

ეგ-მ გამოავლინა გაუმჯობესებული შფოთვის რეგულირების მაჩვენებელი სტრესის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ პირებში Nx4-ის გამოყენების შემდეგ – რანდომიზებული, პლაცებო კონტროლირებადი, ორმაგი ბრმა, ჯვარედინი კვლევა

ტარა ჩანდი,

ფსიქიატრიისა და ფსიქოთერაპიის დეპარტამენტი, იენის საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, იენა, გერმანია

სარა ალიზადე,

ფსიქიატრიისა და ფსიქოთერაპიის დეპარტამენტი, ტუბინგენის უნივერსიტეტი, ტუბინგენი, გერმანია

ჰამიდრეზა ჯამალაბადი,

ფსიქიატრიისა და ფსიქოთერაპიის დეპარტამენტი, ფილიპსის უნივერსიტეტი, მარბურგი, გერმანია

ლუიზა ჰერმანი,

ფსიქიატრიისა და ფსიქოთერაპიის დეპარტამენტი, იენის საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, იენა, გერმანია

იოჰან ვან დერ მეერი,

QIMR ბერკჰოფერის სამედიცინო კვლევითი ინსტიტუტი, ბრისბენი, ავსტრალია

Tara Chand, Sarah Alizadeh, Hamidreza Jamalabadi, Luisa Herrmann, Johan van der Meer

აბსტრაქტი

მიზნები: ნერვული დაძაბულობისთვის დამახასიათებელია ყურადღების უნარის და სიფხიზლის გაძლიერება. მომატებული სიფხიზლის მდგომარეობა მოსვენებულ ტვინში სტრესის ზემოქმედების შედეგია. კვლევებით დადგენილია, რომ ნეურექსანი (Nx4) ახდენს სტრესზე ნეიროენდოკრინული რეაქციის მოდულაციას. მოცემული კვლევის დროს გამოთქმული იქნა ვარაუდი, რომ Nx4-ის მიღება შეცვლიდა მომატებული სიფხიზლის მდგომარეობაში მყოფი თავის ტვინის ნეიროფიზიოლოგიას.

მეთოდი: NEURIM-ის კვლევის რეტროსპექტული ანალიზი და ელექტროენცეფალოგრაფიის (ეეგ) მეშვეობით, სამი 12 წუთიანი ინტერვალით, გამოკვლეული იქნა მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი 39 ჯანმრთელი მამაკაცი. კვლევის დიზაინი იყო: რანდომიზებული, პლაცებო-კონტროლირებადი, ორმაგი ბრმა, ჯვარედინი კლინიკური კვლევა. კვლევის ფარგლებში შეფასებული იქნა სიფხიზლის დონეები: სანყისი დონე, წამლის გამოყენებამდე (RS0), ერთჯერადი დოზის (3 ტაბლეტი) ნეურექსანის ან პლაცებოს (RS1) მიღების და ფსიქოსოციალური სტრესის გამომწვევი ScanSTRESS-ის5 შემოკლებული ვერსიის გამოყენების შემდეგ (RS2). სიფხიზლის მაჩვენებლის შეფასება მოხდა ლაიფციგის სიფხიზლის ალგორითმის 2.1 (VIGALL) გამოყენებით.

შედეგები: RS0-ს და RS0-ის დროს კვლევის მონაწილეებმა გამოავლინეს შფოთვის მაჩვენებლის პროგრესული შემცირება. RS2 მდგომარეობის დროს პოსტ-სტრესულ სიტუაციაში კვლევის მონაწილეები ნამკურნალები იყვნენ ნეურექსანის საშუალებით. მათში გამოვლინდა შფოთვის საშუალო მაჩვენებლის მნიშვნელოვნად დაბალი დონე ($p=0.008$) და პლაცებოსთან შედარებით კვლევის მონაწილეები უფრო ხანგრძლივად იმყოფებოდნენ დაბალი შფოთვის მდგომარეობაში.

დასკვნა: კვლევის მონაწილეებმა აჩვენეს მნიშვნელოვნად დაბალი შფოთვის საშუალო დონე პოსტსტრესული მოსვენების მდგომარეობაში და უფრო დიდხანს რჩებოდნენ დაბალი ნერვული დაძაბულობის პირობებში Nx4-ით მკურნალობის შემდეგ. ეს აღმოჩენები ადასტურებს ნეურექსანის სტრესის საინააღმდეგო მოქმედების ცნობილ ფაქტს.

შესავალი

ნეურექსანის® (Nx4) მოქმედების მექანიზმი დაფუძნებულია ბუნებრივი ნარმოშობის კომპონენტების უნიკალურ კომბინაციაზე. პასიფლორა ინკარნატა, შვრია, ვალერიანამჟავა თუთია და ყავისხის თესლი - ყველა ეს კომპონენტი

მუშაობს სინერგიულად, როცა ნერვული სისტემა სტრესის ზემოქმედებას განიცდის. მისი თერაპიული მოქმედება დადასტურებულია ადამიანებში (Doering et al., 2016; Herrmann et al., 2020; Hübner et al., 2009; Waldschütz and Klein, 2008) და მღრნელებში ჩატარებული რამდენიმე კლინიკურ კვლევაში (Dimpfel, et al., 2012). კვლევების შედეგად

დადასტურდა, რომ ნეურექსანის მიღება 28 დღის განმავლობაში აუმჯობესებს ძილის ხარისხს ძილის ხანგრძლივობის ზრდის და ძილის ლატენციის შემცირების საშუალებით. აღნიშნულზე ინფორმაცია მიღებული იქნა პაციენტების ძილის დღიურების ანალიზის შედეგად, რომლებშიც ძილის ხარისხის შესახებ მონაცემები ჩანიშნული იყო 14 დღის და კვლევის დასრულების განმავლობაში (Waldschütz and Klein, 2008). ნეურექსანის მიღებამ ორი კვირის განმავლობაში განაპირობა ნერვოზულობისა და ნერვული მოუსვენრობის შემცირება იმ პაციენტებში, რომლებიც გადიოდნენ კონსულტაციას აღნიშნულ ჩივილებზე ექიმებთან (Hübner et al., 2009). ნეურექსანის ერთჯერადმა დოზამ (6 ტაბლეტი 2.5 საათის განმავლობაში) ჯანმრთელ პირებში შეამცირა მწვავე ნეიროენდოკრინული რეაქცია სტრესზე, რომელიც ისაზღვრება ნერწყვის კორტიზოლისა და პლამაში ადრენალინის დონის მატებით სტრესზე საპასუხოდ (Doering, Wegner et al. 2016). თავის ტვინის ელექტროფიზიოლოგიის შესწავლით ეეგ-ს გამოყენებით დადგინდა ნეურექსანის დამამშვიდებელი ეფექტი. თავებში ჩატარებული ცდის მიხედვით, პრეპარატმა გაზარდა თავის ტვინში დაბალი სიხშირის დელტა და ზეტა სიხშირეები (Dimpfel, et al., 2012). ადამიანებში, ამაღლებული ფრონტოტემპორალური ბეტა 2 სიხშირის ტალღების სიმძლავრე, რომელიც სტრესით გამოწვეული შფოთვის სუროგატული პარამეტრია, შემცირდა ნეურექსანის ზემოქმედებით (Dimpfel, 2019). ადამიანებში, მწვავე სტრესული რეაქციის დროს, ნეურექსანის მოქმედების მექანიზმის და მისი სასარგებლო თვისებების უკეთ გასაგებად საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება. რამდენიმე ქვევითი დარღვევა, როგორცაა განწყობის ცვლილება, სტრესი, აღგზნება და მომატებული სიფხიზლე, განპირობებულია შინაგანი და გარე (გარემო) ფაქტორებით, როგორცაა მოტივაციის ასამაღლებელი ან მუქარის შემცველი სტიმულებით. მათზე რეაგირება ხდება ავტონომიური ნერვული სისტემის მიერ და იწვევს სისხლში სპეციფიკური ჰორმონების გამოყოფას. სტრესზე დაუყოვნებელი რეაქციისთვის დამახასიათებელია, როგორც ავტონომიური ნერვული სისტემის (ANS) ისე ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის (HPA) აქტივაცია, რაც თავის მხრივ განაპირობებს კატექოლამინების (ადრენალინის და ნორადრენალინის) და კორტიკოსტეროიდების გამოთავისუფლებას. თავის ტვინი, კერძოდ ნორადრენალინის გამომყოფი ცისფერი ლაქა (locus coeruleus) და ამიგდალა თამაშობენ ცენტრალურ როლს მიღებული მნიშვნელოვანი ინფორმაციების დამუშავებაში და სტრესის ეფექტების მედიაციაში. საფრთხის შემცველი სტიმულების გავლენით ხდება ANS-ის გააქტივება და შესაბამისი რეაქციის განვითარება სტრესორებზე. LC-ის ნეირონების მიერ გამოთავისუფლებული ნორადრენალინი შემდგომში ახდენს სტრესის ან აგზნების რეაქციის მოდულირებას ტვინის შუბლის წილის უბნებში და არეგულირებს ამიგდალას აქტივობას. ეს ყოველივე განაპირობებს სტიმულისადმი ყურადღების და/ან

აღქმის სწრაფი ზრდას და კორტიკალური აგზნების და სიფხიზლის დონის ცვლილებას (Sara and Bouret, 2012, van Marle, et al., 2010; Veer, et al., 2011). საერთო ჯამში, LC თამაშობს ცენტრალურ როლს კორტიკალური აგზნების გამომწვევაში და რეგულირებაში (Berridge, 2008) და განაპირობებს სიფხიზლის და კონცენტრაციის ზრდას სტრესის დროს, აღნიშნულ მდგომარეობას უწოდებენ მატონიზირებელ სიფხიზლეს (2006). მოცემული მომატებული სიფხიზლის მდგომარეობა იწვევს მდგრადი ყურადღების და მომატებული სიფხიზლის მდგომარეობის განვითარებას. შემდეგ ვითარდება სტრესული რეაქცია ტვინის ასოცირებულ რეგიონებში, ვიზუალური სტიმულების უფრო სწრაფი დამუშავების ჩათვლით. EEG არის საიმედო ინსტრუმენტი თავის ტვინის სიფხიზლის მდგომარეობის ცვლილებების გამოსაკვლევადა და შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც კორტიკალური აგზნების მარკერი. თავის ტვინის სიფხიზლე აჩვენა, რომ მდგომარეობები იცვლება აფექტური სტიმულით (Borchardt, et al., 2018) სტრესის მიხედვით და სტრესთან დაკავშირებული ფსიქოპათოლოგიის კონტექსტში (Klumpp and Amir, 2009; Silvers, et al., 2017). მაგალითად, საგრძობლად მომატებული და ხანგრძლივად შენარჩუნებული შფოთვის დონე და რიგიდული, ჰიპერსტაბილური სიფხიზლის დონის რეგულირება დაფიქსირდა პაციენტებში ობსესიურ-კომპულსიური აშლილობისას (OCD) ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Olbrich, et al. 2013). სამი დაკავშირებული ნარატივის ზემოქმედების ეფექტის გამოკვლევამ მსმენელთა კორტიკალურ აგზნებაზე, Borchardt et al. (2018) აღმოაჩინა, რომ მაღალი სიფხიზლის მდგომარეობა, რომელიც გამოწვეულია რომელიმე ნარატივის მოსმენით უფრო სწრაფად შემცირდა გამწყვეტი ნარატივის შემდეგ, ვიდრე სრული და უსაფრთხო ნარატივის შემდეგ. Henckens et al. (2015) მიხედვით ნერვული სიფხიზლის მაჩვენებელი იცვლებოდა ბაზალური კორტიზოლის დონის მიხედვით და მწვავე სტრესის შემდეგ გამოწვეული კორტიზოლის გამოთავისუფლებით. კვლევის ავტორებმა აჩვენეს, რომ მწვავე სტრესი გავლენას ახდენს სიფხიზლის ნეიროცირკულირებაზე და ინდივიდუალური განსხვავებები სტრესზე საპასუხო რეაქციაში დაკავშირებული იყო ცვლილებებთან ბაზალურ და სტრესით გამოწვეულ კორტიზოლის დონის მატებასთან. სტრესის ზემოქმედების დროს საკუთარი გარემოს შეფასება შეიძლება აუცილებელი იყოს გადარჩენისთვის. ამრიგად, სტრესული მდგომარეობა ხასიათდება სიფხიზლის მაჩვენებლის ზრდით, რაც მოიცავს გაზრდილ კორტიკალურ აგზნებას, შფოთვას, კონცენტრაციის ზრდას გარემო პირობებზე და სწრაფ რეაგირებას. დასვენების მდგომარეობა პირიქით ხასიათდება სიფხიზლის მაჩვენებლის და კორტიკალური აგზნების შემცირებით (Olbrich, et al., 2013). წარმოდგენილ კვლევაში სიფხიზლის მდგომარეობა შეფასდა ეეგ-ზე დაფუძნებული ალგორითმით (Vigilance Algorithm Leipzig, VIGALL 2.1) (Hegerl, და სხვ., 2012; 2017), რომელიც იყენებს კორტიკალური

აქტივობის შეფასებას სიფხიზლის სხვადასხვა მდგომარეობის კლასიფიცირების დროს, მაღალი სიფხიზლიდან, ძილიანობის, ძილის დაწყებამდე პერიოდებით მოსვენებულ მდგომარეობაში. მკვლევარებმა ივარაუდეს, რომ ჯგუფი, რომელიც იღებდა ნეურექსანს, სტრესის ზემოქმედების შემდეგ, მოსვენებულ მდგომარეობაში აჩვენებდა სიფხიზლის უფრო დაბალ მაჩვენებელს, ვიდრე პლაცებოს საკონტროლო ჯგუფი. ამ ჰიპოთეზის შესამოწმებლად გამოვიკვლიეთ სტრესით გამოწვეული სიფხიზლის დონის რეგულირება, როგორ შეიცვალა მოსვენებულ მდგომარეობაში ეგ-ზე ნეურექსანის მიღებამდე და მის შემდეგ პლაცებოსთან შედარებით.

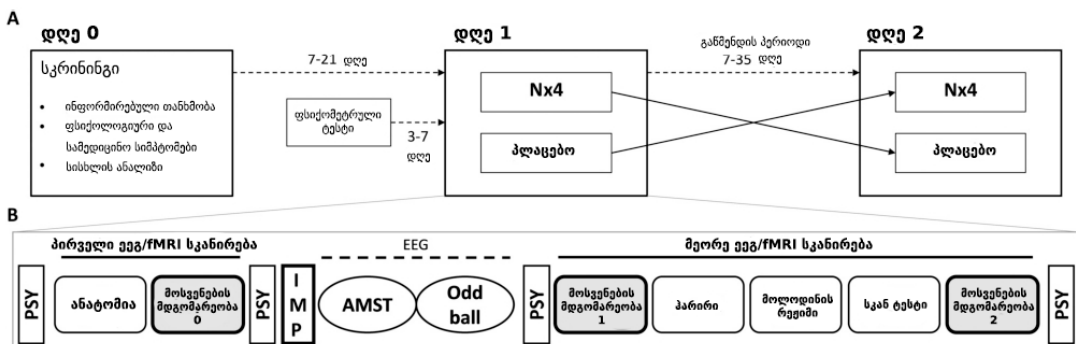
მეთოდები

მოცემული კვლევა წარმოადგენს NEURIM-ის კვლევის რეტროსპექტულ ანალიზს, რომელიც რეგისტრირებულია ClinicalTrials.gov-ზე NCT02602275 ნომრით (რეგისტრაციის თარიღი: 28/10/2015). დამტკიცებულია მაგდებურგის უნივერსიტეტის ეთიკის კომიტეტის და კომპეტენტური ორგანოს (Federal Institute for Drugs and Medical Devices) მიერ. შეესაბამება ჰელსინკის 1996 წლის დეკლარაციის ეთიკის პრინციპებს (Somerset West, სამხრეთ აფრიკის რესპუბლიკა).

კვლევის დიზაინი

NEURIM-ის კვლევა ჩატარდა, როგორც რანდომიზებული, პლაცებო კონტროლირებადი, ორმაგი ბრმა, ორპერიოდიანი, ჯვარედინი კვლევა. თითოეული მონაწილე შეფასდა სამ ეტაპზე (ნახ. 1A): 0 დღეს, სამედიცინო და ფსიქოლოგიური სიმპტომები და MRI-სთვის თავსებადობა შემოწმდა. პიროვნების თვისებების, ცხოვრებისეული გამოცდილების და მგრძნობელობის ფსიქომეტრიული ტესტირებით გაკეთდა მონაწილე პირების შეფასება პირველ დღემდე 3 და 7 დღით ადრე. პირველი დღე მოიცავდა მონაწილეთა რანდომიზებულ განაწილებას შესაბამის სამკურნალო ჯგუფში, fMRI და EEG-ს მონაცემთა

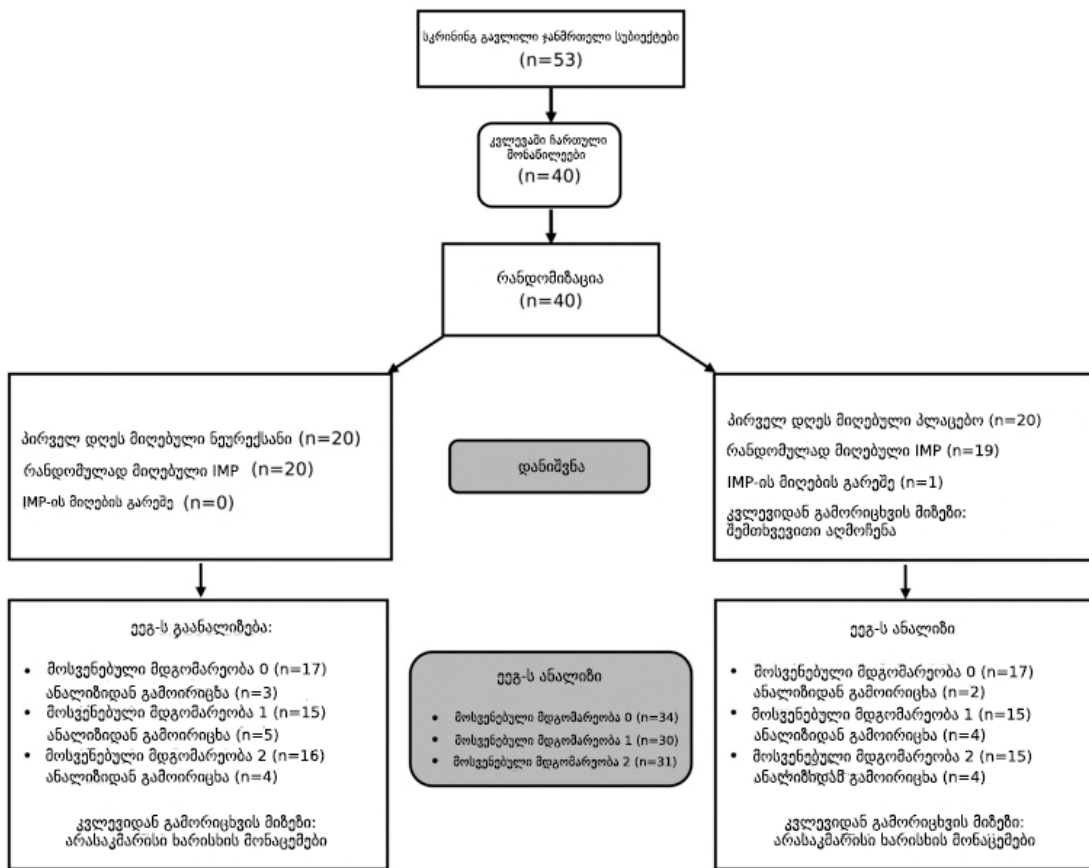
მოპოვებას. პირველი დღიდან 7-35 დღის გასვლის შემდეგ, გამორიცხვის პერიოდის გათვალისწინებით მოხდა EEG fMRI-ის მონაცემების გადაკვეთა (მე-2 დღე). გარდა საკვლევი სამკურნალო პროდუქტის ტიპი (IMP), ანუ აქტიური ნივთიერება პლაცებოსთან შედარებით, კვლევის პროცედურები იდენტური იყო ორივე დღეს (დღე 1 და დღე 2). მონაწილეები, რომლებმაც მიიღეს ნეურექსანი პირველ დღეს, მიიღეს პლაცებო მე-2 დღეს და პირიქით. დამატებითი ინფორმაცია აქტიური ინგრედიენტების შესახებ შეგიძლიათ იხილოთ ცხრილში S1. მოსვენების მდგომარეობაში ეგ-ს მაჩვენებლები მიღებული იქნა ერთდროულად fMRI-ის მაჩვენებლებთან ერთად ორ სესიაზე (IMP-ის მიღებამდე და მის შემდეგ). ყველა საკვლევი პირს დაევალა თვალები ჰქონოდათ დახუჭული და არ მიეღოთ რაიმე კონკრეტული დავალება, ამავდროულად არ დაეძინათ. საწყის ეტაპზე, 12 წუთიანი ინტერვალში, საკვლევი პირები იმყოფებოდნენ მოსვენებულ მდგომარეობაში (RS0), სანამ მიიღებდნენ IMP-ის (ნახ. 1B). თითოეულმა მონაწილემ მიიღო ნეურექსანის ან პლაცებოს ერთჯერადი დოზა (სამი ტაბლეტი) მეორე სკანირებამდე 40-60 წუთით ადრე. მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი საკვლევი პირების პირველ და მეორე სკანირებას შორის (შესაბამისად RS1 და RS2) ინტერვალში ჩატარდა ეგ კვლევა. ამ დროს პაციენტები ასრულებდნენ ორ კომპიუტერიზებულ ტესტს, ყურადღების მოდულაციის ტესტს Salience Task (AMST) (Dinica et al., 2016) და უჩვეულო ხმოვან დავალებას (Segalowitz და Barnes, 1993). მეორე სკანირების სესია მოიცავდა სამ ამოცანას: 1. პარირის დავალებას (Hariri et al., 2002), 2. მოცდის დავალებას (Teckentrup et al., 2019) 3. ScanSTRESS ტესტი (ScanSTRESS-ის შემოკლებული ვერსია Streit et al. 2014), პარარელურად ჩატარდა პრე (RS1) და დავალების შემდგომი (RS2), მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი, თვალდახუჭული საკვლევი პირების 12 წუთიანი სკანირება. პირველი და მეორე სკანირების წინ და შემდეგ, შფოთვის და ხასიათის ცვლილების შეფასებისთვის, ჩატარდა ფსიქომეტრიული ტესტები. ყველა fMRI-ის მაჩვენებლის შეფასება მოხდა პარალელურად ეგ-ს შედეგად მიღებული მონაცემების ანალიზისა.



ნახ. 1. რანდომიზებული, პლაცებო კონტროლირებადი, ორმაგი ბრმა, ორპერიოდიანი ჯვარედინი კვლევის დიზაინი. ა) საერთო სახანალო დიზაინი. 0 დღეს მონაწილეებმა გასცეს ინფორმირებული თანხმობა და ჩაიტარეს ფსიქოლოგიური და სამედიცინო სიმპტომების სკრინინგი. IMP ადმინისტრირება და EEG/fMRI გამოშვები ჩატარდა ორივე ჯვარედინი პერიოდზე (დღე 1 და დღე 2). 0-დან 1 დღეს შორის გავიდა მინიმუმ 7 და მაქსიმუმ 21 დღე. ამ დროის განმავლობაში და 1 დღემდე 3-7 დღით ადრე, მონაწილეები დაასრულეს ფსიქომეტრიული ტესტების ჩატარება, გამოიკვლიეს პერიოდი 1-დან 2 დღეს შორის შეფასებდა 7-35 დღეს. ბ) ჯვარედინი EEG/fMRI სესიების კვლევის დიზაინი (თითოეული აღწერილია Herrmann et al., 2020). EEG/fMRI სადარდა ანატიომური სკანირებით, რასაც მოჰყვა საბაზისო დასვენების მდგომარეობის გამოშვება. მიღების შემდეგ შეჩვენდა IMP, ორი EEG პარადიგმა (AMST და Oddball). მეორე EEG/fMRI სკანირება შედგებოდა სამი ამოცანისგან, მათ შორის სტრესის ინდუქციის საშუალებით ScanSTRESS პარადიგმა და დასვენების მდგომარეობის ორჯერადი გამოშვება დავალებების წინ და შემდეგ. დასრულდა ფსიქომეტრიული ტესტები, რომლებიც აფასებდნენ შფოთვის და განწყობის პირველი და მეორე სკანირების წინ და შემდეგ. PSY = ფსიქომეტრიული ტესტები; fMRI = ფუნქციური მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია; IMP = საკვლევი სამკურნალო პროდუქტი; EEG = ელექტროენცეფალოგრაფია; AMST = ყურადღების მოდულაცია Salience Task-ით.

ფსიქოსოციალური სტრესის გამონვევისთვის ScanSTRESS ტესტის შემოკლებული ვერსია იქნა გამოყენებული (Streit, Haddad et al. 2014), რომელიც წარმოადგენს Montreal Imaging Stress Task ადაპტირებულ ვერსიას (Dedovic et al., 2005). ეს პარადიგმა მოიცავს მენტალურ ნაწილს და არითმეტიკულ გამოთვლით დავალებებს, ორივე მათგანი მოიცავს სტრესის და საკონტროლო ჯგუფებს. სტრესის ბლოკში კვლევის მონაწილეები იღებდნენ ნეგატიურ შეფასებას და ასრულებდნენ რთულ დავალებას მოკლე დროში. საკონტროლო ჯგუფებში სავარჯიშოები ტარდებოდა უარყოფითი უკუკავშირის გარეშე და მთლიანობაში ნაკლებად მოთხოვნადი იყო, ვიდრე სტრესული მდგომარეობაში მყოფების. კვლევაში ჩართული იქნა ორმოცი ჯანმრთელი მოხალისე მამაკაცი, 31-დან 59 წლამდე (საშუალოდ: 43.74 ± 9.81 წელი). მოხალისეები მხოლოდ იმ შემთხვევაში ერთვებოდნენ კვლევაში თუ ისინი ფიზიკურად ჯანმრთელები იყვნენ ლაბორატორიული ტესტების საფუძველზე და ფიზიკალური გამოკვლევით, იყვნენ არამწვევლები და თავისუფლად ფლობდნენ გერმანულ ენას, გათვალისწინებული იქნა MRI თავსებადობაც. კვლევაში ჩართულმა სუბიექტებმა სკრინინგი გაიარეს მიმდინარე ფსიქოლოგიურ დაავადებებზე ან ეპიზოდებზე DSM-IV-ის სტრუქტურირებული კლინიკური ინტერვიუს გამოყენებით (Wittchen et al., 1997). ქრონიკული

სტრესის დონე განისაზღვრა სკრინინგის საშუალებით ქრონიკული სტრესის შეფასების ტრიერის სოციალური სტრესის ტესტის გამოყენებით (TICS; შულცი და შლოცი (1999)) და აღქმული სტრესის შკალით (PSS; ს. კოენი, კამარკი და მერმელშტეინი (1983)). მიღებული ქულებით მონაწილეების სტრესის დონეები შეფასდა მსუბუქიდან საშუალო სიმძიმემდე (TICS ქულა ≥ 9 და ≤ 36 , PSS > 9). სხვა ყველა კვლევის მონაწილე კვლევიდან მოხსნილი იქნა იმის უზრუნველსაყოფად, რომ მონაწილეები ყოფილიყვნენ მგრძობიარე სტრესის მიმართ და თავიდან ყოფილიყო აცილებული სტრესული აქტივობის მღვრული ეფექტის მიღება, მძიმე ან ქრონიკული სტრესის დროს. კვლევაში მონაწილეობამდე ყველა სუბიექტმა მისცა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა კვლევაში ჩართვაზე. საწყის ეტაპზე ერთი სუბიექტი გამოირიცხა კვლევიდან, შემთხვევითი აღმოჩენის გამო. საბოლოოდ, ამ კვლევაში ჩართული იყო 39 სუბიექტი. ამ 39 მონაწილიდან სტატისტიკურ ანალიზში ჩართული იყო მხოლოდ ის სუბიექტები, რომლებსაც ჰქონდათ კარგი ხარისხის EEG მონაცემები წინასწარი დამუშავების შემდეგ. ორივე ექსპერიმენტული დღიდან ჩართული იყო თითოეული მოსვენების მდგომარეობა, რის შედეგადაც 34, 30 და 31 სუბიექტი იყო საწყის ეტაპზე (RS0), წინასწარი სტრესის (RS1) და პოსტსტრესის (RS2) დასვენების მდგომარეობები, შესაბამისად. მონაწილეთა ნაკადი



ნახატი 2. სქემატური დიაგრამა CONSORT, რომელიც აჩვენებს პლაცებო კონტროლირებად, რანდომიზებულ, ორმაგ ბრმა კვლევაში მონაწილეთა რაოდენობას კვლევის თითოეულ ეტაპზე

ცდის ყოველი ეტაპის მიხედვით CONSORT დიაგრამა გამოსახულია ნახ. 2-ში.

რანდომიზაცია და ორმაგი ბრმა მეთოდი

მკვლევარებმა და კვლევაში მონაწილე სუბიექტებმა კვლევის პერიოდში არ იცოდნენ იღებდნენ პლაცებოს თუ საკვლევ პრეპარატს. იმის გამო, რომ ვერუმი და პლაცებო შეიცავდნენ ლაქტოზას მონოპიდრატს და მაგნიუმის სტეარატს, ისინი იდენტური იყო გემოთი, ზომით, ფერით და ეტიკეტით. როგორც მოხსენებული უსაფრთხოების მართვის ანგარიშშია ნახსენები, მკვლევარს მიეცა უფლებამოსილება დაერღვია მკურნალობის განაწილი მხოლოდ გადაუდებელი სიტუაციის შემთხვევაში. გადაუდებელი სიტუაციის გამო არ დაფიქსირებულა მკურნალობის განაწილის დარღვევა. სტატისტიკოსმა, რომელიც არ იყო ჩართული კვლევაში, შექმნა შემთხვევითი შერჩევის თანმიმდევრობა IDV Gauting-ის მიხედვით, უზრუნველყო ბიომეტრიული კვლევითი მომსახურების მიწოდება და სტრატეგიული კონსულტაცია. რანდომიზაციის კოდები და მთელი პროცედურა შეტანილი იქნა დაცულ ადგილას IDV Gauting-ის სისტემაში და კვლევის მონაცემთა ბაზის შექმნამდე დახურული იყო. რანდომიზირებული სიის შემდეგ, კვლევაში ჩართულ სტატისტიკოსსაც მიეწოდება სპეციალურად შეფუთული სიები მედიკამენტების ნომრებით. მონაწილეთა შემთხვევითი განაწილება ნეურექსანის ან პლაცებოს ჯგუფებში მოხდა 1:1 რანდომიზაციით. ამ შემთხვევითი მეთოდით მომზადდა შესაბამისი კოდირებული სია შეცვლილი ბლოკირებული სქემით. მონაწილეები ჩარიცხული იყვნენ კვლევაში ფიქსირებული რანდომიზაციის რიცხვის საფუძველზე. რანდომიზაციისთვის უფლებამოსილი ყოველი მომდევნო მონაწილე განაწილდა ყველაზე დაბალი რანდომიზაციის ნომრით. მონაცემთა დალუქვისთვის გამოყენებული იყო ვალიდაციის პროგრამა RANCODE (ვერსია 3.6), შემთხვევითი კოდირებული სიის და დალუქული კონვერტების ნაკრების სტანდარტულ idv მონაცემთა ანალიზისა და კვლევის დაგეგვისთვის, კრაილინგი, გერმანია.

EEG მონაცემების მიღება

კვლევაში ჩართული სუბიექტების მოსვენებულ მდგომარეობაში სკანირებისას, ეეგ-ს და fMRI-ის მონაცემები მიღებულ იქნა ერთდროულად, 64-არხიანი Brain Products Easy Cap-ის საშუალებით. ყველა სუბიექტს დაევალა თვალების დახუჭვა და აეკრძალათ რაიმე კონკრეტული ამოცანის გადანყვეტაზე ფიქრი, როდესაც ცდილობდნენ არ დაძინებას. FCz და CPz ელექტროდები იყო მოთავსებული როგორც აქტიური და დამინების ელექტროდები. ერთი მიმღები მოთავსებული იყო სუბიექტის ზურგზე და გამოიყენებოდა ეეგ-ს მონაცემების მისაღებად. მონაცემები ჩაიწერა BrainVision Recorder

Professional-ის გამოყენებით V.1.20.0801 შერჩევის სიხშირით 5000 ჰც. ხარისხის ასამაღლებლად EEG ჩანაწერები შეფასებული იქნა ერთდროული EEG-fMRI სკანირებით. ოთხი CWL მოთავსებული იყო ეეგ-ს თავსახურის გარე ზედაპირზე მარცხნივ და მარჯვნივ ფრონტალური, მარცხენა და მარჯვენა უკანა მდებარეობებით. ორი CWL მიმაგრებული იყო EEG თავსახურის EEG გამაძლიერებელთან დამაკავშირებელ კაბელებზე (BrainAmpMR Plus).

EEG მონაცემების დამუშავება

მოსვენებული მდგომარეობის ეეგ-ს მონაცემების MRI გრადიენტის მონაცემებისგან გასათავისუფლებლად, გამოყენებული იქნა უახლესი ტექნიკა მოძრაობის ინფორმირებული შაბლონის გამოკლების მეთოდი, რომელიც განხორციელდა ბერგენის EEG-fMRI-ის საშუალებით (Moosmann et al., 2009). ზოლიანი ფილტრაციის შემდეგ დაკორექტირდა ეეგ-ს მონაცემები 0.3 ჰც-დან 200 ჰც-მდე და სიხშირე შემცირდა 1000 Hz-ით, ჰელიუმის ტუმბო და ბალისტოკარდიოგრაფიული (BCG) არტეფაქტები ამოღებულ იქნა ახალი ნახშირბადის გადამცემის მარყუჟზე დაფუძნებული არტეფაქტის კორექტირების ტექნიკის გამოყენებით (van der Meer, et al., 2016). გამოყენებული იქნა Hann tapers-ის გადაფარვის ფანჯრები 6 წამის სიგრძისა და 21 მს-ის დაკვიანებით, როგორც რეკომენდებულია ვან დერ მეერის, პამპელის და სხვათა მიერ (2016). შემდეგ, მონაცემები სეგმენტირებული იყო 2 წმ ეტაპებად (ანუ BOLD-ის გამეორების დროის (TR) ექვივალენტი მოსვენების მდგომარეობის სკანირება) და ეტაპებად, რომლებიც შეიცავდა კუნთებისა და თავის მოძრაობების მონაცემებს, ამოღებულ იქნა მონაცემთა ნაკრებიდან ნახევრად ავტომატური დამუშავებით პერსონალური MATLAB სკრიპტები.

სიფხიზლის რეგულირების განსაზღვრა

განხორციელდა სიფხიზლის მაჩვენებლის ცვლილების დროითი მაჩვენებლის ამოღება და იმის შემოწმება, თუ როგორ ხდებოდა ტვინის ალგზნების რეგულაცია ნეურექსანით მკურნალობის შემდეგ პლაცებოსთან შედარებით. შესრულდა ეეგ-ს მაჩვენებლებზე დაფუძნებული სიფხიზლის კლასიფიკაციის ალგორითმის განსაზღვრა, მოსვენებულ მდგომარეობაში ეეგ-ს მონაცემებზე დაყრდნობით, სიფხიზლის ალგორითმის გამოყენებით ლაიფციგი (VIGALL 2.1; Hegerl, et al., 2017). VIGALL 2.1 არის ხელმისაწვდომი დამატება BrainVision ანალიზატორისთვის 2.1 (Brain Products GmbH, გილჰინგი, გერმანია). ალგორითმი მოითხოვს რამდენიმე სტანდარტიზებულ წინასწარი დამუშავება გავლილ საფეხურებს, ფილტრაციის ჩათვლით (0.5–70 Hz, 50 Hz Notch, 48 dB). მოხდა შერჩევის შემცირება (100 ჰც) და ინდიკატორების ხელით მონიშვნა ძილის დაწყების დროს (K-კომპლექსები). ეს მარკერები გამოიყენება VIGALL-ის მიერ C-

ეტაპების კლასიფიკაციისთვის (დანვრლებითი აღწერისთვის იხილეთ სახელმძღვანელო: ჰეგერილი და სხვ., 2017). VIGALL კლასიფიკაცია ეფუძნება კორტიკალური სიმკვრივის აქტივობის განაწილებას ოთხ განსხვავებულ უბანზე (კეფის, პარიეტალური, ფრონტალური). კორტიკალური იმპულსის სიმკვრივე ცალკე გამოითვლება დელტა/თეტა და ალფა სიხშირის დიაპაზონით, LORETA მეთოდის გამოყენებით (Pascual-Marqui, და სხვ., 1994). დელტა/თეტა დიაპაზონი დაყენებული იყო 3-დან 7 ჰც-მდე. თითოეული სუბიექტის ინდივიდუალური ალფა სიხშირე ავტომატურად გამოვლინდა და ალფა დიაპაზონი განისაზღვრა როგორც ± 2 ჰც. სიფხიზლის მაჩვენებელი შეფასდა ეეგ-ს მეშვეობით თანმიმდევრულად 355 მონაცემზე დაყრდნობით (შეფასებისას თითოეული ეტაპის ხანგრძლივობა 2 წმ) შეფასებული იყო კვლევაში მონაწილე თითოეული პირი მოსვენებულ მდგომარეობაში (RS0/RS1/RS2) და ნეურექსანის ან პლაცებოს მიღების დროს. ეს იყო თითოეული სუბიექტისთვის ხელმისაწვდომი მონაცემების ჩანერის მაქსიმალური ხანგრძლივობა. თითოეული მონაკვეთი ავტომატურად იყო კლასიფიცირებული ტვინის შვიდი სხვადასხვა მდგომარეობიდან ერთ-ერთში სიფხიზლე-ძილის უწყვეტობის გასწვრივ (სიფხიზლე: 0, A1, A2, A3; ძილიანობა: B1, B2/3; და ძილის დასაწყისი: გ). 0 ეტაპი ხასიათდებოდა დაბალი ამპლიტუდით. A1-A3 ეტაპებზე დომინანტური ალფა აქტივობა გავრცელებულია კეფის (A1), ცენტრალური შუბლის (A2) და შუბლის (A3) მიდამოებში. ეტაპი B1 ასახავს დაბალი ამპლიტუდის არაალფა ეეგ-ს, თვალის ნელი მოძრაობით. შეინიშნებოდა B2/3 სტადიის დომინანტური დელტა და თეტა ტალღები. C სტადიას ახასიათებს ძილის საწყისი ეტაპის დაწყება და/ან კ-კომპლექსების გამოჩენა. იმის გამო, რომ ელექტროკულოგრაფია არ იყო ხელმისაწვდომი, თვალის ჰორიზონტალური მოძრაობების შეფასების იდენტიფიცირებისთვის გამოყენებული იყო ორ შუბლის ელექტროდებს შორის F7 და F8 სიგნალები. ჩაძინების დროის შედარებისთვის სიფხიზლის ცვალებადობის დროს, სიფხიზლის მაჩვენებელს მიენიჭა ქულა 1-დან 7-მდე. ეეგ-ზე სიფხიზლის თითოეულ მდგომარეობა დაიყო შესაბამისად (1 წარმოადგენს ყველაზე დაბალს (სტადია C) და 7 უმაღლესს (სტადია 0) სიფხიზლის მდგომარეობა), და საშუალო სიფხიზლის ქულები განისაზღვრა 2-წუთიანი ინტერვალით, რომელის გადაფარვა არ მომხდარა. გამოიყო 6 პერიოდის ქულა (ექვივალენტურია 12 წთ) სიფხიზლის თითოეული მრუდისთვის.

სტატისტიკური ანალიზი

სიფხიზლის ცვალებადობაზე წამლის ეფექტის შესამოწმებლად, ANOVA-ს მეთოდით განმეორებითი მკურნალობა ორი ძირითადი ფაქტორით ჩატარდა (ვერუმი პლაცებოს წინააღმდეგ) და დროის მიხედვით (6 სხვადასხვა დროის მონაკვეთი სიფხიზლის მდგომარეობაში (ტ.ჩანდი და სხვ. IBRO Neuroscience

Reports 11 (2021) 175–182 179). სუბიექტის შინაგანი ფაქტორები და მკურნალობის თანმიმდევრობა (პლაცებო-ვერუმი ან verum-პლაცებო), როგორც სუბიექტებს შორის განმასხვავებელი ეფექტის დასადგენი ფაქტორი განისაზღვრა თითოეულში მოსვენების მდგომარეობაში. გეისერის კორექცია გამოყენებული იყო, თუ დაირღვეოდა სფერულობის ვარაუდი. პრეპარატის ეფექტის შესამოწმებლად სიფხიზლის მრუდზე და გადაადგილებაზე, თითოეული სუბიექტის მრუდი ხაზოვანი რეგრესიის ანალიზის გამოყენებით განისაზღვრა. შედეგად მიღებული დახრილობები/ჩანაცვლებები შედარებული იყო სუბიექტებში დაწყვილებული T-ტესტების გამოყენებით. იმის გამო, რომ მონაცემები არ იყო ნორმალურად განაწილებული, სიფხიზლის მაჩვენებელი ნეურექსანის და პლაცებოს მიღების შემდეგ შედარებული იყო ორმხრივი Wil coxon რანჟირებული ტესტის გამოყენებით. ორივე ექსპერიმენტული დღის მონაცემებით, მხოლოდ იმ სუბიექტებს, რომლებსაც ჰქონდათ მაღალი ხარისხის ეეგ-ს მაჩვენებლები წინასწარი დამუშავების შემდეგ ჩაუტარდათ მდგომარეობის სტატისტიკური ანალიზი, შესაბამისად 34, 30 და 31 სუბიექტები და პერიოდები RS0, RS1 და RS2.

შედეგები

დროის გარკვეულ მონაკვეთში ეეგ-ს სიფხიზლის დონის ცვალებადობა, საწყის პერიოდში (RS0), მოსვენებული მდგომარეობისას სუბიექტებში საშუალო დონეზე იყო ჩანაწერებში. სტრესამდე და მის შემდეგ სტრესის ზემოქმედება (RS1 და RS2 შესაბამისად) ნაჩვენებია ნეურექსანის და პლაცებოს გამოყენების პირობებში ცალკე ნახ. 3-ში. RS0 და RS1-ის დროს, სუბიექტები ავლენდნენ სიფხიზლის მაჩვენებლის პროგრესულ დაცემას, უკიდურესად დაბალ დონემდე დროის განმავლობაში სკანირების დროს (ნახ. 3C და D). ამის საპირისპიროდ, სუბიექტები მუდმივად რჩებოდნენ მაღალი აგზნების მდგომარეობაში (ჰიპერ-სტაბილური აგზნების რეგულაცია). ჩატარდა სტრესის ზოგადი ეფექტის თვისობრივი განსაზღვრა მრუდზე და ოფსეტზე, გამოიყო სიფხიზლის მრუდი, შესრულდა დაწყვილებული t-ტესტები, რათა შედარებოდა მონაცემები სტრესამდე და სტრესის შემდეგ მხოლოდ პლაცებოს სესიიდან (RS2 vs. RS1). აღმოჩნდა, რომ მწვავე სტრესის ინდუქცია მნიშვნელოვნად ამცირებს მრუდის სიმახვილეს [$t(29) = 3.82, p = 0.0005$] და იზრდება ოფსეტი [$t(29) = 2.23, p = 0.032$] სიფხიზლის მრუდზე. ANOVA-ს მეთოდით განმეორებითი შეფასებისას, მკურნალობის შემდეგ, სუბიექტების მკურნალობისას ძირითადი ფაქტორებით (verum vs. პლაცებო) და დროის გარკვეულ მონაკვეთში (სიფხიზლის მრუდის 6 სხვადასხვა დროის წერტილი) თითოეულმა მოსვენებულ მდგომარეობაში აჩვენა მნიშვნელოვანი სამკურნალო ეფექტი ($F(1,29) = 6.53, p = 0.016$) მოკლე დროში ($F(2.52,29) = 3.26, p = 0.033$, გეისერის კორექციის შემდეგ). გადატანის ეფექტი არ

იყო მნიშვნელოვანი (მკურნალობა × მკურნალობა-მიმდევრობის ურთიერთქმედება: $F(1) = 0.318, p = 0.58$) ან მკურნალობა × დროის განმავლობაში ($F(1,3.43) = 0.352, p = 0.814$). ვილკოქსონის ტესტმა დაწვრილებული ნიმუშებისთვის დაადასტურა, რომ ნეურექსანმა მნიშვნელოვნად შეამცირა სუბიექტების საშუალო/საერთო სიფხიზლის დონე მხოლოდ RS2-ში ($Z = -2.645, p = 0.008$). RS1-ში ან RS0-ში მნიშვნელოვანი შედეგი არ იქნა ნაპოვნი. ANOVA-ს მეშვეობით განმეორებითი ტესტირებისას მკურნალობის ძირითადი ფაქტორებით (ნეურექსანი vs. პლაცებო) და მოსვენების მდგომარეობაში (RS1 vs. RS2) არ გამოავლინა მნიშვნელოვანი განსხვავება. ტესტირება ნეურექსანის ზემოქმედებაზე სიფხიზლის მრუდზე და ოფსეტზე დაწვრილებული t-ტესტების გამოყენებით აჩვენეს, რომ ნეურექსანმა შეამცირა ოფსეტი და სიფხიზლის მრუდი სტრესის შემდეგ (ტენდენციის დონე: $t(30) = -1.89, p = 0.068$), მაგრამ არ ჰქონდა მნიშვნელოვანი გავლენა მრუდის დახრილობაზე ($t(30) = 0.315, p = 0.755$). არ იქნა ნაპოვნი ნაშლის მნიშვნელოვანი ეფექტი მრუდზე ან ოფსეტზე სიფხიზლის მდგომარეობაში RS1 ან RS0-ში. EEG-სიფხიზლის სტადიების პროცენტული შედარება 0, A1, A2, A3, B1 და B2/3 ვერუმის წინააღმდეგ პლაცებოს პირობებში Wilcoxon-ის ტესტირების მეთოდის გამოყენებით გამოავლინა მნიშვნელოვანი განსხვავებები ნეურექსანსა და პლაცებოს შორის მხოლოდ B2/3-ისთვის RS2-ში. EEG სეგმენტების პროცენტული მაჩვენებელი დაბალი იყო სიფხიზლის B2/3 ეტაპებზე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ნეურექსანთან შედარებით პლაცებო (საშუალო \pm SD: $N \times 4 = 11,02 \pm 21,17$, პლაცებო = $3,76 \pm 8,70$; $p = 0.006$). მნიშვნელოვანი განსხვავება არ იქნა ნაპოვნი RS1 ან RS0-ში. გაანალიზდა სტრესით გამოწვეული ცვლილებები სიფხიზლის აღქმული სტრესის მასშტაბის ზომებით, როგორცაა TICS და PSS 10. ამისათვის შედარდა სტრესით გამოწვეული ცვლილებები სიფხიზლის მდგომარეობაში (RS2-RS1) PSS-10 და TICS პლაცებოსა და ვერუმის ჯგუფებში ცალკე. არ აღინიშნა მნიშვნელოვანი კორელაცია TICS-სა და დელტას საშუალო მაჩვენებლებს შორის სიფხიზლის მდგომარეობაში (RS2-RS1) ვერუმის ან პლაცებოს ჯგუფებში. თუმცა, სტრესით გამოწვეული ცვლილებები საშუალო სიფხიზლეში დადებითად იყო დაკავშირებული PSS-10 ქულებთან პლაცებოს ჯგუფში ($R = 0.46, p = 0.02$, იხილეთ ნახ. 4). PSS-10-ზე დაფუძნებული სტრესის შკალაზე სუბიექტებს უფრო მაღალი აღქმით ჰქონდათ საშუალო სიფხიზლის მეტი ზრდა სტრესის ინდექსის შემდეგ, თუ ისინი მკურნალობდნენ პლაცებოთი. მსგავსი კორელაცია არ დაფიქსირებულა ნეურექსანით მკურნალობის დროს.

დასკვნა

სტრესის შემდგომ მოსვენებულ მდგომარეობაში სუბიექტები აჩვენებენ მომატებული სიფხიზლის მაჩვენებლებს (ჰიპერსტაბილური სიფხიზლის მრუდი). ამ დროს არ ხდება სიფხიზლის რეგულირება, თუმცა

მოსვენებულ მდგომარეობაში ფსიქოსოციალური სტრესის შემდეგ, ნეურექსანის მიღების შემდეგ სუბიექტებმა აჩვენეს მნიშვნელოვნად დაბალი საშუალო სიფხიზლის დონე, მნიშვნელოვნად მეტი დრო გაატარეს დაბალი სიფხიზლის მდგომარეობაში და გამოვლინდა უკეთესი სიფხიზლის რეგულაცია, პლაცებო ჯგუფთან შედარებისას. ეს დასკვნები მიუთითებს, რომ ნეურექსანი განაპირობებს პოსტსტრესული სიფხიზლის რეგულირებას მისი სტრესის შემამცირებელი ეფექტის გამო. თუმცა, ნეურექსანის ქრონიკული სტრესის მქონე პირებზე სამკურნალო მოქმედება ჯერ კიდევ არ არის გამოკვლეული. გარდა ამისა, ნეურექსანის ეფექტის გარდა, ფსიქოთერაპია და ქვევის მოდიფიკაცია შეიძლება იყოს ძალიან მნიშვნელოვანი სამკურნალოდ/პროფილაქტიკისთვის ფსიქოსოციალური სტრესის დროს. თუმცა აღნიშნული სცენარები მოცემული კვლევის ფარგლებს. აღნიშნული შესაძლოა გამოკვლეული იყოს მომავალ კვლევებში.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

IBRO Neuroscience Reports 11 (2021) 175-182

კორონავირუსის შტამები

კორონავირუსის შტამები არის ვირუსული ვარიანტები, რომლებიც ფუნქციურად უნიკალურად მიიჩნევა, რათა მნიშვნელოვნად გამოირჩეოდეს. როდესაც ვირუსი მასპინძელ უჯრედში საკუთარი გენომის ნაწილაკებს, ანუ ვირიონებს აკოპირებს და ამ გზით ამრავლებს, შეიძლება მოხდეს სპონტანური მუტაციები. ასეთ გენეტიკურ ცვლილებათა უმეტესობას ვირუსის ფუნქციაზე მხოლოდ მცირე გავლენა აქვს, მაგრამ ეპიდემიოლოგებს საშუალებას აძლევს, რომ საზოგადოებაში ვირუსის გავრცელების მახასიათებლებს დააკვირდნენ. ზოგიერთი მუტაცია ვირუსის ფუნქციის ეფექტიანობას ამცირებს ან მასპინძლის უფრო ძლიერ იმუნურ პასუხს იწვევს. როგორც წესი, ისინი ილუპებიან, რადგან კონკურენცია უწევთ უფრო ჩუმ, ეფექტიან ვერსიებთან. ზოგჯერ ცვლილება ვირუსს კიდევ უფრო დიდ უპირატესობას აძლევს და სწრაფ გავრცელებაში ეხმარება — ეკრის ახალ რეცეპტორებს ან იმუნურ სისტემას უხლტება ხელიდან. მეცნიერული თვალსაზრისით, არ არსებობს სტანდარტიზებული განსხვავება ფიზიოლოგიაში, ქიმიურ შემადგენლობასა და გენეტიკურ თანმიმდევრობაში, რომელიც ავტომატურად განსაზღვრავდა ახალ შტამს.