

Predyktory odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne w zapisie EEG i QEEG

EEG and QEEG biomarkers as predictors of antidepressant treatment response

¹ Studium Doktoranckie, Uniwersytet Medyczny w Łodzi² Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi³ Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w ŁodziAdres do korespondencji: Tomasz Sobów, Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź,
e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl**Streszczenie**

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnych badań dotyczących roli wskaźników prognostycznych EEG i QEEG (ilościowa elektroencefalografia) w przewidywaniu rezultatów leczenia przeciwdepresyjnego. Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych; rozpowszechnienie w populacji to 7–25% w ciągu całego życia. Wybór leku przeciwdepresyjnego opiera się na metodzie prób i błędów, co często wiąże się z niepowodzeniami. Konieczne są dalsze badania zmierzające do ustalenia obiektywnych biomarkerów oraz ich kombinacji w celu przyspieszenia leczenia depresji i zwiększenia jego skuteczności. W badaniach z zastosowaniem QEEG różnice w pomiarach przed leczeniem korelowały z późniejszą poprawą kliniczną. W szczególności istotne klinicznie wydają się następujące zależności: niższa moc theta przed włączeniem leczenia, spadek wskaźnika kordancji theta w czasie od 48 godzin do 2 tygodni po rozpoczęciu farmakoterapii, wzrost mocy alfa, wzrost mocy theta nad zakrętem obręczy, większa moc alfa nad prawą półkulą. Z kolei wzrost mocy theta i delta wiąże się ze słabą odpowiedzią na leczenie przeciwdepresyjne.

Słowa kluczowe: ilościowe EEG, EEG, depresja, predyktory odpowiedzi na leczenie, asymetria alfa

Abstract

The aim of this paper is to present current research on the role of EEG and QEEG (quantitative electroencephalogram) prognostic indicators in the prediction of antidepressant treatment outcomes. Depression is currently one of the most common psychiatric disorders with a lifetime prevalence of 7–25%. The choice of antidepressant is still based on a trial-and-error procedure, which is often unsuccessful. Therefore, further research is necessary to establish objective biomarkers and their combination in order to proceed to a faster and more efficacious treatment of depression. In quantitative EEG (QEEG) research, various pretreatment differences in QEEG measures have been reported to be associated with improved antidepressant treatment outcomes. In particular, the following correlations seem to be clinically significant: lower pretreatment theta power, decreased theta cordance 48 h to 2 weeks after start of medication, greater alpha power, increased theta in the rostral anterior cingulate, higher alpha power over the right hemisphere. In contrast increased theta and delta power have been associated with poor treatment response.

Key words: quantitative EEG, EEG, depression, predictors of treatment outcome, alpha asymmetry

WSTĘP

Celem artykułu jest przedstawienie przeglądu aktualnej literatury i badań dotyczących roli wskaźników prognostycznych EEG i QEEG (*quantitative EEG* – ilościowa elektroencefalografia) w przewidywaniu efektywności leczenia przeciwdepresyjnego.

Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych; rozpowszechnienie w populacji to 7–25% w ciągu całego życia (7–12% wśród mężczyzn i 20–25% wśród kobiet). Według Światowej Organizacji Zdrowia depresja będzie w następnym dwudziestolecu pierwszą co do częstości chorobą na świecie (Arns i Sumich, 2006).

Uzyskanie jak najwyższej skuteczności leczenia wiąże się często z wieloma próbami i niepowodzeniami. Mniej niż 30–40% pacjentów osiąga pełną remisję podczas leczenia pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym, a odpowiedź na farmakoterapię jest zmienna i trudna do przewidzenia. Znalezienie biomarkerów, które pozwoliłyby na optymalizację i skrócenie procesu poszukiwania najodpowiedniejszego leku, stało się zatem celem wielu badaczy (Rush *et al.*, 2006). Przegląd literatury wskazuje na różne kierunki badań. Przewodzone są badania z zakresu farmakogenetyki, genetyki, epigenetyki, farmakodynamiki, a w szczególności mechanizmów powiązanych z aktywnością serotonergiczną mózgu. W ostatnim czasie najczęściej badane regulatory odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne to receptor serotoniny 1A (HTR1A), receptor serotoniny 2A (HTR2A), czynnik neurotroficzny mózgu (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), receptor hormonu uwalniającego kortykotropinę (*corticotropin-releasing hormone receptor 1*, CRHR1) i białko FK506.

Wysoka koncentracja BDNF (neurotrofyny powszechnie występującej w mózgu) w hipokampie koreluje z efektem antydepresyjnym. BDNF traktuje się także jako wskaźnik neuroplastyczności mózgu, szczególnie w związku z leczeniem SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors* – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) (Hong *et al.*, 2011; Kovacs *et al.*, 2014). W innych badaniach wykazano spadek aktywności hormonalnej osi podwzgórze–przysadka–nadnercza [*hypothalamic–pituitary–adrenal* (HPA) axis] u pacjentów, którzy uzyskali remisję po 5-tygodniowym leczeniu przeciwdepresyjnym, w odróżnieniu od badanych nieodpowiadających na leczenie (Drago *et al.*, 2009). Autorzy sugerują, że na modulację osi HPA może wpływać polimorfizm konkretnych genów, np. obecność określonych haplotypów immunofiliny FKBP5 warunkuje wrażliwość receptorów glukokortykoidowych (Lambermaier *et al.*, 2013).

Badania sugerują także znaczenie procesu zapalnego i czynników przeciwzapalnych w genezie zaburzeń depresyjnych i odpowiedzi na leczenie. Stwierdzono przykładowo dużą koncentrację cytokin TNF- α , IL-1B oraz IL-6 w surowicy pacjentów chorujących na depresję, przy czym leczenie przeciwdepresyjne obniżało u nich poziom IL-1B, a leki z grupy SSRI redukowały IL-6 (Kovacs *et al.*, 2014).

Idealny predyktor odpowiedzi na leczenie powinien być obecny u większości lub wszystkich chorych i z wysoką skutecznością – bliską 100% – pozwalać na przewidywanie efektów farmakoterapii. Aby okazał się użyteczny klinicznie, musi być relatywnie łatwo mierzalny (uwzględniając koszt), a także obecny przed włączeniem leczenia przeciwdepresyjnego lub wcześniej po rozpoczęciu terapii (Iosifescu, 2008).

Badania nad elektrofizjologicznym funkcjonowaniem mózgu w depresji zainicjował Davidson. Stworzył on teorię wskazującą na różnice w zakresie pasma częstotliwości alfa w okolicy czołowej między chorymi na depresję a osobami zdrowymi. Asymetria aktywności mózgu u chorych na depresję przejawiała się wzrostem aktywności częstotliwości alfa w lewej okolicy czołowej względem prawej, co oznacza hipoaktywację lewej okolicy czołowej w depresji (Henriques i Davidson, 1991).

EEG I QEEG W DIAGNOSTYCE DEPRESJI

Badanie EEG wydaje się użyteczne w poszukiwaniu predyktorów depresji. Jest szeroko dostępne i stosunkowo niedrogie w porównaniu z badaniami neuroobrazującymi. Od czasu wynalezienia elektroencefalografii przez Hansa Bergera minęło 80 lat, ale dopiero w ostatnich latach metoda staje się szczególnie popularna. To efekt zastosowania nowych odkryć naukowych – techniki cyfrowej analizy, która pozwoliła na wykonywanie ilościowej elektroencefalografii. Relatywnie niewielki koszt badania EEG w porównaniu z PET czy MRI czyni z niego atrakcyjną metodę diagnostyczną.

Ilościowa elektroencefalografia polega na spektralnej analizie cyfrowo przetworzonego sygnału EEG. Fale EEG i ich moc są precyzyjnie, ilościowo analizowane dzięki obróbce cyfrowej i komputerowej za pomocą szybkiej transformacji Fouriera. Pomiar amplitudy EEG wykonuje się w każdym przedziale częstotliwości: delta (1–4 Hz), theta (4–8 Hz), alfa (8–13 Hz) i beta (13–30 Hz).

W QEEG określa się moc absolutną, czyli bezwzględną (energia w poszczególnych zakresach fal), oraz moc relatywną – względną (stosunek mocy w poszczególnych pasmach do całkowitej mocy przedstawiany w procentach mocy całkowitej). Moc bezwzględna i względna składają się na **kordancję (współczynnik mocy pasma)**. Okolice mózgu związane z dysfunkcją zwykle mają niski poziom metabolizmu i perfuzji. Elektrody w okolicy z wysokim metabolizmem osiągają wysoką kordancję, natomiast te leżące w okolicy mózgu z niskim poziomem metabolizmu – niską (Leuchter *et al.*, 1994).

WSKAŹNIKI PROGNOZTYCZNE W QEEG

Moc alfa i jej asymetria w depresji

Rytm alfa (8–13 Hz) to wzorzec pojawiający się w stanie relaksu i czuwania przy zamkniętych oczach oraz

blokowany po ich otwarciu. Jest odwrotnie proporcjonalny do aktywności mózgu ocenianej w badaniach neuroobrazowych (Cook *et al.*, 1998).

Alfa wskazuje na względną dezaktywację mózgu. U pacjentów z depresją obserwowano zwiększenie mocy alfa w porównaniu z grupą kontrolną (Debener *et al.*, 2000; Grin-Yatsenko *et al.*, 2010; Pollock i Schneider, 1990). Badania wykazały także asymetrię półkulową alfy z obniżeniem aktywności mózgu nad lewą okolicą czołową i prawą okolicą ciemieniową u chorych na depresję (Gotlib *et al.*, 1998; Henriques i Davidson, 1991; Stewart *et al.*, 2010). Debener również stwierdził wysoką zgodność w występowaniu ciemieniowej asymetrii u pacjentów depresyjnych, natomiast inni badacze (Henriques i Davidson, 1991) nie odnotowali redukcji aktywności w prawej okolicy ciemieniowej w depresji.

Niespójność badań jest tłumaczona „wzbudzeniem lękowym” – widocznym w EEG w prawej okolicy ciemieniowej – co może wpływać na redukcję efektu asymetrii w depresji. „Wzbudzenie lękowe”, obserwowane też w lęku panicznym, wiąże się z ciemieniowo-skroniową prawostronną hiperaktywacją mózgu, przy czym depresja jest związana z ciemieniowo-skroniową hipoaktywacją (Bruder *et al.*, 2008).

Osoby cierpiące na depresję i zaburzenia lękowe, w tym lęk paniczny lub fobię społeczną, wykazywały względnie wyższą aktywność nad prawą okolicą czołową i ciemieniową niż pacjenci z depresją bez zaburzeń towarzyszących. Współwystępowanie zaburzeń lękowych może zatem zmieniać czołową alfę na korzyść aktywności prawej półkuli.

Stwierdzono korelację między ryzykiem zachorowania na depresję a ścięciem kory boczno-ciemieniowej, tylnio-skroniowej i czołowej prawej półkuli. Moc alfa była odwrotnie proporcjonalna do zmian w korze zwłaszcza w obszarze prawym tylnym (Bruder *et al.*, 1997, 2008). Nasilenie objawów depresji korelowało odwrotnie proporcjonalnie z pomiarami PET metabolizmu glukozy w grzbietowych okolicach przedczołowych, potylicznych, skroniowych i ciemieniowych kory – z dominacją prawej półkuli (Milak *et al.*, 2010) (tab. 1).

W świetle przytoczonych danych asymetria mocy alfa może stanowić biologiczny marker wskazujący na ryzyko rozwoju zaburzeń depresyjnych.

Moc i asymetria alfa u pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie

Cechy różnicujące badanie EEG przed włączeniem leczenia u chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie mogą znaleźć zastosowanie także w ustalaniu wskaźników prognostycznych klinicznej poprawy oraz indywidualizowaniu leczenia przeciwdepresyjnego.

Ulrich i wsp. (1986) wykazali topograficzne zmiany dystrybucji rytmu alfa (siedmiokrotne podwyższenie nad okolicą potyliczną) u pacjentów z depresją, którzy zareagowali na leczenie amitryptyliną. Pritchep i wsp. (1993) badali pacjentów z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym. Około 82% badanych z grupy, w której zaobserwowano wzrost względnej mocy alfa w okolicy czołowej i ciemieniowej, odpowiedziało na leczenie SSRI, podczas

Zmiany w EEG	Grupa pacjentów lub rodzaj zaburzenia	Badania
Obustronny wzrost aktywności alfa w potylicy	Depresja współistniejąca z lękiem	Fingelkurts, 2006
Względny wzrost aktywności alfa w okolicy skroniowo-ciemieniowej prawej	Pacjenci normotymiczni z depresją, kobiety z depresją, depresja ze smutkiem	Henriques i Davidson, 1990 Bruder, 1997 Ketgen, 2000 Volf i Pasynkova, 2002 Kemp, 2010 Reid, 1998 Stewart, 2011
Wzrost mocy beta w okolicy ciemieniowej i potylicznej	Depresja z lękiem, współwystępowanie depresji i lęku	Yamada, 1995 Fingelkurts, 2006
Wzrost mocy beta nad lewą półkulą	Początek depresji	Roemer, 1992
Wzrost mocy theta nad prawą półkulą	Depresja	Kwon, 1996 Volf i Pasynkova, 2002
Wzrost mocy theta nad lewą półkulą	Początek depresji	Roemer, 1992
Wzrost aktywności alfa w lewej okolicy czołowej w stosunku do okolicy prawej	Depresja, pacjenci normotymiczni z depresją, nawracająca depresja, początek choroby	Schaffer, 1983 Henriques i Davidson, 1990, 1991 Gotlib <i>et al.</i> , 1998 Kemp <i>et al.</i> , 2010 Stewart <i>et al.</i> , 2010 Roemer, 1992
Obustronny wzrost aktywności alfa w okolicy czołowej	Depresja, początek choroby	Lieber, 1988 Pollock i Schneider, 1990
Obustronny wzrost mocy beta w okolicy czołowej	Nawracająca depresja i remisja	Suzuki, 1996
Wzrost mocy beta nad prawą okolicą czołową	Depresja ze smutkiem	Volf i Pasynkova, 2002

Tab. 1. Zmiany w EEG u pacjentów z zaburzeniami nastroju (na podstawie: Grin-Yatsenko *et al.*, 2010, informacje zaadaptowane i uzupełnione)

gdy w grupie ze wzrostem względnej mocy theta było to tylko 20%.

Suffin i Emory (1995) ocenili 54 pacjentów z depresją leczonych SSRI lub antydepresantami trójcyklicznymi. Aż 86% badanych odpowiadających na leczenie wykazywało wzrost względnej mocy alfa. Podwyższoną alfę obserwowano też u pacjentów w stanie eutymii, co sugerowało, że może to być biologicznie stały wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Pacjenci dobrze reagujący na terapię różnili się ponadto w zakresie asymetrii alfa w okolicy potylicznej. Stwierdzono u nich wyższą alfę (obniżoną aktywację) nad prawą okolicą potyliczną niż u nieodpowiadających na leczenie. Asymetria ta nie zmieniała się pod wpływem farmakoterapii (Bruder *et al.*, 2001; Suffin i Emory, 1995) (tab. 2).

Tenke i wsp. (2011) przeprowadzili badania, by potwierdzić prognostyczną wartość amplitudy alfa i jej asymetrii w niezależnych grupach pacjentów. Spoczynkowe EEG zapisano (przy otwartych i zamkniętych oczach) w grupie 41 pacjentów przed rozpoczęciem leczenia i 41 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Badanie oceniało chorych otrzymujących nie tylko SSRI, lecz także NDRI (*norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors* – inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy; w badaniu wykorzystano bupropion) i SNRI (*serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors* – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny).

Nieodpowiadający na leczenie mieli znacząco niższą alfę nad okolicą potyliczną niż odpowiadający i grupa kontrolna. Duża różnica aktywności alfa w okolicy potylicznej nad obiema półkulami była obecna zarówno u pacjentów otrzymujących monoterapię SSRI, jak i u tych w trakcie terapii złożonej. Co więcej, wykazano wysoką czułość i swoistość prognostyczną alfy (odpowiednio 93,3% i 92,3%).

Moc theta u odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie

Wiele badań potwierdziło istnienie różnicy w paśmie theta (4–8 Hz) między chorymi na depresję odpowiadającymi na leczenie a pacjentami niereagującymi.

Knott i wsp. (1996), poszukując wskaźników prognostycznych, oceniali aktywność theta u osób z depresją przed włączeniem leczenia i w trakcie leczenia imipraminą. Moc względna theta (czyli stosunek mocy do całkowitej mocy bezwzględnej we wszystkich częstotliwościach delta, theta, alfa i beta) była u odpowiadających na leczenie mniejsza przed zastosowaniem terapii. Pacjenci ci wykazywali jednak większy wzrost theta już 3 godziny po pierwszej dawce leku i po 2 tygodniach. W innych badaniach pacjenci z depresją lub zespołem OCD (*obsessive-compulsive disorder*) nieodpowiadający na leczenie przeciwdepresyjne mieli podwyższoną moc względną theta (Prichet *et al.*, 1993).

Także Spronk i wsp. (2011) wykazali większą moc bezwzględną theta w pośrodkowej okolicy czołowej (Fz), co prognozowało poprawę po 8 tygodniach stosowania SSRI albo SNRI.

Wysoka aktywność theta przed włączeniem leczenia wydaje się elektrofizjologiczną manifestacją aktywności w zakręcie przednim obręczy. Okolica ta reaguje zwiększeniem przepływu krwi na wyidukowany smutek u osób zdrowych i jest związana z warunkowaniem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne (Pizzagalli, 2011).

Pomiar mocy theta za pomocą techniki LORETA

Zastosowanie LORETA (*low resolution electromagnetic tomography analysis*) do pomiaru aktywności theta w okolicy przedniego zakrętu obręczy (*anterior cingulate cortex*,

Badanie	Leczenie przeciwdepresyjne	Zmiany elektrofizjologiczne powiązane z pozytywną odpowiedzią na leczenie	Odpowiedź na leczenie
Knott, 2000	Paroksetyna	Spadek mocy beta, wzrost niższych częstotliwości beta, wzrost koherencji międzypółkulowej beta, theta zależna od ciężkości objawów depresyjnych	80%
Cook, 1999	Fluoksetyna	Zgodność międzypółkulowa theta	54%
Knott, 1996	Imipramina	Obniżona moc theta przed leczeniem, wzrost thety przedniej po 2 tyg. leczenia	45%
Suffin i Emory, 1995	Antydepresanty	Wzrost względnej mocy alfa w okolicy czołowej	86%
		Wzrost względnej mocy theta w okolicy czołowej	29%
Bruder, 1999	Fluoksetyna	Podwyższona alfa nad prawą półkulą przy oczach otwartych	70%
Prichet, 1993	SSRI	Wzrost względnej mocy alfa w okolicy czołowej i ciemieniowej	82%
		Wzrost względnej mocy theta w okolicy czołowej	20%
Tenke, 2011	SSRI, NDRI, SNRI	Podwyższona moc alfa nad prawą okolicą potyliczną (autor nie różnicuje grup leków)	90%
Iosifescu, 2009	SSRI, wenlafaksyna	Niższa względna moc theta czołowo-pośrodkowa niższa	Montaż niestandardowy 91%
Spronk, 2011	SSRI, SNRI	Wyższa bezwzględna moc theta czołowo-pośrodkowa	Montaż niestandardowy

Tab. 2. Przegląd badań z EEG dotyczących przewidywania odpowiedzi na leczenie

ACC) może być bardzo wartościowe w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne.

Już w 1997 roku zaobserwowano, że pomiar metabolizmu glukozy w grzbietowej części ACC (w badaniu z wykorzystaniem PET) jest czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne (Mayberg *et al.*, 1997). Pizzagalli (2011) prowadził badania z zastosowaniem technik neuroobrazowania (PET, fMRI, SPECT) i EEG, które to badania potwierdziły powyższą hipotezę.

Trzy badania z użyciem LORETA dotyczyły okolicy zakrętu obręczy. Pizzagalli badał pacjentów w stanie spoczynku. Osoby lepiej odpowiadające na leczenie miały wyższą theta w zakresie częstotliwości 6,5–8 Hz przy oczach zamkniętych. Mulert i wsp. (2007) porównali spoczynkowe EEG przy oczach zamkniętych u pacjentów odpowiadających na leczenie i tych nieodpowiadających po 4 tygodniach leczenia citalopramem. Wykazali znaczącą korelację theta w okolicy zakrętu obręczy przed leczeniem i poprawy klinicznej po leczeniu.

Kordancja

Nieprawidłowy metabolizm i perfuzja w okolicach przedczołowych i w przednim zakręcie obręczy to zmiany rejestrowane w wielu badaniach neuroobrazowych u chorych na depresję (Drevets *et al.*, 2004). Wymienione obszary są bezpośrednio powiązane funkcjonalnie z układem limbicznym, który odpowiada także za regulację emocji. Można oczekiwać, że poprawa kliniczna będzie się wiązać z normalizacją metabolizmu tkanki mózgowej. Paradoksalnie wiele badań wskazuje na to, iż efektywne leczenie przeciwdepresyjne koreluje ze spadkiem metabolizmu w pewnych regionach mózgu.

Ostatnie badania sugerują największą przydatność pomiaru funkcjonalnych zmian mózgu w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego w przypadku zastosowania wskaźnika PFC, czyli wskaźnika kordancji przedczołowej w paśmie częstotliwości theta. Pomiar PFC w największym stopniu koreluje z wielkością perfuzji mózgu – bardziej niż pomiary mocy względnej i bezwzględnej z obszaru nad badaną tkanką mózgową (Leuchter *et al.*, 1994, 1997).

Czołowa asymetria w zakresie mocy pasma alfa okazała się konstytucjonalnym wskaźnikiem ryzyka zachorowania na depresję. Co ważne, zmiany zaobserwowano już w pierwszym tygodniu od włączenia farmakoterapii (Bares *et al.*, 2010). Wskaźnik ten – w odróżnieniu od PFC – nie podlega zmianom w czasie leczenia (Stewart *et al.*, 2010; Tenke *et al.*, 2011).

W innych badaniach spadek przedczołowej kordancji w pierwszym tygodniu leczenia znacząco korelował także z pojawieniem się w późniejszym okresie objawów ubocznych u pacjentów przyjmujących wenlafaksynę (Hunter *et al.*, 2005).

Reasumując: dostępne badania wskazały na redukcję kordancji w pierwszym tygodniu leczenia, co prognozowało poprawę kliniczną w trakcie terapii SSRI, SNRI bądź NDRI.

Wskaźnik ATR

Iosifescu i wsp. (2009) rozwinęli pojęcie wskaźnika odpowiedzi na leczenie lekiem przeciwdepresyjnym [*Antidepressant Treatment Response (ATR) Index*]. Wskaźnik jest pochodną ważonej kombinacji mocy theta i alfa przed włączeniem leczenia i po tygodniu leczenia. Dane pochodziły z okolic czołowo-skroniowych (elektrody Fpz, FT7, FT8, A1, A2). Badania te są obiecujące i sugerują wysoką przydatność wskaźnika ATR w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie SSRI lub wenlafaksyną (Hunter *et al.*, 2011; Iosifescu *et al.*, 2009).

Omawiany wskaźnik może być pomocny w rozróżnianiu i przewidywaniu odpowiedzi na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi. Nie jest jednak w pełni jasne, co oznacza niski lub wysoki wskaźnik ATR i jakie jest jego powinowactwo do standardowego badania EEG, w tym do alfy i thety. Ograniczona liczba elektrod w tym montażu to duży atut, jeśli chodzi o zastosowanie kliniczne, jednak ich czołowe umiejscowienie (Fpz, FT7, FT8) może utrudniać wykonanie badania – z uwagi na artefakty pochodzące z mięśni twarzy. Ograniczoną liczbę elektrod do monitorowania okolicy przedczołowej zastosowano też w badaniu ze współczynnikiem AARI (*Aspect Antidepressant Response Index*) (Howland *et al.*, 2011). AARI to indeks złożony z aktywności theta i alfa wywodzących się z QEEG; indeks AARI = 0 to niskie, natomiast AARI = 100 – wysokie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie. W dostępnych badaniach obecność myśli samobójczych korelowała z dużym przejściowym spadkiem kordancji theta w okolicy czołowo-pośrodkowej i czołowej prawostronnej w drugiej dobie od rozpoczęcia leczenia. Zależność ta ustępowała pod koniec pierwszego tygodnia terapii. Z kolei umiarkowany spadek w kordancji theta w okolicy czołowo-pośrodkowej był związany z późniejszą poprawą kliniczną (Hunter *et al.*, 2010).

Zarówno kordancja, jak i ATR sprawdzane przed włączeniem leczenia i po tygodniu od rozpoczęcia farmakoterapii wydają się obiecującymi wskaźnikami w prognozowaniu odpowiedzi klinicznej na leczenie SSRI, SNRI i NDRI (tab. 3).

Słuchowe potencjały wywołane a odpowiedź na leczenie

Badania wskazują na zależność między amplitudą w słuchowych potencjałach wywołanych (*loudness dependence of auditory evoked potentials, LDAEP*) załamek N100, N200 i P200 a odpowiedzią na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi. Są to komponenty egzogenne, zależne od intensywności bodźca, związane z serotonergicznym funkcjonowaniem mózgu. Naukowcy sugerują, że serotonergiczne neurony z jąder szwu modulują aktywność w korze słuchowej. Niskie amplitudy tych załamek wiążą się z niskim poziomem wydzielania serotoniny i koreluje z dobrą reakcją na leczenie SSRI. Niektóre badania wskazują na opóźnioną latencję P300 jako predyktora odpowiedzi

Badanie	QEEG w tyg.	Badane wskaźniki	Kanały	Efekty kliniczne
Iosifescu, 2006	0., 1., 4., 8.	AARI – 73% w 8. tyg.	4 czołowe	Odpowiedź na leczenie
Poland, 2006	0., 1., 4., 8.	AARI – 81% w 8. tyg.	4 czołowe	Odpowiedź na leczenie
Iosifescu, 2008 (badanie wieloośrodkowe randomizowane)	0., 1., 4., 8.	ATR – 72%	4 czołowe	Odpowiedź na leczenie, efekty uboczne – myśli samobójcze; porównanie escitalopramu, bupropionu i kombinacji dwóch leków
Leuchter i Cook, 2009a (BRITE-MD, 375 pacjentów)	0., 1., 49 dni	ATR – 74%	4 czołowe	Escitalopram 10 mg, bupropion; odpowiedź na leczenie – 52,1%, remisja – 38,4%
Leuchter i Cook, 2009b (375 pacjentów)	0., 1., 49 dni	ATR – 70%	4 czołowe	Escitalopram 10 mg, bupropion; odpowiedź na leczenie
Leuchter i Cook, 2012	0., 48 godz.	<i>Frontal theta cordance</i>	4 czołowe	Po 48 godz. spadek <i>theta cordance</i> , dobra odpowiedź na SSRI lub SNRI, w ciągu 8 tyg. poprawa objawów klinicznych

Tab. 3. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne – badania

na leczenie – niski załamek był związany z gorszą odpowiedzią (Bruder *et al.*, 2012; Spronk *et al.*, 2011).

Kliniczne i teoretyczne implikacje EEG w depresji

Spoczynkowe pomiary EEG, zwłaszcza alfa i theta, mają duży potencjał kliniczny, ponieważ są relatywnie proste oraz cechują się wysoką rzetelnością i wiarygodnością. Szczególnie przydatne mogą być pomiary aktywności alfa nad tylnymi okolicami mózgu i theta w linii środkowej czołowej okolicy mózgu lokalizowane za pomocą LORETA. Aktywność alfa jest większa u pacjentów odpowiadających na leczenie. Związek między aktywnością alfa w przednim zakręcie obręczy a odpowiedzią na leczenie wynika z zaangażowania przedniego zakrętu obręczy, tylnej obręczy, boczno-ciemieniowej i skroniowej kory mózgu oraz innych struktur. Ich aktywność jest największa w stanie spoczynkowym i spada w czasie stymulacji bodźcami zewnętrznymi.

Pizzagalli postuluje, że wzrost aktywności w rACC (*rostral anterior cingulate cortex* – dziobowa część przedniego zakrętu obręczy) u odpowiadających na leczenie ma związek z wewnętrznym lub adaptacyjnym procesem samoregulacyjnym, który zachodzi w sieci neuronalnej. Aktywność alfa u pacjentów odpowiadających na leczenie jest większa przy zamkniętych oczach niż przy oczach otwartych i największa nad korą boczno-ciemieniową, gdzie znajduje się domniemana sieć neuronalna (Pizzagalli, 2011; Tenke *et al.*, 2011). Wzrost spoczynkowej alfy i thety w rACC u pacjentów odpowiadających na leczenie może zależeć od aktywności domniemanych połączeń neuronalnych.

Redukcja czołowej kordancji w paśmie theta po tygodniu leczenia antydepresyjnego wydaje się czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie. Współczynnik ATR, którego składowymi są theta i alfa, jest najbardziej obiecującym współczynnikiem w przewidywaniu tej odpowiedzi, a także w różnicowaniu reakcji na leki z grup SSRI i NDRI. Wczesna zmiana w przedczołowej kordancji theta może być predyktorem odpowiedzi na leczenie różnymi antydepresantami.

WNIOSKI

- Elektryczna aktywność mózgu koreluje z aktywnością metaboliczną, więc EEG i QEEG mogą być użyteczne w szacowaniu metabolicznej aktywności i perfuzji mózgu.
- Asymetria mocy alfa to potencjalny biologiczny marker wskazujący na ryzyko rozwinięcia się zaburzeń depresyjnych.
- Stwierdzono korelację między ryzykiem zachorowania na depresję a ścięciem kory boczno-ciemieniowej, tylnio-skroniowej i czołowej prawej półkuli.
- Asymetria półkulowa alfy w pewnych obszarach mózgu z obniżeniem aktywności nad lewą okolicą czołową i prawą ciemieniową może współwystępować u pacjentów chorujących na depresję.
- „Wzbudzenie lękowe”, obserwowane m.in. w lęku panicznym, jest związane z ciemieniowo-skroniową prawostronną hiperaktywacją mózgu, przy czym depresja wiąże się z ciemieniowo-skroniową hipoaktywacją. Współistnienie obu zaburzeń może wpływać na wzajemne korelacje w zapisie EEG.
- Czołowa asymetria w zakresie mocy pasma alfa może być konstytucjonalnym wskaźnikiem ryzyka zachorowania na depresję – niepodlegającym zmianom w czasie farmakoterapii.
- PFC (przedczołowa kordancja) to wskaźnik podlegający zmianom w czasie farmakoterapii (po pierwszym tygodniu od jej rozpoczęcia).
- Pacjenci słabo reagujący na leczenie przeciwdepresyjne mają znacząco niższą aktywność alfa nad okolicą potyliczną niż chorzy lepiej reagujący i badani z grupy kontrolnej.
- Pomiar pośrodkowej czołowej aktywności theta w stanie spoczynku przy użyciu techniki LORETA może pomóc w prognozowaniu klinicznej odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne. Niemniej czułość i swoistość tej techniki wciąż nie są wystarczające – nie pozwalają na jej stosowanie w praktyce klinicznej.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Arns MW, Sumich A: Prediction of treatment efficacy and side effects: major depression: a literature summary. The Brain Resource Company, 2006. Available from: http://www.braininquiry.com/downloads/TreatmentEfficacy_Depression.pdf.
- Bares M., Brunovsky M, Novak T *et al.*: The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 459–466.
- Bruder GE, Kayser J, Tenke CE: Event-related brain potentials in depression: clinical, cognitive and neurophysiologic implication. In: Luck SJ, Kappenman ES (eds.): *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. Oxford University Press, New York 2012: 563–592.
- Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart J *et al.*: Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 1171–1177.
- Bruder GE, Stewart JW, Mercier MA *et al.*: Outcome of cognitive-behavioral therapy for depression: relation to hemispheric dominance for verbal processing. *J Abnorm Psychol* 1997; 106: 138–144.
- Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE *et al.*: Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 416–425.
- Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage SH *et al.*: Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 408–414.
- Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB *et al.*: Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 478–502.
- Debener S, Beauducel A, Nessler D *et al.*: Is resting anterior alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology* 2000; 41: 31–37.
- Drago A, De Ronchi D, Serretti A: Pharmacogenetics of antidepressant response: an update. *Hum Genomics* 2009; 3: 257–274.
- Drevets WC, Gadde KM, Krishnan KRR: Neuroimaging studies of mood disorders. In: Charney DS, Nestler EJ (eds.): *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York 2004: 461–490.
- Gotlib IH, Ranganath C, Rosenfeld P: Frontal EEG alpha asymmetry, depression, and cognitive functioning. *Cogn Emot* 1998; 12: 449–478.
- Grin-Yatsenko VA, Baas I, Ponomarev VA *et al.*: Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 281–289.
- Henriques JB, Davidson RJ: Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol* 1991; 100: 535–545.
- Hong CJ, Liou YJ, Tsai SJ: Effects of BDNF polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Res Bull* 2011; 86: 287–297.
- Howland RH, Shutt LS, Berman SR *et al.*: The emerging use of technology for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2011; 23: 48–62.
- Hunter AM, Cook IA, Greenwald SD *et al.*: The antidepressant treatment response index and treatment outcomes in a placebo-controlled trial of fluoxetine. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 478–482.
- Hunter AM, Leuchter AF, Cook IA *et al.*: Brain functional changes (QEEG cordance) and worsening suicidal ideation and mood symptoms during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 461–469.
- Hunter AM, Leuchter AF, Morgan ML *et al.*: Neurophysiologic correlates of side effects in normal subjects randomized to venlafaxine or placebo. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 792–799.
- Iosifescu DV: Prediction of response to antidepressants: is quantitative EEG (QEEG) an alternative? *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 263–265.
- Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P *et al.*: Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 772–777.
- Knott VJ, Telner JI, Lapierre YD *et al.*: Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *J Affect Disord* 1996; 39: 175–184.
- Kovacs D, Gonda X, Patschner P *et al.*: Antidepressant treatment response is modulated by genetic and environmental factors and their interactions. *Ann Gen Psychiatry* 2014; 13: 17.
- Labermaier CH, Masana M, Müller M: Biomarkers predicting antidepressant treatment response: how can we advance the field? *Dis Markers* 2013; 35: 23–31.
- Leuchter AF, Cook IA, Lufkin RB *et al.*: Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage* 1994; 1: 208–219.
- Leuchter AF, Cook IA, Uijtdehaage SH *et al.*: Brain structure and function and the outcomes of treatment for depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 16: 22–31.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK *et al.*: Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997; 8: 1057–1061.
- Milak MS, Keilp J, Parsey RV *et al.*: Regional brain metabolic correlates of self-reported depression severity contrasted with clinical ratings. *J Affect Disord* 2010; 126: 113–124.
- Mulert C, Juckel G, Brunmeier M *et al.*: Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clin EEG Neurosci* 2007; 38: 78–81.
- Pizzagalli DA: Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 183–206.
- Pollock VE, Schneider LS: Topographic quantitative EEG in elderly subjects with major depression. *Psychophysiology* 1990; 27: 438–444.
- Prichep LS, Mas F, Hollander E *et al.*: Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1993; 50: 25–32.
- Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA *et al.*: Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1841–1853.
- Spronk D, Arns M, Barnet KJ *et al.*: An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. *J Affect Disord* 2011; 128: 41–48.
- Stewart JL, Bismark AW, Towers DN *et al.*: Resting frontal EEG asymmetry as an endophenotype for depression risk: sex-specific patterns of frontal brain asymmetry. *J Abnorm Psychol* 2010; 119: 502–512.
- Suffin SC, Emory WH: Neurometric subgroups in attentional and affective disorders and their association with pharmacotherapeutic outcome. *Clin Electroencephalogr* 1995; 26: 76–83.
- Tenke CE, Kayser J, Manna CG *et al.*: Current source density measures of electroencephalographic alpha predict antidepressant treatment response. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 388–394.
- Ulrich G, Renfordt E, Frick K: The topographical distribution of alpha-activity in the resting EEG of endogenous-depressive inpatients with and without clinical response to pharmacotherapy. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 272–273.