Ypatingai norėčiau padėkoti Sigitai Mėlinytei ir Aleksandrui Voicikui už bendradarbiavimą, pagalbą, pamokymus ir nesibaigiančią paramą. Taip pat dėkoju Povilui Tarailiui ir Dovilei Šimkutei už smagiai praleistą laiką V115 kabinete.

Esu labai dėkingas dr. hab. Marek Binder ir dr. Urszula Górska už bendradarbiavimą ir šiltą priėmimą Krokuvoje.

Taip pat noriu padėkoti dr. Thomas König, kurio mokymai Berne ir Vilniuje buvo itin naudingi mano doktorantūros studijoms.

Esu be galo dėkingas visiems tyrimų dalyviams.

Noriu išreikšti nuoširdžią padėką dr. Aidui Alaburdai ir dr. Rokui Buišui už jų kantrybę ir vertingus komentarus.

Galiausiai dėkoju savo šeimos nariams už jų kantrybę, moralinę paramą ir tikėjimą manimi.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 20 egz.