Majör Depresif Bozukluk Hastalarında EEG Prefrontal Teta Kordansındaki Değişimler

Changes in EEG Prefrontal Theta Cordance in Patients with Major Depressive Disorder

Mehmet Akif OZCOBAN
Elektronik ve Otomasyon Bölümü
Gaziantep Üniversitesi
Gaziantep, Türkiye
mehmetakif@gantep.edu.tr, mehmetakifozcoban@gmail.com

***Özetçe*—Majör depresif bozukluk (MDB) hastalığı, bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve giderek yaygınlaşan nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Bu hastalık hipokampus yapısında hacimsel düşüş, anterior cingulate korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve amygdala yapılarında fonksyion bozukluğuna neden olmaktadır. Kordans değeri, mutlak ve bağıl güç değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır ve sadece güç değerleri kullanılarak yapılan analizlere göre daha sağlam sonuçlar vermektedir. Analizler teta frekans bandında, frontal bölgede bulunan kanallardan alınan işaretlerle gerçekleştirilmiştir. Fp1 bandı için hesaplanan kordans değerlerinde hasta verilerinde, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Sonuçlar, MDB hastalığının beyin perfüzyonunda ve metabolik hızında değişime neden olduğunu göstermektedir. Teta kordans değerinin anterio cingulate korteks faaliyetlerini de yansıtması nedeniyle, MDB'nin anterio cingulate korteksin çalışmasını etkilediği elektrofizyolojik olarak ta ortaya konulmuştur. Ayrıca kordans değerinin bu hastalık için bir biyobelirteç olarakta kullanılabileceği gösterilmektedir.**

Anahtar Kelimeler — EEG, Major Depresif Bozukluklar, Kordans, Beyinsel Perfüzyon.

***Abstract*— Major depressive disorder is a neuropsychiatric disease that significantly affects the quality of life of individuals and is becoming increasingly common. The disease causes volumetric decrease in the hippocampus structure, dysfunction in the anterior cingulate cortex, dorsolateral prefrontal cortex and amygdala structures. Cordance value is calculated using absolute and relative power values and provides more robust results than analyses using only power values. Analyses were performed in the theta frequency band with signals received from channels in the frontal region. A statistically significant decrease was detected in the cordance values calculated for the Fp1 band in the patient data compared to the healthy group. The results showed that MDD disease causes changes in cerebral perfusion and metabolic rate. Because of the theta cordance value also provides information about the anterior cingulate cortex activities, it has been electrophysiologically demonstrated that MDD affects the anterior cingulate cortex. It has also been shown that the cordance value can be used as a biomarker for this disease.**

979-8-3315-2981-9/24/$31.00 ©2024 IEEE

Keywords — EEG, Major Depressive Disorders, Cordance, Cerebral Perfusion

I. GİRİŞ

Major depresif bozukluk (MDB) hastalığı kişiye kendini değersiz hissettiren ve günlük yaşantısını olumsuz etkileyecek derecede odaklanma kaybına neden olan nöropsikiyatrik bir hastalıktır[1]. Depresyonun beyin üzerinde birçok bozucu etkisi bilinmektedir. Bunların arasında bilişsel, fonksiyonel anormallikler ve hacimsel değişimler bulunmaktadır. Nörogörüntüleme cihazları ile yapılan çalışmalarda MDB'nin orbitofrontal, hipokampal hacim düşüşüne [2, 3] neden olduğu tespit edilmiştir. Buna ilaveten amygdala, dorsolateral prefrontal kortex, anterio cingulate kortikal bağlantılar üzerinde de fonksiyon bozukluklarına neden olduğu bildirilmektedir [4]. Elektrofizyolojik işaretler kullanılarak hesaplanan güç, koherans, enerji gibi parametreler, işaretin alındığı yapıya ait önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu bilgilerden bazıları da beynin metabolik aktivasyonu ve buna bağlı gelişen perfüzyon kavramıdır. Elektrofizyolojik çalışmalar bu konularda önemli bilgiler sağlamaktadır [5, 6]. Hayvanlar üzerinde yapılan nörolojik araştırmalar, damar tıkanıklığı kaynaklı metabolik hız değişimi durumlarının beynin metabolik hızı, kan oksijen oranı ve EEG gücü arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir [7]. Nöropatolojik ve nörodejeneratif hastalıklı kişilerde yapılan araştırmalarda ise beyinsel perfüzyon ve metabolizma ile elektroensefalografik frekans bandlarına ait güç değerleri arasında, düşük hızlı bantlarda (delta, teta) negatif ilişki, yüksek hızlı bantlarda (alfa beta) ise pozitif ilişki bulunmuştur [8-10]. Leuchter'in geliştirdiği EEG tabanlı kordans değerleri mutlak ve bağıl güç değerlerini kullanarak hesaplanmaktadır ve bu değerler beyin aktivitesi ile perfüzyonu hakkında önemli bilgiler vermektedir [11]. Perfüzyon ve kordans arasındaki bu ilişki tek başına güç değerlerinin sağladığı ilişkinin yanında oldukça güçlü sonuçlar üretilmesini sağlamaktadır [12]. Frontal bölge kanallarından alınan işaretlerin analizlerinin, depresyondan etkilendiği bilinen anterio cingulate korteks

fonksiyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır [13, 14]. Bu çalışmada frontal bölge elektrotlarından alınan işaretlerin teta bandı için kordans analizleri gerçekleştirilmiştir. Kordans değerleri literatürde depresyon hastalarının selective serotonin reuptake inhibitör (SSRI) ve selective serotonin norepinephrine reuptake inhibiörlere (SNRI) karşı geliştirdiği tepkilerin ölçülmesinde de kullanılmıştır [12, 15, 16]. Bütün bu bulgulara rağmen literatürde kordans değerleri ve beyinsel perfüzyon arasında bazı kısıtlayıcı ve çelişkili bulgular da yer almaktadır [17, 18]. Çalışmamızın amacı literatürdeki belirsizliklerin ortadan kaldırılmasına katkı sunabilmek ve majör depresif bozukluğun, beyin perfüzyonuna ve metabolik hızına nasıl etki ettiğini ortaya çıkarmaktır.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

A. EEG Verileri

Çalışmada Tanısal ve İstatistiksel Zihinsel Bozukluklar el kitabında yer alan kriterlere göre majör depresif bozukluk tanısı alan ve Üsküdar Üniversitesi Feneryolu Tıp Merkezinde muayene olan 40 hasta (20 kadın, 20 erkek) ve 40 sağlıklı gönüllüden (20 kadın, 20 erkek) alınan veriler kullanılmıştır. Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanan çalışmada yer alan kişilere Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde gönüllülükleri kabul edilmiştir. EEG verileri alınan kişilere eşlik eden herhangi bir nörolojik hastalık bulunmamaktadır. Kayıtlar, katılımcılar rahat bir koltukta oturur vaziyette ses ve gürültüden yalıtılmış bir odada dinlenme durumunda iken alınmıştır. 19 adet elektrot, uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre yerleştirilmiştir. Cihaza ait örnekleme hızı 250 Hz dir ve baş, göz ve kas hareketlerinden kaynaklanan artifaktlar uzman bir elektronörofizyoloji teknisyeni tarafından temizlenmiştir. Analizlerden önce işaretler 0,15-70 Hz band geçiren filtre ve şebeke frekansını elimine edebilen bir çentik filtreden geçirilmiştir.

B. EEG Kordans Hesaplama Yöntemi

Kordans hesaplaması birkaç adımda gerçekleşmektedir. İlk adımda her bir frekans ve elektrot için hesaplanmak istenen verinin mutlak ve bağıl güç değerleri hesaplanmaktadır. Güç değerleri hesaplandıktan sonra hem mutlak hem de bağıl değerler normalizasyon işlemine tabi tutulmaktadırlar. Son adımda ise aşağıdaki denklem kullanılarak bir frekans bandı ve kanal için kordans değeri hesaplanabilmektedir. Burada alt indis olarak verilen (k,f) ifadesi ile kordans değerinin, çalışılan kanal ve frekans bandı için hesaplandığı ifade edilmektedir. M_{norm} ifadesi ile normalize edilen mutlak güç değeri ve b_{norm} ifadesi ile de normalize edilen güç değerleri ifade edilmektedir.

$$KORDANS_{(k,f)} = \left|m_{norm(k,f)} - 0{,}5\right| + \left|b_{norm(k,f)} - 0.5\right| \quad (1)$$

Bu denklem Leuchter tarafından yayımlanmıştır [10]. Kordans değeri teta frekans bölgesi (4-8 Hz) için hesaplanmıştır. Frontal bölgeyi temsil eden elektrotlardan (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz) alınan işaretler kullanılmıştır.

III. SONUÇLAR

Çalışma için kullanılan 40 MDB hastasından (20 kadın, 20 erkek), ve 40 sağlıklı (20 kadın, 20 erkek) gönüllüden alınan EEG verilerinin, mutlak ve bağıl güç değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan değerler normalize edildikten sonra denklem 1 kullanılarak kordans değeri hesaplanmıştır. Çalışmada teta bandına ait, frontal bölgedeki kanallardan alınan işaretler analiz edilmiştir.

TABLE I: HASTA ve KONTROL VERİLERİNE AİT KORDANS DEĞERLERİ VE İSTATİSTİKSEL BİLGLER

	Teta				
	Hasta		Kontrol		
	Mean	Std. Sapma	Mean	Std. Sapma	p value
Fp1	0,35*	0,17*	0,53*	0,18*	0,0001*
Fp2	0,45	0,15	0,46	0,20	0,875
F3	0,36	0,14	0,34	0,18	0,633
F4	0,38	0,14	0,39	0,16	0,64
F7	0,48	0,15	0,49	0,15	0,741
F8	0,59	0,15	0,54	0,14	0,166
Fz	0,35	0,15	0,38	0,16	0,56

(*) :Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir.(p< 0,005)

Hasta ve kontrol grubuna ait frontal teta kordans değerleri Tablo I' de gösterilmektedir. Her iki katılımcı gruba ait kordans değerleri arasında fark bulunmuştur ve istatistiksel testler Bağımsız Örneklem t-test kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarına Fp1 bölgesindeki elektrot için, depresif bozukluk hastalarına ait değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunmuştur. Diğer frekans bantlarında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

IV. TARTIŞMA VE ÇIKARIMLAR

Bu çalışmada, sadece güç spektral değerleri kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalara göre daha güçlü sonuçlar elde ettiği gösterilen ve beyin perfüzyonu, metabolik hızı hakkında önemli bilgiler sunan, kordans değerleri kullanılarak frontal bölge elektrotlarından teta frekans bölgesi için hesaplama yapılmıştır. Analiz sonuçlarımız Fp1 elektrodundan alınan işaretlerde depresyon verileri için anlamlı azalma olduğunu göstermektedir. Literatürde bulunan nörogörüntüleme çalışmaları, teta frekansında kordans değerinin kortikal perfüzyon ile pozitif ilişkili olduğunu belirtmektedir[11] . Buna benzer çalışmalarda, teta bandı aktivitesinin anterior cingulate gyrus yapısının aktivitesini yansıttığı bildirilmiştir[13, 19].
Tas C. ve ekibi tarafından yapılan çalışmada kordans değerleri unipolar ve bipolar depresyon grubunu birbirinden ayırmak için kullanışmıştır ve kordans değerlerinin bu noktada iyi bir biyo belirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır [20]. Bu bulgular ışığında değerlendirildiğinde, çalışmada ortaya konan bulgular, depresyonun anterior cingulate cortex yapısında fonksiyonel bozukluğa neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmanın sonuçları, MDB hastalığının beyin perfüzyonunu

etkilediğini ortaya koymaktadır. Yine bu noktada majör depresyon için ihtiyaç duyulan biyobelirteç ve farksal ayraç parametresi olarak ta kordans değerinin kullanılabileceği, çalışmamızın başka bir katkısıdır. Çalışmanın kısıtlı yönü olarak farklı milletlerden alınan verilerle çalışmanın tekrarlanması, genetik farklılığın sonuçlar üzerine yansımasını daha net şekilde ifade edilebileceği söylenebilir.

BİLGİLENDİRME

Çalışmada kullanılan verilerin temininde yardımcı olan Üsküdar Üniversitesi Feneryolu Tıp Merkezi müdürü Sayın Doç.Dr. Oğuz Tan hocama teşekkürlerimi arz ederim.

KAYNAKLAR

[1] M. J. Friedman, P. A. Resick, R. A. Bryant, and C. R. Brewin, "Considering PTSD for DSM-5," *Depression and anxiety,* vol. 28, no. 9, pp. 750-769, 2011.

[2] J. D. Bremner, M. Narayan, E. R. Anderson, L. H. Staib, H. L. Miller, and D. S. Charney, "Hippocampal volume reduction in major depression," *American Journal of Psychiatry,* vol. 157, no. 1, pp. 115-118, 2000.

[3] S. C. Caetano *et al.*, "Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression," *Psychiatry Research: Neuroimaging,* vol. 132, no. 2, pp. 141-147, 2004.

[4] M. A. Kheirbek and R. Hen, "Dorsal vs ventral hippocampal neurogenesis: implications for cognition and mood," *Neuropsychopharmacology,* vol. 36, no. 1, p. 373, 2011.

[5] M. Erecińska and I. A. Silver, "ATP and brain function," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism,* vol. 9, no. 1, pp. 2-19, 1989.

[6] H. Berger, "Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. XIV," *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten,* 1938.

[7] R. Klementavicius, E. M. Nemoto, and H. Yonas, "The Q10 ratio for basal cerebral metabolic rate for oxygen in rats," *Journal of neurosurgery,* vol. 85, no. 3, pp. 482-487, 1996.

[8] Z. K. Wszolek, G. K. Herkes, T. D. Lagerlund, and E. Kokmen, "Comparison of EEG background frequency analysis, psychologic test scores, short test of mental status, and quantitative SPECT in dementia," *Journal of geriatric psychiatry and neurology,* vol. 5, no. 1, pp. 22-30, 1992.

[9] S. Passero, R. Rocchi, G. Vatti, L. Burgalassi, and N. Battistini, "Quantitative EEG mapping, regional cerebral blood flow, and neuropsychological function in Alzheimer's disease," *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders,* vol. 6, no. 3, pp. 148-156, 1995.

[10] A. F. Leuchter *et al.*, "Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography," *Neuroimage,* vol. 1, no. 3, pp. 208-219, 1994.

[11] A. F. Leuchter, S. H. Uijtdehaage, I. A. Cook, R. O'Hara, and M. Mandelkern, "Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects," *Psychiatry Research: Neuroimaging,* vol. 90, no. 2, pp. 125-140, 1999.

[12] I. A. Cook *et al.*, "Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants," *Neuropsychopharmacology,* vol. 27, no. 1, pp. 120-131, 2002.

[13] H. Asada, Y. Fukuda, S. Tsunoda, M. Yamaguchi, and M. Tonoike, "Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans," *Neuroscience letters,* vol. 274, no. 1, pp. 29-32, 1999.

[14] D. A. Pizzagalli, T. R. Oakes, and R. J. Davidson, "Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects," *Psychophysiology,* vol. 40, no. 6, pp. 939-949, 2003.

[15] I. A. Cook and A. Leuchter, "Prefrontal changes and treatment response prediction in depression," in *Seminars in clinical neuropsychiatry*, 2001, vol. 6, no. 2, pp. 113-120.

[16] I. A. Cook, A. F. Leuchter, M. L. Morgan, W. Stubbeman, B. Siegman, and M. Abrams, "Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study," *Journal of Psychiatric Research,* vol. 39, no. 5, pp. 461-466, 2005.

[17] M. Buchsbaum, R. Kessler, A. King, J. Johnson, and J. Cappelletti, "Simultaneous cerebral glucography with positron emission tomography and topographic electroencephalography," *Progress in brain research,* vol. 62, pp. 263-269, 1984.

[18] D. H. Ingvar, "'Hyperfrontal" distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state," *Acta Neurologica Scandinavica,* vol. 60, no. 1, pp. 12-25, 1979.

[19] D. Pizzagalli *et al.*, "Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis," *American Journal of Psychiatry,* vol. 158, no. 3, pp. 405-415, 2001.

[20] C. Tas, M. Cebi, O. Tan, G. Hızlı-Sayar, N. Tarhan, and E. C. Brown, "EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression," *Journal of affective disorders,* vol. 172, pp. 184-190, 2015.