

Praha, 2020

Mgr. Přemysl Vlček



# **UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

## **3. lékařská fakulta**

### **Disertační práce**

**Vybrané QEEG proměnné v časně predikci antidepressivní odpovědi**

**Selected QEEG variables in early prediction of response to  
antidepressant treatment**

**Školitel: MUDr. Martin Brunovský, Ph.D**

**Pracoviště: Národní Ústav Duševního Zdraví (NUDZ)**

**Studijní program: Neurovědy**

## Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20. 5. 2020

Přemysl Vlček

Identifikační záznam:

VLČEK, Přemysl. Vybrané QEEG proměnné v časně predikci antidepresivní odpovědi. *[Selected QEEG variables in early prediction of response to antidepressant treatment]*. Praha, 2020. Počet stran 205, počet příloh 1. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Národní ústav duševního zdraví. Školitel: MUDr. Martin Brunovský, PhD.

**Klíčová slova:** deprese, EEG, eLORETA, neurovizuální metody, predikce, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, antidepresiva

**Key words:** depression, EEG, eLORETA, neuroimaging methods, prediction, repetitive transcranial magnetic stimulation, antidepressant

## **Poděkování**

Děkuji MUDr. Martinovi Brunovskému, Ph.D., svému školiteli, za jeho odborné vedení, vstřícnost a pomoc v překonávání různých překážek, jež se během postgraduálního studia přirozeně vyskytují.

Děkuji prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc., FRCPsych., řediteli NUDZ, za jeho neskonalé úsilí vytvořit kvalitní výzkumné zázemí pro studenty oboru Neurověd.

Děkuji svým kolegům z Národního ústavu duševního zdraví a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, zvláště pak doc. MUDr. Martinovi Barešovi, Ph.D., za jeho čas, který věnoval preciznímu organizování výzkumu na svém oddělení pro pacienty s afektivními poruchami. Díky jeho přístupu mohla vzniknout nedocenitelná databáze klinických dat, bez níž by tato práce nemohla vzniknout. Dále děkuji MUDr. Tomáši Novákovi, Ph.D., který mi velmi pomohl se statistickými analýzami dat a aktivně mě zapojoval do svých výzkumných grantů. V neposlední řadě děkuji prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D, za jeho důležité rady a připomínky k mé vědecké práci.

# Obsah

Souhrn .....	7
Summary .....	8
Seznam použitých zkratek .....	9
Úvod do disertační práce .....	15
Současný stav poznání.....	17
Deprese .....	18
Klinické údaje.....	18
Hodnocení závažnosti onemocnění.....	21
Etiopatogenetické nálezy u deprese .....	24
Léčba deprese antidepresivy a rTMS.....	47
Nálezy neurozobrazovacích metod u deprese .....	56
Prediktory výsledku léčby pomocí antidepresiv získané pomocí zobrazovacích metod.....	83
Magnetická rezonance .....	83
Prediktory založené na nálezech pozitronové emisní tomografie .....	89
Prediktory založené na nálezech jednofotonové emisní vypočetní tomografie .....	90
Kvantitativní elektroencefalografie.....	90
Prediktory výsledku léčby pomocí rTMS získané pomocí zobrazovacích metod .....	91
Magnetická rezonance .....	91
Pozitronová emisní tomografie .....	94
Jednofotonová emisní vypočetní tomografie.....	95
Kvantitativní elektroencefalografie.....	95
Prediktory výsledku léčby deprese získané pomocí kvantitativní elektroencefalografie .....	96
QEEG prediktory léčebné odpovědi na antidepresiva .....	97
QEEG prediktory léčebné odpovědi na rTMS.....	107
Empirická část.....	117
Úvod ke studiím.....	117
Studie 1.....	117
Studie 2.....	119
Formulace hypotéz a cílů.....	121
Studie 1.....	121

Studie 2.....	122
Metody .....	123
Metody studie 1 .....	123
Metody studie 2 .....	127
Výsledky.....	130
Výsledky studie 1.....	130
Výsledky studie 2.....	136
Diskuze .....	146
Diskuze ke studii 1 .....	146
Diskuze ke studii 2.....	150
Společná diskuze a zhodnocení cílů práce .....	154
Závěr disertační práce .....	157
Literatura .....	159
Seznam impaktovaných publikací doktoranda.....	204
a) publikace, které jsou podkladem disertační práce.....	204
b) ostatní publikace .....	204

## Souhrn

Elektroencefalografie představuje citlivou metodu, která je schopna registrovat neurofyzilogické změny (operace) v mozkové kůře, jež lze následně pomocí výstupů různě komplexních matematických transformací interpretovat v kontextu současného neurovědního poznání. Dynamický průběh elektrokortikální aktivity je podmíněn funkčními a strukturálními procesy, jež mohou mít svůj původ jak v kůře samé, tak v různých subkortikálních oblastech, které jsou s ní asociované. Rozvoj matematických metod zpracování biologických signálů (respektive vývoj teorie a praxe zpracování signálů obecně) umožnil postupný nárůst informační výtěžnosti EEG, která se dnes již zdaleka neomezuje na vizuální inspekci záznamu (ačkoliv ta zůstává pro kliniku stále velmi významná). Dnešní počítačem řízená analýza EEG signálů z jednotlivých elektrod umožňuje získat přehled o různých odrazech neuronální aktivity podle konkrétních frekvenčních pásem (spektrální výkon, asymetrie, kordance, frekvenční pík, rozložení proudové hustoty aj.), čímž lze vytvářet různé komplexní elektrofyziologické koreláty zdravé i patologické neuronální činnosti. V tomto kontextu se dnes pracuje s pojmem kvantitativní (tj. na výpočetní analýze EEG signálu založená) elektroencefalografie (QEEG). Mezi významné QEEG metody v elektrofyziologii patří ty, jež jsou schopny na základě výstupů z jednotlivých elektrod (bodů) zpětně (inverze) rekonstruovat neuronální aktivitu v 3D prostoru. Pro jejich schopnost zpětné rekonstrukce se nazývají inverzními metodami. Mezi ně náleží i eLORETA (Exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography), pomocí níž lze vypočítat individuální i skupinové prostorové rozložení proudové hustoty (current density) pro jednotlivá EEG pásma, a tím stanovit neuronální aktivitu v jednotlivých Brodmannových oblastech. Protože konkrétní hodnoty či prostorová projekce výše uvedených QEEG proměnných dovolují validně srovnávat různé předléčebné elektrofyziologické aspekty patologické neuronální aktivity, je možné je použít v hledání elektrofyziologických prediktorů pro vybrané léčebné modality. V této práci jsou uvedeny dvě publikované komplexní analýzy založené na zjištěných předléčebných hodnotách vybraných proměnných oblasti kvantitativní elektroencefalografie, jež byly porovnány mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu antidepresivy ze skupin selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a noradrenalinu (SNRI) [56], respektive nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetickou stimulací [818]. V první studii při srovnání úvodních a časných (v prvním týdnu léčby) hodnot byl u respondérů zjištěn pokles prefrontální kordance a u nonrespondérů nárůst okcipitální alfa asymetrie v pásmech alfa-1 a alfa-2. Ve druhé studii byla u respondérů na nízkofrekvenční rTMS nalezena nižší proudová hustota v pásmech alfa-2 a beta-1, a to oboustranně (s převahou vlevo) ve spodním a středním frontálním gyru, precentrálním gyru, cingulárním gyru, předním cingulu a inzule. V rámci analýz absolutního spektrálního výkonu byla zjištěna záporná korelace mezi absolutním výkonem v pásmech beta a theta na levé frontální elektrodě F7 a změnou depresivní symptomatologie. Výstupy zmíněných prací prokazují přínos analýz QEEG proměnných jak v predikci léčebné odpovědi na antidepresiva, tak v nalezení specifických rozdílů v neuronální aktivitě mezi respondéry a nonrespondéry na nízkofrekvenční rTMS.

## Summary

Electroencephalography is a sensitive method that is able to register neurophysiological changes (operations) in the cerebral cortex, which can be interpreted on the basis of the outputs of various complex computational transformations and in accordance with current neuroscience knowledge. The dynamic course of electrocortical activity is conditioned by functional and structural processes, which can have their origin both in the cortex itself and in various subcortical areas that are associated with it. The development of mathematical methods for the analysis of biological signals (respectively the development of the theory and practice of signal processing in general) has enabled a significant increase in EEG information yield, which is now far from limited to visual inspection of EEG recordings (although it still remains very important for the clinic). Current computer-controlled analysis of EEG signals from individual electrodes allows to obtain a valid reflection of neuronal activity derived from the values of various variables of quantitative electroencephalography (QEEG; spectral power, asymmetry, cordance, frequency peak, current density distribution, etc.), which can specifically correlate with psychopathological processes. Important QEEG methods in electrophysiology include those that are able to reconstruct neuronal activity in 3D space using numerical outputs from individual electrodes (points). These so-called inverse methods include eLORETA (Exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography), which can be used to calculate individual and group spatial distributions of current density for various EEG bands. Thus, eLORETA can determine neuronal activity in anatomically defined regions of the cerebral cortex. Because specific values or anatomical spatial projection of these QEEG variables allow valid comparison of various pre-treatment electrophysiological aspects of pathological neuronal activity interpretable in accordance with the etiopathogenetic findings of a given mental illness, it can be used in predictive research for selected treatment modalities. In this work I present two published complex analyzes based on the obtained pre-treatment values of selected QEEG variables, which were compared between responders and nonresponders for SSRI and SNRI antidepressants [56] and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation [818]. In the first study, where the initial and early (in the first week of treatment) QEEG values were compared, a decrease in prefrontal cordance was found in the responders and an increase in occipital alpha asymmetry in the alpha 1 and alpha 2 bands in nonresponders. In the second study, responders to low-frequency rTMS demonstrated bilaterally (with a predominance to the left) lower current densities in the alpha 2 and beta-1 bands in the lower and middle frontal gyrus, the precentral gyrus, the cingular gyrus, the anterior cingulate, and the insula. During the analysis of the values of the absolute spectral power, a negative correlation was found between the absolute power in the beta and theta bands on the left frontal electrode F7 and the change in the severity of depressive symptoms. The results of these studies demonstrate the benefit of QEEG variable analyzes both in predicting the response to antidepressants and in finding specific differences in neuronal activity between responders and nonresponders to low-frequency rTMS.

## Seznam použitých zkratk

3D	trojdimenzionální, trojrozměrný
5-HIAA	kyselina 5-hydroxyindoloctová
5-HT	5-hydroxytryptamin, serotonin
5-HTP	5-hydroxytryptofan
5-HTR	serotoninový receptor
5-HTTLPR	serotonin-transporter-linked polymorphic region / polymorfismus genu pro serotoninový transportér
ACC	anterior cingulate cortex / přední cingulární kůra
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AD	antidepresiva
ATR	Antidepressant Treatment Response (index) / index odpovědi na léčbu antidepresivy
AUC	area under curve / plocha pod křivkou
BDNF	brain-derived neurotrophic factor / mozkový neurotrofní faktor
BMI	body mass index / index tělesné hmotnosti
BNST	bed nucleus of the stria terminalis
BOLD	blood oxygenation level dependent
BZD	benzodiazepiny
CA	cornu Ammonis
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CEN	Central Executive Network / centrální výkonová síť
CI	confidence interval / interval spolehlivosti
CMP	cévní mozková příhoda
COMT	catechol-o-methyltransferase / katechol-O-metyltransferáza
CREB	cAMP Response Element-Binding Protein / cAMP-responzivní element vazající protein
CRF	corticotropin-releasing factor / faktor uvolňující kortikotropin
CSD	current source density /

CSF	cerebrospinal fluid / mozkomíšní mok
DA	dopamin
DAT	dopaminový transportér
DBS	deep brain stimulation / hluboká mozková stimulace
DLPFC	dorzolaterální prefrontální kortex
DMH	dorzomediální hypotalamus
DMN	Default Mode Network / klidová síť mozku
DRN	dorzální raphe nuclei
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Diagnostický a statistický manuál duševních poruch Americké psychiatrické společnosti, 5. revize
DSR	delta sleep ratio / poměr delta aktivity ve spánku
DTI	diffusion tensor imaging / zobrazení tenzorů difuze
ECT	elektrokonvulzní terapie
EEG	elektroencefalografie, elektroencefalograf
EGF	epidermal growth factor /epidermální růstový faktor
eLORETA	exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography /Exaktní Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením
EP	evokovaný potenciál
EPO	erythropoetin / erytropoetin
ERN	error related negativity
ERP	event-related potential / na událost vázaný potenciál
ERS	event-related synchronization / na událost vázaná synchronizace
FA	frakční anizotropie
FC	funkční konektivita / functional connectivity
FGF	fibroblast growth factor / fibroblastový růstový faktor
FPN	fronto-parietal network / frontoparietální síť
FRN	feedback-related negativity
fMRI	functional magnetic resonance imaging / funkční magnetická rezonance

GFP	green fluorescence protein / zelený fluorescenční protein
GH	growth hormon / růstový hormon
GPCR	G protein-coupled receptor / receptor spřažený s G proteinem
GR	glukokortikoidní receptory
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression / Hamiltonova škála hodnocení deprese
HDI	Human Development Index / Index lidského rozvoje
HER3	human epidermal growth factor receptor 3 / humánní epidermální faktor receptoru 3
HPA	hypotalamo-pituito-adrenální osa
HVA	homovanillic acid / kyselina homovanilová
ICD	International Classification of Diseases / Mezinárodní klasifikace nemocí
IDS	Inventory of Depressive Symptomatology / Inventář depresivní symptomatologie
IGF-1	insulin-like growth factor 1 / inzulínu podobný růstový faktor 1
IMAO	inhibitory monoaminoxidázy
IP3	inositoltrifosfát
iSPOT-D	international Study to Predict Optimized Treatment in Depression
KAD	kombinace antidepresiv
KBT	kognitivně behaviorální terapie
LDAEP	loudness dependence of the auditory evoked potential / Na hlasitosti závislý auditorní evokovaný potenciál
LC	locus coeruleus
LORETA	Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography / Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením
LPP	Late Positive Potential
LPS	lagged phase synchronization / zpožděná fázová synchronizace, lipopolysacharid
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale / Stupnice deprese Montgomeryho a Åsbergové
MAPK/ERK	mitogeny aktivovaná protein kináza /extracelulárními signály regulovaná kináza
MEG	magnetoencefalografie, magnetoencefalograf

miRNA	mikroRNA
mGluR	metabotropní glutamátový receptor
MASSA	Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist / agonisté melatoninu a selektivní antagonisté serotoninu
MMA	multimodální antidepresiva
MMN	Mismatch Negativity
MP	motorický práh
mPFC	mediální prefrontální kortex
MPHG	3-methoxy-4-hydroxyfenylglykol
MR	magnetická rezonance
mTOR	mammalian target of rapamycin
NA	noradrenalin
NaSSA	noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva (NaSSA)
NAM	negativní alosterický modulátor
NDRI	Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors / inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu
NESDA	The Netherlands Study of Depression and Anxiety / Nizozemská studie deprese a úzkosti
NF-rTMS	nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace
NGF	nerve growth factor
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NREM	Non REM spánek
NRI	norepinephrine reuptake inhibitors / inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu
NUDZ	Národní ústav duševního zdraví
OAA1	alfa-1 okcipitální asymetrie v 1. týdnu
OAA2	alfa-2 okcipitální asymetrie v 1. týdnu
OAA1C	změna alfa-1 okcipitální asymetrie v 1. týdnu
OAA2C	změna alfa-2 okcipitální asymetrie v 1. týdnu

OFC	orbitofrontální kortex
OR	odds ratio / poměr šancí
PCC	posteriovní cingulární kortex
PCP	Psychiatrické centrum Praha
PET	pozitronová emisní tomografie
PFC	prefrontální cortex / prefrontální kůra
PFCC	změna prefrontální theta kordance v 1. týdnu
PL	path-length / délka cesty
PVN	paraventriculární jádro (nucleus)
RIMA	reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy
QEEG	kvantitativní elektroencefalografie
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomatology / Stručný inventář depresivní symptomatologie
RECT	a computerized rACC-engaging cognitive task / počítačová kognitivní úloha zapojující rostrální část předního cingula
REM	rapid eye movement / paradoxní spánek, REM spánek
ROC	receiver operating characteristic / operační charakteristika přijímače
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
SARI	serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání
SBQ-R	Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised / Dotazník suicidálního chování – revidovaná verze
SDI	spectral difference index / index spektrální difference
SDRI	serotonin – dopamine reuptake inhibitor / inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a dopaminu
SERT	serotoninový transportér
SN	salient network / salientní (pozornostní) síť
SNP	jednonukleotidový polymorfismus
SNRI	serotonin – norepinephrine reuptake inhibitor / inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SBQ-R	Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised
SRI	Serotonin Reuptake Inhibitors /inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SDI	spectral difference index / index spektrálních rozdílů
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors / selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
SWA	slow wave activity / pomalovlnná aktivita
TCA	tricyklická antidepresiva
TGF-beta	transforming growth factor beta / transformující růstový faktor beta
T-GC	theta-gamma coupling / theta-gama spřažení
TNF-alfa	tumor nekrotizující faktor alfa
TSPO	translocal protein
VBM-GM	Voxel Based Morphometry of Gray Matter / voxelová morfometrie šedé hmoty
VEGF	vascular growth factor / vaskulární růstový faktor
VF-rTMS	vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace
VI	vigility index / index vigility
VTA	ventrální tegmentální area

# Úvod do disertační práce

Unipolární deprese<sup>1</sup> je závažným duševním onemocněním, které představuje značnou zátěž jak ve smyslu individuálního zneschopnění (disability), tak psychosociálních a ekonomických ztrát. Biologická léčba, jíž v současnosti rozumíme zejména aplikaci psychofarmak (antidepresiva) a stimulačních metod (repetitivní transkraniální magnetická stimulace, elektrokonvulzní terapie), přinesla zlom v možnostech medicínského (psychiatrického) zvládnání deprese. I přes nesporné úspěchy biologického přístupu (viz významný pokles suicidií u maďarské populace po jejím větším promoření antidepresivy) zůstává relevantní otázka, podle jakých objektivních kritérií se rozhodnout pro to či ono antidepresivum, nebo zda určitý pacient nedosáhne remise pomocí některé ze stimulačních metod. V kontextu biologického přístupu je výše uvedená otázka zodpověditelná pomocí biomarkerů, což jsou vlastně biologické znaky, jež odkazují na specifické etiopatogenetické pozadí onemocnění, které je interindividuálně proměnlivé. Ona specifická může korelovat se známými příčinnými mechanismy terapeuticky navozených změn, proto nález určitých hodnot biomarkeru může přiřazovat různé váhy určitým volbám léčebných postupů. Na některé perspektivní biomarkery související s etiopatogenezí deprese jsem se v této práci krátce zaměřil v části reflektující současný stav poznání. Ačkoliv některé z nich nejsou přímo součástí empirické části disertační práce (mikroRNA, růstové faktory), je důležité je zmínit, protože jejich budoucí výzkum ve spojení s rozvojem matematických metod elektroencefalografie může přinést velmi zajímavé a perspektivní nálezy, jež nám s praktickým dopadem (predikce) dovolí nahlédnout do méně známých oblastí neurovědního poznání, kde bude docházet k výzkumné synergii mezi novějšími neurobiologickými poznatky o depresi s novými analytickými metodami elektrofyziologie. Další součástí neempirické části disertace jsou rovněž vybrané dosavadní nálezy a interpretace zobrazovacích metod (EEG, MR, fMRI, PET) u deprese. Důležité je rovněž připomenutí řady studií založených na neurozobrazovacích metodách, jež se zaměřily na získání léčebné předpovědi jak při léčbě antidepresivy, tak rTMS. Součástí připomenutí těchto studií je rovněž popis dosud (2020) publikovaných QEEG studií, jejichž cílem bylo zkoumat predikci na léčbu rTMS. Nakonec popisují klinické uplatnění některých antidepresiv a připomínám základy klinického využití rTMS v léčbě deprese.

Samotná empirická část je publikační reflexí mojí studijní i profesní specializace v oboru neurověd, jíž jsou analýzy elektrofyziologických nálezů u pacientů s duševními poruchami. Blízký vztah k psychofarmakologii a dalším intervenčním metodám v psychiatrii společně se zájmem o zobrazovací metody mne zavedl na fakultní výzkumné oddělení, kde se daří pěstovat klinické neurovědy, respektive ta jejich část, jež úzce hraničí s klinickým psychiatrickým výzkumem. Výsledkem postgraduálního studia pod vedením mého školitele jsou proto dvě publikované analýzy, jež jsou vlastním obsahem empirické části. Dostupnost dostatečného množství klinických EEG dat od pacientů s depresí umožnila našemu publikačnímu týmu realizovat první publikovanou

---

<sup>1</sup> Pokud není uvedeno explicitně jinak, vždy se v této práci u samostatně (bez adjektiva) stojícího pojmu deprese myslí deprese unipolární.

analýzu (Bareš, Novák, Vlček, Hejzlar, Brunovský), jež se zaměřila na předléčebné srovnání respondérů s nonrespondéry na léčbu antidepresivy (SSRI, SNRI) ve vztahu k některým proměnným kvantitativní elektroencefalografie (spektrální výkony, asymetrie, kordance a pásmové píky). Druhá publikovaná komplexní analýza (Vlček, Bareš, Novák, Brunovský) využila zmíněných klinických elektrofyziologických dat pořízených u pacientů s depresí, kteří byli léčeni nízkofrekvenční rTMS (NF-rTMS). Opět byli předléčebně srovnáni respondéři s nonrespondéry na rTMS léčbu ve výše zmíněných proměnných. Na rozdíl od předchozí analýzy byla navíc využita metoda eLORETA, která dokáže z hodnot spektrálních výkonů jednotlivých elektrod (bodů) zpětně rekonstruovat kortikální 3D obraz proudové hustoty. Použití eLORETA nám umožnilo porovnat předléčebnou aktivitu jednotlivých Brodmannových oblastí mezi respondéry a nonrespondéry na NF-rTMS, což dosud žádné pracoviště pomocí zmíněné metody eLORETA (ale ani jiné inverzní metody) neučinilo.

## **Současný stav poznání**

## Deprese

### Klinické údaje

Unipolární nebo také velká deprese (Major Depressive Disorder – MDD) představuje závažné zneschopňující duševní onemocnění charakterizované přetrvávající smutnou náladou, beznadějí, pocity viny, sebepodceňováním, neschopností prožívat radost (anhedonie), poruchou cyklu spánku-bdění, somatickými a vegetativními obtížemi, ztrátou chuti k jídlu či naopak přejídáním, nízkou výkonností spojenou s pocity únavy, nesoustředěností, poruchou vůle (abulie) a volního jednání, suicidiálními myšlenkami a pokusy [300]. Velkou depresi lze stanovit podle Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) [35] pokud se vyskytuje 5 a více následujících symptomů, které přetrvávají nejméně dva týdny (rozhodné období) a představují změnu proti předchozímu fungování, přičemž je nutná přítomnost depresivní nálady nebo ztráty zájmů či anhedonie:

- 1) Depresivní nálada přetrvávající po většinu dne, a to téměř každý den v rozhodném období. Reportovány mohou být buď vlastní pocity (pocity smutku, prázdnoty, beznaděje) subjektem samotným či znaky depresivní nálady (např. plačtivost) mohou sdělit další osoby.
- 2) Výrazný pokles až ztráta zájmů a s nimi spojené prožívání radosti. Může vyplývat z výpovědi subjektu či dalších osob.
- 3) Významný pokles či nárůst tělesné hmotnosti (např. > 5% změna za měsíc), který není zapříčiněn dietním opatřením nebo takový pokles či nárůst chuti k jídlu, který je pro diagnostikovaný subjekt neobvyklý.
- 4) Hypersomnie resp. insomnie
- 5) Psychomotorická agitovanost či retardace. Pro uplatnění tohoto kritéria nestačí jen subjektivní pocity neklidu či zpomalení. Důležitý je projev v chování, které je (nebo může být) pozorovatelné okolím (objektivní charakter příznaku svázaný obvykle s činnostmi).
- 6) Únava a ztráta energie
- 7) Pocity vlastní bezcennosti či výrazné bezdůvodné viny (může nabývat až charakteru bludu).
- 8) Snížená schopnost soustředění a myšlení či nerozhodnost (popisovaná diagnostikovanou osobou nebo druhými)
- 9) Opakující se myšlenky ohledně smrti, opakující se suicidální myšlenky bez konkrétního plánu, suicidální pokus či konkrétní plán suicidální aktivity.

K potvrzení diagnózy velké deprese je důležité, aby symptomy byly příčinou selhávání ve fungování v sociálních, pracovních a dalších důležitých oblastech diagnostikované osoby. Dále nesmí být symptomy důsledkem fyziologické aktivity užívaných látek (physiological effects of a substance) či

zdravotního stavu (např. u somatických onemocnění může deprese následovat ex post při jejich delším trvání).

DSM-V stejně jako předchozí verze rovněž umožňuje na základě přidružených příznaků dále specifikovat velkou depresi (Specifiers for Depressive Disorders) na úzkostnou (napětí, neklid, strach ze ztráty sebekontroly, pocit ohrožení, neschopnost soustředit se kvůli obavám), smíšenou (s manickými příznaky a vyšším rizikem nové dg. bipolární poruchy I resp. II), melancholickou (ranní pesima, časně probouzení, výrazně pokleslá a vnějšími stimuly téměř neovlivnitelná nálada, snížené až téměř vymizelé psychomotorické tempo), atypickou (nálada je ovlivnitelná vnějšími stimuly, přejídání, hypersomnie, motorické zpomalení -někdy je v popředí až psychogenní paralýza-, výrazná citlivost na odmítnutí druhými s vážnými dopady na seberealizaci v mezilidských a pracovních vztazích), psychotická (přítomnost bludů a/nebo halucinací, které jsou kongruentní, nebo inkongruentní s patickou náladou), katatonická (vosková postura, „zamrzající“ či „přimrzlé“ pohyby na pozadí patické nálady), vzniklou v období porodu (může vzniknout krátce před porodem nebo časně po něm).

Odhadovaná celoživotní prevalence je u deprese 16.6 %. Uvedená hodnota byla zjištěna v rámci rozsáhlého epidemiologického šetření výskytu komorbidit u severoamerické populace National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) [387], v němž byla použita kritéria pro depresivní onemocnění založena na Diagnostickém a statistickém manuálu mentálních poruch DSM-IV. Údaj, který byl potvrzen i v rámci další revize zmíněného šetření [284], představuje 30 milionů Severoameričanů, kteří během svého života onemocní depresí. V případě roční prevalence zjistilo zmíněné šetření hodnotu 6.6 %. Dalším šetřením ve Spojených státech, které bylo založeno na laickém interview (N = 43 093) byla zjištěna roční prevalenci velké deprese 5.3 % (ženy 6.9 %, muži 3.6 %), celoživotní prevalence 13.3 % (ženy 17.1 %, muži 9 %), věkové období s nejvyšší resp. nejnižší prevalencí bylo 18-29 let resp. 65 let a více. Průměrný věk začátku onemocnění byl 30.4 let. Více než jedna třetina zvažovala suicidální aktivity a 9 % mělo za sebou suicidální pokus. Průměrný počet epizod velké deprese byl 4.7. Mezi nepříznivé faktory zvyšující prevalenci velké deprese patřily osamocenenost, ovdovění, rozvod a rovněž svobodný stav. Prevalence klesala se zvyšujícím se příjmem, ale nikoliv úrovní vzdělání. Časté byly rovněž psychiatrické komorbidity v průběhu jednoho roku před samotným šetřením: 38 % poruchy osobnosti, 36 % úzkostné poruchy, 14 % abúzus alkoholu. 60 % subjektů s velkou depresí bylo léčeno, přičemž nižší frekvence léčby byla zjištěna u mužů. Přes závažnost depresivních příznaků a jejich dopad na kvalitu života, až 40 % respondérů s velkou depresí nevyhledalo žádnou léčbu [386].

Nedávno zveřejněná metaanalýza [474] shrnující 90 studií (N = 1,112,573 dospělých) z anglicky i neanglicky mluvících zemí zjistila agregované hodnoty bodové (k určitému datu), roční a celoživotní prevalence 12.9 %, 7.2 % a 10.8 %. Bodová agregovaná prevalence byla signifikantně vyšší u žen (14.4 % vs 11.5 % u mužů), v případě použití sebehodnotících škál (17.3 % vs 8.5 % u nástrojů používajících hodnotící rozhovor), u studií publikovaných v letech 2004 až 2014 (15.4 % vs 9.8 % pro období 1994 až 2003). Statisticky významný rozdíl byl v bodové agregované prevalenci mezi

geografickými oblastmi s různou úrovní indexu lidského rozvoje (human development index – HDI). Oblasti s nejnižší a nejvyšší mírou HDI mají bodovou prevalenci podobnou (11.5 % a 9.8 %) a nižší oproti oblastem s vyšší a střední mírou HDI (19.2 % a 29.2 %). Nesignifikantní jsou rozdíly mezi populací rurální a městskou, anglofonní a neanglofonní či z různých geografických oblastí.

Významné je z hlediska léčby a předpovědi průběhu onemocnění rozlišení depresí podle jejich pozorovaných klinických znaků. I přes inkonzistenci stanovení subtypů deprese podmíněnou vývojem klasifikačních diagnostických systémů a rozdílu mezi nimi (viz difference mezi DSM a ICD) se daří v rámci velkých longitudinálních studií hledat prognostické rozdíly mezi skupinami odlišující se svým symptomatologickým profilem (subtypem). Například Lamers et al. [433] v rámci Nizozemské studie deprese a úzkosti NESDA (The Netherlands Study of Depression and Anxiety; N = 818) analyzovali různé klinické výstupy z 6letého sledování tří skupin depresivních pacientů s odlišnými klinickými znaky (subtypy). Stanovení skupin jako subtypů bylo dáno výsledkem shlukování (klastrování) symptomů deprese uvedených v CIDI (Composite International Diagnostic Interview) modulu pro depresi a IDS30-SR (Inventory of Depressive Symptomatology – self report). Pro klastrování autoři využili analýzu latentních tříd (LCA - latent class analysis), která je kvalitativní analogií faktorové analýzy. Konkrétně určili tyto tři subtypy, které se mezi sebou liší počáteční klinickou závažností a etiologií: závažná atypická deprese, závažná melancholická deprese a mírná deprese. Toto ex post rozřídění pacientů ve studii NESDA neslo nejlepší prediktabilitu ve smyslu průběhu onemocnění (lepší průběh u mírné deprese, přetrvávající úzkost a suicidální ideace u závažné melancholické deprese, vyšší body mass index (BMI) a metabolické poruchy u závažné atypické deprese). Během 6letého sledování došlo ve všech třech skupinách k signifikantnímu poklesu klinické závažnosti deprese, nicméně v grafu závislosti mezi časem a závažností psychopatologie sice všechny tři křivky klesaly víceméně paralelně, ale přetrvával téměř konstantní odstup mezi níže položenou křivkou subtypu mírné deprese a zbylými subtypy, které k sobě s délkou času konvergovaly.

Velká deprese má rovněž závažné ekonomické a společenské dopady. Celkové náklady u této diagnózy byly pro Spojené státy americké odhadnuty v roce 2010 na 210.5 bilionů USD, což představuje více než 20% nárůst oproti roku 2005 (173.2 bilionů USD) při zohlednění inflace. Přímé náklady (98 bilionů USD), které představují poskytnutou ambulantní či nemocniční péči, farmaka aj., nebyly příliš vzdálené od nepřímých nákladů spojených s pracovními absencemi či omezením pracovního výkonu (102 bilionů USD). Roční náklady spojené se ztrátami po vykonaných suicidiích byly pro rok 2010 odhadnuty na 10 bilionů USD [259].

## Hodnocení závažnosti onemocnění

### Stupnice deprese Montgomeryho a Åsbergové

V roce 1979 představili Stuart A. Montgomery a Marie Åsbergová desetipoložkovou škálu pro měření závažnosti deprese MADRS [540]. Škála se vyznačuje solidní reliabilitou a vysokou korelací se starší zavedenou Hamiltonovou škálou hodnocení deprese (HAMD). Jedním z motivů vzniku této škály bylo zachytit jemněji než u HAMD změny navozené antidepressivní či jinou léčbou [540]. V České republice se škála běžně používá v klinické praxi. Škála je složena z následujících deseti položek, přičemž každá obsahuje 4 odstupňované popisy hodnocené vzestupně po 2 bodech (v každé položce lze získat 0-6 bodů) [310]:

1. smutek - objektivně
2. smutek - subjektivně
3. vnitřní napětí
4. poruchy spánku
5. nechutenství
6. poruchy soustředění
7. abulie, ztráta iniciativy
8. neschopnost citové odezvy
9. pesimismus
10. suicidální myšlenky

### Hamiltonova škála hodnocení deprese

Jedná se o tradiční škálu (vznik 1960) měřící závažnost depresivního onemocnění [279], která již prošla několika revizemi. Různé verze (1966, 1967, 1969 a 1980) se odlišují počtem položek (17-29), jež se s každou revizí zvyšoval, proto se někdy za zkratkou HAMD uvádí číslo jejich počtu (např. HAMD-17). Následuje seznam položek vycházející z revize v roce 1967 [280; 310], jež obsahuje 21 položek:

1. depresivní nálada (R)
2. pocity viny (PM)
3. sklony k suicidii (PM)
4. poruchy usínání (PS)
5. poruchy probouzení se (PS)
6. poruchy spánku (PS)
7. práce a aktivní záliby (R)
8. inhibice (R)
9. neklid (PM)
10. úzkost (duševní složka) (Ú/S)
11. úzkost (tělesná složka) (Ú/S)
12. gastrointestinální potíže (Ú/S)
13. povšechné tělesné příznaky (Ú/S)

14. potíže v oblasti genitální (R)
15. hypochondrické příznaky (Ú/S)
16. pokles tělesné váhy (V)
17. náhled (Ú/S)
18. denní kolísání potíží (CV)
19. depersonalizace a derealizace (PM)
20. paranoidní příznaky (PM)
21. nutkavé myšlení a jednání (PM)

Obvykle se nepoužívá celkový skór, ale suma za jednotlivé faktory, jimiž jsou: Ú/S - úzkost/somatizace; V - váha; PM - poruchy myšlení; CV - cirkadiánní výkyvy; R - retardace; PS - poruchy spánku

### **Beckův inventář deprese**

Otec kognitivní terapie Aaron T. Beck vytvořil z kraje šedesátých let minulého století sebesposuzovací inventář, který obsahuje 21 otázek s možností voleb ze čtyř tvrzení, které pod každou položkou inventáře (oblastí depresivní psychopatologie) začínají bez obsahu patologie a následně s každým dalším tvrzením narůstá míra jejich závažnosti. Často se využívá na klinických pracovištích, kde vedle standardní biologické léčby deprese je zařazen program kognitivně-behaviorální terapie (KBT), protože z vyplněného inventáře dokáže psychiatr resp. psychoterapeut identifikovat okruh problémů spojený s určitými představami, myšlenkami a schématy, což umožňuje následně zpřesnit léčebný plán KBT [64]. Inventář zkoumá tyto oblasti:

1. smutek
2. obavy z budoucnosti
3. životní úspěch/smůla
4. spokojenost
5. pocity viny
6. pocity očekávání potrestání
7. zklamání ze sebe sama
8. sebedoceňování
9. suicidalita
10. plačtivost
11. podrážděnost
12. zájem o ostatní lidi
13. schopnost rozhodování
14. starost o vlastní vzhled
15. schopnost konání/práce
16. spánek
17. únava
18. chuť k jídlu

19. hmotnost
20. starost o vlastní zdraví
21. sex

### **Krátký inventář depresivní symptomatologie**

V roce 2003 Rush et al. [667] na základě třicetipoložkového inventáře depresivní symptomatologie IDS (Inventory of Depressive Symptomatology) představili jeho kratší upravenou variantu o 16 položkách známou jako QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology). Existuje jak sebesposuzovací (QIDS-SR; SR jako self reporting), tak klinická (QIDS-C) forma. QIDS vykazuje značnou korelaci s IDS ( $r = 0.96$ ), což ukazuje na minimální ztrátu za cenu zkrácení oproti IDS. S HAMD-24 je korelace o něco nižší ( $r = 0.86$ ). Inventář zkoumá těchto 16 symptomatologických oblastí (volně přeloženo):

1. usínání (sleep onset insomnia)
2. noční probouzení (mid-nocturnal insomnia)
3. časně probouzení (early morning insomnia)
4. nadměrná spavost, hypersomnie (hypersomnia)
5. smutná nálada (mood (sad))
6. snížená chuť k jídlu (appetite (decreased))
7. zvýšená chuť k jídlu (appetite (increased))
8. pokles váhy v posledních dvou týdnech (weight (decrease) within the last two weeks)
9. nárůst váhy v posledních dvou týdnech (weight (increase) within the last two weeks)
10. koncentrace/rozhodování (concentration/decision)
11. sebenáhled (outlook (self))
12. suicidální představy (suicidal ideation)
13. zapojení se do různých aktivit, zájmy (involvement)
14. energičnost/unavitelnost (energy/fatigability)
15. psychomotorické zpomalení (psychomotor slowing)
16. psychomotorický neklid (psychomotor agitation)

Sebehodnotící forma inventáře je volně dostupná pro on-line vyplnění a následné vyhodnocení na těchto webových stránkách: <https://www.mdcalc.com/quick-inventory-depressive-symptomatology-qids>

## **Etiopatogenetické nálezy u deprese**

### **Monoaminergní systémy**

Monoaminergní hypotéza patří k základním přístupům, vysvětlujícím vznik velké deprese, přičemž primární motivací pro její vznik byl výzkum farmakologického efektu antidepresivní terapie, konkrétně tricyklických antidepresiv (TCA; primárně imipraminu<sup>2</sup>) a inhibitorů monoaminoxidázy (MAO; primárně iproniazidu později tranlycyprominu). Původní hypotéza se soustředila především na změny v tvorbě a vychytávání monoaminů noradrenalinu, serotoninu, dopaminu, acetylcholinu a histaminu v synapsích a jejich kontaktních šterbinách [310; 670]. Například reserpin, který inhibuje aktivitu vezikulárních monoaminových transportérů VMAT 1 a VMAT 2 vyvolává depresi [17; 254]. Podobně dieta, která je založena na odstranění prekursoru serotoninu tryptofanu z přijímané stravy, způsobila depresi [871]. Konkrétnější role monoaminů začala být později více preklinicky i klinicky zkoumána v souvislosti s objevem a uplatněním antidepresiv, které byly více selektivní ve vztahu k jednotlivým neurotransmiterům (např. SSRI, SNRI, SDRI antidepresiva) [487; 658]. Následně se výzkum vztahu mezi depresí a monoaminergními systémy více soustředil na fungování presynaptických a postsynaptických receptorů pro jednotlivé neurotransmitery a na komplexnější neuronální změny nastalé v důsledku jejich (de)senzitivizace [185]. Vzhledem k tomu, že antidepresiva typicky působí až s odstupem tří týdnů a déle, byla monoaminergní hypotéza přepracována v souladu s neurotrofními nálezy (viz kapitola růstové faktory) [873] a více integrována s neurofyziologickými procesy souvisejícími s chronickým stresem (vliv monoaminů na glukokortikoidní receptory a hypotalamo-pituito-adrenální osu) [236; 865]. V současnosti se rozšířil výzkumný zájem o glutamát a jeho receptory ve vztahu k farmakoresistentní depresi [216; 236; 596].

### **Serotoninergní systém**

#### ***Prekurzory, metabolity, transportér***

#### ***5-Hydroxytryptofan (5-HTP)***

Serotonin vzniká z prekurzorů tryptofanu, který se následně mění pomocí tryptofan hydroxylázy na 5-HTP, z něhož vzniká pomocí dekarboxylázy samotný serotonin (5-HT). Ten je následně metabolizován na kyselinu 5-hydroxyindolactovou (5-HIAA). Transport serotoninu ze synaptické šterbiny zpět do presynaptického neuronu zajišťuje na sodíku závislý transportér serotoninu (SERT), který ovlivňuje celá řada antidepresiv (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SSRI). V případě platnosti hypotézy o nedostatku serotoninu u deprese by podávání prekurzorů serotoninu mělo mít terapeutický efekt. Některé studie skutečně našly terapeutický účinek 5-HTP srovnatelný s jinými antidepresivy (amitriptylin, fluvoxamin) [520]. Nicméně metanalýza [692] studií zaměřených na antidepresivní účinek 5-HTP zjistila, že pouze 2 ze 108 splňovaly kvalitativní kritéria (randomizace, volba škál atp.), která dovoľovala provést vypovídající srovnání. Tyto dvě studie (N = 64) sice potvrdily

---

<sup>2</sup> Poprvé syntetizován v roce 1951 jako antihistaminikum [742]

antidepresivní efekt 5-HTP (OR = 4.10; 95% CI 1.28-13.15), ale je zřejmé, že použití 5-HTP jako antidepresiva vyžaduje více studií s kvalitativními parametry dovolujícími metaanalytickou komparaci. Farmakokinetika 5-HTP rovněž může souviset spíše s nestabilním antidepresivním účinkem, protože tento prekurzor se velmi rychle absorbuje a vylučuje. V současnosti již existuje slow release (SR) varianta 5-HTP, která vyrovnává eliminační křivku tohoto prekurzoru, což by mohlo vést k výraznějšímu antidepresivnímu efektu 5-HTP [347]. Zajímavý je animální pokus, kdy byl podáván 5-HTP společně s fluoxetinem (SSRI). Samotný 5-HTP zvýšil hladinu extracelulárního serotoninu o 100 až 250 %, při kombinaci s fluoxetinem to byl již 850% nárůst (!)[518]. Tento synergický účinek by mohl být využit k překonání farmakorezistentní deprese, ale pravděpodobně se zvýšeným rizikem vzniku serotoninového syndromu. Pokud byl podáván 5-HTP společně se SSRI v humánních studiích, byl zjištěn synergický nárůst periferního kortizolu (odrážející zvýšenou centrální hladinu extracelulárního serotoninu), a to až čtyřnásobně. Vedlejší účinky spojené s rychlým nárůstem hladiny serotoninu se neprojevily, pokud byl 5-HTP přidán k SSRI, která byla již podávána delší dobu, ale vyskytly se, pokud šlo o současně podanou kombinaci bez předchozí léčby SSRI [347].

### ***Serotoninový transportér (SERT)***

SERT zajišťuje zpětné vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbiny do presynaptických vezikul. Přenos jedné 5-HT molekuly je založen na kotransportu jednoho sodíkového a chloridového iontu, které vyvolají protisměrný transport draslíkového iontu. SERT byl zkoumán z hlediska genetického polymorfismu 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region), který se vyskytuje v oblasti promotoru genu pro SERT SLC6A4. Polymorfismus je dán počtem opakování sekvence v této oblasti, přičemž krátká (short) forma jich má 14 a dlouhá (long) 16. Kratší forma je spojena s nižší úrovní produkce SERT (snížená transkripční aktivita) a vyšším rizikem vzniku deprese. Tento nálezn byl analyzován z hlediska rozporu mezi antidepresivním působením SSRI, které snižuje přenos 5-HT, a prodepresivním působením krátké formy 5-HTTLPR, která by však měla vyvolávat podobný efekt jako SSRI. V současnosti se předpokládá, že tuto diskrepanci je možné vysvětlit vývojem podmíněnou změnou fungování limbického systému v mozku, protože porucha 5-HT neurotransmise (která je již daným polymorfismem pochopitelně ovlivněna) v prenatálním období narušuje normální vývoj neuronálních sítí spojených s regulací nálady. Dysfunkční dynamické fungování zmíněné sítě vytváří zvýšenou vulnerabilitu vůči stresogenním podnětům z vnějšího prostředí, což může ve výsledku vést k poruše nálady ve smyslu velké deprese (ale rovněž úzkosti) [143; 312; 588; 720]. 5-HTTLPR polymorfismus je řazen mezi klasickou ukázkou vzájemného vztahu mezi genetickou modifikací a vlivem prostředí (gene-environment interaction) [398]. Byly prováděny rovněž studie zjišťující, zda jednotlivé varianty genotypů s long a short alelami se mezi sebou neliší ve schopnosti predikce odpovědi na antidepresiva. Dle metaanalýzy založené na 28 studiích (N = 5408) však nebyl nalezen signifikantní rozdíl v prediktabilitě mezi jednotlivými genotypy variantami [769].

### ***Kyselina 5-hydroxyindolactová (5-HIAA)***

5-HIAA je výsledným produktem katabolizace serotoninu monoaminoxidázou (MAO) na aldehyd, který je následně na 5-HIAA degradován pomocí aldehyddehydrogenázy. Menší množství 5-HIAA poukazuje buď k metabolickým poruchám katabolických enzymů serotoninu (MAO) [34] či

samotných prekurzorů serotoninu [686]. Rozlišují se dvě cesty degradace prekurzoru serotoninu tryptofanu: a) kynureninová, která hraje důležitou roli ve fyziologických pochodech svalstva, zánětu a imunologických procesů, přičemž její narušení se předpokládá u fibromyalgie [57; 84] a b) serotoninergní, jenž je zapojená v regulaci nálady, úzkosti a kognici, a jak bylo uvedeno výše, její narušení se předpokládá u velké deprese. Konkrétně L-tryptofan může být méně degradován na serotonin, zatímco v důsledku vlivu neuroinflamatorních cytokinů<sup>3</sup> (ovlivňujících aktivitu enzymu indolamin-2,3-dioxygenázy) je posílena degradace na kynurenin [178]. Větší množství kynureninu bývá spojováno s depresí vzniklou na imunopatologickém podkladě [497; 815]. Nedávná metaanalýza [567] se zaměřila na vyhodnocení vztahu mezi hladinou metabolitů vybraných katecholaminů v mozkomíšním moku (CSF) a velkou depresí. Na podkladě 26 studií došli autoři k závěru, že CSF 5-HIAA se mezi zdravými dobrovolníky a pacienty s velkou depresí signifikantně neliší<sup>4</sup>. Lindqvist et al. [477] nicméně našli u přeživších po suicidálním pokusu pozitivní korelací mezi skórem MADRS a interleukinem 6 v mozkomíšním moku, který společně s tumor nekrotizujícím faktorem alfa (TNF-alfa) pozitivně koreloval právě s 5-HIAA, ale také homovanilovou kyselinou (HVA; metabolit dopaminu), ale nikoliv s 3-methoxy-4-hydroxyfenylglykolem (MHPG; metabolit noradrenalinu). Tento náález podporuje rozšíření katecholaminové hypotézy (nedostatek monoaminů u deprese je dán jejich zvýšenou metabolizací) o vybrané imunopatologické a endokrinnologické procesy. Konkrétně, prozánětlivé cytokiny aktivují hypotalamo-pituito-adrenální osu (HPA), a tato následně mění metabolický obrat monoaminů v CNS. V budoucnu budou klíčové komplexní studie (vícerozměrné modely), které se zaměří na to, jak různé vztahy cytokinů a neurotransmiterů (a jejich metabolitů) ovlivňují u deprese hladinu kortizolu (a naopak) v závislosti na různých modalitách tohoto onemocnění. Další výzvou bude propojení takového komplexního modelu s diagnostickými úvahami, přičemž jednou z inspirací může být stanovení subtypů deprese závislé kromě psychologických a pozorovatelných klinických proměnných na vasopresinu a kortizolu [247].

### ***Serotoninové receptory***

#### ***5-HT1A receptory***

Jde o metabotropní s G proteinem spřažený receptor (GPCRs; platí pro všechny 5-HTR vyjma 5-HT3R) se sedmi transmembránovými doménami, jenž je výrazně zastoupen jako autoreceptor v dorzálním nucleu raphe ve středním mozku, odkud řídí vylučování serotoninu projekčních 5-HT neuronů, které projikují do hipokampu, prefrontálního kortexu (PFC) a do většiny oblastí limbického systému. V těchto oblastech postsynaptické 5-HT1A heteroreceptory zprostředkovávají inhibici neseotoninergních neuronů. Působení serotoninu na 5-HT1AR je spojeno s účinky anxiolytickými (viz agonista 5-HT1R buspiron), antidepressivními, antiimpulzivními a antiagresivními [62]. SSRI antidepressiva desenzibilizují skrze snížení re-uptake serotoninu 5-HT1A receptory, čímž se zvýší vylučování serotoninu projekčních neuronů v limbických oblastech, kde inhibiční 5-HT1AR desenzibilizaci nepodléhají [229; 376; 412; 864]. Přímé ovlivnění serotoninergní neurotransmise

---

<sup>3</sup> Typicky zvyšuje aktivitu tohoto enzymu interleukin 6, jehož zvýšená hladina bývá často u deprese zvýšená

<sup>4</sup> Významně nižší hodnoty spojené s depresí našli u kyseliny homovanilové (CSF-HVA), která je metabolitem dopaminu, a to i po vyloučení pacientů s bipolární depresí (Hedgesovo  $g=-0.37$ ,  $P=0.000061$ )

spojené s tímto receptorem je rovněž mechanismem působení nového antidepresiva gepironu [378]. Klíčovou úlohu 5-HT<sub>1A</sub> receptoru v kognitivních mechanismech kontroly emocí prokazují studie zkoumající fungování neuroregulačních mechanismů založených na působení serotoninu v limbických oblastech mozku. V jedné z nich byl mužům před hraním hry s prvky násilí podán jednorázově escitalopram (SSRI antidepresivum) a zároveň jim byla během hry pořizována funkční magnetická rezonance (fMRI). Oproti kontrolní skupině byla nalezena nižší odpověď v pravém inferiorním frontálním gyru a mediálním PFC včetně předního cingulárního kortexu (ACC). Zajímavé bylo, že uvnitř ACC escitalopram výrazně odlišil oblast s vyšším zastoupením 5-HT<sub>1A</sub>R (subgenuální ACC BA 25) od oblasti s nižším zastoupením těchto receptorů (pregenuální resp. dorzální cingulum BA 32 a 24). Vyšší zastoupení 5HT<sub>1A</sub> receptorů v ACC (BA25) je v souladu s mnoha nálezy vázanými na tuto oblast, které byly pořizeny zobrazovacími metodami za účelem objasnění strukturálního a funkčního neuroanatomického podkladu velké deprese [852].

Elektroencefalografické studie 5-HT<sub>1A</sub> receptoru u deprese

Jedním z ukazatelů fungování somatodendritických 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorů je posun ve spektrálním centroidu<sup>5</sup> měřeném na signálu ze skalpových elektrod po podání buspironu (agonista 5-HT<sub>1A</sub>R) [20; 47; 301]. Těchto poznatků využila studie, ve které byl podán pacientům s depresí bez medikace buspiron a následně byla analyzována spektrální odezva z EEG elektrod po 30, 60 a 90 minutách záznamu. Pro kontrolu aktivity postsynaptických receptorů autoři studie použili plazmatické hladiny růstového faktoru, prolaktinu a kortizolu. Autoři zjistili, že průměrný centroid z 29 elektrod v pásmu 6-10.5 Hz byl u pacientů signifikantně nižší (8,37 Hz vs. 8,64 Hz;  $F_{1,28} = 6.55$ ,  $p = 0.016$ ), což v souladu s předchozími poznatky svědčí o vyšší aktivitě somatodendritických 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorů u velké deprese. Neuroendokrinní parametry se mezi zdravými kontrolami a pacienty s depresí nelišily, takže aktivita postsynaptických receptorů nebyla u těchto dvou skupin odlišná [510]. Nicméně agonisté 5-HT<sub>1A</sub> pochopitelně zasahují i postsynaptické receptory v limbickém systému, což prokazují rovněž EEG studie s buspironem u zdravých dobrovolníků. Pomocí metody LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography), která převádí bodově získané signály (z jednotlivých EEG elektrod) na topografické znázornění aktivity mozku (zpětná rekonstrukce signálu), bylo zjištěno po podání buspironu snížení aktivity v pásmech alfa a beta a naopak zvýšení v pásmu theta v levé temporo-parieto-okcipitální kůře a levém PFC. Nález svědčí pro relaxační (mírně sedativní) účinek v první hodině po podání buspironu [20].

Genetické varianty 5-HT<sub>1A</sub> receptoru u deprese

Nejčastěji zmiňovaným polymorfismem je záměna guaninu za cytosin v promotoru genu HTR1A (jednonukleotidový polymorfismus C(-1019G) resp. rs6295), který je zodpovědný za vyšší preskripční aktivitu HTR1A vedoucí k vyšší produkci 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorů, a tím ke snížení serotoninergní neurotransmise. Homozygoti polymorfismu C(-1019G) jsou signifikantně více ohroženi vznikem deprese [395; 396]. Metaanalýza 15 studií ( $N_{MDD} = 3119$ ;  $N_{kontroly} = 4380$ ) zkoumající tento

---

<sup>5</sup> Spektrální či frekvenční centroid je hodnota frekvence (těžiště), která je nejvíce zastoupena v určitém frekvenčním pásmu (rozmezí od - do).

polymorfismus potvrdila jeho asociaci s velkou depresí (C/G=0.006; CC/CG+GG=0.003; CC+CG/GG=0.01) [396]

Kromě snížené neurotransmise serotoninu byla u nositelů tohoto polymorfismu zjištěna narušená klidová funkční konektivita, tedy součinnost vybraných mozkových oblastí ve stavu klidu (bez plnění nějaké úlohy), která se stanovuje pomocí analýzy záznamu pořízeného pomocí neurovizuálních metod (typicky MR nebo EEG)<sup>6</sup>. Nositelé polymorfismu C(-1019G) měli oproti C/C homozygotům v rámci šetření zmíněné klidové sítě mozku (DMN) sníženou funkční konektivitu levého dorsolaterálního PFC a ventromediálního PFC. Signifikantní byl rovněž nález u salientní sítě (SC), kde byla nalezena nižší funkční konektivita ventromediálního PFC a subgenuálního předního cingulárního kortexu (sgACC). Nikde nebyla u nositelů G alely nalezena zvýšená funkční konektivita. V rámci exekutivní sítě nebyl nalezen žádný rozdíl. Rovněž tyto výsledky jsou v souladu s omezením serotoninergní neurotransmise vyvolané vyšší aktivitou 5-HT<sub>1A</sub> receptoru v nuclei raphe [874]. Odpověď na otázku, zda se liší v některém charakteristickém elektroencefalografickém znaku homozygoti polymorfismu C(-1019G) oproti ostatním variantám genotypu tohoto polymorfismu (C/G; C/C) hledali Bismark et al. [83], kteří zjistili, že homozygoti G/G nezávisle na historii onemocnění velkou depresí mají větší relativní pravostrannou frontální aktivitu (elektrody F7/F8, F5/F6 a F1/F2). Ve vztahu k depresi jde o opakovaný nález, kdy interhemisferální frontální asymetrie s větší aktivitou vpravo je dávana do souvislosti s prožíváním negativních emocí resp. s narušeným (disturbance) fungováním limbického systému [589; 779; 807].

### **5-HT<sub>1B</sub> receptor**

5-HT<sub>1B</sub> receptory ovlivňují kognitivní a emoční domény regulací serotoninergních drah. Jsou přítomny mimo jiné jako autoreceptory na axonálních presynaptických zakončeních v oblastech cílové projekce serotoninergních drah, kde snižují vylučování serotoninu a firing rate serotoninergních neuronů. Jsou kódovány genem HTR1B, jehož mRNA se výrazně vyskytuje také v dorzálním raphe nuclei, cingulární kůře, hipokampu a amygdale, tedy v klíčových oblastech limbického systému [62; 783]. Tento receptor má rovněž vysokou denzitu v bazálních gangliích (nucleus accumbens, substantia nigra) [522; 542], což je oblast, která je zapojená do patofyziologie obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD), ale také velké deprese [416]. Existují nálezy, které prokazují, že pozitivní vliv SSRI na OCD může být zprostředkován díky působení těchto farmak skrze 5-HT<sub>1B</sub> receptor. To potvrzuje studie, ve které agonista 5-HT<sub>1B</sub> receptoru RU24969 vyvolal OCD podobné chování u myši, které odeznělo po fluoxetinu [299]. Podobně desenzitizace 5-HT<sub>1B</sub> pomocí SSRI resp. SNRI antidepressiv v orbitofrontálním kortexu (OFC) vedla k úlevě od příznaků OCD [689]. Zmíněný agonista také vyvolal silnější návykové působení kokainu (reinforcement), což opět poukazuje na roli tohoto receptoru v bazálních gangliích (incl. accumbens) [601]. Velká deprese sdílí jeden důležitý

---

<sup>6</sup> V současné době existuje shoda na třech typech základních neuronálních sítí: default mode network (DMN; síť klidového stavu, sebezaměření, bez vykonávání úkolu), the salience network (SN; pozornostní síť, vyrušení z klidu, zaměření pozornosti, příprava na výkon úkolu) a konečně central executive network (CEN; výkonová síť, kognitivně-behaviorální operace řešení úkolů) [875]. Rozbor těchto sítí (včetně jejich anatomických korelátů) ve vztahu k depresi je uveden v příslušné kapitole.

klinický příznak s OCD, totiž ruminaci myšlenek (u deprese to jsou obvykle automatické myšlenky často sebeznehodnocujícího či suicidálního charakteru). V nedávné studii prováděné postmortem se Veldam a kol. [813] zaměřili na distribuci a vazebnost (binding) 5-HT<sub>1B</sub> receptorů v přední cingulární kůře (ACC) mezi zdravými kontrolami, pacienty s velkou depresí, bipolární afektivní poruchou a schizofrenií. Nálezy zjištěné pomocí vysokorozlišovací autoradiografie adjustovali vzhledem k diagnóze, věku a pohlaví. Větší vazebnost byla zaznamenána ve vnějších vrstvách ACC s tím, že v této oblasti výrazně korelovala vazebnost 5-HT<sub>1B</sub> receptorů s glutamatergními NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptory. Ačkoliv z hlediska distribuce a vazebnosti nebyl mezi skupinami nalezen žádný rozdíl, sekundární analýza odhalila nižší vazebnost u žen oproti mužům (napříč všemi skupinami), přičemž signifikantně byl tento mezipohlavní rozdíl větší ve skupině pacientů s velkou depresí.

Genetické varianty 5-HT<sub>1B</sub> receptoru u deprese

Byl prokázán významný vliv polymorfismů G861C a C129T genu HTR<sub>1B</sub> ve vztahu ke zvýšenému riziku vzniku velké deprese [22; 662]. Skutečnost, že nositelé polymorfismu G861C vykazují sníženou serotoninergní aktivitu, která je spojena s patofyziologií velké deprese, prokázala elektrofyziologická studie založená na evokovaných potenciálech. Narůstající hlasitost po sobě jdoucích tónů vyvolává skrze serotoninergní neurony inhibiční (ochranné) neuronální procesy ve sluchové kůře. Tato inhibice se projevuje snížením přírůstků výšky napěťových amplitud, které jednotlivé tóny o narůstající hlasitosti (typicky 60, 70, 80, 90, 100 dB) vyvolávají (evokují). Míra poklesu zmíněných přírůstků pozitivně koreluje s aktivitou serotoninergního systému. Přítomnost polymorfismu G861C vedla v této studii k signifikantně nižším poklesům přírůstků oproti srovnávací skupině [363].

### **5-HT<sub>2A</sub> receptor**

Kromě dorzálního nucleus raphe je tento receptor distribuován v mediálním prefrontálním kortexu (mPFC) a ncl. accumbens. Antagonisté 5-HT<sub>2A</sub> (mj. M100907) receptorů snižují koncentraci glutamátu ve ventrální tegmentální oblasti (VTA), odkud začínají dopaminergní dráhy (mj. mezokortikolimbický dopaminergní systém), čímž se vysvětluje jejich antipsychotický účinek. Nadměrně (nonadaptivní) zvýšené vylučování dopaminu v mPFC v závislosti na stresové aktivaci je považováno za jeden z vysvětlujících mechanismů psychotických příznaků a jejich potlačení antipsychotiky. Vyšší množství 5-HT<sub>2A</sub> receptorů v PFC a naopak jejich nižší aktivita v auditorním kortexu (BA 41/42) byla nalezena u depresivních pacientů post mortem [697]. Pacienti s velkou depresí neodpovídající na léčbu měli pomocí SPECT zjištěný nižší vazebný index (binding index) postsynaptických 5-HT<sub>2A</sub> receptorů v dorzálních oblastech prefrontálního a předního cingulárního kortexu [40]. Jednou z příčin rozdílných nálezů může být předchozí farmakologická anamnéza, protože SSRI vedou k downregulaci 5-HT<sub>2A</sub> receptoru. Některé studie ukázaly potenciál antagonistů 5-HT<sub>2A</sub> receptorů augmentovat SSRI, čehož se někdy využívá při volbě kombinace SSRI + atypické antipsychotikum u velké deprese [149; 583; 655]. Existuje několik hypotéz vysvětlujících účinnost této kombinace, přičemž obvykle se zdůrazňuje ovlivnění pyramidových buněk v PFC a jejich projekce směrem jak k dorzálnímu raphe nucleu, tak VTA. Předpokládá se výraznější zvýšení nepřímého ovlivnění 5-HT<sub>1A</sub> receptorů, čemuž by nasvědčoval i anxiolytický efekt antagonistů 5-HT<sub>2A</sub> receptorů

ve spojení s posílením exekutivních funkcí vázaných na PFC [123]. Jiné vysvětlení je založeno na posílení synergistické aktivity mezi serotoninergním a noradrenergním systémem [85].

Genetické varianty 5-HT<sub>2A</sub> receptoru u deprese

Jednonukleotidový polymorfismus rs6311 genu 5-HT<sub>2A</sub> receptoru (T za C v promotoru) je spojen s jeho zvýšenou expresí [190]. Vyšší exprese 5-HT<sub>2A</sub> receptoru je spojena s narušením parasympatického synaptického přenosu [163; 164; 343], čehož důsledkem může být porucha klidové vagové aktivity u nositelů tohoto polymorfismu při nadměrném chronickém stresu. Skutečně bylo prokázáno pomocí ukazatelů vagového systému jako je variabilita srdečního pulzu (heart rate variability), že chronická stresující zátěž narušuje u homozygotních nositelů rs6311 parasympatickou regulaci. Konkrétně byl nalezen rozdíl v odmocnině průměru rozdílů intervalů po sobě jdoucích pulzů [325]. Tento nálezn je zajímavý v souvislosti se zjištěními narušeného fungování sympatického resp. parasympatického systému u velké deprese [710].

### **5-HT<sub>2C</sub> receptor**

Vyskytuje se v řadě limbických oblastí jako je například hipokampus (CA3), přední olfaktorické a endopiriformní jádro, piriformní kortex a cingulum [3; 801; 828]. Post mortem byl nalezen ve zvýšeném množství u depresivních v PFC [713]. Antagonisté 5-HT<sub>2C</sub> receptoru (např. agomelatin) navíc vykazují anxiolytický efekt [864]. Serotoninergní projekce z dorzálního nucleus raphe do bed nucleus stria terminalis (BNST) posiluje úzkostné chování skrze aktivaci zdejších 5-HT<sub>2C</sub> receptorů na neuronech vylučujících faktor uvolňující kortikotropin (CRF; corticotropin-releasing factor), čímž dochází k útlumu anxiolytického výstupu BNST směrem k VTA a laterálnímu hipokampu. Tento mechanismus je spojován s nežádoucími anxiogenními účinky akutně podaného SSRI [504]. Roli receptoru 5-HT<sub>2C</sub> v etiopatogenezi deprese nepřímo potvrzuje animální QEEG (kvantitativní elektroencefalografie) studie, ve které byl podáván potkanům antagonist 5-HT<sub>2C</sub> receptoru SB-242084. Po podání došlo ke stejným změnám v gama pásmu jako při chronickém podávání escitalopramu (SSRI). Konkrétně došlo ke zvýšení výkonu v gamě (30-60 Hz) v hlubokém pomalovlnném spánku a při pasivní bdělosti [593].

Genetické varianty 5-HT<sub>2C</sub> receptoru u deprese

Lerer et al. [452] našli vyšší četnost výskytu cys23ser polymorfismu 5-HT<sub>2C</sub> receptoru u pacientů s velkou depresí ( $\chi^2(2) = 7.34$ ,  $df 1$ ,  $P = 0.006$ ). Tento polymorfismus je zodpovědný za substituci cysteinu za serin na proteinu extracelulární N-terminální domény. Autoři mj. zjistili nerovnoměrné rozložení tohoto polymorfismu mezi různými populacemi, přičemž největší zastoupení bylo u kontrolního souborů Řeků (24.6 %) a nejmenší u skotů (9.2 %).

### **Ostatní receptory**

5-HT<sub>3</sub> receptor je jediný serotoninový receptor s iontovým kanálem. Zprostředkovává depolarizaci v centrálním i periferním nervovém systému, přičemž z neuropsychiatrického hlediska je zajímavý díky své schopnosti regulovat aktivitu vagového nervu (nervus vagus). V psychofarmakologii je spojován především se svými augmentačními schopnostmi (antipsychotika+antagonista 5-HT<sub>3R</sub> ondansetron), ale také se zlepšením profilu nežádoucích účinků [365]. Pokud byl podáván

antagonista 5-HT<sub>3</sub> receptorů ondansetron (primárně antiemetikum podávané souběžně s protinádorovou chemoterapií) společně s paroxetinem (SSRI), došlo ke zvýšení antidepresivního účinku (forced swim test) společně se zvýšením vylučování serotoninu v hipokampu [75]. V jiné studii ondansetron stejně jako fluoxetin zvrátil důsledky chronického stresu u myši měřené hladinou kortikosteronu (došlo k poklesu, tedy snížení aktivity osy HPA) a rovněž zvýšil vylučování serotoninu v PFC a hipokampu [271]. Novější antidepresivum (AD) vortioxetin je rovněž antagonistou 5-HT<sub>3</sub> receptoru, přičemž se předpokládá, že tento antagonismus posiluje jak samotný antidepresivní efekt, tak zlepšuje profil somatických vedlejších účinků (oproti SSRI zklidňující působení již v úvodu léčby) [197; 252; 785].

5-HT<sub>4</sub> heteroreceptory jsou distribuovány v limbickém regionu (amygdala, septum a hipokampus) a mezolimbickém systému. Post-mortem nálezy odhalily vyšší množství 5-HT<sub>4</sub> receptoru společně s vyšším množstvím cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) v PFC a nucleus caudatus u nemocných s velkou depresí. Souběžně s tím byla v nucleus caudatus nalezena nižší aktivita 5-HT<sub>2A</sub> receptoru [657]. Agonista 5-HT<sub>4</sub> receptoru RS67333 vyvolal v animálních studiích antidepresivní odpověď již po třech dnech společně s desenzitizací 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptoru a hipokampální neurogenézí [492]. Dalším klíčem k pochopení neurobiologického pozadí vzniku deprese by tedy mohly být modely, které se zabývají vztahy mezi druhými posly receptorů, konkrétně mezi zvýšeným cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) spojeným s 5-HT<sub>4</sub> receptory a sníženým inositoltrifosfátem (IP<sub>3</sub>) spojeným s 5-HT<sub>2A</sub> receptory.

Hipokampální 5-HT<sub>7</sub> heteroreceptory zprostředkovávají působení serotoninu na fungování osy HPA, protože zvyšují expresi glukokortikoidních receptorů v hipokampu. Dále bylo zjištěno rychlé antidepresivní působení antagonistů 5-HT<sub>7</sub> receptorů. Větší odolnost vůči depresi vyvolávanou stresujícím prostředím prokázaly myši bez tohoto receptoru [773; 864]. 5-HT<sub>7R</sub> jsou obsaženy v suprachiasmatickém jádře a hypotalamu, takže ligandy ovlivňující tento receptor mohou vykazovat antidepresivní účinek změnou architektury spánku [462].

### **Noradrenergní a dopaminergní systém**

Noradrenalin jako neurotransmitter spolu s NA receptory alfa-1 a alfa-2 hraje klíčovou regulační roli v odpovědi na akutní a chronický stres. Zejména narušení regulace NA u chronického stresu je považováno za příčinu vzniku velké deprese [86; 94; 128; 827; 860]. Funkce noradrenergního systému úzce souvisí s nabuzením (arousal), jenž se stupňuje od stavu odpočinku přes pracovní soustředění až po poplachovou reakci. Při střední (fázické) aktivitě NA neuronů projíkájících z locus coeruleus (LC) do PFC jsou stimulovány alfa-2 adrenergní receptory v PFC, čímž dochází ke zvýšení aktivity této oblasti a pracovnímu soustředění (regulace senzomotorických činností v závislosti na vykonávané úloze). Pokud se aktivita NA systému v důsledku stresového podnětu zvýší (tonická aktivita), tak vůči vyšším hladinám NA v PFC začnou být senzitivní alfa-1 adrenergní receptory, jenž mají opačný účinek než alfa-2R, čímž dojde k odpojení PFC a zvýšení aktivity posteriočních oblastí a amygdaly, která inhibuje PFC (motorický systém a orientační reakce – zpozornění vůči nebezpečí, odklad myšlení na úkor připravenosti či vykonání rychlé reakce – boj/útěk) [31; 73; 733]. Neselektivní agonista alfa-2R

klonidin byl dříve využíván v psychiatrii ke zvládnutí impulzivních stavů spojených s psychotickým onemocněním, protože rušil nadměrnou tonickou NA aktivitu a rušil sympatickou aktivitu (původně byl antihypertenzivem) [144; 215; 332]. Selektivní agonista alfa-2R guanfacin je využíván k léčbě ADHD u dětí a mladistvých, protože se u této diagnózy předpokládá vyšší senzitivita NA systému i na podněty o slabší intenzitě, které vedou k odpojení PFC a motorickému resp. emočnímu neklidu [32; 298].

Spojení mezi depresí a akutním, respektive chronickým stresem ve vztahu k noradrenergickému systému ve své práci objasňují Godard [246] a Brunello [106]. Akutní stres vede k aktivaci HPA osy a noradrenergických neuronů vedoucích z locus coeruleus (LC), což vede k vylučování stresových hormonů z paraventriculárního jádra (PVN) a dorsomediálního hypotalamu (DMH). Neuronů produkující kortikoliberin v PVN recipročně interagují během stresu s noradrenergickými neuronů v LC, což vede k vylučování stresových hormonů, jako jsou adrenokortikotropní hormon (ACTH) a kortizol, které aktivují sympatikus (zrychlené dýchání, zrychlení tepové frekvence, pocení aj.). Chronický stres se vyznačuje sníženou aktivitou noradrenergického systému na centrální úrovni, a to společně s behaviorálními projevy deprese, mezi které patří naučená bezmocnost. Chronický průběh zátěže způsobuje atrofické změny projikujících NA axonů společně se zvýšením počtu alfa-2 autoreceptorů v PFC, čímž v této oblasti dochází ke snížení aktivity NA. Sníženou aktivitu NA systému u deprese doprovází vyšší množství postsynaptických beta-adrenergických receptorů. V tomto smyslu by bylo možné nižší odpověď sympatiku u deprese chápat jako důsledek adaptace na déle trvající zvýšenou aktivitu NA systému v důsledku protrahované přítomnosti překážek (fyzických, psychosociálních), přičemž korelátům deprese by tedy bylo spíše až ono zvýšené množství postsynaptických beta-adrenergických receptorů. Problematickým činí tento závěr výsledky studie, v níž Veith et al. [812] naopak našli zvýšenou aktivitu sympatiku u pacientů s depresí, která se normalizovala po léčbě desipraminem (TCA). Godard nicméně navrhuje vysvětlení související s různými výsledky testování NA systému pomocí výše zmiňovaného klonidinu. Tento agonista alfa-2 receptorů byl využíván v testování NA systému, protože jeho podání vede ke zvýšenému vylučování růstového hormonu (GH). Nicméně v případě úzkostné deprese nedošlo po podání klonidinu k adekvátní odpovědi GH, ale u samotné velké deprese byla odpověď normální. To nasvědčuje tomu, že větší citlivost má tento test k smíšené depresivně-anxiózní poruše [642]. Prolongovaný stres má exogenní původ a NA systém je senzitivní vůči vnějšímu ohrožení, lze tedy navrhnout, že adaptační změny NA vedoucí k psychopatologickým změnám se liší podle subtypů depresivního onemocnění (viz dřívější odlišování exogenní vs endogenní deprese).

Vysvětlení farmakoterapeutických účinků antidepresiv předpokládá propojení serotoninergního a noradrenergického systému, což potvrzuje nálezy, kdy při odstranění depresivních příznaků pomocí SSRI došlo k jejich návratu při řízené depleci serotoninu, a to i přes pokračující léčbu SSRI. K tomuto zvratu nedošlo, pokud byly depresivní příznaky odstraněny antidepresivy typu SNRI (selektivní inhibitory reuptaku nordrenalinu) [158; 161]. Vysvětlení spočívá ve zvýšené přítomnosti NA v dorzálním raphe nucleus (DRN) a následné desenzitizaci alfa-2 autoreceptorů v presynaptické části 5-HT neuronů [537]. Jde i o jeden z mechanismů účinku antidepresiva mirtazapinu [152]. Navíc

antagonista alfa-2R idazoxan zvyšuje firing aktivitu 5-HT neuronů v DRN, a to zřejmě díky vylučování NA z terminalů noradrenergických neuronů v DRN, což může aktivovat excitační alfa-1R na 5-HT neuronech [166; 230]. Tímto způsobem ovlivňuje depresivní příznaky AD venlafaxin či duloxetin, kteří oproti TCA neblokují alfa-1R [338]. Z druhé strany, SSRI jsou schopny zabránit glutamatergí (excitační) odpovědi neuronů v LC, a tak omezit patologicky zvýšenou tonickou aktivitu LC a na něho napojených NA projekčních dráh, čímž je tlumena zvýšená citlivost arousalu ve vztahu k vnějším podnětům – antipanický efekt SSRI [379; 755-759; 790]. Tato regulace neadekvátní budící reakce může zřejmě zabránit depresivní odpovědi na vracející se panické ataky, tedy SSRI mohou zabránit naučené bezmocnosti, která je neurochemickou i behaviorální odpovědí na opakovanou paroxysmální činnost NA systému.

Existuje rovněž hypotéza vzniku deprese založená na propojení mezi noradrenergím a dopaminergím (DA) systémem. Důkazem v její prospěch je vyrušení antidepresivního účinku mazindolu (DA stimulancium) nebo desipraminu (NA antidepresivum) po cílené depleci katecholaminů inhibitorem tyrosinhydroxylázy alpha-methyl-p-tyrosinem (AMPT) [159; 160]. Kromě toho některá antidepresiva jako bupropion či ve vyšších dávkách venlafaxin působí přes oba neurotransmitery [793]. Jedním z vysvětlení je modulační působení NA neuronů na postsynaptické alfa-1 receptory DA neuronů ve ventrálním tegmentu (VTA). Takové propojení by naznačovalo, že NA a NA+DA antidepresiva mohou terapeuticky působit synchronizací resp. posílením konektivity mezi LC a mezolimbickými DA neurony, čehož důsledkem ve spojení s korovými limbickými oblastmi může být zvýšené vnímání a chování vázané na odměnu (reward-related activation responses) [838].

## Glutamatergní systém

V neurofyziologických výzkumech glutamát zaujal pozornost již ve třicátých letech, kdy byla pozorována jeho vysoká koncentrace v mozku. Na konci sedmdesátých let byly již pomocí jeho specifických agonistů a antagonistů identifikovány glutamátové receptory v mozkové tkáni. Svoji rolí excitačního neurotransmiteru je klíčovým protipólem kyseliny gamaaminomáselné (GABA), jejíž role je převážně inhibiční [753]. Na souvislost glutamatergního systému s etiopatogenezí deprese již několik let ukazuje mnoho různých studií zaměřených jak na změny v počtu či vaznosti (binding) glutamatergních receptorů, tak na farmakologické ovlivnění těchto receptorů [68; 148; 151; 286; 436; 635; 644; 698; 784]. Jedna z novějších studií [156], zaměřená na genetické koreláty strukturálních komponent N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru, odhalila vyšší hladinu mRNA genu GRIN2D, který kóduje podjednotku epsilon-4 glutamátového NMDA receptoru. Konkrétně u velké deprese byla hladina této mRNA signifikantně vyšší o 22 % ve frontálním pólu. Po vykonaném suicidii byly nalezeny její vyšší hladiny v parietálním laloku (+20 %), ale nižší (-35 %) v dorsolaterálním prefrontálním kortexu (DLPFC). U této skupiny byla rovněž nalezena vyšší hladina proteinu PSD-95<sup>7</sup> (post-synaptic density protein 95), a to o 26 % v předním cingulárním kortexu (ACC). Recentní studie našla nižší vaznost NMDAR v DLPFC a ACC u pacientů s depresí s nepříznivými životními podmínkami v dětství a rané adolescenci (early life adversity), ale nikoliv u suicidantů. Autoři své zjištění dávají do souvislosti s downregulací NMDA receptorů nebo přímo ztrátou neuronů v důsledku excitotoxicity spojené se stresem [800].

Glutamatergní systém na sebe váže pozornost i vzhledem ke specifickým (rychlost) antidepresivním účinkům antagonisty NMDAR a inhibitoru D-serinu ketaminu (primárně jde o anestetikum). Výzkum neuroanatomických korelátů terapeutického efektu ketaminu zaujal v čerstvé EEG/fMRI studii výzkumné pracovníky farmakologického a fyziologického ústavu při Univerzitě v Aucklandu společně s anesteziology z Aucklandské městské nemocnice. Jejich studie precizně pracuje s modelováním časového průběhu účinku ketaminu a pečlivě zapojuje různé artefaktové koreláty a regresory spojené s fMRI. Po precizní analýze zjistili, že u těch depresivních pacientů, u nichž došlo k větší redukci depresivních symptomů, došlo k nižší změně BOLD (blood oxygenation level dependent) signálu po aplikaci infuze ketaminu, a to v ACC, posteriorním cingulu (PCC) a inzule. Kromě toho autoři zjistili, že variance BOLD signálu v průběhu podání ketaminu byla signifikantně asociována s časovými změnami výkonu v pásmu vyšší gamy [516]. To naznačuje, že vlastní EEG vyšetření by v budoucnu pro specifické úlohy (jako je kontrola podání ketaminu) mohlo v jistém smyslu nahradit finančně náročné fMRI vyšetření klinicky dostupnějším EEG.

Při depresi byl zjištěn změny v EEG pomalovlnné spánkové aktivitě (0.6-4 Hz; SWA – slow wave activity), jejíž pokles je jedním z odrazů změn neuronální plasticity související s tímto onemocněním [182; 183]. Podání ketaminu vedlo ke změně poměru délek pomalovlnného spánku, vyjádřeného jako poměr aktivit mezi fází NREM 1 vůči fázi NREM2, což lze vyjádřit jako DSR (delta sleep ratio) = SWA NREM1/SWA NREM2. Bylo přitom zjištěno, že DSR změřené noc před podáním

---

<sup>7</sup> PSD-95 je protein spojený s aktivitou glutamatergního systému v ukotvení stavebních synaptických proteinů, což je podstatné pro synaptickou plasticitu a dlouhodobou neuronální potenciaci (long-term potentiation).

ketaminu pozitivně korelovalo s poklesem MADRS po jeho podání [181]. Zjištěný výsledek je v souladu s neurotrofní hypotézou deprese doplněnou o hypotézu přiřazující pomalovlnné aktivitě funkci synaptické homeostázy<sup>8</sup>. V jiné studii byl zjištěn po podání infuze ketaminu společný nárůst SWA NREM-1 a hladiny mozkového neurotrofního faktoru (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) při poklesu depresivní symptomatologie (MADRS). Nález je v souladu se zvýšením hipokampálního a kortikálního BDNF u potkanů (u nichž byly uplatněny restriktce pro navození depresivního chování) po podání ketaminu, a je podobný zjištěnému nárůstu hladiny BDNF v těchto strukturách po jiných rychle působících antidepresivních terapiích (elektrokonvulzní terapie, spánková deprivace) [183]. Výše uvedené nálezy korelují se zjištěními z animálních studií, v nichž byl potkanům podáván dizocipin či ketamin za účelem výzkumu změny architektury jejich spánku. Shodně byla nalezena vyšší aktivita NREM po podání těchto antagonistů NMDAR [113-115; 198].

Kromě ketaminu a jeho nazálně podávané varianty s-ketaminu, které jsou již dostupné pro klinickou praxi, probíhají výzkumy i na negativních alosterických modulátorech (NAM) matabotropních glutamátových receptorů (mGluR), přičemž jako perspektivní se zdá NAM mGlu5 receptoru basimglurant, který by mohl mít sám či v kombinaci s ostatními antidepresivy terapeutický účinek u rezistentní deprese [292]. Jeho jedním z předpokládáných účinků je odstranění mGlu5 receptorem řízené inhibice D2 receptorového signálu v heteroreceptorovém adenosin 2A-D2 a mGlu5 komplexu umístěném na ventro-striato-palidálních GABA neuronech, čímž by mělo dojít k zesílení žádané neuronální odpovědi vůči incentivám<sup>9</sup>[225].

Mezi další perspektivní látky s antidepresivním účinkem patří parciální agonista glycinového vazebného místa na NMDAR GLYX-13 (rapastinel) a také inhibitor glycinového transportéru-1 sarkosin, který posiluje funkci NMDAR [225].

### **Glukokortikoidní systém**

Dysregulace HPA osy jako odpověď na chronický stres či oslabení neuronálních konstituentů řídicích její homeostázu, a to v důsledku nadměrné zátěže různého druhu během vývoje mozku, vyvolává zvýšené perzistující hladiny glukokortikoidů. Dlouhodobé zvýšení hladin glukokortikoidů představuje v důsledku svých různých neurobiologických a neuroimunologických dopadů jednu z příčin jak vzniku, tak farmakorezistence deprese [595]. Nárůst/pokles hladiny glukokortikoidů závisí na aktivitě kortikoliberinu (CRH) v periventrikulárním jádře hypotalamu (opačný efekt má kortikostatin), který aktivuje adrenokortikotropní hormon (ACTH) vylučovaný v předním laloku hypofýzy, jenž následně zvyšuje vylučování glukokortikoidů (kortizolu) v kůře nadledvin (zona fasciculata a reticularis). Samotný CRH je schopen vyvolat typické příznaky deprese jako je ztráta chuti k jídlu, nespavost a snížení sexuální aktivity. Má rovněž proinflamační účinky, potlačuje sekreci BDNF, mění v souvislosti s časnou nadměrnou životní zátěží neuroplastické procesy vedoucí k patologicky změněné konektivě mezi strukturami limbického systému, a také aktivitu subgenuálního prefrontálního kortexu [82; 248; 388]. Zvýšená hladina kortizolu (typicky v ranních hodinách a s poklesem během

---

<sup>8</sup> Blíže k této hypotéze viz [786]

<sup>9</sup> Incentivou rozumíme vnější podnět, který vzbuzuje a často uspokojuje potřeby člověka

dne) sama sebe tj. negativní zpětnou vazbou omezuje skrze glukokortikoidní receptory (GR). Změněnou funkci zpětné vazby lze odvodit podle nízkého gradientu poklesu kortikoliberinu v reakci na podaný dexametazon (dexametazonový kortikoliberinový test). Narušená funkce zmíněné zpětné vazby závislé převážně na GR nemusí nutně souviset se samotnou expresí těchto intracytoplazmatických receptorů, ale se změněnou činností druhých posílů resp. koaktivátorů GR (second messenger pathways)[594]. Důležitou intervencí je proměnnou, která může spojit různé subhypotézy deprese založené na chronickém stresu (v kontrastu s konceptem stresu akutního, který je spojen s aktivitou noradrenalinu a se změnami převážně membránového glukokortikoidního receptoru oproti intracytoplazmatickému a psychopatologicky s posttraumatickou stresovou poruchou), představuje imunitní systém [315; 490; 517; 656; 848]. Například v jedné ze studií [111] bylo zjištěno, že deprese vyvolaná interferonem alfa (IFN- $\alpha$ ) souvisí s modulací GR a expresí 5-HT $_{1A}$ . Konkrétně, v buněčné linii odvozené od myelocytů a leukemických T buněk hepatoblastomu vyvolalo podání IFN- $\alpha$  po šesti dnech zvýšení hladiny mRNA GR a 5-HT $_{1A}$  o 74, respektive 72%. K výraznému oslabení efektu došlo, pokud bylo souběžně podáno tricyklickum imipramin či SSRI fluoxetin.

V léčbě deprese se jeví perspektivně několik látek ovlivňujících glukokortikoidní systém. Patří sem struktury, jako jsou inhibitor syntézy glukokortikoidů metyrapon (experimentální adjuvans k antidepresivům, jehož pozitivní odpověď u pacientů koreluje s vyšší periferní hladinou kortizolu)[486], endogenní steroidní hormon dehydroepiandrosteron [611 a neurosteroid pregnenolon [Brown, 2014 #12914]. Klinickou perspektivu mají rovněž látky zabraňující účinkům kortikoliberinu, který je agonistou CRF-1 receptorů, jež se nalézají v kůře a mozečku. Aktivace těchto receptorů v animálních modelech vyvolala depresi podobné chování a anxieta. Antagonisté CRF-1 receptorů antalarmin a látka R121919 u potkanů prokazatelně zvrátili stresem navozené depresivní a úzkostné chování [171].

## **Růstové faktory**

Jsou to cytokiny s regulační funkcí na vývoj, migraci a udržení všech tělesných tkání včetně mozku. Mezi nejznámější patří BDNF (brain derived neurotrophic factor), NGF (nerve growth factor), EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), IGF-1 (insulin-like growth factor), EPO (erythropoietin), VEGF (vascular growth factor) a TGF-beta (transforming growth factor beta) [228]. Růstové faktory hrají klíčovou roli v etiopatogenezi velké deprese. Podle neurotrofního modelu deprese (neurotrophic model of depression) chronický distres snižuje hladinu neurotrofních faktorů, což je příčinou atrofizace limbických struktur, které kontrolují náladu a emoční prožívání, jejichž narušení je podstatou tohoto onemocnění. Antidepresiva mohou atrofizaci zvrátit a obnovit hladiny neurotrofních faktorů, aby mohlo docházet k normálním procesům synaptické plasticity vybraných neuronálních struktur, jež je důležitá pro adaptaci vůči různým vnějším a vnitřním zátěžím [180].

## **BDNF (brain derived neurotrophic factor)**

Mozkový neurotrofní faktor (BDNF) je klíčovým růstovým faktorem zodpovědným svým neurotrofním a antiapoptickým působením za morfologické změny nervové tkáně korelující s reaktivitou a

adaptabilitou chování člověka. Je výrazně zastoupen v hipokampu, kde plní klíčovou morfogenetickou úlohu související s paměťovými procesy (neuroplasticita) [201; 734]. Dále je přítomen v hypotalamu, amygdale, prefrontálním kortexu či mozečku, tedy oblastech rovněž spojovaných s patogenezí velké deprese [393; 527]. U neléčené velké deprese byl několika studiemi prokázán signifikantně nižší výskyt BDNF, přičemž hladina tohoto faktoru se zvyšuje po léčbě antidepresivy [110; 241; 443; 464]. Redukce BDNF u velké deprese pravděpodobně souvisí s aktivitou matabotropního receptoru pro zinek (GPR39) a CREB regulovaným transkripčním koaktivátorem 1 (CREB-regulated transcription coactivator 1 (CRTRC1)) [357; 443; 577]. Známé jsou rovněž animální studie, které dávají do souvislosti zvýšenou úroveň deletrvajících stresu a sníženou aktivitu hipokampálního BDNF s behaviorálními projevy připomínající deprese [536; 638]. Exogenní kortikosteroidy rovněž redukuje produkci hipokampálního BDNF, což naznačuje regulaci BDNF skrze glukokortikoidy. Navozené snížení hipokampálního BDNF glukokortikoidy je opět zvrtné atidepresivy [97; 443; 464]. Adrenalektomie naopak hladinu BDNF v hipokampu zvyšuje, což opět prokazuje klíčovou úlohu BDNF jako neuronálního faktoru ovlivňovaného stresem navozenou dysbalancí HPA osy [705].

### ***Genetické varianty BDNF u velké deprese***

Doposud nejvíce prozkoumanou variantou genu pro BDNF ve vztahu k velké depresi je jednonukleotidový polymorfismus rs6265 na exonu 11, jehož důsledkem je substituce aminokyselin valinu za methionin na kodonu 66 (Val66Met) [130; 309]. Met alela je asociována s horší epizodickou pamětí, abnormální aktivací hipokampu (dle nálezu na fMRI) a nižší hladinou a-acetyl aspartátu zjištěnou MRI spektroskopí. Při sledování neuronů s met-BDNF označených pomocí transfekce GF proteinem (green fluorescence protein – GFP), bylo zjištěno, že met-BDNF-GFP vykazují nižší sekreci BDNF při indukované depolarizaci chloridem draselným (KCl), ale nikoliv při konstitutivní sekreci. Jinými slovy Met-BDNF vykazovala nižší sekreci závislou na aktivitě. Met-BDNF byla rovněž spojena s horším transferem prekurzoru BDNF do dentritů a vezikul [184].

Spojení mezi polymorfismem rs6265 a velkou depresí potvrdilo již několik genomických studií (Genome-wide association studies). Metaanalýzu mezi klinickým rizikem vzplanutí velké deprese a nosičstvím Met-BDNF provedl Li a kol [397; 470]. Zjistili, že u Evropanů tento vztah není signifikantní (OR = 1). Nesignifikantní výsledky autoři obdrželi rovněž pro asijskou populaci (OR = 0.97). Významným se ukázal pro Evropany vztah mezi polymorfismem rs6265 a bipolární depresí (OR = 1.14). Signifikance však nebyla potvrzena u asiátů (OR = 0.97). Rozdíly mezi kavkazským a asijským etnikem lze vysvětlit rozdílnou distribucí četnosti jednotlivých genotypů [427; 702] Jiná metaanalýza [397; 791] odhalila vztah mezi rs6265 a velkou depresí v pozdějším věku (OR = 1.33).

Polymorfismus rs6265 ve vztahu k MDD zřejmě hraje důležitou roli mediátora v relaci mezi závažnou stresovou náloží (stressful life events) a vznikem velké deprese [309]. U nositelů Met-BDNF genu s větší pravděpodobností vyústí stresová zátěž spojená s ohrožující životní událostí ve velkou depresi, což může souviset s nálezy vyšší produkce kortizolu v reakci na vystavení psychosociálním stresorům. Tím se opět potvrzuje, že polymorfismus rs6265 přispívá k depresi v komplexním vztahu méně stabilní HPA osy s redukcí synaptické plasticity [179].

## **Nerve growth factor (NGF)**

NGF je neurotrofní faktor objevený nobelisty Cohenem a Levi-Montalcini (nob. c. 1986), který se podílí na fyziologických regulacích, jež jsou klíčové v řadě neuronálních procesů [16; 399; 737], angiogenezi [636], imunologii [528] a v neposlední řadě zaujímá i své místo v psychiatrickém výzkumu [228]. Je součástí vývoje a udržování sympatických a senzoryckých neuronů [529], přičemž důležitou roli hraje při transmissi signálů bolesti z poškozené nervové tkáně (diabetická neuropatie, záněty ad.) [372; 814]. Například AD fluvoxamin (první SSRI AD a antagonist sigma-1 receptoru) experimentálně prokázalo schopnost stimulovat aktivitu NGF a růst neuritů [566]. Je tedy možné, že toto AD snižuje neuropatickou bolest nejen díky ovlivnění serotoninergních míšních projekcí [375], ale má přímý lokálně terapeutický efekt. NGF je dále významným regulačním faktorem imunitního systému, kde byl experimentálně potvrzen jeho vztah k velké depresi. Konkrétně, myši geneticky upravené tak, aby nevytvářely interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$  knockout mice) vykazovaly depresivní a úzkostné příznaky společně s prokazatelně nižší aktivitou NGF v prefrontálním kortexu [116]. Experimentální podání NGF zvrátilo depresivní příznaky u potkanů, přičemž souběžně s tím byl zjištěn pokles exprese mRNA genů pro některé receptory v hipokampu a amygdale. Konkrétně se jednalo o receptor pro cholecystokinin A (Cckar), dopaminový D5 receptor (Drd5), serotoninový 3A receptor (Htr3a) a somatostatinový receptor 3 (Sstr3). Autoři kromě NGF podávali ještě amitriptylin a fluoxetin, přičemž zjistili, že oproti fyziologickému roztoku NGF a fluoxetin snížili ve stejných oblastech mozku expresi mRNA pro cholinergní receptor Chrna5, respektive prokineticin receptor 1 (Prokr1) v případě NGF a amitriptylinu [513].

Mnohé klinické studie potvrdily nižší hladinu NGF u pacientů s velkou depresí oproti kontrolám. Metaanalýza 7 studií zaměřených na vztah periferní hladiny NGF a velké deprese ( $N_{MDD} = 376$ ;  $N_{kontroly} = 425$ ) zjistila jak signifikantní pokles NGF u pacientů s velkou depresí (ES:  $-0.47$ ;  $P = 0.036$ ), tak inverzní vztah mezi touto hladinou s průměrným věkem pacientů (pro starší pacienty ES:  $-0.63$ ;  $P = 0.002$ ) a závažností nemoci (ES:  $-0.50$ ;  $P = 0.002$ ). Hladina NGF nebyla léčbou ovlivněna. Signifikance se ztratila u podskupiny bez farmakoterapie, přičemž se jednalo o malou podskupinu, což mohlo vést ke zkreslení [329].

### ***Genetické varianty NGF u deprese***

Gen pro NGF je umístěn na chromozomu 1p13.1 a zahrnuje tři exony. Jeden ze SNP rs6330 vede k záměně aminokyselin alaninu za valin na pozici 35, což vede ke snížení sekrece NGF. Existuje několik studií, které dávají do souvislosti polymorfismus rs6330 s úzkostnými projevy u dětí [189; 438]. Navíc byl jedním z prediktorů úspěšnosti kognitivně-behaviorální terapie (KBT) u úzkostných onemocnění dětského věku (child anxiety disorders) [314; 453]. Tato zjištění mohou teoreticky korelovat i s depresí v dětském věku, ke které může vést chronické prožívání úzkosti. Další z polymorfismů NGF rs6678788 (intron 1) byl signifikantně více zastoupen u žen s primárním afektivním onemocněním [139]. Dále bylo prokázáno, že některé polymorfismy NGF se vyskytují s vyšší četností u remiterů na antidepresivní farmakoterapii. Konkrétně tým genetiků a psychiatrů z Taiwanu [863] prokázal, že četnost tří SNP polymorfismů (rs12760036, rs7523654, rs17033692) vykazuje rozdíl mezi remitéry a nonremitéry na léčbu antidepresivy. Dále zjistili, že CCC haplotyp (rs2254527-rs6678788-rs12760036)

vykazoval vyšší míru remise oproti CCA haplotypu. Zajímavé je zjištění autorů ohledně pozitivní závislosti zmíněných výsledků na osobnostním rysu vyhýbání se nebezpečí (harm avoidance), což je rys odkazující k úzkosti, která byla v souvislosti s NGF zmiňována výše. Pro další výzkum se nabízí otázka, zda pacienti s komorbidní anxiétou resp. s ní spojeným subtypem velké deprese se neliší právě ve svém genotypovém profilu spojeném s NGF.

### **Vascular endothelial growth factor (VEGF)**

Vaskulární endotelový růstový faktor VEGF patří mezi angiogenetické faktory (resp. je mitogenem endoteliálních buněk), které se uplatňují například v rámci spontánních kardiovaskulárních reparačních procesů nebo vaskularizace nádorové hmoty. Jeho uplatnění v rámci arteficiální (řízené) neovaskularizace ischemických oblastí je zatím omezena, protože VEGF má velmi úzké terapeutické okno [245; 798]. Nedávno byl navržen jako potenciální biomarker velké deprese, pro což svědčí jak preklinické nálezy, tak i zjištění snížené hladiny VEGF u pacientů se suicidiálními myšlenkami a pokusy. Kromě toho byla nalezena negativní korelace mezi závažností deprese a hladinou VEGF a pozitivní korelace mezi responzí na elektrokonvulzivní terapii (ECT) a množstvím VEGF [228]. Působení VEGF v patogenezi deprese je v souladu s výše uvedeným neurotrofním modelem deprese. Velká deprese koreluje s deficitní mikroangiogenezi, která je klíčovou jak pro hipokampální neurogenezi, tak neuroprotekcí stávajících buněk. Kromě toho, neurogenní role VEGF je důležitá pro vlastní působení (efektivní odpověď) antidepressiv (TCA, SSRI, NRI, IMAO) a ECT [124]. Nicméně, metaanalýza studií zkoumající vztah mezi hladinou VEGF a velkou depresí odhalila signifikantně vyšší hladinu tohoto faktoru u pacientů (N=1633; Hedgesovo  $g = 0.343$ ; 95% CI: 0.146-0.540;  $P < 0.01$ ). Bližší analýza zjistila významně nižší heterogenitu mezi studii, které měřili VEGF v plazmě oproti studiím používajícím k hodnocení sérum. Dále autoři zjistili ztrátu významnosti rozdílu hladin VEGF mezi zdravými kontrolami a pacienty, kteří užívali antidepressiva [120]. Vyšší hladina VEGF může být důsledek kompenzačního patofyziologického mechanismu, který se odvíjí od potlačených neuroprogresivních změn. Kromě toho jedna ze studií zkoumající vztah mezi VEGF a velkou depresí zjistila vztah mezi vyšší hladinou VEGF a farmakorezistentní depresí, přičemž takto zvýšená hladina byla doprovázena polymorfismem genu pro tvorbu VEGF označeného 2578C/A [120; 228].

### ***Genetické varianty VEGF u deprese***

Jak bylo již výše zmíněno, jedna z variant genu pro VEGF 2578C/A je pravděpodobně biomarkerem farmakorezistentní deprese. Nosiči tohoto polymorfismu byli více zastoupeni mezi nonrespondéry buď na SSRI nebo ECT [816]. Galecki se svým týmem našel vztah mezi rekurentní depresí a VEGFA polymorfismem +405G/C, který byl čteněji zastoupen v populaci pacientů s opakovaným průběhem velké deprese [226]. V jiné studii bylo zjištěno vyšší riziko (OR: 1.60, P: 0.010) výskytu deprese u nositelů jednonukleotidového polymorfismu rs4416670 [858]. Tento polymorfismus se v jiné studii ukázal jako významný v určení hladiny apolipoproteinu E (apoE), a to pokud se vyskytoval společně s vysokým krevním tlakem [741]. Dále byla u tohoto polymorfismu zjištěna vysoká senzitivita na léčbu autoimunitních tyreoidálních onemocnění s rizikem přesmyku do hypertyreózy [867]. Oba nálezy mohou poukazovat na souvislosti mezi rizikem metabolického syndromu spojeném s endokrinologickou dysbalancí a velkou depresí.

### **EGF (epidermal growth factor)**

Epidermální růstový faktor slouží jako stimulátor buněčného dělení, přičemž obvykle stimuluje růst epiteliálních či epidermálních buněk. Byla zjištěna jeho zvýšená hladina (společně s VEGF) u žen vyčerpaných chronickým stresem (women with chronic stress induced exhaustion), a to ve 12 a 24 týdnu studie, přičemž došlo k výraznému poklesu zvýšených hladin během následujícího dvouletého sledování [826]. EGF vykazuje aktivační efekt na HPA osu, což může vysvětlovat potenciální stresogenní (ve fyziologickém smyslu) účinek EGF [494; 826]. Určitou otázkou zůstává, kde vlastně EGF (ale i další růstové faktory) v rámci této osy dominantně působí. Pravděpodobně důležitou roli vzhledem k specifické diferenciaci buněk vylučující tyreostimulační hormony bude mít hypofýza, jejíž adenomy tradičně vykazují zvýšenou hladinu mnoha růstových faktorů včetně EGF [736]. Hypofyzární adenomy vůbec představují mimořádně zajímavý model pro studium endokrinních aspektů deprese nejen ve spojení s růstovými faktory. Budoucí studie by mohly odhalit zajímavé souvislosti mezi růstovými faktory v hypofýze a průběhem velké deprese. Již v devadesátých letech minulého století bylo zjištěno, že EGF stimuluje zvýšení počtu hypofyzárních buněk schopných vylučovat adrenokortikotropní hormon resp. mRNA pro-opiomelanocortin, a to v závislosti na stresu vyvolaném pomocí chladu [333].

Kromě samotného EGF, bylo u pacientů s velkou depresí zjištěno, že hladina mRNA HER3 (human epidermal growth factor receptor 3), který patří do rodiny EGF receptorů (epidermal growth factor receptor (EGFR/ERBB) family), byla v leukocytech oproti zdravým kontrolám snížena. Hladina mRNA HER3 pozitivně korelovala s klinickým zlepšením onemocnění. Navíc, v jedné z těchto studií [524] nebyl nalezen jak v humánní, tak animální větvi studie vliv samotných antidepresiv na hladinu tohoto faktoru, což představuje potenciální výhodu tohoto faktoru jako klinického biomarkeru, protože řada pacientů s depresí může před zahájením léčby již po určitou dobu antidepresiva užívat. Druhá ze studií, která našla nižší hladinu EGF u deprese, přinesla toto zjištění na základě měření exprese genu ERBB3 v temporálním kortexu, což ukazuje na sníženou diferenciaci a nižší myelinizaci oligodendrocytů v této oblasti [36].

### ***Genetické varianty EGF u deprese***

Tian a kol. ve své studii zjistili, že interakce fáze cis mezi jednonukleotidovými polymorfismy EGF rs11569017 a rs11569126 byla čteněji zastoupena mezi nemocnými s velkou depresí ( $P=0.0027$ ). I v jejich studii bylo potvrzena nižší hladina EGF u pacientů oproti zdravým kontrolám ( $P<0.0001$ ). Nižší hladina EGF byla u pacientů častěji spojena s genotypem rs11569017-TT oproti variantě AA haplotypu. Minoritní alela polymorfismu rs11569017 výrazně ovlivňovala expresi EGF [781]. Dva roky před výše uvedenou studií prokázal Tian a kol., že přítomnost jednonukleotidového polymorfismu rs2250724 má blízký vztah ke kognitivnímu výkonu pacientů s velkou depresí [782].

### **Erytropoetin (EPO)**

Je hlavním regulátorem tvorby červených krvinek (erythropoéza), přičemž jeho aktivita výrazně narůstá v závislosti na hypoxii tkání. V dospělosti se tvoří zejména v peritubulárních buňkách kůry ledvin [196]. Výzkumem vlivu erytropoetinu na náladu a kognitivní kapacitu se dlouhodobě zabývá

výzkumný tým W. Miskowiakové z Oddělení psychiatrie při Univerzitní nemocnici v Kodani. Zjistili, že jednorázové podání EPO v dávce 40 000 IU, které prostupuje přes hematoencefalickou bariéru, vedlo ke zlepšení nálady (na základě sebeposouzení probandů) v celém sledovaném třídním období [530]. EPO v uvedené dávce podaný pacientům s velkou depresí vedl jak ke snížení emoční odpovědi na standardizovanou sérii obrázků s negativním obsahem, tak s tím korelující nižší neurální aktivitě v hipokampu, ventromediálním prefrontálním a parietálním kortexu. Kromě toho EPO vedl k signifikantnímu zlepšení paměťového výkonu, a to nezávisle na změnách vlastní nálady resp. parametrů krevního obrazu [532]. Samotný antidepresivní a anxiolytický mechanismus účinku EPO pravděpodobně nevybočuje z rámce neurotrofní teorie deprese. Podobně jako u jiných růstových faktorů byla i u EPO zjištěna schopnost zahájení neurogenese a zvýšení synaptické plasticity v hipokampu. Kromě toho byl jeho rychlý účinek antagonizován inhibítozem mTOR (mammalian target of rapamycin) rapamycinem, který účinek EPO zrušil [580]. V tomto kontextu je zajímavé, že mechanismus rychlého působení antidepresiva ketaminu je rovněž spojen s touto bílkovinou [614].

### ***Genetické varianty EPO u deprese***

V současnosti chybí studie, které by zkoumaly vztah mezi polymorfismy EPO a např. symptomatologií velké deprese. Jedna ze studií nicméně našla vztah mezi kognitivním výkonem a společným polymorfismem pro EPO a jeho receptor (EPOR) rs1617640 (T/G) a EPORSTR(GA (n)). Nositelé těchto polymorfismů ve skupině pacientů se schizofrenií vykazovaly lepší exekutivní, motorický a paměťový výkon. Protože distribuce těchto polymorfismů se nelišila mezi zdravými a nemocnými se schizofrenií, provedli autoři stejné šetření i u zdravé populace. Zjistili nižší četnost těchto polymorfismů ve skupině s horšími výsledky v kognitivních testech [373]. Je možné, že oproti skupině pacientů s velkou depresí, kteří již na mírné zvýšení testované psychopatologie v obecném skóre nálady reagují výrazným zhoršením kognitivního výkonu, budou pacienti s těmito polymorfismy „kognitivně odolnější“ i při výraznějším zvýšení měřené depresivní psychopatologie.

### **Fibroblast growth factor (FGF)**

Fibroblastový růstový faktor patří do rodiny buněčných signalizačních proteinů s mitogenními, regulačními, morfogenními ale rovněž důležitými endokrinními účinky [15; 150; 199; 370]. Bývá někdy označován jako pluripotentní růstový faktor z důvodu široké variety jeho účinků na mnoha různých typech buněk [67; 258]. V současnosti je známo u člověka 22 různých FGF (FGF1-FGF22), které se vážou na receptory, které jsou členy savčí FGF rodiny receptorů (FGFR). V současnosti má tato rodina 4 členy (FGFR1-FGFR4). FGF má důležitou roli v rámci endokrinního regulačního procesu vázaného na stresovou odpověď organismu. Klíčovou roli v tomto smyslu hraje FGF-2, který je hojně zastoupen v mozku, a jehož hladina se v přítomnosti glukokortikoidních hormonů zvyšuje jak v jeho různých oblastech, tak v umělé kultuře astroglálních buněk. Naopak, adrenalectomie u potkanů vedla k výrazné supresi FGF-2 v hipokampu, frontálním kortexu a striatu<sup>10</sup>. Zmíněná glukokortikoidní stimulace (kortikosteron, dexamethason) vede ke zvýšení hladin FGF-2 mRNA a samotného proteinu v hipokampu, mozkové kůře, striatu, hypotalamu a mozečku. Rovněž aldosteron

---

<sup>10</sup> V případě FGF-1 ale došlo k poklesu pouze ve frontálním kortexu [651].

dokázal omezit adrenalectomií navozené snížení FGF-2 mRNA v CA2 vrstvě hipokampu, takže důležitou regulační roli směrem k FGF mají i mineralokortikoidy. Pokud byli kortikosteronu vystaveni potkani v jejich pozdní embryonální fázi (E18-E20), byla v dospělých hipokampech samců nalezena nižší hladina FGF-2 mRNA společně s vyšší vulnerabilitou vůči navozenému stresu [535]. Výše uvedené však nemusí nutně souviset s atrofizačními procesy, ale spíše s rolí (nejen) FGF jako stabilizačního prvku, jehož hlavním úkolem je zajištění přežití neuronů. Tomu by nasvědčovaly i výsledky studie na potkanech Kurody et al. [430], kteří zjistili, že hladiny mRNA bazického FGF (bFGF), ale i mRNA BDNF se v hipokampu nezměnily, pokud byli potkani vystaveni po delší dobu stresu založeném na omezení pohybu (chronic restraint stress). Důsledkem tohoto stresu je přitom atrofie apikálních dendritů v CA3 oblasti hipokampu, kterému je schopno zabránit AD tianeptin, jenž má specifické farmakodynamické účinky. Nicméně, ani podání tohoto antidepresiva hladiny bFGF (stejně jako BDNF) nezměnilo. Skutečnost, že signální role FGF v mozku dospělých jedinců má především účinek v udržení přežití hipokampálních neuronů potvrdily i pozdější studie [489; 794]. FGF se zřejmě podílí na regulaci nálady i díky existenci heteroreceptorového komplexu FGFR1-5HT1A, který byl nalezen v dorzálním a mediálním nucleu raphe potkanů. Aktivace tohoto komplexu spočívá zřejmě v trofické regulaci (pozitivní zpětné vazbě) řízené serotoninergním nervovým systémem, jehož projekční jádra sídlí právě v oblastech výskytu tohoto heteroreceptoru. Existuje hypotéza, že velká deprese může být zapříčiněna funkčním rozpojením komplexu těchto dvou receptorů, což by ve svém důsledku vedlo k redukci trofických a neuroplastických procesů velkého počtu serotoninergních neuronů v mezencefalu (midbrain raphe) společně se zvýšením aktivity 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptoru, čehož důsledkem by bylo snížení „firing“ aktivity 5-HT neuronů s následnou změnou funkce cílových oblastí, kam jsou tyto 5-HT neurony projikovány [89-91]. Další důležitý synergistický efekt byl nalezen mezi receptorem pro FGF a adenosinovým A<sub>2</sub> receptorem. Koaktivace těchto dvou receptorů vede k výrazné funkční činnosti MAPK/ERK dráhy, čehož důsledkem jsou kortiko-striální neuroplastické změny. Vlastní neurotrofní změny jsou pravděpodobně podmíněny koaktivací (FGFR-A(2A)) navozenou LTP (long term potentiation) kortikostriálních synapsí striatopalidálních středně velikých ostnitých neuronů (medium spiny neurons) [208]. Jedná se o mechanismus, který je perspektivní z hlediska potenciální intervence u pacientů s komorbidní depresí u Parkinsonovy nemoci. Nález k samotné velké depresi shrnul ve svém přehledovém článku Turner [796]. Připomíná dřívější výsledky, kdy u velké deprese bylo nalezeno vyšší množství FGF-1 a FGF-2 včetně jejich receptorů (FGFR-2 a FGFR-3), a to v předním cingulu a dorsolaterálním prefrontálním kortexu (DLPFC), což jsou oblasti často s velkou depresí spojované. Naopak množství FGF-9 a FGF-12 byly v těchto oblastech sniženy. V jiném připomínaném výzkumu bylo u depresivních pacientů post mortem nalezeno větší množství FGF-9 v noradrenergním centru locus coeruleus (LC), přičemž naopak byla nalezena signifikantně nižší hladina mRNA pro FGFR-3 [72]. V další post mortem prováděné analýze bylo nalezeno signifikantně nižší množství FGF-2 v temporálním laloku [36]. Turner rovněž prováděl studii, kdy potkanům podával přímo do mozkových komor (intracerebroventrikulárně) FGF-2, aby potvrdil hypotézu o antidepresivním účinku tohoto růstového faktoru. Skutečně, FGF-2 v rámci různých prodepresivních animálních testů prokázal po tomto podání (akutně i chronicky) antidepresivní působení [795].

### **Genetické varianty FGF u deprese**

Nositelé jednonukleotidových polymorfismů genu FGF rs1449683T nebo rs308393C, kteří měli diagnostikovanou velkou depresi, měli signifikantně vyšší míru odpovědi na léčbu antidepresivy SSRI. Větší citlivost na vedlejší příznaky a odmítnutí léčby SSRI měli nositelé rs1048201. Studie vycházela ze vzorku japonské psychiatrické populace [374]. Zajímavé je, že zmíněný polymorfismus rs1449683 patřil v jedné pozdější studii [281] (rovněž prováděné na asijské populaci) mezi ty, které měly významnou pozitivní asociaci s množstvím podkožního tuku. Je tedy možné, že tento polymorfismus FGF odráží některou sdílenou serotoninergní etiopatogenetickou cestu pro vznik obezity a (atypické) velké deprese u asijské populace.

### **Insulin-Like Growth Factor 1**

Inzulinu podobný růstový faktor 1 produkují endokrinním a parakrinním způsobem různé tkáně organismu. Jeho hlavním zdrojem jsou játra (75 % produkce v krvi je vylučováno hepatocyty jako odpověď na stimulaci růstovým hormonem), ale nalézá se také v kosterním svalstvu, chrupavce i mozku [870]. V CNS potkanů se vyskytuje ve větším množství v olfaktorické oblasti, amygdale, hipokampu, pyriformním cortexu a thalamu. Mezi hlavní funkce IGF-1 v CNS patří zajištění přežití neuronů a jejich ochrana před (nejen) metabolickou destrukcí (neuronal survive), regulace excitační a inhibiční neurotransmise, potlačení příjmu potravy, udržování normální hladiny mastných kyselin a zlepšení kognitivního výkonu [840]. Právě neuronální protektivní efekt ve spojení s posílením kognitivních funkcí vyvolal otázky a hypotézy o souvislosti mezi IGF-1 a Alzheimerovou chorobou [78]. V nedávné animální studii Selles a kol. [681] zjistili, že transdukce IGF-1 do hipokampálních neuronů znemožňuje destrukci těchto buněk oxidačním stresem navozeným Abeta oligomery. Otázkou zůstává, jak specifickou hraje IGF-1 roli v etiopatogenezi Alzheimerovy choroby oproti jeho obecnějšímu působení jako preventoru neurodegenerativních procesů. Jiná animální studie totiž ukazuje na jeho potenciální roli i u vaskulárních demencí [766; 767]. Ve vztahu k poruchám nálady IGF-1 prokázal významný efekt potvrzený animálními i humánními studiemi. U potkanů i myši se využívá k navození deprese podobného chování (depression-like behavior; zahrnuje omezení prosociálního chování, nechutenství, omezení volní pohybové aktivity) intraperitoneálně podaný lipopolysacharid (LPS), který indukuje řadu prozánětlivých cytokinů [562; 760]. Konkrétně, po aplikaci LPS bylo nalezeno v hipokampu a frontálním kortexu myši zvýšené množství interleukinů 1 $\beta$  a 6 (IL-1 $\beta$ , IL-6) a tumor nekrozního faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Pokud se injekce s LPS opakují, je zasaženo i striatum. IGF-1 podaný myším, u nichž bylo deprese podobné chování indukováno LPS, vedl k vymizení tohoto chování (odstranění depresivních příznaků). Se zlepšením příznaků navozených LPS souvisel pokles výše uvedených cytokinů v prefrontálním kortexu [597]. U pacientů s přítomnou velkou depresí bylo v rozsáhlé nizozemské observační studii (N = 2714) zjištěno, že pokud neužívali antidepresiva, byla u nich zjištěna vyšší hladina IGF-1 oproti zdravým kontrolám (Kohenovo  $d=0.08$ ;  $p=0.006$ ). Terapie antidepresivy naopak vedla k signifikantnímu poklesu IGF-1 oproti zdravým kontrolám ( $d=-0.08$ ;  $p=0.028$ ) [92]. Podobně metaanalýza 9 studií s kontrolovaným vztahem mezi hladinou IGF-1 v plazmě či séru a velkou či bipolární depresí našla vyšší hladiny v IGF-1 u nemocných oproti zdravým kontrolám ( $P<0.001$ ), přičemž míra asociace klesá s délkou onemocnění.

Užití antidepresiv nemělo na zjišťované hladiny vliv. Nicméně autoři neprováděli sekundární analýzu, v níž by rozlišili výsledky intervenujících proměnných mezi pacienty s velkou resp. bipolární depresí. Autoři studie v diskuzi připomínají, že vyšší hladina IGF-1 v plazmě či séru je podmíněna zpětnovazebním působením IGF-1 za hranicí hematoencefalické bariéry, tedy že u depresivních pacientů je hladina IGF-1 v CNS snižena. Jedním z vysvětlení vyšší hladiny IGF-1 může být nižší senzitivita receptorů pro IGF-1, způsobená přidruženými fyziologickými dopady neuroinflamatorní zátěže [792].

### ***Genetické varianty IGF-1 u deprese***

Kopczak et al. [414] našli souvislost mezi přítomností jednonukleotidového polymorfismu genu pro IGF-1 rs4966044 (15 chromozom) a odpovědí na antidepresivní léčbu u pacientů s velkou depresí. Jiný polymorfismus genu pro IGF-1 rs978458 (12 chromozom), jehož přítomnost v rámci jedné z GWAS [833] souvisela s nižší hladinou IGF-1 v séru, neodlišoval dle autorů svojí četností pacienty od zdravých kontrol<sup>11</sup>.

---

<sup>11</sup> Vyšší četnost byla zaznamenána u pacientů s nižší hladinou triglyceridů [834]

## **Perspektivní genetické nálezy**

Heritabilita deprese velké deprese je v současnosti odhadovaná na 35-40 % [641], přičemž u příbuzných prvního stupně odvodil Sullivan na základě své geneticko-epidemiologické metaanalýzy více než dvojnásobné riziko (OR = 2.84) vzplanutí onemocnění oproti populaci, kde se u předků v první linii deprese nevyskytuje [581; 750]. Celkovou heritabilitu lze rozdělit podle převažujících symptomů onemocnění, protože jejich výskyt má různou genetickou zátěž. Pearson [610] se na základě genomické analýzy (genomic-relatedness-matrix restricted maximum-likelihood analysis – GREML) u pacientů s velkou depresí (N = 1 558) snažil odhalit, jak variance běžných jednonukleotidových polymorfismů (common single nucleotide polymorphisms) může vysvětlit variabilitu ve výskytu vybraných symptomů deprese. Na základě analýzy komponent položek z Hamiltonovy škále deprese stanovil čtyři hlavní symptomy, u kterých také zjistil rozdílnou heritabilitu. V případě apetenčního chování (appetite), jádrových depresivních příznaků (core depression symptoms - anhedonie, zhoršená nálada), insomnie (insomnia) a úzkosti (anxiety) našel tyto odhady dědivosti: 30 %, 14 %, 30 % a 5 %.

## **MicroRNA (miRNA)**

MicroRNA představuje sadu různých genetických molekul, které díky své schopnosti měnit transkripční procesy mRNA regulují ribozomální produkci bílkovin. Regulační síť mRNA-miRNA přeměňuje vnější vstupy do dlouhodobých funkčních, ale i morfologických (orgánových) změn, jejichž vývoj je nakonec podmíněn změněnou transkripční aktivitou ribosomální RNA (rRNA) [678]. Byla zjištěna jejich důležitá role při vzniku či udržování řady duševních onemocnění, přičemž jejich aktivace je také závislá na momentálním biochemickém prostředí. Právě citlivost na vnější např. stresem nabuzené změny, vůči jejichž biochemickému odrazu je miRNA senzitivní, činí z této nekódující RNA studnici potenciálních etiopatogenetických interpretací a biomarkerů duševních chorob. [552].

Jedna z validních teorií etiopatogeneze velké deprese, vysvětluje její vznik neuroplastickými změnami hipokampu, které jsou vyvolané chronickým distresem. Recentní animální studie rozšiřují tuto teorii o zjištění založená na epigenetickém základě. Například Khandelwal [389] zkoumal vliv chronického stresu, způsobeného soustavným ohrožováním a ztrátou skupinové pozice ve skupině (Chronic Social Defeat Stress), na mRNA-miRNA regulační genetickou síť, konkrétně její aktivitu v neurotrofním gyrus dentatus (GD). Autoři zjistili sníženou neurogenezi v GD vyjádřenou jako nižší počet buněk vykazující aktivitu markerů neuronální proliferace (NESTIN) a zrání (DCX), a to 24h po poslední navozené stresové události. V této oblasti byla nalezena 40 % redukce mRNA Drosha, tedy klíčového proteinu biogeneze miRNA. Následně autoři zjistili nižší výskyt miR-30, tedy jedné z rodin miRNA, která zahrnuje pět členů (miR-30a, miR-30b, miR-30c, miR-30d and miR-30e). Jejich výskyt významně negativně koreloval s počtem zárodečných a progenitorových neurálních buněk (neural stem/progenitor cells – NSCs/NPCs), jejichž množství bylo rovněž u stresovaných myši v DG výrazně menší, takže mohou mít potenciál stát se v budoucnu indikátory snížené neurogeneze vyprovokované např. sociálním stresem.

Jednou z výhod miRNA je její výskyt v periferní krvi, což umožňuje například sledovat změny jejich množství v závislosti na zvolené léčbě. V nedávné studii Lin et al. [475] zkoumali vliv antidepresiv na změny v množství periferní miRNA u pacientů s velkou depresí, přičemž vysvětlení v případných posunech hypoteticky odvozovali od dřívějších poznatků o vztahu mezi depresí a sníženou expresí BDNF, kterou mohou transkripční regulací ovlivňovat právě miRNA. Z odebraných sérových hladin miR-16, miR-30, miR-34, miR-128, miR-132, miR-134, miR-182, miR-183, miR-185, miR-212 před a po 4týdenní léčbě SSRI a SNRI antidepresivy (N=33), byl zjištěn signifikantní nárůst miR-183 a miR-212 a v případě skupiny léčené SSRI (N=13) navíc miR-16. Autoři studie uzavírají, že nález změněné hladiny miR-183 je zajímavý vzhledem k tomu, že již v dřívějších studiích byla tato miRNA dávána do souvislosti s neuroplastickými změnami v hipokampu spojenými s uměle navozeným stresem. Navíc hladina miR-16 již dříve vykazovala nárůst v raphe nucleii, a to v reakci na fluoxetin podávaný myším, u nichž byla standardními postupy navozena deprese. Kromě toho miR-16 má moderační vliv na vztah mezi hladinou fluoxetinu a BDNF měřenou v mozkomíšním moku.

Ve vztahu k patologické serotoninergní aktivitě jsou i miR-135 a miR-124. První z nich významně ovlivňuje transkripci serotoninového transportéru a 5HT-1A receptoru, které jsou dávány do souvislosti se vznikem velké deprese. Hladina miR-135a se zvyšuje po podání antidepresiv, což je pravděpodobně v souladu se zjištěným výskytem úzkostných a depresivních příznaků u geneticky modifikovaných myší, které vykazují vyšší hladiny miR-135a. Ve světle toho, že hladina miRNA pozitivně reaguje u zmíněného animálního genetického modelu na podání antidepresiv (v doprovodu úpravy zmíněných příznaků), lze spekulovat, že miR-135a je de facto molekulou s endogenním antidepresivním působením [342].

Na změny serotoninu je citlivá rovněž miR-124, a to bez vlivu na její prekurzory. Hladina miR-124 pozitivně koreluje s inhibicí synaptické facilitace senzoryckých neuronů, a to supresí aktivity CREB (cAMP Response Element-Binding Protein). Serotonin naopak aktivuje CREB potlačením miR-124. Autoři připomínají, že výzkum miRNA vlastně objasňuje čtvrtou roli neurotransmiterů. Kromě regulace propustnosti iontů přes buněčnou membránu, kovalentní modifikace proteinových substrátů aktivací druhotných poslů, regulace transkripce, neurotransmitery také ovlivňují miRNA [639].

Z hlediska relace dlouhodobý stres – depresivní symptomatologie je důležitá role miR-132, jejíž potlačení glukokortikoidy vede k omezení BDNF řízené produkce glutamátových receptorů. Chronický stres stejně jako podání glukokortikoidů způsobuje atrofii dendritů hipokampálních neuronů. Z dřívějších studií je známo, že glukokortikoidy brzdí synaptické funkce související s neuroplastickými změnami tím, že snižují BDNF navozenou mitogeny aktivovanou protein kinázu/extracelulárními signály regulovanou kinázu 1/2 (MAPK/ERK 1/2) a fosfolipázu C-gama (PLC-gamma) [560]. Novější zjištění souvisí se schopností BDNF zvýšit aktivitu miR-132, což bylo doprovázeno zvýšenou aktivitou glutamatergních receptorů. Vlastní schopnost upregulace glutamátových receptorů a následné zvýšení exprese postsynaptických proteinů pomocí miR-132 byla nověji potvrzena její vlastní schopností zvýšit aktivitu glutamátových receptorů NR2A, NR2B a

GluR1 a také tím, že k tomuto zvýšení došlo nezávisle na BDNF, tedy pouze transfekcí exogenní ds-miR-132. Tento účinek byl zvrácen podáním příslušné RNA antisense (aRNA, komplementární řetězec vůči určitému úseku mRNA). Inhibitory MAPK/ERK potlačují BDNF navozenou upregulaci miR-132, proto je pravděpodobné, že MAPK/ERK 1/2 je zprostředkovatelem BDNF navozené zvýšené aktivity miR-132 [380].

## **Léčba deprese antidepresivy a rTMS**

### **Antidepresiva (AD)**

V rámci neuropsychiatrické péče jsou léky první volby (SSRI event. SNRI) v terapii unipolární deprese. Dělí se podle mechanismu účinku na tricyklická a tetracyklická AD (TCA), (i)reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI), inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI), inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (NRI), noradrenergní a specifická serotoninergní AD (NaSSA), serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání (SARI), melatoninergní agonisté (MASSA), multimodální AD (MMA) a AD s jiným farmakologickým profilem [533; 707].

### **Tricyklická antidepresiva (TCA)**

Jsou nejstarší skupinou AD, do níž náleží vůbec první AD imipramin (dibenzazepinový analog chlorpromazinu), který byl poprvé syntetizován v roce 1951 jako antihistaminikum a koncem padesátých let byl zaveden pod názvem Tofranil pro léčbu deprese. TCA jsou neselektivní AD s účinkem na zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Vykazují antiadrenergní (ortostatická hypotenze, hyperplazie prostaty), antihistaminový (sedace, snížená exkrece žaludečních šťáv, zvýšená chuť k jídlu), anticholinergní (sucho v ústech, zácpa, nadměrné pocení) účinky. Ovlivňují srdeční vodivost působením na L-typ kalciových kanálů přítomných v srdeční tkáni, proto jsou kontraindikována u pacientů po proběhlém srdečním selhání či obecně u stavů kardiovaskulární insuficience [303; 775]. Dělí se podle převažujícího na TCA ovlivňující převážně serotoninergní systém (klomipramin, imipramin, trimipramin; antidepresivní a anxiolytický efekt), ovlivňující serotoninergní a noradrenergní systém v relativně vyváženém poměru (amitriptylin, amoxapin, dosulepin, doxepin) a ovlivňující převážně noradrenergní systém (nortriptylin, protryptilin, dibenzepin, desipramin, někdy sem bývá řazeno i tetracyklickum maprotilin). Ačkoliv dnes v léčbě deprese nejsou již léky první volby, některé preparáty se v nižších dávkách (25-75 mg) s pomalou titrací úspěšně využívají napříč lékařskými obory. Výrazné místo si v tomto smyslu ponechává amitriptylin (Elavil)<sup>12</sup>, jež je užíván k léčbě algických syndromů, fibromyalgie, chronické insomnie, dráždivého tračníku, jako profylaktické antimigrenikum a také jako profylaktikum gastroduodenální vředové choroby resp. funkčních dyspepsií (antagonismus na H2 receptorech) [108; 482; 483; 764]. Urologové/gynekologové někdy předepisují imipramin (Tofranil) v léčbě mírné inkontinence u žen. Imipramin se rovněž využívá

---

<sup>12</sup> Amitriptylin je rovněž lékem volby u larvované deprese nebo různých psychosomatických příznaků, které přetrvávají po některém původně somatickém onemocnění (často gastrointestinálního původu). Dnes bývá v této oblasti využíván rovněž tianeptin, který bývá nesprávně řazen mezi TCA.

v pediatrické praxi k léčbě enuresis nocturna, zatímco dosulepin se zde užívá k potlačení některých příznaků ADHD [121; 170; 175; 316; 555]. Společné působení na noradrenergní a setoninergní systém se ukázalo výhodné pro využití v algeziologické praxi při léčbě chronické bolesti (amitriptylin, dosulepin) [98]. Amitriptylin i nortriptylin (rovněž v kombinaci) lze využít jako adjuvans k terapii fibromyalgie<sup>13</sup> či neurastenického syndromu s příznaky vyšší unavitelnosti [296], přičemž v případě fibromyalgie recentní studie potvrdila selektivní imunosupresivní účinek obou tricyklik, který je zřejmě zodpovědný nejen za jejich kurativní účinek u tohoto onemocnění či chronické bolesti, ale také za jejich samotné antidepresivní působení (imunologické/imunofarmakologické hypotézy deprese) [661]. Některá TCA však dodnes v léčbě deprese v rámci další volby hrají důležitou roli. Klomipramin<sup>14,15</sup> ve vyšších dávkách tlumí nutkavé suicidální myšlenky a jeho podání v infuzi je stále účinnou volbou při kontraindikaci ECT [392; 400; 426]. Tetracyklikum Amoxapin<sup>16</sup> kromě svého účinku na zpětné vychytávání noradrenalinu působí jako antipsychotikum (antagonista D2 receptorů) a zejména v USA byl používán k léčbě deprese s psychotickými příznaky [195; 369; 637]. Hlavní nevýhodou TCA je jejich kardiotoxicita při předávkování, která mívá často fatální důsledky [565].

### **Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)**

Enzym MAO-A, jež AD z této skupiny inhibují, katalyzují oxidační deaminaci dopaminu, noradrenalinu a serotoninu, což vede k jejich zvýšené dostupnosti v synaptických štěrbinách. Rozlišují se na novější a bezpečnější reverzibilní IMAO (RIMA, moklobemid) a starší ireverzibilní IMAO (tranylcypromin, fenelzin, isocarboxazid), u nichž bylo nutné dodržovat dietní opatření ve vztahu k potravinám obsahujícím tyramin (riziko hypertenzní krize díky nárůstu hladin periferního NA a vyšší aktivace alfa-1 adrenergních receptorů - zúžení cév) [203; 776]. Ačkoliv tranylcypromin (Parnate) ma dnes ve světě spíše omezenou dostupnost, stále zůstává velmi oblíben u části psychiatrické veřejnosti<sup>17</sup> (zejména britské), a to zejména u rezistentních atypických depresí (kontaminace nadměrnou spavostí, přibývání na váze), jež mívala postupný, pomalu progredující charakter se špatně odlišitelnými remisemi [381; 519; 647; 776].

Mezi další ireverzibilní IMAO patří fenelzin (Nardil) a isocarboxazid (Marplan). Fenelzin (v současnosti dostupný jako 15 mg tbl. pouze ve Velké Británii) se používá zejména v léčbě dystymie, ale rovněž jako adjuvans v terapii bulimie, kde kromě samotných příznaků nutkavého přejídání

---

<sup>13</sup> Francouzští psychiatři používali v této indikaci atypické TCA amineptin, které zpětně vychytává noradrenalin a dopamin. Má i slabé působení připomínající amfetamin. V ČR se nikdy nepoužíval.

<sup>14</sup> Klomipramin snižuje záchvatový práh (může vyprovokovat epileptický záchvat) [743], nicméně je zajímavé, že dosti účinná psychofarmaka (bupropion, klopazapin, klomipramin, ale i olanzapin) specificky mění EEG obraz nemocného a působí prokonvulzivně. Někdy je klomipramin natolik důležitou součástí léčby, že místo jeho vypuštění se volí přidání antiepileptik (lamotrigin).

<sup>15</sup> Je rovněž vyhrazen pro léčbu OCD

<sup>16</sup> Amoxapin se nikdy v ČR nepoužíval, nicméně u nás je známé antipsychotikum loxapin, který je strukturální příbuzný amoxapinu.

<sup>17</sup> Osobně mi několik lékařů potvrdilo, jak zapeklitá pro ně byla situace při přerušení dodávek Parnate. Mnohdy již nedosáhli u některých svých pacientů tak kvalitní remise jako dříve.

působí anxiolyticky a antidepresivně [107; 463; 660; 704]. Nové výzkumy upozorňují na jeho možné uplatnění v léčbě pacientů s rekurentním tumorem prostaty<sup>18</sup>.

Isocarboxazid je ireverzibilní IMAO s podobnými indikacemi jako výše uvedené IMAO, ale byl rozšířen převážně v USA [704].

Jediným dostupným RIMA je v současnosti moklobemid, který je indikován u mírných až středně závažných depresí a sociální fobie [222].

IMAO se mohou uplatnit rovněž u poruch nálady, jež jsou častou komorbiditou hraniční poruchy osobnosti [473; 600].

### **Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)**

Patří mezi léky první volby v léčbě deprese. Inhibicí re-uptaku serotoninu dochází v synaptické štěrbině k delšímu působení serotoninu, což vede k desenzibilizaci 5-HT<sub>1A</sub> a zvýšení pálení 5-HT neuronů v limbických oblastech (blíže viz kapitolu Monoaminergní systémy) [744; 754].

Mezi SSRI řadíme citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin a sertralin. Vzhledem k jejich selektivnímu působení nevyvolávají tolik nežádoucích účinků jako TCA. Neovlivňují ani výše jmenované receptorové systémy, které na periférii i v CNS TCA zasahují. Mezi časté vedlejší účinky v prvních dnech léčby nauzea a cefalgie a diarea resp. obstipace (souvisí s dočasnou dysbalancí serotoninového systému). Chroničtější jsou sexuální potíže [744]. Nejselektivnějším SSRI je citalopram resp. escitalopram, zatímco nejsilnějším inhibitorem serotoninového transportéru je paroxetin následovaný sertralinem. Paroxetin (Seroxat) se rovněž váže na 5-HT<sub>2A</sub> a dopaminový D<sub>2</sub> receptor. Sertralin (Zoloft) kromě inhibice re-uptake serotoninu rovněž snižuje zpětné vychytávání dopaminu. Fluoxetin (Prozac) je mírným inhibitorem re-uptake noradrenalinu, čímž se vysvětluje jeho lehce tonizující účinek. Má nejdelší vylučovací poločas, což je potřeba vzít v úvahu při přechodu na některá antidepresiva, s nimiž není doporučeno SSRI kombinovat (IMAO). Fluvoxamin (první SSRI) je indikován u pediatrické populace v léčbě OCD a vzhledem ke své dobré snášenlivosti rovněž u starších pacientů se středně závažnou depresí. Je zatížen farmakokinetickými interakcemi. V neurologii se využívá zejména citalopram u emočních dysbalancí (lakrimozita) po CMP, přičemž je zde zvažován i mírný antiagregační efekt u SSRI vůbec. SSRI jsou méně toxická při předávkování (suicidální pokusy) než TCA [707].

### **Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)**

SNRI blokují vychytávání obou klíčových neurotransmiterů podobně jako TCA, jimž jsou co do účinku podobné, ale vzhledem k jejich selektivitě nemají tolik vedlejších účinků a nejsou tak toxická při předávkování. Kromě antidepresivního účinku vykazují solidní antidolorický efekt u chronických stavů. Vzájemně se liší poměrem vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Nejvíce serotoninergní je venlafaxin, u něhož se účinek na zpětné vychytávání NA projevuje až ve vyšších dávkách (v ještě vyšších je rovněž inhibitorem re-uptaku dopaminu), který následují hlavní aktivní metabolit

---

<sup>18</sup> Konkrétně se ukázal jako efektivní u těch tumorů prostaty v postkastrační fázi, jež jsou rezistentní na antiandrogenní terapii [232; 261].

venlafaxinu desvenlafaxin, duloxetin a s větším odstupem francouzský milnacipran (téměř vyvážený poměr). Obrácený poměr ve prospěch NA má levotočivý enantiomer milnacipranu levomilnacipran [262; 496; 696; 707].

Nejčastěji užívaným SNRI je venlafaxin (Effexor), který má srovnatelný účinek jako imipramin a amitriptylin a zřejmě se v komparačních studiích stane etalonem [715]. Jeho metabolit desvenlafaxin (Pristiq) má o něco nižší účinnost, na druhou stranu nevyvolává nauzeu a snad má o něco lepší snášenlivost v prvních dnech oproti venlafaxinu. Může sloužit pro udržovací terapii či u mírných až středně závažných depresí jako lék volby [421; 485]. Mezi off-label indikace desvenlafaxinu patří (post)menopauzální návaly horka (hot flashes) [361] a bolesti doprovázející diabetickou neuropatii [14]. Duloxetin (Zymbalta) si kromě léčby deprese našel své místo v algeziologických indikacích (neuropatická bolest). Může být užitečný rovněž v léčbě fibromyalgie [79; 153; 472; 715; 751]. Milnacipran (Ixel) je zvláštní svojí omezenou indikací v USA, kde není schválen jako antidepresivum, ale je zde doporučeným lékem pro fibromyalgii (pod názvem Savella) [696]. Levomilnacipran (Fetzima) je levotočivým enantiomerem milnacipranu, který má oproti ostatním SNRI obrácený poměr inhibice re-uptaku noradrenalinu k serotoninu (2:1). Ve vyšších dávkách je rovněž antagonistou NMDA receptoru. Je vhodný u psychomotoricky retardovaných forem deprese, zvyšuje citlivost ve vnímání odměny a celkové fungování pacientů. Jeho nejčastějším vedlejším účinkem je nauzea [233; 514]. Při pomalé titraci může být zřejmě vhodným AD u pacientů s Alzheimerovou chorobou (NMDA antagonismus), u nichž klinické vyšetření ukazuje významný podíl deprese na psychomotorické retardaci. Navíc levomilnacipran v experimentálních studiích prokázal potenciál v zabránění formování plaků z beta-amyloidu [653].

### **Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI)**

Jediným rozšířeným farmakem s indikací velké deprese je v této skupině bupropion (Wellbutrin, Elontril). Protože vychytává NA a DA má spíše stimulační účinek a je tedy vhodný u psychomotoricky retardované deprese s nižší senzitivitou vůči odměně (zlepšení hospodaření s DA v příslušných limbických oblastech) [165; 606]. Dále je indikován pro snížení cravingu při odvykání kouření (Zyban) [256; 820] či v kombinaci s naltrexonem (Mysimba) v léčbě abúzu alkoholu, mírné až střední závislosti na opioidech resp. jako adjuvans při řízení dietě (obezitologická indikace této kombinace je schválena rovněž pro užití v ČR) [578; 722; 849]. Z neuropsychiatrické praxe byly publikovány kazuistiky, podle nichž bupropion může být lékem volby v léčbě deprese u pacientů s Parkinsonovou chorobou (opět efekt spojený s DA) [235; 447; 868]. Bupropion snižuje záchvatový práh, což bylo důvodem pro jeho dočasné stažení z trhu v druhé polovině 80 let. Doporučuje se před jeho nasazením provést EEG vyšetření<sup>19</sup> [425].

---

<sup>19</sup> Na druhou stranu někteří autoři řadí bupropion mezi farmaka s nízkým výskytem epileptických záchvatů [663] či dokonce na základě preklinických dat upozorňují na mírný antiepileptický efekt [476; 797].

### **Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (NRI)**

Mají psychostimulační účinek bez vyvolání závislosti. Kromě deprese našli využití v léčbě ADHD, a v obezitologické praxi jsou předepisovány pro jejich schopnost potlačit chuť k jídlu [243; 628]. Určitou neurovědní zajímavost představuje jejich efekt v terapii panické poruchy (spíše spojována se serotoninergní dysbalancí) [541]. Nicméně v případě panické poruchy nejsou NRI léky první volby, ale mohou být zajímavým adjuvans k SSRI AD, když na ně není dostatečná odpověď<sup>20</sup>. V jistém smyslu sem můžeme řadit i některá TCA (nortriptylin, protriptylin a desipramin), nicméně hlavními zástupci jsou reboxetin (Edronax) a viloxazin (Vivalan). Reboxetin může být někdy výhodně kombinován se SSRI pro prolomení farmakorezistentní deprese [488]. Jejich typickými vedlejšími účinky jsou nespavost (volí se ranní podávání), pocení, neklid a závrať [46; 682]. Reboxetin ani viloxazin nejsou v současnosti v ČR dostupné.

### **Noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva (NaSSA)**

Antagonizují presynaptické alfa-2 autoreceptory na NA i 5-HT neuronech, čímž dochází ke zvýšenému vylučování noradrenalinu a serotoninu do synaptické štěrbině jak noradrenalinových, tak serotoninových neuronů. Serotoninergní antidepresivní účinek je rovněž založen na jejich schopnosti antagonistovat 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> a 5-HT<sub>3</sub> receptory (viz kapitolu Monoaminergní systémy). Do této skupiny náleží mianserin a mirtazapin [496].

Mianserin (Tolvon, Lerivon) je tetracyklické antidepresivum, které kromě výše uvedených receptorů blokuje zpětné vychytávání NA a má zachované antihistaminové působení (sedace). Vznikl vlastně jako pokus o hledání takového antidepresiva, které má zachované vlastnosti TCA (amitriptylin), ale bez muskarinového a anticholinergního působení [99].

Mirtazapin (Remeron) je vhodný u depresí provázených nespavostí a rovněž u pacientů, kteří nejsou kompliantní k SSRI, protože nevyvolává typické serotoninergní vedlejší účinky (sexuální dysfunkce, nauzea) [304]. Díky přítomnosti antagonismu na 5-HT<sub>3R</sub> nevyvolává gastrointestinální potíže, které se u SSRI často objevují. Existují studie potvrzující rychlejší antidepresivní nástup oproti SSRI [634], přičemž lze spekulovat, zda toto zjištění není specifické právě pro SSRI nonkompliantní pacienty. Jeho zajímavou off-label indikací v nižších dávkách jsou rušivé akatizie po léčbě antipsychotiky [629].

### **Serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání (SARI)**

Kromě toho, že jsou antagonisté 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> receptorů, inhibují re-uptake serotoninu (SRI) a dalších neurotransmiterů. Patří sem trazodon, nefazodon a mepiprazol (vázaný na španělský trh, kde je dostupný pod názvem Psigodal) [192; 502]. Všechny uvedené látky mají aktivní metabolit meta-chlorofenylpiperazin. Jsou určeny pro léčbu velké deprese a mohou být užitečné i u chronické chronické insomnie. Nejvíce užívaným AD z této skupiny je trazodon (Triticco), jež je určený pro léčbu jak deprese doprovázené nespavostí, tak primární insomnie (nespavost jako samostatné a hlavní onemocnění) [348]. Na zlepšení kvality spánku se zřejmě mimo jiné podílí i antagonismus na alfa-1

---

<sup>20</sup> Experimentální léčbou může být přidání reboxetinu pomalou titrací po 2 měsících od zahájení léčby SSRI, na něž nebyla dostatečná odpověď.

receptorech, jenž se osvědčil například v potlačení pavor nocturnus (viz experimentální užití prazosinu právě v této indikaci) [351; 534]. SARI mohou být v off-label indikaci užitečná jako antimigrenózní profylaktika [679; 688].

### **Melatoninergní agonisté (MASSA)**

Jsou to agonisté melatoninových receptorů typu 1 i 2 (MT1, MT2) v suprachiasmatickém jádře, čímž se vysvětluje jejich pozitivní vliv na narušenou synchronizaci cirkadiálního rytmu (kompenzace fázových posunů, jejichž dopad na dynamiku melatoninu zodpovídá za nežádoucí afektivní změny). MASSA zřejmě zabraňují nadměrné produkci melatoninu na úkor serotoninu, čímž mohou zabraňovat vzniku ranních pesim. V současnosti jsou na trh uvedeny agomelatin, ramelteon a tasimelton [496].

Agomelatin (Valdoxan) kromě agonistického působení na MT1 a MT2 receptory účinkuje jako antagonist 5-HT<sub>2C</sub> receptoru, čímž se vysvětluje jeho schopnost zvyšovat v PFC hladiny NA a DA. Vyznačuje se velmi dobrou snášenlivostí [263]. Ramelteon (Rozerem) je oproti agomelatinu více selektivní (není zdaleka tak silným antagonistou na zmíněných serotoninových receptorech), takže jeho indikací jsou primární insomnie [441]. Tasimelton (Hetlioz) se stejně jako ramelteon uplatňuje ve spánkové medicíně [360].

### **Multimodální antidepresiva (MMA)**

Někdy je tato skupina označována jako serotoninové modulatory a stimulatory (Serotonin modulator and stimulator), protože se u nich kombinuje inhibice zpětného vychytávání serotoninu (SRI) s modulačními farmakodynamickými účinky na serotoninových receptorech, které mění odpověď neuronů senzitivních na přítomnost serotoninu. Mají jak antidepresivní, tak anxiolytickou účinnost [496]. Hlavním zástupcem je vortioxetin (Brintellix, Trintellix), který účinkuje jako SRI, agonista 5-HT<sub>1A</sub>R (anxiolytické účinky), parciální agonista 5-HT<sub>1B</sub>R (například omezení kardiotoxicity), antagonist 5-HT<sub>1D</sub>R (zvýšené vylučování glutamátu, změna krevního tlaku v mozku, antimigrenózní efekt), antagonist 5-HT<sub>3</sub>R (kurativní působení na somatické -gastrointestinální- afektivní koreláty) a antagonist 5-HT<sub>7</sub>R (regulace hypotalamického korelátu emocí či experimentální souvislost s poruchami autistického spektra). Je velmi dobře snášen a v několika studiích prokázal účinnost podobnou s ostatními antidepresivy, je proto možné, že se v budoucnu stane součástí farmak první volby pro léčbu mírné až středně závažné deprese [132; 671] či generalizované úzkostné poruchy [579].

### **Tianeptin**

Tianeptin (Coaxil, Stablon) byl původně řazen mezi TCA či AD, které urychluje zpětné vychytávání serotoninu. Ačkoliv skutečně jeho struktura se blíží TCA a posiluje aktivitu SERT, je dnes řazen mezi atypická AD, u nichž není v popředí jeden hlavní mechanismus účinku. Nicméně mezi jeho důležité účinky je v současnosti považován jeho agonismus na opioidních  $\mu$  receptorech. Navíc v souladu s poznatky o vlivu růstových faktorů na depresi (viz kapitola Růstové faktory) byl u tianeptinu prokázán jeho vliv na uvolňování BDNF, čímž pozitivně ovlivňuje neuroplasticitu a neuronální remodelaci. Navíc působí proti stresem provokovaným změnám spojenými s aktivitou glutamatergního systému v hipokampus-amygdala komplexu [9]. Má velmi dobrý profil nežádoucích

účinků, není kardiotoxický. Je vhodný u depresí se somatizačním doprovodem, a to zejména v gastrointestinální oblasti (dráždivý tračník). Je indikován u velké deprese, algických syndromů a u dětí jako adjuvans prokázal význačný antiastmatický účinek [448; 449; 631]. Podle některých studií má antikonvulzivní účinek a snad mírně zvyšuje vylučování dopaminu v mezolimbické oblasti [337].

### **Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)**

Sušený extrakt třezalky tečkované (Jarsin) v mnoha studiích prokázal solidní antidepresivní účinek, který u mírných depresí byl srovnatelný s TCA i SSRI. Mezi účinné látky patří hyperforin a hypericin. Mezi možné farmakodynamické mechanismy extraktu patří zvýšení množství sodíkových iontů v synapsi (presynaptická část), inhibice MAO, inhibice zpětného vychytávání monoaminů či modulace serotoninových receptorů. Vykazuje fotosenzibilní efekt, proto je nutné se při jeho užívání chránit před přímým sluncem [294; 877].

### **Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)**

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) představuje jednu z efektivních metod léčby deprese, u které podle nedávno zveřejněných souhrnných analýz dosahuje 45-55 % pacientů responze a 30-40 % remise [240].

Princip této metody léčby deprese, jež byla poprvé použita v 80. letech minulého století na Londýnské neurologické klinice Mertonem a Martonem a následně upravena A. Barkerem pro pozdější klinické použití, vychází z Faradayova zákona elektromagnetické indukce [335]. Proměnlivý proud v cívce vytváří proměnlivé magnetické pole, které je schopné ve vodiči indukovat elektrický proud. Tímto vodičem může být mozek, k němuž je přiblížena primární cívka rTMS přístroje, která potřebný magnetický pulz vyrobí tím, že pomocí kapacitoru dojde k velmi rychlému vybití značného proudu do této primární cívky. Protože je splněna podmínka proměnlivosti (náhlý skok z nulové hodnoty proudu), dojde v této primární cívce k indukci magnetického pole v trvání 100-250  $\mu$ s a intenzitě 1-3 Tesla. Následně dojde k indukování proudu v mozkové tkáni, jehož intenzita a trvání však nevyvolá epilepsii, nicméně vyvolá tok elektrického proudu v zasažené mozkové kůře, přičemž opakování těchto indukovaných proudových pulzů vyvolává metabolicko-perfuzní změny mozkové kůry s následnými změnami jak ji samé, tak s ní transsynapticky asociovaných oblastí, čímž je vysvětlován léčebný efekt rTMS [403]. Repetitivní TMS u pacientů s depresí vyvolává efekty ve stimulaci BDNF, respektive změně plazmatických hladin katecholaminů. Například Yukimasa et al. [866] analyzovali u pacientů s refrakterní depresí léčených VF-rTMS změny v hladině MHPG, HVA a BDNF, přičemž zjistili po léčbě VF-rTMS pokles MHPG, ale nikoliv HVA. V případě BDNF došlo k signifikantnímu nárůstu jeho plazmatických hladin pouze u respondérů. Samotný pokles MHPG souvisel se snížením projevů předléčebné agitovanosti. Autoři studie nález ohledně poklesu MHPG vysvětlují svým návrhem dichotomie depresivních pacientů, kdy u jedné skupiny převažuje psychomotorická retardace (nízké MHPG), zatímco u druhé psychomotorický neklid a úzkost (vyšší MHPG), což je v souladu s korelací agitovanosti i úzkosti se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému. I proto, že rTMS přímo působí na NA neurony a následně způsobuje down

regulaci beta-adrenoceptorů, je možné předpokládat vyšší efekt VF-rTMS u pacientů s agitovanou depresí<sup>21</sup>.

Indukované magnetické pole přináší výhodu v tom, že méně elektricky vodivé překážky mezi skalpem a mozkem pro něj představují menší překážku než pro elektrický proud. Jinými slovy, pokud bychom vybranou část mozkové kůry chtěli stimulovat přímo elektrickým proudem ze skalpu, museli bychom v souladu s Ohmovým zákonem použít takové hodnoty elektrického proudu, která by představovala pro pacienta značnou zátěž (bolest, kardiologické a neurologické vedlejší účinky). Indukovaný elektrický proud mění aktivitu neuronů (změna transmembránových proudů, jež vede k depolarizaci, respektive hyperpolarizaci neuronů, což se odráží ve změně jejich excitability), a to až do hloubky 2 centimetrů od cívky (cívka ve tvaru osmičky). Obvykle má primární cívka rTMS tvar ležaté osmičky, ale rovněž existují cívky ve tvaru osmičky ohlé ve středu do písmena V, které umožňují hlubší působení. Pomocí cívek ve tvaru V lze například stimulovat hlubší části motorického kortexu zodpovědného za kontrolu hybnosti dolních končetin, což je využíváno převážně v neurorehabilitaci.

Jak vyplývá z názvu metody, během stimulace dochází k opakování aplikace jednotlivých pulzů magnetického pole. Frekvence pulzů rozhoduje o tom, zda stimulace působí v příslušném místě excitačně či inhibičně, přičemž NF-rTMS (obvykle 1 Hz) působí inhibičně, zatímco vysokofrekvenční rTMS (VF-rTMS) účinkuje excitačně (5-20 Hz, u deprese je často voleno 10 Hz).

Další důležitou proměnnou při volbě stimulačního protokolu je intenzita magnetických pulzů, které chceme vyvolat. Nejčastěji se uvádí jako procento motorického prahu, který před stimulací měříme v oblasti motorického kortexu, a to tak, že postupně na přístroji zvyšujeme úroveň intenzity stimulace, a jako hodnotu motorického prahu (vyjádřenou v procentech stimulačního výkonu přístroje) zapíšeme tu, při které dojde k opakovanému (5 x) záškubku svalu abductor pollicis brevis.

V léčbě deprese má rTMS mírný až střední klinický efekt, přičemž nejčastější volbou je buď VF-rTMS na levém DLPFC, nebo NF-rTMS na pravém DLPFC [627]. Podle dvojité zaslepené randomizované studie trvající čtyři týdny, jež byla prováděna u 60 hospitalizovaných pacientů na našem pracovišti (PCP/NUDZ) byla NF-rTMS (1 Hz, 100 % MP, celkem 12 000 pulzů rozdělených do 20 sezení) stejně účinná jako léčba SNRI antidepressivem (venlafaxin 150-375 mg) [52]. Jako výhodné se jeví v případě prvních epizod u mladistvých pacientů s depresí kombinovat SSRI s rTMS [503].

Jako perspektivní se jeví novější protokoly, jejichž provedení novější přístroje umožňují a vedou ke zkrácení stimulačního času na jedno sezení. Například Theta burst stimulace (TBS) spočívá ve vysokofrekvenční dávce 3 stimulů (50 Hz, gama frekvence - tj. 20 ms mezipulzní interval), jež se opakuje každých 200 ms (5 Hz, theta). Obvykle rozlišujeme kontinuální TBS (cTBS, nepřerušovaná TBS po dobu 40 sekund o celkové dávce 600 pulzů nad pravým DLPFC, snížení kortikální excitability) a intermitentní TBS (iTBS, každé 2 sekundy TBS jsou přerušeny po dobu 8 sekund, například celkové

---

<sup>21</sup> V budoucnu by byl zajímavý výzkum vlivu NF-rTMS oproti VF-rTMS na hladinu MHPG.

dávky 600 pulzů je dosaženo za 190 sekund, aplikuje se obvykle nad levým DLPFC, zvýšení kortikální excitability).

V recentní placebem kontrolované studii (N=57) bylo pomocí protonové MR spektroskopie prokázáno, že levostranná prefrontální iTBS může zvyšovat neuroplasticitu v ACC, přičemž toto zjištění bylo opřeno o nález korelace mezi zvýšením N-acetyl-aspartátu v této oblasti a poklesem depresivní psychopatologie u pacientů trpících unipolární depresí, kteří podstoupili aktivní léčbu iTBS (N=20) [869]. V případě pravostranné cTBS byl prokázán adjuvantní účinek k psychofarmakologické léčbě. Chistyakov et al. ve své dvojité zaslepené placebem (sham) kontrolované studii použil u hospitalizovaných pacientů s depresí buď cTBS (N=15; 100 % MP, celkem 3600 stimulů/sezení), nebo sham (N=14), a to po dobu deseti za sebou jdoucích pracovních dnů. Po skončení prvních deseti sezení skupina v aktivní větvi pokračovala dále v cTBS, zatímco skupina v shamové větvi rotovala do aktivní větve. Autoři nenašli rozdíl mezi cTBS větví a shamem, nicméně ti pacienti v aktivní větvi, u kterých pokračovala farmakoterapie AD, dosáhli signifikantního zlepšení deprese<sup>22</sup>.

---

<sup>22</sup> Je otázkou, zda cTBS není vhodným protokolem jako adjuvantní antidepresivní léčba u pacientů v depresivní fázi bipolární poruchy, u kterých v minulosti byla zaznamenán opakovaný přesmyk do mánie navozený antidepresivy.

## Nálezky neurozobrazovacích metod u deprese

### Magnetická rezonance

Ve studiích, které porovnávaly rozdíly v objemu šedé hmoty mozku mezi pacienty s depresí a zdravými dobrovolníky, byl prokázán pomocí voxelové morfometrie šedé hmoty (Voxel Based Morphometry of Gray Matter – VBM-GM) nižší objem v oblastech zapojených do zpracování emocí. Konkrétně se jednalo o pokles ve frontální, orbitofrontální a přední cingulární kůře, hipokampu a striatu [24]. Nižší objem v superiorním frontálním kortexu a předním cingulu (ACC) byl zjištěn u rezistentní deprese oproti zdravé kontrole [500]. Na základě porovnání 14 studií, které se zaměřily na VBM-GM u rezistentní deprese oproti její mírnější formě či zdravým kontrolám, nebyl zjištěn rozdíl v ACC, ale pacienti s rezistentní formou onemocnění vykazovali redukované hodnoty VBM-GM v putamen, inferiorním frontálním gyru, precentrálním, postcentrálním a angulárním gyru [402]. Vzhledem k uvedeným strukturám však zůstává otázkou, zda nalezené změny nejsou spíše důsledkem neuroplastických změn souvisejících s delším trváním symptomů rezistentní deprese. Redukce šedé hmoty v ACC je robustním nálezem u deprese a společně se zjištěními ohledně změněné konektivity ACC s dalšími limbickými strukturami potvrzuje pohled na depresi jako onemocnění, které je podmíněné fronto-limbickou dysbalancí [87; 432]. Jde o strukturu, která je zodpovědná za řízení rozhodovacích konfliktů, motivaci, empatii, spolupodílí se na pracovní paměti a zpracování informací z vnějšího a vnitřního světa. V jistém smyslu představuje neuronální systém, ve kterém se stýkají a vzájemně třídí vstupy kognitivních subsystémů (objektivní hodnocení) se vstupy emocionálního vnímání a přiřazování subjektivní hodnoty (subjektivní význam, hodnocení odměny, nebo ztráty), což vytváří podklad jak pro rozhodovací výstupy, tak následně emocionální dopad takových rozhodnutí [740]. V řízení hodnocení odměn pro rozhodovací výstupy je zásadní konektivita ACC s limbickými strukturami, respektive dopaminergními jádery mozku, kterými jsou ventrální tegmentální area (VTA) [186] a nucleus accumbens [324].

Limbické struktury, kam patří mimo jiné hipokampus, insula, thalamus a amygdala rovněž vykazují strukturální rozdíly mezi nemocnými s depresí a zdravými kontrolami.

Atrofie hipokampu je robustním nálezem u deprese. Pracovní skupina ENIGMA (Major Depressive Disorder working group) provedla analýzu 15 vzorků pacientů s depresí po celém světě (pacienti N=1728; kontroly N=7199) s nálezem signifikantního poklesu objemu šedé hmoty v hipokampu u pacientů s rekurentní depresí (skupina prvních epizod se však od kontrol nelišila). Věk, podíl pacientů na antidepresivech či remitérů neměl na výsledek vliv [712]. Ve studii s 23 depresivními pacienty s první epizodou a bez kontaminace farmakologickou léčbou byl zjištěn signifikantní úbytek objemu šedé hmoty v hipokampu, přičemž nebyla zjištěna korelace mezi tímto úbytkem a závažností symptomů deprese či délkou jejího trvání. Úbytek šedé hmoty v hipokampu by tak představoval trait marker deprese [880]. Atrofie hipokampu pravděpodobně hraje důležitou roli v narušení zpracování emočních informací v závislosti na jeho přímých spojeních s amygdalou a prefrontálním kortexem.

Inzula představuje integrační centrum autonomních, visceromotorických, emočních a interoceptivních informací (tělesné uvědomování). Přední inzula je rovněž zapojena do sociálně-emoční a kognitivní neuronální sítě, která propojuje inzulu s ACC a středním, respektive spodním čelním lalokem. Existují důkazy o klíčové roli inzuly v kognitivních, afektivních a behaviorálních výstupech reagujících na vnější/vnitřní komplexní podněty [122; 723; 746]. Inzula v souladu s teorií somatických markerů Antonia Damasia [142] zprostředkovává emoční vnímání, které společně s ACC a oblastmi frontálního laloku posiluje/oslabuje rozhodování jednotlivce a pomáhá mu při výběru v nejasných či ekvivalentních volbách (například odpojení somatického doprovodu při rozhodování o dvou termínech na konci návštěvy lékaře, které jsou pro pacienta ekvivalentní, by vedlo bez pocitu, že je konečně vhodné se před lékařem už nějak rozhodnout, k nekonečnému prodlužování výběru). Konkrétní neuronální síť, která je zodpovědná za spoluřízení rozhodování pomocí emočního vnímání se skládá z inzuly, jež přijímá emočně relevantní informace ze spinální míchy a aferentního vagu přes posteriorní a bazální část ventromediálního jádra talamu. Výstupy inzuly následně putují do ventromediálního a frontálního kortexu a ACC [142; 746].

Ve studii [652], kde si autoři položili otázku, zda se závažnost pokusu o suicidium nějak odráží ve strukturálních změnách šedé hmoty, bylo zjištěno, že pacienti s historií závažného suicidálního pokusu měli vyšší objem šedé kůry mozkové v inzule a oblastech prefrontálního laloku. Konkrétně srovnávali tři skupiny pacientů s depresí: bez pokusu o suicidium, s mírným a závažným pokusem. Pacienti se závažným pokusem se lišili od skupiny s mírným pokusem vyšším objemem šedé hmoty v orbitofrontálním kortexu (OFC), rostrálním ACC (rACC), kaudálním ACC (cACC) a v inzule. Nelišily se objemově v DLPFC. Při srovnání skupiny bez pokusu se skupinou se závažným pokusem byl nalezen rozdíl v DLPFC, ale nikoliv v rACC a cACC. Výsledky nezávisely na závažnosti suicidálních idejí a představ, impulzivity, agrese, schopnosti kognitivní kontroly či doby od posledního pokusu. Autoři své výsledky interpretují v kontextu jejich neintuitivního závěru, kdy skupina se závažnými pokusy má větší objem šedé hmoty v oblastech zodpovědných za kognitivní kontrolu myšlenek a emocí (OFC, DLPFC, ACC), přičemž zejména DLPFC a ACC slouží k řízení pozornosti a DLPFC sama zajišťuje plánování činností (plán pořadí). Inzula zodpovídá za sebeuvědomování a volní kontrolu (proto u schizofrenie je její funkční nečinnost spojena např. s pocitem ovládnutí mimo vlastní kontrolu). Vyšší objem šedé hmoty tedy souvisí s posílením sebeuvědomovaného, pečlivě prováděného konání, jenž je opakem impulzivní reakce. Nálezy autorů tedy vlastně potvrzují zvýšené (a vzhledem k zapojení OFC ruminující) sebekontrolující chování, jenž při určité souhře vnějších okolností může vést k „uváženému“, bilančně založenému suicidiu. Inzula a ACC, jak autoři připomínají, je podle jedné metaanalýzy VBM-GM u různých psychiatrických diagnóz častým společným nálezem, proto může být jejich dysfunkce souviset s obecnějším (transdiagnostickým) patologickým procesem [253]. Podobný nález jako ve výše uvedené studii učinil Duarte et al. [176], který také zjistil, že skupina se závažným suicidálním pokusem měla vyšší objem insuly, ACC a OFC. Obě studie poukazují na zajímavý biomarker deprese založený na frontolimbických strukturách, jež je spojený s vysokým rizikem letálního suicidálního pokusu.

Předchozí dvě studie naznačily zvýšený objem šedé hmoty mimo jiné v inzule, který pravděpodobně souvisí s patickou sebekontrolou vedoucí až k zúženému obzoru a nalezení suicidia jako jediného řešení. V jiných studiích však byl u rekurentní deprese nalezen redukovaný (nikoli zvýšený) objem šedé hmoty v pravé přední inzule, hipokampu a amygdale. Takové nálezy u deprese mohou být chápány jako důsledek neurotoxického působení dlouhodobého stresu (viz růstové faktory a pokles BDNF) a mohou korelovat s délkou onemocnění resp. počtem jeho epizod [391; 683; 746]. V případě amygdaly však existují důkazy o její větší velikosti u pacientů s první epizodou deprese či s aktuálně probíhajícím onemocněním [219; 771; 810]. Velikost amygdaly u deprese vykazuje rovněž mezipohlavní rozdíly, přičemž pravostranné zvětšení se signifikantně častěji nalézá u klinické i subklinické deprese žen [356; 469; 842].

Další výzkumy strukturálních změn u deprese zjistily změny v objemu šedé hmoty struktur funkčně zapojených mimo jiné v limbicko-striato-palido-thalamo-kortikální dráze [267; 648]. V recentní studii [19], která se zaměřila na změny v objemu šedé hmoty u pacientů s déletrvajícím depresí (lifetime depression), byly nalezeny signifikantně nižší objemy insuly, thalamu, ventrálního diencefalonu, pallida a nucleus accumbens. Nálezy zůstaly signifikantní i po adjustaci na věk, pohlaví, vzdělání, komorbiditu a celkový objem mozku. Časný nástup deprese byl spojen s nižšími objemy šedé hmoty ventrálního diencefala a nucleus accumbens. Deprese s nástupem v pozdějším věku byla spojena s vyšším objemem rACC, řečové (lingual) a perikalkarinní oblasti. Nižší objem kaudata byl podle výsledků studie spojen s nástupem deprese v pozdějším věku a více u mužů. Toto zjištění je v souladu i s dalšími patomorfologickými studiemi deprese (viz níže v textu). V případě putamen autoři studie připomínají, že dřívější nálezy nižšího objemu putamen souvisely se závažností a mírou rekurence deprese. Jejich nález rovněž zůstal signifikantní pro zmiňovanou míru rekurence (počet epizod). Podobně je to s nálezy u pallida, kde někteří autoři považují úbytek šedé hmoty v těchto strukturách za endofenotyp míry rekurence deprese. Ventrální diencefalon, který zahrnuje hypotalamus, byl rovněž redukovaný úměrně počtu epizod, což odkazuje na strukturální změny související s dlouhodobou funkční dysbalancí HPA osy.

Subkortikální nálezy nižšího objemu kaudata se často opakují u pacientů s rekurentní, déletrvajícím depresí či u starších pacientů. Proto byly navrženy hypotézy, že změny v bazálních gangliích mohou odrážet chronickou formu deprese [648]. Nicméně v nedávné studii zkoumající podprahové (subklinické) příznaky deprese (subthreshold depressive symptoms) ve větší skupině adolescentů (14 let; N=277) byl nalezen signifikantně nižší objem kaudata u mužů. Tedy výsledek inverzní k předchozím nálezům. V souvislosti se subkortikálními nálezy založenými na VBM-GM je potřeba upozornit, že existují četné nálezy vyššího postižení subkortikálních struktur u bipolární deprese oproti velké depresi [80; 383]. Vzhledem k tomu, že pacienti s bipolární depresí mají často komedikována antipsychotika, je možné, že větší objem bazálních ganglií u těchto pacientů souvisí s adaptačními změnami, jež jsou důsledkem déletrvajícím potlačení dopaminergní aktivity ve zmiňovaných oblastech. Ve výše zmíněné studii pracovní skupiny ENIGMA byla nalezena korelace mezi větším objemem kaudata a užíváním antipsychotik [712].

Výše uvedené subkortikální struktury patří do dopaminergního systému řízení odměny. Nefunkční komunikace mezi nimi a frontálními oblastmi vytváří fronto-limbickou dysbalanci, která je považována za funkční neuroanatomický korelát deprese [538; 824]. Nálezy potvrzující zmíněnou dysbalanci jsou založeny na výsledcích funkční magnetické rezonance prováděné při psychologických experimentech založených na vnímání pozitivní/negativní odměny či pozornosti vůči záporným emocím. Bude jim věnována vlastní část.

### **Nálezy funkční magnetické rezonance**

Zatímco strukturální nálezy VBM-GM a DTI odpovídají na otázky ohledně strukturálních změn v objemu šedé či bílé hmoty, funkční magnetická rezonance (fMRI) na základě vyhodnocení změny magnetického pole, která koreluje s množstvím okysličené krve v aktivní části mozku, dokáže sledovat změny v aktivitě mozkové tkáně, a to vyvolané buď úkolem, nebo ponecháním zkoumaného subjektu v klidu pro sledování volných fluktuací činnosti mozku (resting-state).

### **Fronto-limbická dysbalance jako neuronální korelát deprese**

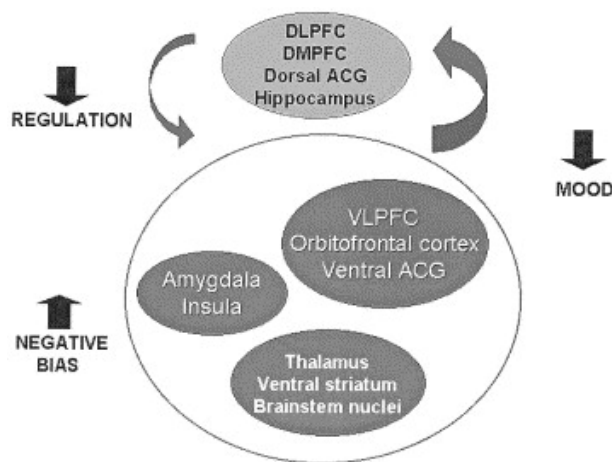
U pacientů s depresí je opakovaným nálezem bias ve vnímání či zaměření pozornosti vůči negativním emocionálním podnětům. Předpoklad zvýšeného vnímání vůči negativním stimulům oproti pozitivním potvrdily fMRI studie zkoumající pozornost (či míru výbavnosti z dlouhodobé paměti) vůči obrazovému materiálu skládajícího se z fotografií šťastných a smutných tváří [451]. Opakované nálezy potvrzují u pacientů s depresí zvýšenou aktivitu amygdaly, inzuly a ventrálního striata při pohledu na smutné tváře, a naopak nižší odpověď při pohledu na šťastné tváře v talamu, amygdale, hipokampu a putamen [282; 382; 442]. Narušení pasivní vizuální pozornosti, která je posílená u deprese směrem k negativním stimulům, odpovídá pravděpodobně zvýšená funkční konektivita mezi amygdalou a frontoparietálními subsystémy [822; 825]. Frontální oblasti jsou zodpovědné za aktivní řízení limbických struktur, což znamená, že usměrňují dopad resp. reaktivitu (míru a délku aktivity) subkortikálních limbických oblastí zodpovědných za zpracování negativních stimulů. V tomto smyslu se hovoří o top-down kontrole negativních stimulů, jejíž narušení bylo u deprese zjištěno. Frontální oblasti zodpovědné za zmíněnou kontrolu jsou DLPFC, dorzomediální PFC a dorzální ACC [147; 194]. Jejich snížená funkční odpověď byla zjištěna v úlohách, kdy pacienti s depresí měli záměrně ignorovat podněty s negativním emočním obsahem, které byly v kontextu úlohy irelevantní (distraktor). Existují ale i opačné nálezy, kdy naopak při úsilí o ignorování negativního emočního distraktoru byla aktivita frontálních oblastí zvýšená, což lze vysvětlit potřebou větší aktivity (nárůst zdrojů) frontálních oblastí u deprese, aby došlo k odpojení od negativních irelevantních stimulů [531]<sup>23</sup>. Ve studii [129], která se

---

<sup>23</sup> Miskowiak se svojí výzkumnou skupinou si všímají u pacientů s depresí role pulvinaru (část talamu), jehož zvýšená bazální aktivita může skrze jeho přímé spojení (monosynaptické) s amygdalou, dorzálním ACC a inzulou vytvářet větší podvědomou připravenost (priming) zaměřovat emoční pozornost (emotional attention) a reagovat na podněty představující hrozbu (zesílení aktivity pulvinaru a jeho spojení s amygdalou si lze přeneseně představit jako patologické zvýšení rozlišovací úrovně radarového systému testující okolí před potenciální hrozbou). Korekci takové podvědomé poruchy zaměření pozornosti a připravenosti reagovat (např. stažením se, pasivitou) by byly schopny zajistit při vstupu negativní sensorické informace DLPFC a dorzální kaudatum, nicméně autoři předpokládají, že u deprese sensorické informace hodnocené jako falešné hrozby (amygdala, negativní bias) právě do těchto struktur nevstupují, proto je korekce znemožněna. Důležité je tedy u deprese brát v úvahu i patologii Bottom-Up zpracování vnějších podnětů.

nedávno zaměřila na neuronální koreláty záměrného opomíjení negativních distraktorů, předložili depresivním adolescentům sérii dvojic obrázků domů, přičemž úkolem při měření ve fMRI bylo identifikovat ty dvojice domů, které byly shodné. Souběžně s dvojicemi domů byla zobrazena dvojice tváří, které měly buď neutrální, šťastný, nebo smutný výraz (tyto dvojice představovaly distraktor). Depresivní adolescenti se nelišili od zdravých kontrol v přesnosti a čase odpovědi (response time and accuracy), ale záměrné opomíjení negativního distraktoru u nich vyvolalo zvýšenou aktivaci v dorzálním ACC, spodním a středním frontálním gyru a okcipitoparietální oblasti (horní parietální lalok a laterální okcipitální kortex – systémy zapojené do sítě vizuální pozornosti). Výsledky tedy řadí studii k těm, které naopak zdůrazňují hyperaktivitu frontálních kontrolních systémů, nutných k regulaci dopadu negativních stimulů. Vzhledem k tomu, že zvýšená aktivita je vázána na úkol, zůstává otázkou, jak se frontální kontrolní systémy aktivují během přirozeného výskytu negativních podnětů, které se běžně v okolí vyskytují. Lze předpokládat, že „vyšší energetické náklady“ pro aktivaci těchto systémů spíše způsobují jejich nečinnost (hypoaktivitu), což vede k vyšší váze a perzistujícím účinkům přirozených negativních stimulů u pacientů s depresí.

Protikladnost nálezů vztažených k biasu vnímání negativních stimulů může být vysvětlena v kontextu dorzálního a ventrálního neuronálního systému. Dorzální systém, jehož centrem je DLPFC zodpovídá za volní regulaci afektivních stavů (exekutivní funkce spojené s řízenou pozorností a plánováním), zatímco ventrální systém spojený s ventrálním PFC zodpovídá za identifikaci emočního významu stimulu s následnou autonomní regulací odpovědi [616]. Názorné vysvětlení poruchy koordinace těchto dvou systémů u deprese je uvedeno na obrázku č. 1



Obrázek 1 Dysbalance ventrálního a dorzálního neuronálního systému u deprese

Funkční i strukturální změny ventrálního systému u deprese vedou skrze hyperaktivitu amygdaly k maladaptivní selekci ve prospěch negativních stimulů. Narušený dorzální systém není schopen skrze volní kontrolu spojenou s aktivními behaviorálními adaptačními mechanismy (exekutivní funkce) kompenzovat neuronálně podmíněnou emočně selektivní chybu. V důsledku selhání adaptačních mechanismů dorzálního systému tedy přetrvávají negativní emoce, které vedou k vyhubavým strategiím, pasivitě (až abulii) a naučené bezmocnosti, což je charakteristické právě pro depresi. DLPFC, dorsolaterální prefrontální kortex; DMPFC, dorzomediální

prefrontální kortex; ACG, přední cingulární gyrus; VLPFC, ventrolaterální prefrontální kortex. Obrázek převzat z: [616].

Některé výzkumy se zaměřily na přesnější určení funkce subkortikálních okruhů, přičemž zjistili, že emočně negativní vzpomínky v explicitní paměti jsou snadněji vyvolatelné u pacientů s depresí oproti zdravým kontrolám. Hamilton a Gotlib [278] ve své studii sledovali aktivitu amygdaly, hipokampu, kaudata a putamen pomocí fMRI při ukládání obrázků s negativní valencí do paměti. Pacienti s depresí během paměťového kódování negativních obrázků, které si následně týden po fMRI úspěšně vybavili, měli oproti zdravým kontrolám větší aktivaci pravé amygdaly (úměrně závažnosti onemocnění), která měla silnější konektivitu s hipokampem, kaudatem i putamen. V jiné fMRI studii [172] zaměřené na zkoumání funkčních neuronálních korelátů evokovaného negativního obsahu autobiografické paměti, bylo zjištěno, že pacienti s depresí vykazovali shodně jako v předchozí studii zvýšenou aktivitu amygdaly (zde oboustranně) a rovněž její zvýšenou konektivitu s hipokampem. Při použití přerámování (metoda reinterpretace používaná v kognitivně-behaviorální terapii) přestaly být rozdíly mezi skupinami patrné. Proces přerámování vyvolal u obou skupin shodnou aktivitu prefrontálního, parietálního a temporálního kortexu a pokles aktivity v amygdale a hipokampu. Ve skupině nemocných s depresí však došlo k vyšší deaktivaci posteriorního hipokampu, což korelovalo s redukcí negativního afektu. Posteriorní hipokampus přitom společně s mediálním PFC a autobiograficko-paměťovou sítí<sup>24</sup> (autobiographical-memory network) vykazoval v jedné studii vyšší aktivitu během přeuspořádání vzájemných vztahů mezi vzpomínkami za účelem vytvoření nového koherentního narativního celku [526].

Dalším narušeným systémem (kromě zvýšené senzitivity vůči obsahům vyvolávajícím negativní emoce) u pacientů s depresí je vnímání a hodnocení odměn a trestů. Nálezy fMRI ukazují u deprese hypoaktivitu subkortikálních dopaminergních jader zodpovědných za odpovědi na pozitivní odměny [498]. Důsledkem je narušené pozitivní očekávání, které by mělo vést ke kognitivně-behaviorální adaptaci (přeučení), čímž se myslí posílení takového zdůvodněného chování, které vede k odměňovanému výsledku (goal-directed behavior; řízeno frontálními kontrolními systémy). Hypoaktivita ventrálního striata a nucleus accumbens může být například indikátorem rezistence na kognitivně-behaviorální terapii (KBT) [531; 633]. V jiné studii byla zjištěna hyporeaktivita ventrálního striata v závislosti na nabízené pozitivní incentivě, která se upravila po léčbě escitalopramem [745]. Výraznou překážkou k adaptivnímu přeučení a proměně maladaptivních plánovacích strategií na základě posílení terapeuticky žádaného chování je narušená anticipace díky nadhodnocení dopadu chybné volby resp. podhodnocení dopadu správné volby (reward/punishment prediction error) [126]. Znehodnocení odměny má podle některých studií funkční korelát ve ventrálním striatu a nucleus accumbens [429; 632; 726] a zhodnocení trestu v laterální habenule [223; 507]. Existují nicméně studie, které nenalézají hypofunkci ventrálního striata spojenou s narušením vnímání odměny u

---

<sup>24</sup> Jedná se o komplexní síť zodpovědnou za sebevnímání, rozpomínání osobních událostí (epizodická paměť), rekonstrukci obrazových scén, osobních příběhů (narativní seberefrenční celky). Funkčně zasahuje celou řadu oblastí jako mediální PFC, precuneus, temporální, parietální lalok a další limbické struktury. Síť je blíže příbuzná DMN (default mode network), která je zmiňována dále v textu [211].

unipolární deprese, ale pouze u bipolární [691; 700; 719]. Na druhou stranu, funkční narušení ventrálního striata korelující se závažností jak unipolární, tak bipolární deprese našel ve své na vnímání odměny/prohry založené studii Satterthwaite se svým týmem [680]. Při vyhodnocení resting-state (bez herní úlohy) konektivity (nodewise analysis) předem definovaných struktur sítě regulující vnímání a hodnocení odměny však Satterthwaite našel u pacientů s unipolární depresí (oproti pacientům s bipolární depresí) sníženou konektivitu mezi ventrálním striatem, přední inzulou, VTA a talamem. Takový nález by svědčil pro vyšší tonickou aktivitu systému řídicího zpracování odměny (převážně dopaminergními neurony) společně s posílenou konektivitou uvnitř tohoto systému, což by mohlo odrážet klidovou nestabilitu tohoto systému vedoucí k špatnému vyhodnocení vnějších vodítek spojených s odměnou a trestem. Zvýšená nestabilita a citlivost systému řízení odměny může způsobovat jeho cyklické výstupy způsobující společně s poruchou frontálních inhibičních systémů klasické symptomy bipolární afektivní poruchy. Z předchozí věty je možné odvodit, že v případě unipolární deprese míra „rozpojenosti“ vnitřních struktur systému řízení odměny nasvědčuje jeho stabilní hypofunkci, která je zřejmě trait markerem tohoto onemocnění.

Z hlediska korových center je klíčovou oblastí v hodnocení odměny (a konfliktu spojeném s rizikem jejího zisku, které je u deprese nadhodnocené) ACC. Jak u unipolární, tak bipolární deprese byly zjištěny změny ve funkční aktivitě této oblasti v závislosti na očekávání či hodnocení odměny [408; 726; 727]. Perspektivní studie se snaží vytvářet takové technické a metodologické uspořádání výzkumu, které sleduje aktivitu kortikálních systémů pomocí vícekanálového EEG (lepší časové rozlišení oproti fMRI) a subkortikální systémy pomocí fMRI (lepší prostorové rozlišení oproti EEG), a to buď souběžně (EEG/fMRI studie), nebo časově odděleně. Jaká je konvergence EEG a fMRI v případě očekávání odměny se pokusil zjistit ve své studii Gorka et al. [255]. Zdraví dobrovolníci řešili úlohu vyvolávající očekávání odměny (reward anticipation), a to nejprve při natáčení EEG, potom při snímání v MR. Následné zpracování EEG záznamů pomocí inverzní úlohy, která umožňuje ze signálů jednotlivých EEG elektrod rekonstruovat spojitě oblasti mozku, v nichž probíhala během zátěže aktivita, potvrdilo konvergenci mezi výsledky obou metod. Jak EEG, tak fMRI zjistili zvýšenou levostrannou frontální aktivitu, která byla asociována se zvýšenou aktivitou ACC, mediálního PFC a levého OFC. Podle autorů studie výsledky fMRI ukazují na potenciál vícekanálového EEG určit změny aktivity ve zmíněných oblastech u pacientů s depresí, protože jak frontální symetrie, tak funkční aktivita ACC i OFC jsou u deprese při vnímání odměny narušené, takže rovněž dobře sledovatelné pomocí EEG. Elektroencefalografickým nálezům u deprese bude věnována zvláštní kapitola.

### ***Resting-state fMRI***

Výše zmíněné studie hledaly funkční změny mozkových oblastí a jejich spojení, které jsou obvykle pro příslušnou studii dopředu vybírány v závislosti na charakteru úlohy, jež mají v rámci měření v MR zkoumané skupiny podstoupit. Mozek však vykazuje přirozené fluktuace, které lze zaznamenat bez zátěže úkolem, tedy v klidovém stavu (resting-state). Výsledky měřené spontánní aktivity mozku bez zátěže napříč různými laboratořemi vedly k nálezům takové sítě, která odkazuje ke klidnému zaměření na sebe sama, uvolněnému (nenucenému) toku vlastních myšlenek (mind-wandering) či dennímu snění (daydreaming). Tato síť klidného přemítání dostala název default mode network (DMN) a

zahrnuje posteriorní cingulární kortex, mediální PFC, precuneus a temporoparietální kortex [613; 804]. Opačnou funkční roli zaujímá centrální exekutivní síť (central executive network; CEN), která je aktivní při kognitivní zátěži, při níž je potřeba řídit pozornost, rozhodování a kontrolovat sled činností, aby bylo dosaženo žádoucího cíle. CEN zahrnuje DLPFC, pregenuální ACC a posteriorní parietální kortex [362]. Přepínání mezi klidovou a exekutivní zajišťuje salientní síť (salient network; SN), jejíž funkcí je monitoring vnějších i vnitřních vodítek, a v případě potřeby zajistit jak ukončení klidového (defaultního režimu), tak přepojení do exekutivního módu. K salientní síti patří přední inzula a dorzální ACC [349; 721]. Salientní síť zajišťuje rovněž napojení přes dorzální ACC na premotorické a motorické regiony, aby byly zajištěny odpovídající behaviorální operace [434]. Kromě uvedených tří sítí je pro výzkum deprese důležitá afektivní síť (affective network; AN), jež zahrnuje a vzájemně propojuje oblasti limbického systému (amygdala, subgenuální ACC, hypotalamus, hippokampus, orbitofrontální kortex a nucleus accumbens) [695]. Je vlastně neuronálním korelátém Damasioových somatických markerů, jak o nich bylo psáno výše, takže doplňuje CEN, ale ovlivňuje i DMN (emoční pozadí klidového stavu, ruminační charakter představ záporných událostí) a SN (zvýšená pohotovost k vyrušení při očekávání hrozby zasahující do vlastní psychické či tělesné integrity) [88; 495; 739].

### ***Default mode network u deprese***

DMN vykazuje u medikované deprese změny ve smyslu zvýšené konektivity mezi subgenuálním ACC (sgACC), orbitofrontálním kortexem, precuneem a talamem. Podobně byla zjištěna zvýšená konektivita mezi dorzomediálním PFC, ventromediálním PFC, sgACC a mediálním OFC u pacientů s první epizodou deprese bez medikace [543; 876]. Další studie rovněž poukázaly na hyperkonektivitu především v anteriorní části DMN. U deprese je často nalézána hyperkonektivita se sgACC, který není obvykle počítán do DMN, ale u DMN pacientů s depresí je často oproti zdravým kontrolám do DMN zapojen a také hraje důležitou roli v predikci léčebné odpovědi [231; 718; 832]. Posteriorní části DMN (precuneus, posteriorní cingulum) mezi sebou u deprese rovněž vytvářejí zvýšenou konektivitu [677]. Některé studie naznačují, že anteriorní síť u deprese není dostatečně synchronní s posteriorní sítí, protože každá je hyperkonektivní uvnitř sebe sama, ale hypokonektivní mezi sebou. Jinak to lze napsat tak, že v analýze nezávislých komponent (independent component analysis) u pacientů s depresí měla každá z nich (anteriorní DMN i posteriorní DMN) tendenci se chovat jako svébytná (nezávislá) komponenta [154; 876]. Zajímavý je nález jedné studie [466], která zkoumala DMN u pacientů s rezistentní depresí. Byla v ní potvrzena hyperkonektivita uvnitř obou částí DMN, přičemž po farmakologické léčbě došlo k normalizaci pouze v posteriorní části DMN, nikoliv v anteriorní. Je proto možné, že míra hyperkonektivity v anteriorní DMN může odkazovat k asymptomatické depresi a riziku relapsu v budoucnu. U deprese bylo rovněž zjištěno úměrně její závažnosti a míry negativních ruminací větší dominance DMN narušující její interakci s CEN [277].

### ***Centrální exekutivní síť u deprese***

CEN u deprese se vyznačuje sníženou konektivitu DLPFC s ostatními oblastmi této sítě. Nálezy hypokonektivity DLPFC byly potvrzeny u prvních epizod deprese bez léčby, medikovaných i chronických depresí. Při analýze hypokonektivity uvnitř CEN bylo zjištěno, že pacienti s nemedikovanou depresí, kteří měli zjištěnou hypokonektivitu mezi DLPFC a parietálním kortexem a precuneem, reagovali pozitivně na léčbu antidepressivy. Naopak farmakorezistence byla nalezena u pacientů ze stejné skupiny (nemedikovaná deprese), pokud u nich byla nalezena snížená konektivita mezi DLPFC a inzulou a dorzálním ACC (části salientní sítě) [543].

### ***Salientní síť u deprese***

Často zkoumanou oblastí, jež náleží do salientní sítě, je inzula. U deprese přitom byla nalezena vyšší konektivita mezi inzulou pregenuálním ACC a OFC, což lze vysvětlit v kontextu nižší flexibility salientní sítě (hyperstabilní zapojení přední inzuly), a tedy větší ponoření do vlastních depresivních myšlenek. Avery et al. [39] ve své studii zkoumali interoceptivní vědomí pomocí úlohy, která vyvolávala viscerální vjemy, na něž pacienti s depresí i zdravé kontroly zaměřovali pozornost, a přitom jim byl snímán mozek pomocí MR. Nemedikovaní pacienti s depresí vykazovali během interocepce nižší aktivitu dorzální inzuly oboustranně. Čím nižší aktivita dorzální inzuly byla naměřena, tím závažnější hodnoty psychometrických škál svědčící o závažnosti deprese byly naměřeny. Kromě toho byla v rámci resting-state naměřena větší konektivita mezi dorzální inzulou a subgenuálním prefrontálním kortexem, OFC a amygdalou, přičemž tato zvýšená konektivita opět korelovala se závažností deprese. Toto zjištění podporuje možné vysvětlení, že narušené spojení mezi salientní a DMN sítí hraje důležitou roli ve smyslu většího zaměření na vlastní somatické potíže (stesky), což je jeden z příznaků deprese.

Ačkoliv se zdá, že všechny tři sítě vykazují autonomní fungování a depresivní pacienti se oproti kontrole liší buď v míře rozpojenosti/zapojenosti uvnitř těchto sítí či narušené koordinace mezi nimi, jedna ze studií přinesla nález, který odhalil specifickou oblast, jež u deprese vykazuje zvýšenou konektivitu se všemi zmíněnými sítěmi. Sheline [695] se svojí výzkumnou skupinou našla hyperkonekční stav u deprese v oblasti, jež je součástí dorzomediálního PFC (DMPFC), jež vykazovala zvýšenou konektivitu k ostatním resting state sítím, a kterou nazvala dorzální nexus. Tento dorzální nexus vykazoval zvýšenou konektivitu k DLPFC (BA 9), ventrálnímu mediálnímu PFC (BA 10), dorzálnímu, pregenuálnímu a subgenuálnímu ACC (součást afektivní sítě). Autorka studie se domnívá, že zvýšená konektivita DMN přes dorzální nexus posunuje pozornost směrem k sebezaměření a sebezpozorování (ponoření do sebe, ruminace negativního myšlenkového obsahu) na úkor exekutivních činností spojených s objekty vnějšího okolí. K tomu se připojuje viscerální doprovod deprese, zprostředkovaný přes subgenuální ACC, jež je spojený s hypotalamem, amygdalou a jádry mozku, tedy oblastmi zodpovědnými za apetenční chování, libido, spánek a bdělost.

### **Zobrazení tenzorů difuze bílé hmoty (DTI)**

DTI je metodou, která využívá směrové difuze vody na základě struktury vláken bílé hmoty. Difuze vody je větší po směru vlákna, než v jiných směrech (anizotropie), a protože míra difuze vody je zobrazitelná jako míra kontrastu v MR, je možné sledovat orientaci i integritu bílé hmoty. Zobrazení celých drah bílé hmoty umožňuje traktografie. Pomocí DTI a frakční anizotropie (FA) lze analyzovat dráhy, které představují strukturální konektivitu (fyzické spojení) mezi různými oblastmi mozku. U deprese byla v několika studiích nalezena narušená konektivita mezi frontálními a limbickými oblastmi. Například Korgaonkar [420] našel nižší strukturální konektivitu mezi frontálním kortexem, talamem a kaudatem. Další oblast, kde je nalézán mikrostrukturální deficit bílé hmoty u deprese je přední raménko vnitřní kapsuly (anterior limb of internal capsule), jíž probíhají vlákna spojující talamus s frontálním lalokem, kaudatum s lentiformním jádrem, kortex s corpus striatum a pontinní jádra s talamem [74; 168; 270]. Fasciculus uncinatus (FU) je svazek axonů ve tvaru klobouku, který spojuje části limbického systému v temporálním laloku (parahipokampus a amygdala) se spodním čelním závitem (inferior frontal gyrus) a OFC. Několik studií našlo změny v této oblasti, což je v souladu s fronto-limbickou diskonekcí u deprese [119; 141; 465]. Navíc dvě studie zjistily, že nositelé met/met alely genu růstového faktoru BDNF měli u pacientů s depresí nižší FA ve FU [119; 768].

Další nálezy nižší FA u deprese byly zjištěny u svazku cingula (cingulum bundle), jež je důležitou součástí strukturálního spojení mezi strukturami Papezova okruhu [77; 95; 168]. Papezův okruh (obr. 2) patří k té části limbického systému, která je zodpovědná za prožívání zkušeností a regulaci emocí [109].

Z rozsáhlé analýzy více jak tisícovky záznamů z MR pořízených u depresivních pacientů ve studii ENIGMA (Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis) zjistil van Velzen [811], že diagnóza deprese je spojena s nižší FA v kalózním tělese a v corona radiata. K mikrostrukturálním rozdílům v těchto oblastech bílé hmoty nejvíce přispěli pacienti s rekurentní depresí a také ti, kteří onemocněli v dospělém věku. Nález nižší FA v kalózním tělese byl potvrzen i v dalších studiích [4; 168; 270; 330; 839; 853] a je v souladu s nálezem hemisferální asymetrie ve funkčním i morfologickém smyslu [69]. Nicméně ve studii, kde byla kontrolována funkční konektivita mezi homotopickými oblastmi levé a pravé hemisféry pomocí homotopické konektivity zrcadlových voxelů (voxel-mirrored homotopic connectivity), byla sice nalezena u depresivních oproti zdravým kontrolám pravo-levá asymetrie v oblastech šedé hmoty souvisejících se sebeuvědomováním a řízením odměny (cuneus, putamen, horní temporální gyrus, inzula, precuneus), ale v míře FA kalózního tělesa se skupiny nelišily [293]. V jiné studii nebyl nalezen dokonce žádný rozdíl ve frakční anizotropii mezi zdravými dobrovolníky a pacienty s depresí. Nicméně sekundární analýza nálezů uvnitř skupiny depresivních odhalila, že závažnost deprese negativně korelovala s FA pravého mediálního OFC. Navíc studie našla pozitivní korelaci mezi věkem počátku onemocnění a FA v pravém kaudálním anteriorním cingulu.

Obrázek 2: Schéma Papezova okruhu

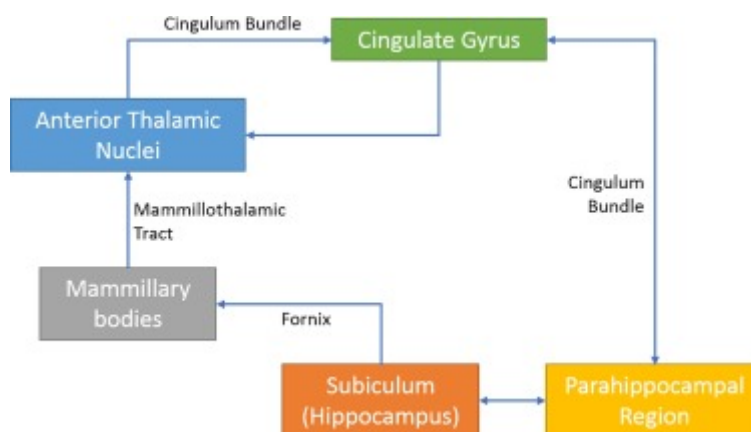


Schéma ukazuje důležitou roli svazku cingula (cingulum bundle), který propojuje přední jádro talamu s cingulárním gyrem a cingulární gyrus s parahipokampální oblastí. Převzato z: [109]

## Radionuklidové techniky

### Pozitronová emisní tomografie (PET)

Jde o techniku umožňující sledovat pomocí radionuklidem značených antagonistů receptorů či transportérů fungování různých neurotransmiterových systémů. Dále pomocí značené specifické glukózy ( $[^{18}\text{F}]$ -fluoro-2-deoxyglukóza) dokáže PET zjistit metabolický obrat glukózy v různých částech mozku, a tak identifikovat poruchy v aktivitě mozku v závislosti na různých patologických stavech.

U deprese byla věnována pozornost změnám v množství a distribuci 5-HT<sub>1A</sub> receptoru (jeho funkce viz příslušná kapitola). Ke zkoumání 5-HT<sub>1A</sub>R bylo využito několik jeho značených agonistů jako např.  $^{11}\text{C}$ -WAY 100635,  $^{11}\text{F}$ -MPPF či  $^{11}\text{C}$ -MPT [81; 428]. Studie zkoumající tento receptor u deprese našly jeho signifikantně větší vazebný potenciál (binding potential)<sup>25</sup> v ncl. raphe, což je v souladu s narušeným 5-HT systémem u deprese, kdy větší aktivita autoreceptorů 5-HT<sub>1A</sub> v ncl. raphe způsobuje nižší pálení 5-HT neuronů projikujících do kůry předního mozku (forebrain) [703]. Nálezy PET u 5-HT<sub>1A</sub>R dále ukazují na roli tohoto receptoru ve zvýšeném riziku suicidálního chování (vyšší vazebný potenciál v oblastech mozkového kmene -brainstem raphe-) či v predikci léčebné odpovědi na SSRI (vyšší vazebný potenciál 5-HT<sub>1A</sub>R v ncl. raphe předvídá desenzitizační efekt SSRI na 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptory a obnovení pálení 5-HT neuronů) [174]. Kaufman [377] výše uvedené nálezy potvrdil, ale pouze u depresivních mužů, kde našel zvýšení vazebnosti 5-HT<sub>1A</sub>R v ncl. raphe oproti zdravým kontrolám o 132 %. Využití kontrastní látky vážící serotoninergní transportér (SERT)  $4$ - $^{18}\text{F}$ -ADAM PET umožňuje sledovat aktivitu SERT (vazebnost) v různých oblastech mozku. Ve studii s depresivními pacienty byla nalezena nižší vazebnost SERT v mezencefalu, talamu a striatu [862]. Vyšší vazebnost SERT v prefrontálním kortexu oproti mezencefalu (PFC/midbrain) měli ti pacienti s depresí, kteří trpěli suicidálními představami oproti depresivním bez těchto představ a zdravým

<sup>25</sup> Měřený jako poměr dostupných receptorů k disociační konstantě

kontrolám [861]. Takový výsledek naznačuje nedostatečné působení serotoninu v jeho kortikálních terminálech, čehož důsledkem může být narušené fungování PFC u presuicidálních depresí.

Několik PET studií si rovněž všímá změn v dopaminové neurotransmisi u deprese [112]. Nižší úroveň aktivity dopaminového transportéru (DAT) byla nalezena u depresivních ve VTA a černé substanci (substantia nigra), tedy v počátku mezokortikolimbické a nigrostriatální dopaminové dráze. Další oblastí s nižší aktivitou DAT u deprese byl pravý dorzální putamen [177]. Jiná studie rovněž našla nižší aktivitu DAT měřenou pomocí [<sup>11</sup>C]altropanu ve VTA a obou putamenu, přičemž aktivita DAT klesala úměrně s počtem epizod deprese [621]. Sníženou aktivitu DAT je přitom možné vysvětlit jako kompenzační důsledek (downregulation) nižšího příjmu dopaminergního signálu vstupujícího do zmiňovaných struktur z mezolimbické dráhy [621]. PET studie zaměřené na vazebný potenciál dopaminových receptorů mají rovněž prediktivní potenciál. Například nižší vazebný potenciál D2/D3 receptorů ve ventrostriatální oblasti mozku depresivních predikoval léčebnou odpověď agonisty těchto receptorů pramipexolu, který se na některých klinikách užívá jako off-label léčba farmakorezistentní deprese [844].

Snížený/zvýšený metabolismus glukózy v mozku depresivních pacientů oproti zdravým kontrolám je předmětem výzkumu mnoha PET studií, které našly řadu zajímavých rozdílů mezi těmito skupinami. V metaanalýze založené na porovnání voxelů z jednotlivých PET studií (voxel-based meta-analysis nebo také voxel-by-voxel analyses) zaměřených na glukózový metabolismus mozku pacientů s depresí, byly nalezeny oblasti, které vykazují u tohoto onemocnění nižší aktivitu. Snížená aktivita byla nalezena v obou inzulách, pravém kaudatu (right caudate head), levém lentiformním jádru a pravém gyru cinguli. Zvýšený metabolismus glukózy byl nalezen v pravém pulvinaru a monticulu mozečku [748]. Nález v pravém pulvinaru by mohl odkazovat ke zvýšené senzitivě (propustnosti) sensorických informací, jež by mohly být nadhodnoceny ve svém potenciálně emočně negativním dopadu na podkladě minulých negativních zkušeností (zapojení parahipokampálních oblastí, hipokampu a amygdaly či laterální habenuly).

Některé hypotézy etiopatogeneze deprese dávají do souvislosti vznik tohoto onemocnění s narušenou rovnováhou imunitního systému, v jejímž důsledku vzniká chronický zánět neuronální tkáně (neuronů i glie), což ve svém důsledku narušuje funkci frontálních i limbických systémů a vede k depresi [411; 417; 684]. Hypotézu potvrzuje celá řada nálezů zvýšených hladin cytokinů v mozkomíšním moku (typicky TNF-alfa a IL-6), ale přímé důkazy zasažení mozkové tkáně zánětem u pacientů s depresí před zavedením PET chyběly (přímé vyšetření bylo možné až post-mortem). Jedním z imunomarkerů zánětu mozkové tkáně je TSPO protein, který lze sledovat pomocí (R,S)-[<sup>18</sup>F]GE387 radionuklidu. Opakovaně byla u depresivních nalezena pomocí uvedeného radionuklidu zvýšená hladina TSPO v ACC i temporálním laloku [187]. Nedávná studie navíc odhalila zvýšenou hladinu TSPO v ACC u těch pacientů s depresí, kteří měli časté suicidální představy [305].

## Nález kvantitativní elektroencefalografie u deprese

Elektroencefalografie je metodou umožňující monitorovat bioelektrické potenciály, jež jsou zachyceny jako změny napětí vyplývající z toku iontových proudů v mozkové tkáni. Skalповé EEG (vzhledem ke vzdálenosti mezi povrchem hlavy a kůrou mozku) registruje napětí podmíněné dostatečnou časovou a prostorovou sumací postsynaptických potenciálů a s nimi souvisejících mimobuněčných proudů generovaných převážně pyramidovými kortikálními neurony. Vznik elektroencefalografie lze datovat do roku 1929, v němž německý neuropsychiatr Hans Berger (1873 – 1941) publikoval rozsáhlý článek *Über das Elektroencephalogramm des Menschen*. Do dnešních dnů je publikace významným dokumentem popisu vzniku záznamu elektrické aktivity mozku u člověka [70; 93]. Historicky (počátek 50. let 20. stol.) následovala skalповé EEG elektrokortikografie (nebo také intrakraniální EEG), která je oproti skalповému EEG invazivní metodou, jež spočívá v nanesení pružné destičky s mikroelektrodami přímo na kortex, kde se snímají například epileptické výboje, což umožňuje následně s přesnou lokalizací provést neurochirurgickou disekci oblasti generující epileptické záchvaty [237]. Klinické využití EEG spočívalo až do pozdních 60. let minulého století ve vizuální inspekci záznamů (tedy spíše kvalitativní zpracování), v nichž se hodnotí jak odlišnosti jednotlivých charakteristických znaků od normy, tak celkový obraz záznamu. Vizuální inspekce je dodnes dominantní při rutinním vyšetření pacientů (nejen) s epilepsií, protože epileptologům poskytuje rychlý, objektivní, kvalitativní náhled na vývoj onemocnění či jeho změny v důsledku zvolené farmakoterapie. Vizuální inspekce EEG záznamů je důležitá rovněž pro neuropsychiatry, protože umožňuje zhodnotit vliv psychofarmak na potenciální riziko epileptických záchvatů (klomipramin, klopazin) či dokáže včas odhalit toxickou dávku lithia [6]. Samostatnou kapitolou je vizuální inspekce spánkových záznamů, kde se ale v současnosti stále více uplatňují automatizační procedury klasifikace a kvantifikace, které umožňují lepší zhodnocení (zpřehlednění) spánkové architektury [268; 371]. Na vizuální klasifikaci vzniklé neuropsychiatrické studie dodnes přinášejí zajímavé nálezy a zjištění, které se mnohdy stávají podkladem hypotéz ověřitelných pomocí QEEG.

V šedesátých letech díky lepší dostupnosti analogově digitálních převodníků (A/D převodník), jež umožnily číslíkové vyjádření spojitého signálu pro jeho následné matematické zpracování rychlou Fourierovou transformací, začíná období širšího využití kvantitativní elektroencefalografie (QEEG). Průkopníkem QEEG byl australan William Ross Adey (1922-2004), jež působil jako profesor anatomie a fyziologie na Kalifornské univerzitě. S QEEG experimenty začal již na počátku 60. let 20. století, kdy využil matematických a technických poznatků při zpracování elektrofyziologického signálu v řadě oblastí neurovědního výzkumu (publikoval přes 400 různých publikací). Jeho dlouholetým spolupracovníkem byl Milton DeLucchi, jež se věnoval například vlivu skalpu na registraci EEG křivky [162; 659].

## Nález odvozené od výpočtu spektrálního výkonu a asymetrie

Výpočet spektrálního výkonu EEG signálu umožnil objev Fourierova transformace (FT), jež převádí signál z časové oblasti do frekvenční. Při vizuální inspekci vidíme křivky z jednotlivých elektrod, jak se odehrávají v určitém čase měření. Pokud uplatníme rychlou FT pomocí Cooley-Tukeyho algoritmu, získáme odhad zastoupení jednotlivých frekvencí (spectral power density), a to napříč celým frekvenčním spektrem pro každou elektrodu zvlášť. U EEG můžeme rozložení spektrálního výkonu dělit jak po jednotkových frekvencích, tak po určitých pásmech, kterými jsou obvykle delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta-1 (12-20 Hz), beta-2 (20-28 Hz) a gama (interval se různí podle různých prací)<sup>26</sup> [306]. Vyjádření výkonů podle pásem lze z jednotlivých elektrod pomocí extrapolace propojit do hladkých ploch, čímž lze díky barevnému kódování získat určitou představu o rozložení výkonů jednotlivých pásem podle plochy skalpu (brain mapping). Rozlišujeme absolutní a relativní spektrální výkon pásma (procento z celového výkonu v každém kanálu). Asymetrií v EEG rozumíme takové rozložení spektrálního výkonu určitého pásma, které je buď asymetrické podle hemisfér (interhemisferální asymetrie) nebo mezi oblastmi uvnitř hemisféry (intrahemisferální asymetrie). Lze rovněž rozlišit interhemisferální asymetrii mezi oblastmi mozku (například interhemisferální frontální asymetrie) [131].

V posledním desetiletí se více objevují studie využívající klasifikačních metod, jež jsou podle spektrálních výkonů jednotlivých pásem schopné oddělit pacienty s depresí od zdravých kontrol. Například Hosseinifard et al. [311] prováděli klasifikační rozčlenění pásem pomocí lineární diskriminační analýzy (LDA), logistické regrese (LR) a algoritmu k-nejbližších sousedů (KNN), a to u záznamů pořízených v klidu při zavřených očích. Signifikantně k oddělení pacientů od zdravých kontrol přispěl výkon v pásmu alfa, a to převážně vlevo (elektrody C3, P3, O1, F7, T3), vpravo pouze okcipitálně na elektrodě O2. Toto oddělení umožnily LDA a KNN, nikoliv LR. V jiné studii byla klasifikace provedena pomocí vícenásobné regresní analýzy (multivariate regression analysis), která statisticky významně separovala obě skupiny v pásmu vyšší alfy (10-12 Hz) na elektrodě C3. U pacientů s depresí přitom byl výkon v tomto pásmu nižší v parietální oblasti [445].

Bruder et al. [101] měřili aktivitu v pásmu alfa včetně asymetrie u pacientů s depresí bez komorbity s úzkostnou poruchou, s její komorbitou a také u zdravých kontrol. Skupiny se nelišily v globálním výkonu alfy, ale její rozložení se mezi skupinami lišilo a vytvořilo pravo-levé asymetrie. Pacienti s úzkostnou komorbiditou měli nižší aktivitu alfy a tedy vyšší kortikální aktivitu v pravé hemisféře, ale žádná oblast uvnitř této polokoule v asymetrii nepřevažovala. Pacienti bez komorbidity měli relativně vyšší aktivitu levé hemisféry (vyšší pravostranný výkon alfy), přičemž nejvíce byla tato asymetrie vyjádřena v posteriorní, méně v centrální a vůbec nebyla přítomna ve frontální části. V ostatních pásmech rozdíly nebyly nalezeny. Autoři připomínají, že jejich nález je ve shodě s tripartitním modelem, v němž symptomy deprese a úzkosti jsou rozděleny do tří subtypů. První subtyp zahrnuje obecný distres a negativní afekt, jenž vede ke stažení (withdrawal behaviors). Negativní afekt je přitom spojen s pravostrannou frontální asymetrií, zatímco pozitivní afekt (spojený

---

<sup>26</sup> Interval pro jednotlivá pásma se mezi studiemi mohou lišit, proto je autoři pracující (nejen) se spektrálním výkonem vždy uvádějí v metodice své práce.

s přibližováním k žádoucímu objektu) je spojen s levostrannou frontální aktivitou. Levostranný deficit frontální aktivity je tedy spojen s chyběním pozitivních emocí, a pokud je přítomný negativní afekt s potenciálem odmítavého chování, je dále zvýšená aktivita v pravém frontálním laloku. Druhý subtyp je spojen se somatickými markery úzkosti (úzkostné nabuzení) a svůj EEG odraz má ve zvýšené pravostranné aktivitě v parietální oblasti. Pacienti s melancholickou depresí v přítomnosti chronifikující anhedonie bez úzkostných příznaků představují třetí subtyp, jehož projevem je naopak nižší pravostranná temporoparietální aktivita<sup>27</sup>. Alfa asymetrie je úzce spojena s neuronálním systémem řízení odměny, přičemž levostranná frontální aktivita je spojena s očekáváním odměny [244; 366]. Pozitivní anticipace odměny je u pacientů s depresí spojená s nižší levostrannou frontální aktivitou. U melancholické deprese oproti jiným subtypům byla, stejně jako v předchozí studii, zjištěna nižší pravostranná posteriorní aktivita, ale až při konzumačním chování vázaném na odměnu (consumatory reward processing) [690]. Porucha konzumpčního procesu se pravděpodobně podílí na poruše operantního podmiňování (pozitivní posilování), jež udržuje maladaptivní depresivní chování. Roli posteriorní asymetrie pásem alfa a beta pro hédonické hodnocení potvrzuje studie [805], v níž zdraví dobrovolníci hodnotili přitažlivost některých pokrmů. Citlivost vůči odměně (reward sensitivity) a libostní postoje k pokrmům byly hodnoceny pomocí specifických škál. Hédonické hodnocení pokrmů korelovalo s parietookcipitální asymetrií v obou pásmech. Větší aktivace ve zmíněné posteriorní oblasti vpravo byla asociována s vyšším hédonickým hodnocením. Naopak levostranné posteriorní zvýšení aktivity souviselo s nižším hédonickým hodnocením pokrmů. Autoři studie uvádějí své výsledky mimo jiné jako podklad k úvahám, zda by stimulace levé parietookcipitální oblasti nemohla vést u obezních k vhodnějšímu apetenčnímu chování. Nicméně si lze představit, že u melancholické deprese by naopak excitační VF-rTMS pravé parietookcipitální oblasti mohla překonat nechutenství, jako jeden z apetenčních příznaků tohoto onemocnění.

V jiné studii [878] byla nalezena při měření v klidu a se zavřenými očima negativní asociace mezi závažností deprese a výkonem pásma alfa v parieto-okcipitální oblasti. Navíc depresivní nositelé Met/Met alely pro BDNF měli nižší celkový výkon v pásmu alfa (global absolute alpha power) při zavřených očích. Zajímavá je hypotéza autorů, že nositelé této varianty genu mohou mít větší podíl zastoupení výkonu nízkovoltážní alfy, která již v minulosti korelovala s COMT Val158Met genem, což by vysvětlovalo nižší výkon alfy. V případě parieto-okcipitálního nálezu může být nižší výkon dán zhoršením poměru mezi signálem a šumem (signal to noise ratio) způsobený otevřením očí při natáčení EEG. Větší desynchronizace alfy při otevřených očích je známým faktem stejně jako její posteriorní zvětšení při zavřených očích.

Vyšší zastoupení alfy v klidu bylo potvrzeno u depresivních pacientů při studiu vigilance. Pokud je v bezartefaktovém úseku rozložen alfa výkon anteriorní a posteriorní části tak, že převažuje posteriorně (více než 55 %) jedná se o stádium A1. Při převážení frontální alfy (55 %) jde o stádium A3. Stádium A2 je dáno nálezem 50-55 % z celkového výkonu alfy buď anteriorně, nebo posteriorně. Následuje stádium B (zapojení theta vln) a C (spánková vřeténka). Hegerle et al. našli [289-291]

---

<sup>27</sup> Je otázkou, zda nižší temporoparietální aktivita (tj. vyšší výkon alfy v této oblasti) není rovněž objektivním znakem dystymie resp. prediktorem úspěšné léčby amisulpridem. Farmako-EEG studie na toto téma chybí.

signifikantně vyšší zastoupení stádia A1 u pacientů s depresí a obecně vyšší zastoupení výkonu alfy, což vysvětlují hyperarousalem resp. hyperstabilní bdělostí, která je podmíněna změnou fungování noradrenergního systému. Pacientům s depresí oproti zdravým kontrolám trvalo signifikantně delší dobu, než se u nich objevily stádia nižší bdělosti. Lze tím i vysvětlit, proč u pacientů s depresí při hyperstabilní vigilanci nemá smysl podávat stimulantia, která jsou účinná u pacientů s ADHD, jejichž vigilance je nízká, proto často produkují chování pro zesílení stimulační aktivity. Hyperstabilita vigility byla rovněž znakem, jež diskriminoval pacienty s unipolární depresí od zdravých kontrol [572].

Existují rovněž nálezy theta asymetrie. Kwon et al. [431] našli při bipolárním zapojení svodů u deprese signifikantně zvýšenou aktivitu v pásmu theta v pravé hemisféře, přičemž po léčbě nedošlo k poklesu této pomalovlnné pravostranné aktivity. Nález je podobný s jinou studií [406], kde byla nalezena u pacientů s depresí zvýšená aktivita v pásmu delta v pravé hemisféře a vyšší celkový výkon v pásmu beta. Po léčbě amitriptylinem (TCA) a sertralinem došlo ke zvýšení frekvence a snížení výkonu v pásmu delta. Problém s používáním thety spočívá v tom, že je dopředu uvažována jako pásmo o fixním rozsahu. V novějších studiích, které zahrnují do výpočtu výkonu theta pásma individuální alfa pík (stanovený metodou registrace změny parieto-okcipitální aktivity dané rozdílem mezi zavřenými a otevřenými očima), upozorňují, že v případě thety může dojít k jejímu umělému navýšení, pokud se zdraví dobrovolníci od diagnostikované skupiny liší právě vyšší četností nižších hodnot individuálního alfa píku [29; 137; 440]. Nálezy v theta pásmu však v lokalizačních studiích hrají důležitou roli v predikci úspěšné léčby deprese, a to v subgenuálním cingulu. Nálezy těchto studií nalezne čtenář v kapitole EEG prediktorů léčby deprese.

Jaworská et al. [352] pomocí řešení inverzní úlohy metodou sLORETA (standardized low-resolution brain electromagnetic tomography) našla u nemedikovaných pacientů s depresí vyšší výkon v pásmu alfa ve frontální a parietální oblasti a nižší aktivitu ve střední frontální oblasti (midfrontal) měřenou zvýšenou alfa-2 aktivitou. Kromě toho autoři studie zjistili pravostrannou asymetrii, protože pacienti s depresí měli oproti zdravým kontrolám více vyjádřenou alfa-2 vlevo, což znamená relativní převahu pravostranné frontální kortikální aktivity. Dalším nálezem byla zvýšená aktivita v pásmu theta-2 (6-8 Hz) v subgenuálním cingulu. U depresivních žen byla navíc zaznamenána vyšší aktivita v pravé parietální oblasti, což svědčí o zvýšeném emocionálním arousalu narušujícím regulaci motivačních procesů.

Signifikantní nálezy v pásmu beta přinesla studie Pizzagalliho et al. [622], v níž byl nalezen rozdíl mezi zdravými kontrolami a depresivními v pásmu beta-3 (21.5-30.0 Hz). Pacienti s depresí měli vyšší aktivitu beta-3 ve spodní (BA 11) a horní (BA 9/10) části pravého frontálního laloku. Naopak nižší aktivitu měli v PCC (BA 23/31) a prekuneu (BA 7).

V poslední době se vědecká komunita zkoumající elektrofyziologické proměnné mozku začala více zabývat dříve spíše opomíjeným pásmem gama (často je zkoumáno okolí 40 Hz). Přitom novější studie naznačují, že právě různé měřené míry aktivity v tomto pásmu mají za určitých podmínek schopnost diskriminovat pacienty s unipolární depresí od zdravých kontrol a bipolární afektivní poruchy. Kromě toho gama může mít i prediktivní výpověď ve vztahu k úspěšné léčbě [207]. Výhodou

tohoto pásma je, že jeho výkon je spojen s kognitivně-emocionální činností, proto je možné ho využít v protokolech předpokládající kognitivní zátěž u emocionálních poruch. Obsah jednoho takového protokolů byl zaměřen na hledání rozdílů mezi zdravými a depresivními v elektrofyziologické aktivitě ACC ve smyslu dopadu zpětné vazby na chybnou odpověď (post-error adjustments). U pacientů se po chybě výrazněji zhoršil výkon (přesnost) oproti zdravým kontrolám. Dopad chyby (kognitivně-emocionální zpracování) měl tím horší důsledky, čím byla depresivní symptomatologie výraznější. Řešení inverzní úlohy pomocí LORETA při preferenčním výběru ACC odhalilo v této oblasti v pásmu gama (36.5-44 Hz) signifikantně nižší předúkolovou (pre-task) proudovou hustotu. Při analytické parcelaci ACC bylo zjištěno, že zmíněná nižší aktivita byla přítomna v afektivní tj. rostrální části ACC, ale nikoliv v kognitivní (dorzální část ACC). Vzhledem k tomu, že s rostrální částí ACC bývají spojené i prediktivní nálezy, je možné, že tento typ protokolu může rovněž předvídat budoucí úspěšnost léčby [624]. Na analýzu v pásmu gama u zdravých kontrol a pacientů s první epizodou deprese v období klidu a čase před zkouškou (examination stress) se zaměřil se svým týmem Strelets [747]. U deprese byl v klidu zjištěn signifikantně větší spektrální výkon v pásmu gama ve frontálních (Fp1, F3, F4, T5) a temporálních oblastech (více vlevo) oproti zdravým kontrolám. Během úkolu prostorové představitosti se signifikantní rozdíl gama aktivit navíc rozšířil i o pravostranné svody (Fp2, F4, C4, T4, T6). Nicméně rozdíly se významně snížily v situaci předzkušebního stresu. Zdraví se od depresivních v předzkušebním stresu lišili na výraznější úrovni statistické signifikance ( $p < 0.001$ ) pouze při úloze prostorové imaginace, a to v levých frontálních elektrodách Fp1 a F3. Autoři rovněž zjišťovali gama koherenci, přičemž zjistili její významně nižší intra i interhemisferální míru u depresivních oproti zdravým kontrolám.

Výkonová pásma slouží rovněž jako podklad pro odvození různých nelineárních charakteristik EEG signálů, které odrážejí jejich proměnlivost a složitost v čase, tedy vztah mezi dynamikou a komplexitou signálu. Nelineární míry mohou rovněž sloužit jako diskriminátory mezi pacienty s depresí, což dokazuje studie Akara a jeho týmu [7], v níž resting-state signál z každé elektrody depresivních a zdravých kontrol rozložili pomocí diskrétní vlnkové transformace (discrete wavelet transform) na 5 pásem, u nichž následně vypočítali fraktálové dimenze podle Higuschiho i Katzova algoritmu. Zjištěná míra komplexity se mezi depresivními a zdravými lišila v pásmu beta a gama, a to ve frontálních a parietálních oblastech. Konkrétně pro obě pásma se v případě Katzova algoritmu v komplexitě signifikantně lišily všechny elektrody vyjma F7, u Higuschiho algoritmu byla nalezena odlišnost na dvojicích FP1-FP2, P3-P4, P7-P8. Depresivní měli rovněž větší míru komplexity signálu, pokud zahrnoval všechny pásma (full-band), přičemž regionální (elektrodové) rozložení výsledků bylo shodné jako u pásem beta a gama.

V kontextu výše uvedených nálezů je zajímavé propojení mezi výkony EEG pásem a fungováním DMN u pacientů s depresí. V EEG i fMRI/EEG studiích se zdravými dobrovolníky bylo během resting state potvrzeno, že narůstá aktivita alfa pásma v posteriorním cingulu (PCC), což je klíčový uzel (hub) posteriorní DMN [409]. Nejen zvýšená aktivita v hlavním zadním uzlu DMN, ale rovněž synchronicita v alfa pásmu v oblastech odkazujících k DMN síti jako takové ukazuje na alfa pásmo jako potenciální indikátor narušené DMN. Jann et al. [350] ve své studii korelovali globální

pole synchronizace (Global Field Synchronization), které představuje množství fázově uzamčené (phase-locked) aktivity, s BOLD signálem a přitom našli asociaci mezi aktivitou vyšší alfy (10.5-12.5 Hz) a oblastmi DMN aktivními při seberefrenčním mentálním procesu. Nižší alfa (8.5-10.5) naopak korelovala se zaměřením pozornosti směrem k vnějším stimulům a na ně vázané pozornosti pro dosažení určitého cíle (příprava na chování zaměřené k cíli). Vzhledem k tomu, že s BOLD signálem těchto sítí koreloval nejen zmíněný parametr globální synchronizace, ale rovněž globální potenciál pole (Global Field Potential) daného pásma, lze danou pozitivní korelaci dát do souvislosti i se spektrálním výkonem<sup>28</sup>. Zapojit struktury DMN při zkoumání spektrálního výkonu u pacientů s depresí se pokusil se svým týmem japonský výzkumník Aiba [5], když zkoumal rozdíl mezi EEG resting-state konektivitou při seberefrenční mentalizaci a při pasivním poslechu hudebních stimulů, jež byly upraveny tak, že se střídaly v krátkém (1s) intervalu a trvaly pouze 200 ms. K výzkumu konektivity autoři využili program eLORETA, v němž počítali konektivitu mezi mediálním PFC a posteriorním cingulem (PCC). Pacienti s depresí oproti zdravým kontrolám měli signifikantně vyšší míru konektivity (phase-synchronization) v nižší alfé (8-10 Hz), zatímco při zvukové stimulaci měli vyšší míru konektivity ve vyšší alfé (10-13 Hz). V jiné studii zkoumající změny v DMN a frontoparietální síti (FPN) pomocí zpožděné fázové synchronizace (lagged phase synchronization; LPS) byla nalezena u depresivních vyšší míra konektivity uvnitř DMN v pásmu beta-2 mezi pravým parahipokampálním gyrem a horním frontálním gyrem. Rovněž byla nalezena oproti zdravým kontrolám zvýšená konektivita (LPS) mezi DMN (levý horní frontální gyrus) a FPN (střední temporální gyrus). Vyšší konektivita v mediálně-temporálním subsystému DMN může odkazovat v souladu s jinými fMRI nálezy na zesílení negativních autobiografických vzpomínek. V souladu s tím by mohla být i ruminace negativních self-referenčních myšlenek. Vyšší konektivita mezi DMN a FPN může svědčit pro omezení autonomního řízení FPN, což omezuje pružné přepínání k vnějším stimulům a emočně úlevnému odvedení pozornosti od automatických depresivních myšlenek [843].

Komplexní elektroencefalografickou studii na vzorku 70 nemedikovaných mužů s unipolární depresí provedl Knott et al. [405]. Ze záznamů klidového EEG se zavřenýma očima vypočetli a srovnali se zdravými kontrolami inter/intrahemisferální koherence, tedy míry synchronicity elektrodových párů, jež vycházejí z časové proměnlivosti/stability posunu fází dvou signálů (zpoždění) a míry proměnlivosti poměru velikosti amplitud signálů. Autoři studie zjistili u depresivních mužů narušenou interhemisferální anteriorní i posteriorní koherenci ve všech měřených pásmech.

Koherence se však mezi zdravými kontrolami a pacienty s depresí neliší jen v klidu, ale i během mentální zátěže aritmetickým úkolem. Konkrétně depresivní měli jak v klidu, tak během mentálního úkolu oproti zdravým nižší frontální intra i interhemisferální koherenci v pásmu beta. Při zátěži aritmetickým úkolem vzrostla u depresivních i zdravých kontrol intrahemisferální beta

---

<sup>28</sup> Globální synchronizace pole samozřejmě nevyžaduje znalost potenciálu EEG křivky (amplitudu), protože její výpočet pracuje s fází. Nicméně blízkost zdrojů signálů, které jsou synchronní, může vzhledem k tendenci součtu takových zdrojů na skalpu spektrální výkon navyšovat, zatímco desynchronizace blízkých zdrojů se může na skalpu částečně vyrušovat, čímž klesá i výkon daného pásma.

koherence (více vlevo), ale u depresivních zůstala nezměněná interhemisferální koherence, která u zdravých vzrostla [752].

Fázovou synchronizaci a desynchronizaci měřil během mentálního početního úkolu (n-back task) u depresivních pacientů a zdravých kontrol se svým týmem Li [471]. Ve fázové synchronizaci se lišili depresivní od zdravých během početního úkolu nižší synchronizací v pásmu delta, theta a alfa, ale nikoli v pásmu beta. Výrazně nižší synchronizace v pásmu theta přitom dokládá nižší konektivně-procesní výkon systému pracovní paměti, a to ve smyslu nižší propojenosti/řízenosti centrálních exekutivních funkcí, které zajišťují interakci mezi posteriorními asociativními oblastmi (senzorická paměť) a prefrontálními oblastmi, kde jsou udržovány a aktualizovány operační informace. Jde o analogii s výše uvedenou centrální exekutivní sítí, jež je mimo jiné z hlediska EEG založena na aktivitě frontoparietálního systému. Protože platí úměrnost mezi velikostí frekvence a mírou vzdálenosti resp. lokálnosti synchronizovaných oblastí (theta zodpovídá za součinnost vzdálených regionů, zatímco beta a zejména gama odráží lokální propojení), je právě narušená fázová synchronizace v pásmu theta mezi frontálními a parietálními oblastmi možným důkazem narušení důležitého frontoparietálního (kognitivního) subsystému, jež zodpovídá za zpracování mentálních úloh výrazně zatěžujících krátkodobou paměť. Nižší synchronizaci v pásmu alfa autoři interpretují v souvislosti těsného spojení mezi aktivitou v tomto pásmu v parietální oblasti a uchováním informace v krátkodobé paměti, což by znamenalo, že alfa desynchronizace odráží nižší výkon samotné krátkodobé paměti (theta je v tomto smyslu globálnější a zahrnovala u depresivních selhání frontální regulace, která zajišťuje posuny (inhibici a excitaci) v posteriorních oblastech v závislosti na zmíněném operačním algoritmu). Nejen synchronizace, ale i desynchronizace během plnění mentálního úkolu byla u depresivních odlišná. Zatímco zdraví dobrovolníci během úkolu měli desynchronizaci delty, alfy i bety v centro-parieto-okcipitální oblasti, což je v souladu s požadavky zatížení pracovní paměti, u depresivních byla tato desynchronizace menší. Plnění úkolu zvyšuje aktivitu CEN, klidné sebeponoření do sebe aktivuje oblasti DMN. Desynchronizaci v centro-parieto-okcipitální oblasti lze tedy interpretovat jako zvýraznění (silnější ohraničení) frontoparietální sítě, jež je u zdravých jedinců zodpovědná za procesování mentálních úloh. Delta desynchronizace může rovněž odkazovat ke zvýšenému arousalu, zatímco alfa a beta desynchronizace zřejmě koreluje s větší úrovní pozornosti a paměťové zátěže. U depresivních pacientů toto ohraničení není tak výrazné, což může odkazovat k větší rezistenci centro-parieto-okcipitální aktivity, jež inhibuje frontoparietální síť. Depresivní pacienti nicméně měli zachovanou frontoparietální synchronicitu v pásmu beta, která zřejmě přebírá část synchronizační práce a dovoluje omezené kognitivní fungování pacientů s depresí. K tomuto kompenzačnímu mechanismu zřejmě náleží i využití kratších frontálních i interhemisferálních temporoparietálních spojů, což zřejmě podmiňuje nižší kognitivní flexibilitu.

Závěr předchozí studie ohledně zapojení většího množství kratších spojů společně s nahradní beta synchronizační aktivitou nás může postavit před otázku, zda u deprese není právě k vykonání řady operací potřeba využít větší množství kratších spojů, což může vést k prodloužení efektivního spojení mezi dvěma oblastmi. Jednou z měr, která je schopna tuto otázku zodpovědět je délka cesty

(PL - Path-Length). Jde o míru, která udává celkovou propojenost v síti, přičemž menší hodnota vyjadřuje vyšší rychlost zpracování informací. PL se vypočítá jednoduše jako průměr všech nejkratších délek mezi uzly sítě. V recentní práci Shim et al. [701] poměřovali PL, ale i další míry vlastností sítí u pacientů s depresí oproti zdravým kontrolám, a skutečně zjistil, že depresivní měli signifikantně větší PL, ale nikoliv v beta, ale v alfa pásmu. Dále v tomto pásmu byla u depresivních nalezena nižší konektivní pevnost (integrita neuronální sítě), konektivní efektivita (obrácená hodnota průměru všech nejkratších délek mezi uzly sítě) a shlukovací koeficient (míra propojenosti uzlů se sousedy odkazující k autonomii oblastí). Pacientni s depresí vykazují tedy slabší propojenost a integritu neuronální sítě. Na úrovni uzlů byla zjištěna signifikantně nižší míra váženého počtu hran (eigenvector centrality; svědčí o míře propojenosti s ostatními uzly) ve spodním frontálním gyru (BA 45) a naopak vyšší míra ve spodním temporálním gyru (BA 20), a to v pásmu alfa. V případě shlukovacího koeficientu byly nalezeny jeho nižší míry opět pouze v pásmu alfa ve spodním frontálním gyru (BA 45), vizuálním kortexu (BA 18), horním temporálním gyru (BA 22) a DLPFC (BA 46). Vyjma vizuálního kortexu byla pro tyto oblasti nalezena rovněž záporná korelace mezi shlukovacím koeficientem a závažností symptomů deprese. Výsledky naznačují narušenou frontální regulaci emocí, a to při zvýšené citlivosti jejich rozpoznávání emocionálním subsystémem temporálního laloku (amygdalo-hipokampální komplex).

Jak bylo výše napsáno, velikost frekvence je v jistém smyslu i mírou plošného rozsahu, ve kterém probíhá součinnost neuronálních oblastí. Zatímco theta zajišťuje propojení vzdálených oblastí, beta a zejména gama je odrazem lokální propojenosti. Aktivita v pásmu gama je specifickým korelátem sensorických informací, jež se zpracovávají ve více ohraničených a koherentních oblastech. Tvzení se samozřejmě komplikuje otázkou zapojení asociativních oblastí a jejich pásmových korelátů. Zde je potřeba zvážit činnost talamokortikálního obvodu, respektive jeho vliv na tu část aktivity alfa vln, která zodpovídá za regulaci sensorického transferu z primárních sensorických (gama) do asociativních oblastí (alfa), což je mimořádně zajímavé z hlediska dosud spíše opomíjeného výzkumu propojení mezi alfou a gamou (alpha-gamma phase coupling)<sup>29</sup>. V klinických neurovědách je v současnosti pouze několik studií, které se zabývají fázovým spárováním pomalovlnné aktivity (koordinace vzdálených oblastí) a gamy (lokální sensorická aktivita, resp. lokální přemostění blízkých oblastí). Vzhledem k tomu, že uvedené studie se zabývají spárováním thety a gamy při sledování navozených neuronálních a klinických změn po aplikaci rTMS, bude jim věnován samostatný text v příslušné kapitole.

---

<sup>29</sup> Zajímavá recentní studie studie dává do souvislosti narušené alfa-gama fázové spárování při neuronální komunikaci vizuálních oblastí V1-V4 u autistů [685].

## Evokované potenciály

Časově ohraničený senzorický vjem (zvuk, obraz, dotyk, vůně, chuť) je schopen vyvolat (evokovat) kortikální odezvu, která je pomocí EEG měřitelná a zobrazitelná jako změna napětí (amplituda) proti aktivitě běžící na pozadí. Při dostatečném množství opakování příslušného podnětu se zprůměrováním odstraní odchylky způsobené interferencí mezi aktivitou pozadí a jednotlivými evokovanými potenciály (EP), jež jsou vyvolané po každém senzorickém stimulu, protože vzhledem k náhodnému charakteru interferencí budou ideálně vzájemně rušeny, a tím tendovat k nule [191; 331]. Evokovaný potenciál se obvykle vyvíjí jako série vln (potenciálů) s různou latencí, což odráží vývoj zapojení jednotlivých neuronálních oblastí při zpracování podnětu. Při dostatečné citlivosti registračního systému a velkém počtu opakování podnětu<sup>30</sup>, lze již v prvních úsecích záznamu rozlišit vlny, jež odpovídají responzi jednotlivých struktur vstupní senzorické dráhy. Například kmenové sluchové evokované potenciály (BAEP) vyvolávají u zdravých jedinců sérii pěti vln, přičemž první dvě odrazejí aktivitu struktur periferní části sluchové dráhy (distální část osmého hlavového nervu, proximální část kochleárního nervu) třetí rozhraní mezi periferní a centrální částí (spodní část pontu) a zbývající dvě odrazejí její centrální část (lemniscus lateralis a colliculus superior v mezencefalu) [250; 493]. V případě kognitivních EP se nejprve aktivují primární senzorické oblasti (temporální lalok u sluchového podnětu, okcipitální u zrakového atd.), a v případě následného kognitivního zpracování těchto stimulů jsou aktivovány další oblasti (například frontální při zatížení pozornosti či parietální při mentálních aritmetických úlohách). Evokované potenciály značíme písmenem označující, zda je směr potenciálu od izoelektické linie pozitivní (P) či negativní (N), a následně číslem vyjadřujícím latenci od počátku časové osy. Pasivní senzorický vjem je vyšetřován v předpozornostních latencích 50ms (P50), 100ms (N1, P1) až 200ms (P2, N2). V tomto rozmezí existují i specifické evokované potenciály, jež je možné vyvolat strukturovaným obrazovým podnětem (například EP N170 pro obličej) [297]. Na údalosti vázané evokované potenciály (Event-Related Potentials – ERP) či také kognitivní evokované potenciály představují elektrofyziologický výstup založený na kognitivních uvědomovaných i neuvědomovaných operacích s příslušným senzorickým vjemem. Mají delší latenci, přičemž jejich vyvolání zahrnuje i časnější předpozornostní senzorické EP. Mezi ERP v klinických neurovědách má dosud dominantní místo mismatch negativita (MMN) a P3. MMN je EP, jež odráží automatizovanou předpozornostní diskriminační funkci senzorických stimulů. Soubor za sebou jdoucích stejných krátkých zvukových či obrazových podnětů (např. 1000 Hz tón, krychle, kruh) je občas narušen zvukovým či obrazovým podnětem (oddball), který se u zvuku může lišit jeho délkou či frekvencí a u obrazu změnou tvaru (např. větší/menší poloměr kruhu) či délkou zobrazení. Pozměněný zvukový či obrazový stimul vyvolá charakteristickou neuronální odezvu, která se projeví zvýšenou amplitudou N2 [202; 283; 493]. Pokud vyšetřovaná osoba dostane pokyn, aby zmíněné oddball stimuly počítala, získáme obvykle EP P3, jež je lokalizován v centrální až centroparietální oblasti a odečítáme jej obvykle z elektrod Cz a Pz [210; 450]. Mezi ERP rovněž náleží EP N4 (objektivní nálezy kognitivní sémantiky) a EP P6 (kognitivní operace spojené s rozpoznáním naučených obsahů ze střednědobé

---

<sup>30</sup> Důvodem je nízká amplituda (okolo 1  $\mu$ V), a tím vyšší riziko interference s aktivitou pozadí.

paměti)<sup>31</sup>. Dále mezi ERP rovněž náleží přípravný motorický potenciál (Readiness Potential), kontingentní negativní variance (Contingent Negative Variation).

V neuropsychiatrickém výzkumu afektivních poruch se často u EP používají protokoly, které předpokládají po prezentaci senzoričného stimulu jeho zpracování pomocí kognitivně-emočních operací. Příkladem je EP MMN vyvolaný oddball stimulem, který představuje obličej vyjadřující smutek [138; 819]. Dalším příkladem je vyvolání amplitudy pozdní pozitivní komponenty (Late Positive Component – LPC) emočně zbarvenými stimuly, což je odrazem neuronální práce spojené s emocionálními paměťovými subsystémy (encoding/retrieving emotional events), která bývá obvykle zvýšená v případě podnětů s vysokou emoční valencí [140; 336; 410]. U deprese lze rovněž zjišťovat protektivní činnost serotoninergního systému, jež u tohoto onemocnění vykazuje poruchy (viz výše). Konkrétně inhibiční aktivitu prefrontálního kortexu vyvolanou na podkladě aferentních serotoninergních signálů (z raphe nuclei) měří na hlasitosti závislý sluchový evokovaný potenciál (LDAEP – Loudness Dependence of Auditory Evoked Potential). Metoda k získání tohoto EP je založena na opakované prezentaci 5 tónů o různé hlasitosti v pseudorandomizovaném pořadí, které po zprůměrování vyvolají 5 EP N1, jejichž velikost amplitud je rostoucí funkcí hlasitosti, přičemž v důsledku narůstajícího zásahu serotoninergního inhibičního systému, jež chrání organismus před nadměrnou zátěží, dochází od určité úrovně k poklesu gradientu nárůstu velikosti amplitud (tj. se zvyšující se hlasitostí dochází k jejich menším nárůstům). V případě narušení funkce serotoninergního systému je pokles gradientu nárůstu velikosti amplitud se stoupající hlasitostí méně výrazný či dokonce chybí [564; 599].

### **Kognitivní evokované potenciály u deprese**

Finští výzkumníci Ruohonen a Astikainen [666] se inspirovali výše popsaným vztahem mezi hlasitostí zvukového podnětu a výškou amplitudy N1. Pacientům s první epizodou deprese, rekurentní depresí a zdravým kontrolám pouštěli sérii zvukových podnětů, jež byla nepravidelně (neočekávaně) přerušena tónem s výrazně vyšší úrovní hlasitosti. Tímto způsobem získali jak EP N1, tak MMN. Pacienti s první epizodou deprese měli signifikantně větší amplitudu N1 oproti zbývajícím skupinám. U všech skupin byla rovněž vyvolána MMN, nicméně bez nálezu signifikantních rozdílů. Autoři se ve výkladu svého nálezu odvolávají na vyšší postižení serotoninergního systému u pacientů s první epizodou deprese. Stejní autoři [665] později s depresivními pacienty a zdravými kontrolami realizovali studii, v níž byl standardním stimulem snímek s neutrálním výrazem tváře a oddball stimul představoval buď smutnou, nebo šťastnou tvář. Měření vykonali na začátku (baseline), dále po 2 a 39 měsících. Získali EP P1 a N170, přičemž P1 se u depresivních oproti zdravým lišila mezi smutnou a neutrální tvář. V případě N170 vyvolala u obou skupin šťastná tvář signifikantně vyšší amplitudu oproti smutné, přičemž skupiny se mezi sebou nelišily. Po úspěšné léčbě rozdíly mezi respondéry a zdravými kontrolami zmizely. Vzhledem k tomu, že na počátku léčby se respondéři od nonrespondérů nelišily, nemají zjištěné výsledky prediktivní charakter, ale mohou být interpretovány jako state-

---

<sup>31</sup> Změny N4 a P6 jsou evidentní již v preklinickém stádiu u pacientů s Alzheimerovou nemocí [574-576]. Je možné, že EP N4 a P6 mohou být významnými diskriminátory u starší populace mezi demencí a depresí, a tím zlepšit rozhodování v rámci diferenciatní diagnostiky deprese.

marker deprese. Naopak v jiném, subliminálně a úkolově (task-related) zaměřeném paradigmatu (task-related) se EP N170 ukázal účinným diskriminátorem mezi zdravými kontrolami a depresivními. Depresivním a zdravým se na monitoru po dobu 17ms zobrazovaly černobílé snímky tváří s neutrálním (non-target), smutným (target 1), respektive šťastným výrazem (target 2). Pokud se probandi domnívali, že šlo o targetový stimul 1 nebo 2 měli zmáčknout jednu ze dvou kláves. Paradigma vedlo k zisku EP P1, N170 a P3. Depresivní měli oproti zdravým signifikantně větší P1 pro smutné obličejové a nižší pro šťastné. Zdraví měli větší amplitudu N170 pro šťastné tváře oproti smutným, zatímco u depresivních nebyl žádný rozdíl nalezen. EP P3 svojí velikostí dobře diskriminoval emočně výrazné od neutrálních tváří v obou skupinách, ale u depresivních velikost P3 neodlišovala smutné tváře od šťastných, zatímco zdraví měli oproti smutným tvářím vyšší P3 u šťastných [872]. Studie je příkladem objektivizace vlivu předpozornostních (obcházející frontální inhibiční systémy) emočních operací na subsystémy zpracovávající rozhodovací procedury (de facto subliminální paradigma je více citlivé na down-top řízení). Amplituda P1 je rovněž senzitivní vůči barevnému pozadí jednoduchých figur. Bedwell et al. [65; 66] ve svých studiích zjistili, že otupělost afektu, která patří mezi negativní příznaky schizofrenie, se projevuje menším rozdílem mezi EP P1 vyvolaným červeným pozadím a EP P1 zeleného pozadí. Nejprve své závěry učinil u skupiny pacientů se schizofrenií, ale později je rozšířil na širší diagnostickou psychiatrickou populaci (včetně unipolární a bipolární deprese), aby zjistil, že zmíněný nižší rozdíl je přítomen u sníženého vyjádření afektu transdiagnosticky. Evokované potenciály vyvolávají rovněž slova, přičemž evokovaný potenciál se mění podle jejich emoční valence. V recentní studii [857] byla studentům s mírnou depresí a jejich nedeprativním kolegům prezentována sada slov, v nichž některá měla negativní emoční význam, jiná byla emočně neutrální. Po každém slově následovalo zobrazení symbolického znaku, jež představoval pokyn (vodítko): „zapamatujte si slovo, které jste viděli (zelená hvězdička), nebo ho zapomeňte (červená hvězdička)“. U studentů s mírnou depresivní poruchou (mild depression) byla oproti zdravým zjištěna u negativních slov signifikantně vyšší amplituda P2 ve frontální oblasti (průměr z elektrod Fz, F1, F2). Dále se lišili ve velikosti amplitudy parietálního LPP (Late Positive Potential), kterou měli oproti nedeprativním studentům opět vyšší. Zobrazení instrukce v podobě hvězdičky rovněž vyvolalo EP, a to okcipitální P1, frontální N2 a parietální P3, přičemž u obou skupin byla amplituda P1 a N2 vyšší v případě žádosti o zapomenutí slova. Skupina s mírnou depresí prožívání měla v případě této instrukce vyšší amplitudu P1 i N2 než zdravé kontroly. Vodítko (obě varianty) vyvolalo u obou skupin vyšší amplitudu P1 i N2, pokud ho předcházelo slovo s negativním emočním významem. Depresivní měli navíc v případě žádosti o zapomenutí slova s negativním emočním významem větší amplitudu u obou EP oproti zdravým kontrolám. V případě parietálního P3 byla nalezena vyšší amplituda u obou skupin při žádosti o zapamatování slova. Vyšší amplituda P3 byla nalezena rovněž u negativních slov, přičemž rozdíl mezi studenty s mírnou depresí a zdravými kontrolami nebyl u P3 zjištěn. Nálezy v případě okcipitálního P1 svědčí o zvýšení neuronální aktivity zodpovědné za proces směřování pozornosti směrem k negativním podnětům u deprese. P2 je spojována s předvědomě motivačně a arousalem řízenou pozorností k externím salientním stimulům, proto lze z výsledků usuzovat o poruše motivačního zpracování negativních podnětů u deprese. Vyšší frontální N2 depresivních u požadavku na zapomenutí negativního slova je pravděpodobně důsledkem

zvýšené frontální inhibiční práce (potlačení) spojené s příslušným úkolem, což svědčí o zvýšené naléhavosti negativních stimulů u deprese. Vyšší amplituda LPP u depresivních při zobrazení negativních slov souvisí pravděpodobně s procesy ukotvení pozornosti (zaujetí) a automatického posílení neuronálních zdrojů paměťového encodingu pro negativní stimuly u deprese.

Evokované potenciály jsou schopné měřit činnost kognitivně-behaviorálních inhibičních systémů zodpovídajících za monitorování konfliktů (ACC, EP ERN<sup>32</sup>), jejich řešení (DLPFC; řízení/alokace pozornosti, EP P3) a brzdění maladaptivních reakcí (DLPFC; inhibice/regulace motorických subsystémů, EP P3). Úloha originálně pojmenovaná stop-signal reaction time task (SSRT) spočívá v prezentaci šipek ukazujících buď vlevo, nebo vpravo. Podle zobrazeného směru proband mačká levé/pravé tlačítko. Podle reakčních časů se mění časový interval mezi jednotlivými snímky, přičemž se nepravidelně (neočekávaně) ukáže bílý nápis stop v červeném kruhu, což probanda upozorňuje, aby nemačkal žádné tlačítko. Rychlost střídání snímků je úmyslně adaptována dle individuálních reakčních časů tak, aby došlo mezi probandy k určitému počtu chyb ve smyslu nerespektování signálu stop (cíleno na 50 % přesnost). Popsanou úlohu použil ve své studii Palmwood et al. [590], když hledal rozdíly v evokovaných odpovědích na signál stop u pacientů s depresí, respektive zdravých kontrol. EP N2 měl vyšší amplitudu při chybně splněném pokynu stop oproti jeho správnému vykonání, přičemž depresivní se od zdravých v amplitudě ani latenci u N2 nelišili. Nicméně odlišnosti našel autor u P3, protože zdraví dobrovolníci měli větší amplitudu P3, pokud stop úlohu splnili úspěšně oproti amplitudě P3 při neúspěchu. Tento rozdíl, ale nebyl nalezen u depresivních. Bližší analýza odhalila vztah mezi menší odlišností v amplitudě P3 (úspěch vs. neúspěch) a závažnější depresivní symptomatologii společně s vyšší úrovní sebeponoření. Lze tedy předpokládat, že deprese je spojena s implicitní inhibiční připraveností, čehož důsledkem je zamaskování reakčního inhibičního elektrofyziologického korelátu v podobě P3. Na zmíněné studii je dobře vidět, jak původně kognitivní úloha dokáže ve spojení s jinými psychometrickými škálami odhalit sytící psychologické faktory. V případě výsledků této studie by bylo možné dokonce hypoteticky generalizovat ve smyslu, že zamaskování inhibiční reakční odpovědi se zřejmě bude vyskytovat u jedinců tendujících ve svých obranných mechanismech k intrapsychickým unikům (stažení do sebe, útek), zatímco jedinci volící spíše strategie zaměřené na venek (boj) budou mít při správné stop odpovědi výrazněji vyjádřenou amplitudu P3 oproti odpovědi nesprávné.

Deprese je spojena, jak bylo napsáno výše, s poruchou v systému odměny (reward responsiveness). Změny (vyšší práh) ve vnímání odměn mohou být ve svém důsledku odpovědné za fixování maladaptivního depresivního chování, protože vnější incentivy nejsou schopné posílit alternativní adaptivnější chování [63; 257; 729]. Neuronální reakci na zisk či ztrátu lze měřit pomocí EP v těch paradigmatech, kde proband plní nějakou úlohu (např. má po výzvě stisknout tlačítko přesně po uplynutí 3 sekund), přičemž se následně dozví (zpětná vazba), zda uspěl (zisk odměny), nebo nikoliv (ztráta). Zpětná vazba se projeví jako EP Feedback-related Negativity (FRN), jež je generován v ACC, tedy oblasti, kde se u deprese předpokládá narušená funkční aktivita. Podobné

---

<sup>32</sup> Error related negativity

paradigma, kdy zkoumaná osoba volí pomocí levého/pravého tlačítka myši, zda se mají otevřít levé/pravé dveře na obrazovce, přičemž za nimi je buď znak výhry či prohry (gamble task), uplatnil u depresivních a zdravých se svým týmem Foti [212]. EP FRN byl vyvolán frontocentrálními elektrodami v čase okolo 300 ms, přičemž ve skalpové distribuci ani v čase píku EP nebyl zjištěn mezi depresivními a zdravými rozdíl. Nicméně při kontrole rozdílu mezi amplitudou při zisku a ztrátě (Win-Loss), bylo zjištěno, že depresivní mají tento rozdíl signifikantně nižší než zdraví. Jde o objektivní důkaz (založený na elektroencefalografickém výzkumu) toho, že odměna u depresivních nevyvolává stejně silnou neuronální odpověď jako u zdravých. Autoři stejné paradigma použili v rámci popisované studie i při snímání BOLD signálu fMRI a zjistili, že u depresivních byla při zisku oproti zdravým snižená aktivita ventrálního striata (subkortikální část limbického systému spojená s dopaminergní neurotransmisí).

Pomocí EP jsou kliničtí neurovědci schopni zaznamenat i jemné kognitivní rozdíly mezi subpopulací depresivních pacientů, kteří mají historii suicidálních pokusů, a depresivními pacienty, kteří je nemají. Navíc lze pozorovat i rozdíly mezi depresivními se suicidálním pokusem a depresivními bez pokusů, ale s vyššími skóre suicidálních představ. Baik et al. [44] depresivním pacientům s předchozím suicidálním pokusem (či pokusy) a depresivním pacientům bez těchto pokusů zobrazovali na monitoru slova (cue) ze dvou sad, přičemž slova v těchto sadách se mezi sebou nelišily v negativní emoční valenci a arousalu, ale byly rozdílné v referenci k suicidálním významům (první sada +, druhá -). Každé promítané slovo se zobrazilo buď na pravé straně monitoru, nebo na levé (po dobu 700 ms). Následně se obrazovka monitoru přepnula do bílé barvy (bez obsahu 300 ms) a objevil se menší černý čtverec (target), a to opět buď vlevo, nebo vpravo. Nyní měl proband (co nejrychleji) pomocí joysticku určit stranu, kde byl umístěn target. Pokud bylo slovo zobrazeno na opačné straně než následný targetový podnět, musel proband vykonat mentální práci s přesunutím pozornosti. Neuronální práce na přesun pozornosti (shift attention) zahrnuje i její odpoutání (attention disengagement) v případě stranové odlišnosti slovo/target. Samo odpoutání zmíněnou neuronální práci pro přesun navyšuje, pokud význam slova více přitahuje probandovu pozornost. Pacienti s depresí bez suicidálního pokusu měli signifikantně větší amplitudu P300 na elektrodě Pz při prezentaci targetu na opačné straně než předtím zobrazené slovo se suicidálním významem, a to oproti targetům, před nimiž byla opět na opačné straně přítomna slova bez tohoto významu. Tento rozdíl v amplitudě P3 mezi dvěma sadami slov při jejich stranově opačné prezentaci oproti targetu však překvapivě nebyl nalezen u depresivních se suicidálním pokusem. Amplituda P300 v situaci, kdy se target objevil na opačné straně než předtím zobrazené slovo se suicidálním významem, přitom negativně korelovala se skórem položky dotazníku SBQ-R (Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised), jež zjišťuje dimenzi ojedinelost vs. perzistence suicidální psychopatologie (lifetime suicide ideation and attempt). To znamená, že čím delší přetrvávání této psychopatologie probandi měli, tím nižší byla amplituda P3 při stranové inkonzistenci slova se suicidálním významem a targetu. Autoři studie před jejím zahájením čekali opačné výsledky, než ke kterým došli. Rozpor výsledku s jejich očekáváním vysvětlují tím, že zmíněné paradigma se již dříve osvědčilo při výzkumu zvýšeného upoutání pozornosti k podnětům, jež představují hrozbu (threat-related stimuli). Pro pacienty s depresí, kteří celoživotně tendují k suicidálním pokusům, jsou pravděpodobně obavy ze smrti menší

než u druhé skupiny depresivních pacientů. Autoři dále v kontextu svých nálezů zdůrazňují, že ve zmíněném dotazníku SBQ-R skupina depresivních se suicidálními pokusy měla významně vyšší skóre v položce zjišťující míru přítomnosti liberálního postoje k suicidálnímu chování. Odlišnosti psychiatricky diagnostikovaných pacientů, u nichž přetrvávají suicidální představy, aniž by u nich došlo k pokusu o jejich realizaci, od těch, kteří tento pokus již v minulosti vykonali, prokázala studie amerických výzkumníků [10] zaměřená na výše zmíněné testování inhibiční kontroly. Autoři studie použili úlohu nazvanou go/no-go task, jež spočívá v prezentaci rychle za sebou jdoucích písmen, přičemž zkoumaná osoba na každé z nich vyjma jednoho (no-go, např. X) musí co nejrychleji zmáčknout vybranou klávesu. Autoři EP analyzovali pomocí analýzy komponent, čímž získali komponenty odpovídající jednotlivým EP (N2 a P3b) a jim odpovídající skalpové grafické zobrazení. Pacienti se suicidálními idejemi se od těch s pokusem nelišili v žádném EP, pokud byly amplitudy vzájemně hodnoceny pouze zprůměrováním (grand average) evokovaného signálu, a to i přesto, že při grafickém znázornění byly odlišnosti na první pohled zřetelné. Signifikantní rozdíl potvrdila až vlastní komponentní analýza. Pacienti s idejemi bez pokusu měli oproti těm s pokusem signifikantně vyšší rozdíl latentní N2 (no-go) minus latentní N2 (go), což znamená, že pacienti s historií suicidálního pokusu alokovali méně neuronálních zdrojů pro kognitivně-inhibiční činnost. V případě P3b autoři žádné rozdíly nezjistili. Nález zapadá do kontextu výsledků studií, které nacházejí korelát mezi slabší funkční aktivitou dorzálního ACC (generátor N2 při no-go) a suicidálním chováním. Kromě toho nižší amplituda N2 byla zjištěna u impulzivních jedinců s historií násilného chování. Suicidální chování lze chápat jako agresi obrácenou proti sobě, za níž může stát stejné selhání kognitivně-inhibičních mechanismů, jež za normálních okolností agresivní jednání tlumí, jehož důsledkem je násilné impulzivní jednání<sup>33</sup>. Studie je zajímavá mimo jiné tím, že teprve využití analytického nástroje k získání komponent odhalilo změny, které nebylo možné signifikantně odhalit pouze na základě zprůměrování EEG signálu<sup>34</sup>.

### **LDAEP**

Jak bylo výše uvedeno, LDAEP odráží aktivitu serotoninergního systému, proto byl zkoumán i u deprese. Problémem tohoto EP je, že není citlivým indikátorem změny psychopatologie [353; 478; 479; 598], na druhou stranu se LDAEP uplatnil jako prediktor budoucí responze na léčbu deprese, proto je rovněž rozebírán níže v příslušné kapitole.

Vztah mezi LDAEP a hladinou sérového BDNF u 51 pacientů s depresí hledal Park et al. [598], přičemž si položili výzkumnou otázku, zda hladina BDNF odráží míru depresivní psychopatologie spojenou s předpokládaným deficitem v serotoninovém systému. Za tímto účelem výzkumníci rozdělili skupinu pacientů na dvě poloviny, s tím, že v první byli pacienti se závažnější psychopatií, ve druhé ti s mírnější. Obě skupiny se mezi sebou v hladině sérového BDNF nelišily.

---

<sup>33</sup> Nicméně ne každé suicidium je důsledkem čistě impulzivního rozhodnutí (bilanční suicidia). V takovém případě by se dalo chápat selhání inhibičních mechanismů ve smyslu narušené kognitivní (kortikální) interference, která plánování suicidia narušuje [711].

<sup>34</sup> Autoři pracovali s modulem programu MatLab ERP Toolkit, jehož využití je podmíněno přítomností dalších analytických nástrojů pracujících pod MatLabem (EEGLAB a Fieldtrip toolbox).

Když ale autoři hierarchicky seřadily pacienty ve skupině se závažnější psychopatologií podle hodnot sklonu regresních přímk (vždy jedna na jednoho pacienta ve skupině), které vznikly na podkladě hodnot jednotlivých N1 amplitud spojených s příslušnou intenzitou zvukového podnětu, a následně je zařadily do dvou skupin podle toho, zda měli tuto hodnotu vyšší či nižší (rozdělení bylo provedeno podle mediánu), zjistili ve skupině pacientů s vyššími sklony signifikantně vyšší hladinu BDNF a také vyšší skóre v Barratově škále impulzivity (Barratt Impulsiveness Scale). Když autoři podle mediánu rozdělili pacienty ve skupině se závažnější psychopatologií podle hodnot sérového BDNF, zjistili, že podskupina s vyšší hladinou BDNF měla vyšší hodnoty sklonu LDAEP a také skóre v Beckově škále bezmocnosti (Beck Hopelessness Scale). Výsledky dobře dokumentují vztah mezi serotoninergním systémem a jedním z klíčových růstových faktorů a rozšiřují experimentální poznatky ohledně vztahu mezi chronickým stresem (naučená bezmocnost) a depresí.

V recentní studii se pokusili Lee et al. [444] kombinovat dva potenciální indikátory psychopatologie u deprese. Za prvé tumor nekrózní faktor alfa (TNF-alfa) a sklon LDAEP. Samotný TNF-alfa jako prozánětlivý cytokin je klíčovou komponentou inflamatorních procesů, jež jsou nověji zkoumány v souvislosti s depresivním onemocněním. Ukazuje se například, že anticytokinová terapie kromě svého kurativního působení na celou řadu autoimunitních poruch, zmírňuje i na ně nasedající depresi. Z výsledků studie vyplývá, že pacienti s vyšší hladinou TNF-alfa měli nižší sklon LDAEP, tedy vyšší centrální serotoninergní aktivitu. S účinnou antidepressivní terapií přitom TNF-alfa poklesl, zatímco sklony LDAEP se signifikantně nezměnily, což je v souladu s již výše uvedeným tvrzením ohledně malé citlivosti LDAEP na léčebné změny. Autoři korelaci mezi vyšší TNF-alfa a centrální aktivitou serotoninového systému vysvětlují schopností cytokinů aktivovat pálení serotoninergních neuronu v raphe nuclei.

### **Studie iSPOT-D**

Výše uvedené studie pracovaly spíše s menšími vzorky, které nepřesáhly 100 pacientů s unipolární depresí. Ve studii iSPOT-D (international Study to Predict Optimized Treatment in Depression) [809] byly analyzovány záznamy s EP P300 od 1008 pacientů a 336 zdravých kontrol<sup>35</sup>. Před zahájením léčby se pacienti s depresí lišili od zdravých kontrol nižší amplitudou P3, a to v obou sledovaných elektrodách (Fz, Pz), přičemž větší velikost účinku byla zaznamenána na elektrodě Pz ( $d=0.33$ ). Záporná korelace byla nalezena mezi velikostí amplitudy P3 a závažností předléčebné psychopatologie měřené pomocí HAM-D ( $r=-.069$ ,  $p=.024$ ). Latence se odlišovala pouze u mladých pacientek oproti mladým ženám ze skupiny zdravých kontrol, a to ve smyslu delší latence u pacientek. Velikost účinku se téměř mezi elektrodami nelišila ( $dFz=-0.29$ ,  $dPz=-0.28$ ). V případě amplitudy EP N1 byla nalezena její nižší velikost ve skupině pacientů oproti zdravým kontrolám, a to u mladých pacientek (velikost účinků:  $dFz=-0.42$ ;  $dPz=-0.40$ ) a mladých pacientů (signifikantní pouze pro Pz, velikost účinku  $dPz=-0.29$ ). V latenci N1 žádné rozdíly nalezeny nebyly.

---

<sup>35</sup> iSPOT studie bude zmiňována i nadále, přičemž počty analyzovaných EEG záznamů se budou lišit, protože například při porovnání responze vs. nonresponze je potřeba vzít v úvahu početný drop-out ze studie během léčby. Navíc v různých typech záznamů (EP, LORETA) je jiná míra vyloučených záznamů pro artefakty.

## **Prediktory výsledku léčby pomocí antidepresiv získané pomocí zobrazovacích metod**

Strukturální i funkční rozdíly nerozdělují pouze pacienty s depresí od zdravých dobrovolníků, ale mohou ukázat i na rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry na určitý druh léčby (psychofarmaka, ECT, rTMS, psychoterapie). Úspěšná predikce má potenciál rychleji zvolit vhodnou léčbu, a tím dosáhnout časně remise, což je u antidepresivní terapie vzhledem k délce nástupu účinku (vyjma ECT a ketaminu) výhodné. Volba léčebného postupu se v současnosti volí spíše podle poměru intenzity výskytu jednotlivých symptomů (individuální diagnostický profil deprese), přičemž jde mnohdy o účinný způsob rozhodování volby terapie. Problematictější je situace, kdy i přes správnou diagnostickou úvahu je léčebná odpověď nedostatečná nebo remise příliš krátké a průběh deprese začíná nabývat charakter rekurentního, chronického onemocnění. Zobrazovací metody mohou poskytnout doplňující vodítka k symptomatologickému rozhodování ve smyslu morfologických či funkčních nálezů, které ukazují na vyšší riziko rekurentní deprese, což může hned od počátku vést k radikálnějšímu léčebnému režimu. Nověji se v analýze prediktorů využívají metody umělé inteligence, jako jsou neuronové sítě, deep learning, support vector machine či různé další perspektivní optimalizační metody založené na principech strojového učení. V následujícím textu je uveden základní souhrn nálezů strukturálních a funkčních zobrazovacích metod (MR, PET, SPECT) ohledně responze na farmakologickou (antidepresiva) a neurostimulační léčbu repetitivní transkraniální magnetickou stimulací (rTMS), protože jako léčebné modality byly použity i ve studiích, které jsou součástí této disertace. Vzhledem k tomu, že vlastní publikované studie využily jako zobrazovací metodu neuronální aktivity mozku EEG (a z ní odvozené QEEG proměnné), bude prediktorům založeným na výstupech této metody věnována samostatná kapitola.

### **Magnetická rezonance**

#### **Prediktory založené na objemových změnách šedé hmoty**

Nejčastější strukturou, která vykazuje objemový rozdíl šedé hmoty mezi respondéry (RS) a nonrespondéry (NRS) je hipokampus [209]. Jak bylo napsáno výše, chronicky zvýšené hladiny glukokortikoidů poškozují hipokampus a mají negativní vliv na jeho velikost. V nerandomizované prospektivní studii se 158 pacienty s celoživotní depresí, kteří podstoupili 12 týdenní terapii sertralinem, byla po adjustaci na vybrané demografické a klinické proměnné nalezena pozitivní korelace mezi rychlostí odpovědi na léčbu (MADRS) a velikostí objemu obou hipokampů. V rámci sekundární analýzy autoři zjistili, že spolu s objemem hipokampů je to rovněž tloušťka kůry frontálního pólu, jež dělí pacienty mezi respondéry (větší objem hipokampů, větší tloušťka pólu) a nonrespondéry. Kromě toho autoři našli pozitivní korelaci mezi morfologickým objemem obou uvedených struktur a úrovní epizodické paměti, exekutivních funkcí a řečových schopností [694]. Nižší objem hipokampu u nonremiterů po léčbě antidepresivy byl zjištěn mezi 60 geriatrickými pacienty s unipolární depresí. Konkrétně, pokud byli srovnáni pacienti, jejichž objem hipokampu

patřil do prvního kvartilu normalizovaných objemů s pacienty ze čtvrtého kvartilu, byl mezi nimi zjištěn signifikantní rozdíl v remisi, přičemž skupiny v míře dosažené remise odděloval jak celkový, tak pravostranný objem hipokampů [313]. Ve studii, kde byl 32 pacientům v akutní depresi, kteří byli před vstupem do studie bez medikace, podáván duloxetin (SNRI), byl rovněž nalezen vyšší objem hipokampů u respondérů na léčbu [220]. Jiný nálezn sice nepotvrzuje vyšší objem hipokampu u respondéru na antidepresiva, nicméně při sekundární analýze, která vzala v úvahu roli pohlaví, byl nalezen vyšší objem pravého hipokampu u žen, které pozitivně odpověděly na léčbu [802]. Zajímavá v kontextu tohoto pohlavně vázaného výsledku je studie Nifosiové [557], která došla k podobnému závěru při sledování 15 pacientek s depresí, u nichž bylo onemocnění depresí spojeno s jeho rodinným výskytem (familial depressive disorder). Autorka našla u těchto pacientek signifikantně nižší pravostranný objem posteriorních hipokampů. Bližší pohled na hipokampus ve smyslu vztahu jeho morfologických poměrů k predikci responze na léčbu vedl MacQueena [499] v jeho studii se 46 depresivními pacienty k otázce, zda se nějak liší hipokampus mezi respondéry a nonrespondéry na 8 týdenní léčbu antidepresivy (SSRI, SNRI, mirtazapin, bupropion), pokud hipokampus bude sledovat odděleně ve smyslu jeho hlavy, těla a ocasu (head, body, tail). Zjistil, že respondéři na léčbu měli větší tělo a ocas hipokampu (tj. posteriorní části), ale nelišily se ve velikosti jeho hlavy. Nález je v souladu s výsledky studií, v nichž byl nalezen menší objem posteriorního hipokampu u pacientů s rekurentní depresí [218; 424; 501; 554].

ACC je oblastí, jejíž změněná aktivita je často nalézána u deprese (viz příslušné kapitoly). Rovněž bylo prokázáno, že objem ACC se liší mezi respondéry a nonrespondéry na antidepresiva. Například ve studii [269] s geriatrickými pacienty s depresí, v níž ze 42 sledovaných probandů 19 neodpovědělo během 12 týdnů na 10 mg léčbu escitalopramem (SSRI), bylo zjištěno, že nonresponze byla asociována s nižším objemem dorzálního a rostrálního ACC. Podobně bylo prokázáno, že větší objem ACC (spolu s insulou a pravým temporo-parietálním kortexem) je prediktorem úspěšné léčby fluoxetinem v dávce 20mg [327]. Frodl et al. [217] ve volumetrické studii zaměřené na ACC nenašli rozdíl v objemu ACC mezi zdravými kontrolami a pacienty s unipolární depresí. Nicméně pacienti s lepším klinickým výstupem antidepresivní léčby měli větší objem levého ACC (negativní korelace mezi objemem levého ACC a počtem hospitalizací). Větší objem rostrálního ACC byl rovněž nalezen ve studii zkoumající chronickou primární insomnii. Zajímavá je hypotéza, že takto morfologicky podmíněná primární insomnie může být vysvětlena jako znak resilience proti depresi. Autoři při formulování této hypotézy vychází z klinicky ověřené zkušenosti antidepresivního působení spánkové deprivace [851]<sup>36</sup>.

Nonrespondéři na léčbu antidepresivy se od respondérů liší mimo jiných i ve frontálních oblastech. K takovému závěru došla studie, ve které se nonrespondéři na antidepresiva od zdravých kontrol lišili v nižším objemu šedé hmoty v levém talamu, DLPFC (BA 9) a precentrálním gyru (BA 4). Respondéři měli oproti kontrolám redukováný objem v pravém mediálním/horním frontálním gyru (BA 6), levém horním frontálním gyru (BA 6), pravém fusiformním gyru (BA 36) a mediální části

---

<sup>36</sup> Spánkovou deprivaci lze přitom navodit farmakologicky pomocí antagonistů A2A adenosinových receptorů. Experimentálně byla úspěšná antidepresivní léčba navozená příbuzným teofylinu istradefylinem [859]

levého postcentrálního parietálního gyru (BA 3). Poslední zmíněná oblast negativně korelovala s pozorností a psychopatologií [468].

Zajímavou otázkou ve vztahu k remitérům a nonremitérům na antidepresiva si položili autoři kanadské studie, kteří se zajímali o to, zda a kde během období nejméně půlroční úspěšné remise dochází u remitérů ke změně v objemu šedé hmoty. Oproti nonremitérům došlo u remitérů po půl roce trvající remisi k nárůstu objemu šedé hmoty v OFC a pravém spodním temporálním gyru. Nonremitéři měli signifikantně nižší objem bílé hmoty v předním raménku levé přední kapsuly (k této oblasti viz text výše) [615]. Atrofie OFC jako prediktor odpovědi na antidepresiva u pacientů s celoživotní depresí byla prokázána rovněž v další studii [645]. Remitéři oproti zdravým kontrolám měli nižší objem OFC oboustranně a k tomu i nižší objem pravého středního temporálního pólu. Nonremitéři měli ještě větší atrofii OFC oboustranně než remitéři, přičemž míra atrofie levé horní části OFC před léčbou predikovala budoucí responzi na léčbu antidepresivy.

### **Prediktory založené na zobrazení tenzorů difuze bílé hmoty (DTI)**

První studie využívající metodu DTI pro stanovení rozdílů mezi frakční anizotropií (FA) respondérů a nonrespondérů byly prováděny na populaci geriatrických pacientů s unipolární depresí. Nonrespondéři v těchto studiích měli nižší FA v drahách spojujících ACC s DLPFC [12] a rovněž nižší FA v rostrálním a dorzálním ACC, posteriorním cingulu a DLPFC (nonremise během 12 týdnů léčby SSRI escitalopramem) [13]. Taylor našel u starších pacientů s depresí, kteří neodpověděli na léčbu SSRI sertralinem zvýšenou FA v bílé hmotě v té levé i pravé části ACC, která je zodpovědná za vstupy/výstupy z/do hipokampu. Dále autoři našli oboustranně zvýšenou FA ve frontálním horním gyru [770]. Signifikantně nižší axiální difuzivita, která negativně koreluje s mírou degenerace bílé hmoty, byla dle recentní studie nalezena u nonrespondérů na antidepresiva v oblasti cingulo-hipokampálního spojení [146]. Zaměření na limbický systém (fornix a svazek cingula) ukázalo, že nonremitéři na léčbu antidepresivy měli signifikantně nižší FA ve střední části těla fornixu a svazku cingula (cingulum bundle) [307]. V další studii se remitéři od nonremitérů sice nelišily v objemech amygdal, ale remitéři měli oproti nonremitérům sníženou průměrnou difuzivitu (mean diffusivity) a zvýšenou frakční anizotropii uvnitř levé amygdaly, což odkazuje k vyšší hustotě buněk a vláken v této struktuře. Nezávisle na remisi byl u obou skupin nalezena pomocí DTI snížená celulární hustota v mediálním prefrontálním kortexu, což je v souladu s poruchou top-down regulace vstupů amygdaly do PFC (pravděpodobný trait marker deprese) [23]. Odpověď na SSRI antidepresiva by teoreticky při znalosti neuroanatomie serotoninergního systému mohla souviset se strukturální konektivitou mezi raphe nuclei (serotoninergní jádro) a amygdalou. Pillai se svým týmem [617] hledal rozdíl v této konektivitě mezi respondéry a nonrespondéry, přičemž v tomto spojení očekával pro nonrespondéry sníženou FA. Překvapivým zjištěním bylo, že nonrespondéři na SSRI měli naopak zvýšenou FA mezi raphe nuclei a pravou i levou amygdalou. FA v tomto spojení pozitivně korelovala se závažností deprese (HDRS) ještě před zahájením léčby. Jedním z vysvětlení této pozitivní korelace může být možnost většího prospěchu z SSRI antidepresiv u těch pacientů, kteří nemají dostatečně robustní serotoninergní vlákna mezi těmito oblastmi, přičemž SSRI svým působením tento nedostatek funkčně (fyziologicky) kompenzují. Stria terminalis je struktura vláken zajišťujících komunikaci mezi důležitými

subkortikálními oblastmi limbického systému. Propojuje amygdalu se septálním jádrem, hypotalamickými a talamickými oblastmi mozku. Remitéři oproti neremitéřům na antidepresiva měli ve dvou studiích vyšší FA ve stria terminalis, ale nižší FA v cingulu [260; 420]. Tyto nálezy opět svědčí o negativní roli strukturální hyperkonektivity amygdaly na vznik a udržení remise.

## **Prediktory založené na nálezech funkční magnetické rezonance**

### **Resting-state konektivita**

Jak bylo výše napsáno, existují změny uvnitř DMN a dalších sítí odvozených od klidového stavu (resting state networks), jež odlišují pacienty s unipolární depresí od zdravých i nemocných s jinou diagnózou (bipolární afektivní porucha, schizofrenie aj.). Funkční magnetickou rezonancí, jež je schopna měřit funkční aktivitu jednotlivých oblastí, u nichž lze v rámci následných matematických analýz sledovat, jak interagují mezi sebou (funkční konektivita), lze využít i pro hledání prediktorů odpovědi na léčbu. Existuje široká škála analytických postupů umožňujících stanovit validní predikční výstup. Jednodušší postupy hledají vztah mezi vybranými oblastmi (například v rámci DMN či jiné sítě), zatímco ty složitější pracují s velkým množstvím oblastí (několika konektomy) a následně pomocí optimalizačních postupů založených na umělé inteligenci hledají komplexní klasifikátory, které rozdělují s určitou pravděpodobností a často podle specifické konektivity pacienty na ty, kteří na léčbu odpoví (respondéři) resp. neodpoví (nonrespondéři). V jedné recentní práci [419] si například autoři dopředu stanovili 333 regionů (uzlů), které identifikovali podle specifických sítí, mezi něž náležely DMN (do sebe zaměřená pozornost), dorzální pozornostní síť (pozornost k vnějším stimulům), frontoparietální a cingulo-operkulární síť (top-down řízení pozornosti a emocí, blíže viz centrálně exekutivní síť), afektivní síť a ventrální pozornostní síť (pozornost k významným stimulům, obdoba salientní sítě), auditorní, vizuální, limbická a konečně somatomorická síť. Po určení relativně husté množiny prvků a následném vypočítání rozdílů v konektivě mezi jednotlivými oblastmi, zjišťovali autoři signifikantní rozdíly v konektivě pomocí modulu programu Matlab (Network Based Statistic), čímž nakonec bylo možno rozdělit respondéry a nonrespondéry na léčbu escitalopramem, sertralinem nebo venlafaxinem v závislosti na výsledné diferenční konektivní mapě. V této studii bylo nakonec nalezeno 86 spojení mezi 59 uzly, které signifikantně odlišovaly respondéry od nonrespondéry na příslušnou léčbu. Pokud byly nalezená spojení rozdělena podle přináležitosti k výše uvedeným sítím, ukázalo se, že respondéři měli oproti nonrespondérům silnější propojení uvnitř DMN, stejně jako vyšší mezsíťovou konektivitu (inter-network connectivity) mezi oblastmi DMN a fronto-parietální a somatomotorickou sítí, mezi DMN a vizuální, limbickou, auditorní a ventrální pozornostní sítí a frontoparietální a somatomotorickou sítí, přičemž poslední dvě jmenované měly u respondérů dohromady silnější konektivitu s cingulo-operkulární a dorzální pozornostní sítí. Jiný přístup spočívá ve výběru menšího počtu anatomických oblastí (třeba jen dvou), u nichž vzhledem k předchozím hypotézám či klinickým zjištěním, lze předpokládat (dedukce) určitý výsledek, který je dopředu navržen jako hypotéza. Ačkoliv předchozí studie počítala dopředu s některými sítěmi, měla spíše explorativní charakter. Subgenuální ACC je oblastí, jež spadá do DMN a vykazuje (jak bylo již výše napsáno) klinickou relevanci k unipolární depresi. Ve studii, která se zaměřila pouze na funkční spojení levého a pravého sgACC (resting-state connectivity) u pacientů, jež dosáhli remise po léčbě

předchozí epizody, bylo zjištěno, že ti z pacientů, kteří zůstali v remisi ještě po 14 měsících od zmíněné léčby, měli nižší funkční konektivitu mezi levým a pravým sgACC, a to jak oproti nonremitérům, tak zdravým kontrolám. Zjištěná interhemisferální hypokonektivita sgACC je tedy prediktorem farmakologicky navozené resilience proti dalším depresivním epizodám. Výsledek přitom neovlivnilo započítání Body Mass Indexu (BMI) ani počet předchozích epizod deprese. Interhemisferální hypokonektivitu sgACC autoři interpretují podle analogických neuropsychologických dopadů neurochirurgicky či jinak způsobených lézí v oblastech, které jsou s sgACC spojeny. Nejprve připomínají historickou neurochirurgickou léčbu chronické deprese spočívající v přetěti drah oblastí pod kaudatem (subcaudate tractotomy) a posteriorně k OFC, která měla určitý antidepresivní efekt. Zpětná rekonstrukce, kdy traktomie oblastí pod kaudátem byla přenesena na snímky mozku zdravých dobrovolníků, potvrdila, že tato operace narušila bílou hmotu zajišťující spojení mezi pravým a levým sgACC. Konečně narušení ventromediálního PFC může, jak píše autoři studie, snížením pocitů viny rovněž vysvětlit antidepresivní účinek interhemisferální hypokonektivity obou sgACC, protože zasahuje až k této struktuře [854]. Nicméně autoři nezmiňují velmi pravděpodobné narušení výše uvedené traktotomií spojení jáder anteriorního talamu se sgACC, která může rovněž hrát svoji roli v poruše nálady [714]. Další výzvou při sledování interhemisferální konektivity sgACC je rozšířit zájmové oblasti (seed based approach) o ty, které mohou svojí konektivitou se sgACC či jinou oblastí, jež je se sgACC spojena, řídit výslednou hypoaktivitu. Sledování možných intervenujících podsítí je možné pomocí přístupů založených na teorii grafů, kdy se simuluje na podkladě získaných výsledků zapínání/vypínání různých hran mezi uzly (seed) a sleduje se změna výstupu směrem ke zkoumané hraně (či hranám) mezi uzly (tedy například k sgACC). Jde vlastně o rekonstrukci založené na vícerozměrné efektivní konektivě.

Důležité jsou resting-state studie funkční konektivity, jež hledají rozdílné funkční aktivity zodpovědné za responzi na antidepresiva u pacientů s první epizodou deprese (first-episode drug-naive major depressive disorder). V jedné z nich [831], v rámci níž byl těmto pacientům podáván escitalopram, se po analýze celomozkové funkční konektivity (při užití přístupu teorie grafů) vedla úspěšná 8 týdenní léčba k poklesu zapojení pravého i levého dorzomediálního PFC v rámci klidové konektivní sítě a k většímu zapojení obou hipokampů. To je v souladu s nálezy výše zmíněného hyperkonektivního dorzálního nexu (část dorzomediálního PFC) u deprese [695], jež se stal místem zájmu studie, kde zkoumali vliv citalopramu podávaný pouze zdravým dobrovolníkům na změnu konektivity této oblasti. Ačkoliv u zdravých dobrovolníků citalopram nezlepšil náladu, dokázal oproti placebo snížit klidovou konektivitu dorzálního nexu s DMN, což ukazuje na pozitivní efekt SSRI v úpravě (vyvážení) kortikálního řízení limbických oblastí, jež je u deprese narušené [511]. V kontextu těchto zjištění je zajímavé, že již jednorázové podání SSRI způsobuje výrazné snížení intrinsické funkční konektivity, což ukazuje na hypokonektivní potenciál SSRI [706]. Pokud by měla hyperkonektivita dorzálního nexu sloužit jako prediktor SSRI (či dalších antidepresiv), je nutné nejdříve provést dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie poklesu hyperkonektivity dorzálního nexu v závislosti na výsledcích léčby u pacientů s depresí.

Centrálním uzlem DMN je posteriorní cingulární kortex (PCC), jenž je zodpovědný za autobiografické rozpomínání a integraci paměťového korelátu vnější zkušenosti do stávající paměťové sítě (komparace nového s minulým) [609]. Goldstein-Piekarski [251] se svým týmem zkoumal funkční konektivitu PCC ve smyslu její využití k predikci léčebné odpovědi na antidepresiva (escitalopram, sertralin, venlafaxin). Remitěři se od nonremitérů lišili v konektivě mezi PCC a ACC/mediálním PFC, která u nich byla signifikantně neodlišitelná od zdravých kontrol. Nonremitěři mezi zmíněnými oblastmi měli signifikantně slabší funkční konektivitu. Různost mezi antidepresivy neměla na zjištěnou funkční konektivitu vliv.

### **Aktivační funkční magnetická rezonance**

Nejen resting-state konektivita, ale i na úkolu závislé měření funkční konektivity centrální exekutivní sítě (CEN) může přinést výsledky s potenciálním prediktivní aplikací, a to dokonce s rozlišením vlivu jednotlivých antidepresiv. V úloze Go-NoGo task musí zkoušený jedinec potlačit navykloou reakci (pravidelné tisknutí tlačítka klávesnice při objevení libovolného písmena na monitoru, jež se za sebou rychle střídají), protože se neočekávaně vyskytl podnět, na nějž se mění odpověď (pokud se objeví písmeno X, proband nesmí tlačítka klávesnice zmáčknout). Inhibice přitom aktivuje oblasti spojené s CEN. Ve zmíněném úkolu měli respondéři na venlafaxin během inhibice sníženou konektivitu mezi pravým DLPFC a pravým supramarginálním gyrem a také mezi pravým supramarginálním gyrem a pravým středním temporálním gyrem. S úspěšnou léčbou se funkční konektivita signifikantně zvýšila. Přesně opačně tomu v případě inhibice bylo u respondérů na sertralin, u nichž byla konektivita mezi výše uvedenými oblastmi před úspěšnou léčbou zvýšená a klesla s ústupem depresivní patologie. Uvedené konektivity nepredikovaly výsledek léčby u escitalopramu, nicméně v jeho případě se pacienti ve funkční konektivě nelišili na začátku léčby od zdravých kontrol, což neplatilo pro sertralin a venlafaxin [789]. Výsledky ukazují opět k tomu, že SSRI snižují funkční konektivitu (viz výše studie k dorzálnímu nexu a poklesu funkční konektivity po jednorázovém podání SSRI), proto vyšší konektivita v případě CEN i DMN může predikovat pozitivní odpověď na léčbu SSRI, zatímco nižší úroveň konektivity (v případě CEN) může předvídat pozitivní léčebnou odpověď na venlafaxin. Iverzní vliv na konektivitu CEN mezi SNRI a SSRI rovněž našla další práce [274], která kromě obecné predikční funkce DLPFC aktivovaného při inhibici (Go-NoGo task; remitěři měli na začátku léčby stejnou aktivitu jako zdravé kontroly), zjistila rozdíl mezi SNRI a SSRI v tom smyslu, že remitěři na SSRI měli před zahájením léčby vyšší aktivitu pravého inferiorního parietálního kortexu, zatímco u remitérů na SNRI tomu bylo naopak.

Jednou z novějších technologických novinek v oblasti experimentálního výzkumu mozku ve smyslu neuroobrazovacích přístupů jsou MR přístroje poskytující magnetické pole o síle až 7 T. Tento přístroj využil Kraus et al. [423] v recentní studii, v níž se pokusili najít rozdíly ve funkční aktivitě mozku mezi remitéry po antidepresivní terapii a pacienty s akutní depresí při bolestivé (ale bezpečné) stimulaci elektrickým proudem. Pacienti v akutní depresi měli oproti remitérům signifikantně vyšší aktivitu v mediálním talamickém jádru pulvinaru, přičemž s úspěšnou léčbou tato zvýšená aktivita ustupovala. Dalším zajímavým výsledkem byl negativní vztah mezi rychlostí poklesu patologie a aktivitou perigenuálního ACC a ventromediálního PFC (v rámci měření DMN). Nonrespondéři na léčbu

měli signifikantně nižší aktivitu pravostranné temporoparietální spojky v době očekávání bolestivého stimulu, přičemž po neúspěšné léčbě u nich tato aktivita dokonce poklesla (u respondérů naopak). Výsledky poukazují ke změněnému fungování talamu jako filtru negativních emocí a oslabené kortikální kontroly tohoto systému. Rakouští autoři studie potvrzují hypotézu (ačkoliv tak explicitně neuvažují), kterou navrhl ve své práci Miskowiak, který se domnívá, že při depresi dochází spíše k poruše talamické propustnosti (zesílení) negativních stimulů, které nejsou inhibovány ventrálním systémem (bottom-up dysfunction) [531]. Antidepresiva zlepšují funkci pulvinaru, a tak snižují „propustnost“ negativních, ohrožujících, bolestivých podnětů. Budoucí výzvou zřejmě budou studie zaměřující se na efektivní konektivitu, která stanoví sílu a proměnu podřízenosti/nadřízenosti ventromediálního PFC a struktur ACC ve vztahu k mediálním jádrům pulvinaru (či talamickým jádrům vůbec), přičemž bude zajímavé sledovat změny této efektivní konektivity v závislosti na léčbě.

Zvýšená aktivita i konektivita amygdaly, jak bylo napsáno výše, bývá důležitým znakem deprese. Citlivost funkční aktivity amygdaly se zkouší sledováním emočně výrazných obrázků, přičemž u pacientů s depresí to jsou obvykle tváře s negativním emočním výrazem. Hyperaktivitu pravé amygdaly při sledování smutných tváří společně s psychopatií deprese snížil u respondérů paroxetin, přičemž míra poklesu korelovala s nárůstem aktivity v pregenuálním ACC (frontolimbická regulace). Nonrespondéři měli přitom před léčbou paroxetinem klidovou funkční aktivitu ACC zvýšenou [664]. To naznačuje, že u těch pacientů, kteří mají zvýšenou funkční aktivitu pgACC již na začátku léčby, není prostor pro její další zvyšování a dosažení žádané frontolimbické rovnováhy.

### **Prediktory založené na nálezech pozitronové emisní tomografie**

Hypermetabolismus rostrálního cingula měřený pomocí <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukózy (<sup>18</sup>FDG-PET) predikoval pozitivní léčebnou odpověď na antidepresiva u pacientů s unipolární depresí [508]. Klinické zlepšení po fluoxetinu souviselo s poklesem metabolismu v limbických a striatálních oblastech (subgenuální ACC, hipokampus, inzula a palidum) a jeho zvýšením v mozkovém kmeni a dorzálních kortikálních oblastech (prefrontálně (BA 46/9), v ACC (BA 24b), spodní parietální oblast (BA 40) a PCC (BA 31/23)). Zatímco respondéři po jednom týdnu užívání fluoxetinu měli prokazatelný pokles metabolismu v subgenuálním cingulu (BA 25) a nárůst v PFC (BA 9), nonrespondéři zůstali po prvním týdnu beze změny (měli tedy opačný nálezn). BA 9 a BA 25 (silné zastoupení serotoninergních neuronů) mají mezisebou reciproční spojení. Navíc jsou spojeny nepřímo přes řadu limbických oblastí, jako jsou posteriorní cingulum, hipokampus, přední inzula a striatum. Responze na fluoxetin je tedy opět spojena s novou rovnováhou kortiko-limbického systému [509]. V jiné <sup>18</sup>FDG-PET studii zkoumali rozdíly v metabolismu mozku mezi respondéry a nonrespondéry před zahájením léčby venlafaxinem (SNRI) a bupropionem (NDRI). Respondéři (nezávisle na farmaku) měli oproti nonrespondérům nižší metabolismus glukózy v levém spodním a středním PFC, v obou inzulách a levé amygdale. Nonrespondéři na venlafaxin měli oproti zdravým kontrolám zvýšený metabolismus v levém spodním a středním frontálním gyru a oboustranně (o něco více vlevo) v zadním cingulu a primárním vizuálním kortexu. Nonrespondéři na bupropion měli oproti zdravým kontrolám zvýšený metabolismus v pravém spodním frontálním gyru a snížený metabolismus v pravém ACC [481]. U

venlafaxinu se tedy opět ukazuje responze spojená s možností zvýšit aktivitu frontálních oblastí, na což již preterapeuticky zvýšená aktivita nedává prostor.

### **Prediktory založene na nálezech jednofotonové emisní vypočetní tomografie**

Jednofotonová emisní vypočetní tomografie (SPECT) je zobrazovací metodou, která využívá gama záření vybraného radionuklidu, které je snímáno pomocí jedné až tří rotujících gamakamer, což umožňuje provést následnou rekonstrukci do frontálních, transverzálních a sagitálních řezů vybrané snímané oblasti.

Potenciální odlišnost v lokální mozkové hemoperfuzi mezi respondéry a nonrespondéry ještě před samotným zahájením léčby citalopramem (SSRI) zkoumal pomocí SPECT Joe et al. [359]. SPECT záznam pořídili těsně před léčbou a čtyři týdny od začátku léčby. Respondéři měli oproti nonrespondérům prokazatelně zvýšenou hemoperfuzi levostranně v horním frontálním kortexu (BA 10), v okolí inzuly (BA 13/putamen) a spodním frontálním kortexu (BA 47). Pravostranně to bylo v posteriorním cingulu (BA 23/BA 30) a spodním frontálním kortexu (BA 45). Po čtyřech týdnech léčby citalopramem došlo u respondérů k signifikantnímu poklesu v pravém zadním cingulu (BA 23) a rovněž pravém spodním frontálním kortexu (BA 47). Nonrespondéři měli po 4 týdnech signifikantně zvýšenou hemoperfuzi v levém posteriorním cingulu (BA 29) a levém putamen (lentiformní jádro/BA 13). Posteriorní cingulum, jak bylo uvedeno výše, je hlavním uzlem DMN, proto pokles jeho aktivity by svědčil o snížení ponoření do vlastních myšlenek (odpoutání od sebe sama), ruminujících myšlenek (často s pocity viny) a zvýšení zájmu o vnější aktivity.

### **Kvantitativní elektroencefalografie**

Vzhledem k zaměření práce uvedeno v samostatné kapitole.

# Prediktory výsledku léčby pomocí rTMS získané pomocí zobrazovacích metod

## Magnetická rezonance

### Strukturální nálezy

V současnosti chybí studie, které by hledaly robustní strukturální prediktory úspěšnosti léčby pomocí rTMS. Existují pouze nálezy, jež hledají strukturální změny po aplikaci rTMS u pacientů s depresí. Některé studie jsou zde uvedeny proto, že potenciálně mohou jejich nálezy společně s měřením funkční konektivity být podkladem pro hledání prediktorů v budoucnu. Například níže zmíněný nálezy ve středním frontálním gyru vlevo se sice nemusí na začátku léčby mezi respondéry a nonrespondéry lišit, ale ve spojení s nálezy funkční konektivity mohou být odlišeni ti, u nichž pravděpodobně po léčbě rTMS ke změně ve FA dojde. Další výzvou je použití kombinace nálezu pokročilých metod kvantitativního EEG (QEEG) společně se strukturálními nálezy, jež mohou dohromady pomocí metod umělé inteligence vytvořit diskriminační rozhodovací prostor, jež dokáže rovněž rozlišit respondéry od nonrespondérů na základě pravděpodobnosti budoucí změny FA ve zvolené oblasti.

Ve volumetrické studii u pacientů s depresí Nahas et al. [549] nenašli žádnou kvalitativní ani kvantitativní změnu po 2 týdenní aplikaci levostranné prefrontální rTMS (16 000 stimulů), a to ani při zaměření pouze na objemové změny v PFC. Strukturální odlišnosti jak ve smyslu dopadu léčby, tak potenciálně využitelné predikce byly zjištěny nicméně v bílé hmotě. Peng et al. [612] hledali změny na úrovni bílé hmoty pomocí DTI před a po aplikaci VF-rTMS u rezistentní deprese, přičemž zjistili při nastavení rozlišení 50 a více voxelů, že oproti kontrole se pacienti lišili v redukované frakční anizotropii v levém středním frontálním gyru. FA u pacientů, kteří podstoupili aktivní (nikoliv shamovou) rTMS, v této oblasti přitom pozitivně korelovala s úpravou symptomatologie. Podobně Kozel et al. [422] našli po 4 až 6 týdenní aplikaci levostranné prefrontální VF-rTMS signifikantní zvýšení FA v levé prefrontální bílé hmotě oproti kontralaterálním výsledkům FA. Výsledky obou studií ukazují na antidepresivní efekt posílení strukturální konektivity v levé prefrontální oblasti, což je v souladu s hypotézou interhemisferální asymetrie u deprese, kterou může rTMS ovlivnit. Nálezy jsou rovněž v souladu s výše uvedeným výkladem o top-down dysbalanci v řízení negativních podnětů, které nejsou u depresivních oslabené díky selhání jejich inhibice pomocí levého DLPFC, které je součástí středního frontálního gyru (BA 46). Fitzgerald [204] v tomto smyslu hovoří o obnovení kognitivní kontroly nad limbickými oblastmi či zlepšení konektivity mezi oblastmi řídicí kognici a limbickými subsystémy.

### Resting-state funkční konektivita

Ovlivnění resting-state konektivity vyplývá jak z obecného antidepresivního působení rTMS, tak ze změn vyplývajících z konkrétního působení magnetického pole na zvolenou oblast mozku (DLPFC). Repetitivní TMS přitom neovlivňuje pouze oblast, kam je přímo směřováno proměnlivé magnetické pole, ale ovlivňuje i další subsystémy ipsi- i kontralaterálně [173]. U deprese se předpokládá, jak bylo výše napsáno, zvýšená konektivita se subgenuálním ACC a dalšími limbickými oblastmi. Silnější působení (uzavřenost) DMN je příčinou například ruminace negativních myšlenek, zabývání se sebou

samým či netečností k vnějším pozitivním stimulům [505]. Větší aktivita DMN je antikorelována CEN, jejímž důležitým uzlem je DLPFC, který je u deprese oslaben a je oblastí, kde se aplikuje magnetické pole, a to buď vlevo (vysokofrekvenční rTMS, excitace oblasti) či vpravo (NF-rTMS, inhibice oblasti). Pravo-levé rozlišení ve frekvenci je dáno předpokladem pravo-levé asymetrie DLPFC u pacientů s depresí (zvýšená aktivita vpravo a naopak) [239]. Z hlediska resting-state konektivity lze proto očekávat, že zvýšení aktivity levého DLPFC u pacientů s depresí by mělo narušit patologicky aktivní DMN a zvýšit aktivitu CEN [264].

Výše uvedenou dysbalanci mezi DMN a CEN u deprese, a její narovnání pomocí rTMS společně se zlepšením depresivní patologie, se pokusil ověřit ve své studii Liston et al. [480]. Použili ke srovnání záznamy z fMRI před a po 5 týdenní léčbě vysokofrekvenční rTMS (VF-rTMS) aplikované na levý DLPFC, přičemž měřili funkční konektivitu subgenuálního ACC (DMN) a DLPFC (CEN). Před zahájením léčby našli autoři zvýšenou konektivitu sgACC a sníženou u DLPFC, přičemž konektivita mezi DMN a CEN byla narušená. V případě CEN byla redukována funkční konektivita mezi levým DLPFC a premotorickým kortexem, posteriorními parietálními oblastmi (BA40, BA7), mozečkem a laterálním PFC (BA8/9). Repetitivní TMS neměla na tuto narušenou konektivitu žádný vliv (byla zjištěna i po léčbě). Subgenuální hyperkonektivita spočívala ve zvýšené funkční interakci mezi sgACC a ventromediálním PFC, pregenuálním ACC, talamem a prekuneem. Po léčbě se hyperkonektivita uvnitř DMN výrazně upravila vyjma konektivity sgACC-talamus. Léčba dále zlepšila antikorelaci mezi DLPFC a mediálními prefrontálními oblastmi DMN. Dále se po léčbě zvýšila konektivita mezi DLPFC a pravou parahipokampální oblastí společně se zvyšujícím se zapojením ventromediálního PFC a PCC. Repetitivní TMS tedy byla schopna modulovat vztah mezi DMN a CEN. Z hlediska predikce úpravy depresivních symptomů, nebyl nalezen žádný vztah mezi DLPFC a uzly CEN či DMN. Výraznou predikční schopnost měla ale hyperkonektivita sgACC před léčbou, a to i po kontrole proměnných věku, pohlaví, závažnosti deprese a mírou rekurence. Vyšší konektivita sgACC, která predikovala odpověď na léčbu, byla s ventromediálním a dorzomediálním PFC, pregenuálním ACC a PCC.

Hyperaktivita sgACC je rovněž považována za biomarker rezistentní deprese. V tomto kontextu je zajímavé, že hyperaktivita sgACC je často prediktorem úspěšné léčby nefarmakologických stimulačních postupů (elektrokonvulzivní terapie - ECT, hluboká mozková stimulace - DBS, rTMS, stimulace vagového nervu – VNS), jež jsou obvykle používány v léčbě těch pacientů, kteří nedostatečně odpověděli na farmakologickou léčbu [266; 618; 835]. Spojení mezi rezistentní depresí a predikční schopností sgACC ukazuje další práce, v níž se opět zaměřili na klidovou funkční konektivitu sgACC, přičemž tato konektivita byla sledována právě u vysoce rezistentních pacientů (stage III treatment resistant depression) s unipolární depresí, u nichž byla použita intenzivní rTMS (VF-rTMS 20 Hz; 20 sezení bylo vměstnáno do 4 dnů, 31 500 stimulů celkem). Respondéři měli oproti nonrespondérům před léčbou (baseline) signifikantně silnější zápornou korelaci mezi sgACC a střední částí levého horního frontálního gyru (BA 10) a slabší zápornou korelaci mezi sgACC oblastí a perigenuálním ACC (BA 32). U respondérů se po léčbě zmíněná výrazná antikorelace změnila v mírnou korelaci [43]. Ge [234] sledoval změny funkční konektivity před léčbou a po v sgACC a rostrálním ACC u pacientů s rezistentní depresí. Respondéři se na začátku léčby od nonrespondérů

lišili nižší funkční konektivitou mezi sgACC a pravým DLPFC a naopak vyšší mezi rostrálním ACC a levým laterálním parietálním kortexem.

Funkční konektivita sgACC posloužila v jiné studii nikoliv jako seed based region, u něhož se očekával konektivní rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry, ale jako struktura pro měření funkční konektivity s oblastí, na níž působí proměnlivé magnetické pole cívky přístroje pro aplikaci rTMS. Pomocí měření antikorelace funkční konektivity sgACC s několika používanými oblastmi v DLPFC bylo hledáno, která z oblastí pro aplikaci rTMS ještě před léčbou predikuje lepší terapeutický výstup. Test se prováděl na téměř stovce zdravých dobrovolníků a výsledek byl úspěšně validován na 13 pacientech s depresí. Nejsilnější antikorelace se sgACC byla přitom zjištěna v BA 46 ( $p < 10^{-26}$ ). Funkční konektivita zjištěná před léčbou může rovněž posloužit pro hledání optimálního aplikačního místa rTMS pro každého pacienta zvláště [214]. Zajímavá je rovněž úvaha založená na zjištění, že nejen DLPFC, ale i některá místa parietálního kortexu vykazují silnou antikorelaci se sgACC, a proto by mohla být alternativním místem pro aplikaci rTMS. V tomto kontextu je zajímavý výše uvedený nález predikce založený na snížené konektivě mezi rostrálním ACC a laterálním parietálním kortexem, protože ovlivnění konektivity rostrálního ACC může mít pravděpodobně kurativní efekt [845].

### **Funkční aktivita spojená s úkolem (aktivační fMRI)**

Menší pozornost je věnována zkoumání prediktorů u nízkofrekvenční rTMS, která se aplikuje na pravý DLPFC. Fitzgerald [205] se pokusil najít prediční rozdíly mezi levostrannou VF-rTMS a pravostrannou NF-rTMS, přičemž k tomu využil snímání funkční aktivity při plnění mentálních úkolů (plánování změny umístění míčku, počítání míčků určité barvy). Nebyl zjištěn rozdíl v odpovědi na léčbu, ale skupiny podle protokolu (HF, LF) se lišily regionálně v předléčebných funkčních aktivitách. Při porovnání změn před léčbou a po léčbě, bylo nalezeno, že u respondérů na pravostrannou rTMS došlo k poklesu oboustranné funkční aktivity ve středním frontálním gyru (BA 9) a levém prekuneu. U respondérů na levostrannou rTMS došlo ke zvýšení aktivity v pravém spodním frontálním gyru (BA 46), levém precentrálním gyru (BA 9) a v levém středním frontálním gyru. U nonrespondérů nebyly po léčbě nalezeny žádné signifikantní změny. Před léčbou byly zjištěny rozdíly ve funkční aktivitě mezi respondéry a nonrespondéry pouze u pravostranné rTMS, kde responzi predikovala zvýšená aktivita v levém středním frontálním gyru (BA 9), pravém spodním frontálním gyru, středním okcipitálním gyru oboustranně, levém spodním prekuneu a levém precentrálním gyru. Při srovnání s respondéry na VF-rTMS měli respondéři na NF-rTMS vyšší aktivitu spodního frontálního gyru oboustranně, levého středního frontálního gyru (BA 9) a levé okcipitální oblasti. Předléčebný (prediktivní) rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry na VF-rTMS nebyl nalezen. Nálezy jsou v souladu s předpokládaným inhibičním (NF-rTMS) a excitačním (VF-rTMS) působením této léčebné modalitě na PFC.

## Pozitronová emisní tomografie

<sup>18</sup>F-FDG-PET odhalila u respondérů na VF-rTMS před léčbou vyšší metabolický obrat glukózy v levém ACC. Jednotlivé části ACC se mezi sebou nelišily [41]. Podobně byla nalezena zvýšená metabolická aktivita v sgACC jako prediktor responze u akcelerované rTMS, přičemž s úpravou depresivní symptomatologie zvýšený metabolismus ustoupil [42]. Wu s Baekenem si položili otázku, zda metabolismus některých regionů koreluje nejen s budoucí odpovědí na léčbu VF-rTMS, ale také s délkou trvání depresivního onemocnění. Jinak řečeno, liší se mezi sebou výrazně rezistentní (3. stupeň) respondéři od stejně výrazně rezistentních nonrespondérů v metabolické aktivitě některého regionu ještě před zahájením léčby VF-rTMS? Kladná odpověď na tuto otázku byla spojena s vyšší oboustrannou aktivitou mozečku. Autoři rovněž našli negativní vztah mezi délkou trvání deprese a bilaterálním metabolismem mozečku. Nález je v souladu s předchozími zjištěními, kdy byla nalezena atrofie v této oblasti související s chronickou depresí. V této souvislosti se nabízí otázka, zda pro rezistentní nonrespondéry na VF-rTMS by nebyla vhodná VF-rTMS stimulace vybraných cerebelárních oblastí<sup>37</sup>. V této souvislosti je zajímavý výsledek studie Richieriho [650], který zkoumal pomocí jednofotonové emisní vypočetní tomografie (SPECT) konektivitu DLPFC u 58 pacientů s rezistentní depresí, a to před léčbou VF-rTMS aplikované na levý DLPFC. Nezávisle na věku, pohlaví, závažnosti onemocnění či míry rezistence respondéři měli oproti nonrespondérům zvýšenou SPECT konektivitu mezi levým DLPFC a pravým mozečkem.

V současnosti je jen nepatrný počet studií, jež využily zobrazovací techniky k určení predikce léčebných výsledků NF-rTMS. Ohnishi et al. [569] se pokusili zjistit, jakou změnu lokální hemoperfuze mozku (regional cerebral blood flow, rCBF) vyvolá NF-rTMS u zdravých dobrovolníků při a po stimulaci nad pravým DLPFC. Během stimulace došlo ke zvýšení rCBF ACC ipsilaterálně, přičemž po stimulaci zůstaly aktivní ipsilaterální mediální PFC, kontralaterální ventrolaterální PFC a kontralaterální ventrální striatum vč. nucleus accumbens. NF-rTMS tedy ovlivňuje náladu skrze modulaci mezolimbického dopaminergního systému společně s lokálními i vzdálenějšími paralimbickými regiony. Vzhledem k precizní schopnosti PET odhalovat metabolické změny, lze PET dobře využít ve výzkumu predikce, zda pacient s depresí spíše odpoví na VF-rTMS, nebo NF-rTMS. Kimbrell et al. [394] ve své zkříženě uspořádané studii (crossover study), v níž pacienti s depresí v první skupině podstoupili levostrannou NF-rTMS (tedy nikoliv pravostrannou, jak je to u levé strany obvyklé) po dobu dvou týdnů, přičemž následně po dobu dalších dvou týdnů dostávali levostrannou VF-rTMS, ve druhé skupině bylo pořadí opačné. Pacienti, kteří se zlepšili v rámci jednoho protokolu, se při přesmyku do druhého zhoršili. Místem s nejvyšší predikční schopností byl pravý prefrontální kortex, jehož hypometabolismus předvídal responzi na VF-rTMS, přičemž hypermetabolismu naopak predikoval responzi na NF-rTMS. V podobně uspořádané studii [735], kde ale byla NF-rTMS aplikována na pravý DLPFC, byla nalezena u parametru celomozkové (globální) hemoperfuze schopnost predikovat zlepšení deprese po VF-rTMS, pokud jeho hodnota byla nízká. O něco méně, ale stále signifikantně, to platilo i v obráceném smyslu, tedy vyšší hodnota globální hemoperfuze

---

<sup>37</sup> Flokulonodulární část mozečku je někdy nazývána limbickým mozečkem, který je zřejmě zodpovědný za výsledky experimentální studii, jež ukazují pozitivní vliv na náladu při jeho VF-rTMS stimulaci [717].

predikovala úspěšnou léčbu po NF-rTMS. Při bližším rozlišení byly nalezeny oblasti, jejichž hyperperfúze odlišovala respondéry od nonrespondérů na NF-rTMS. Konkrétně se jednalo o oboustranný DLPFC, ventrolaterální PFC, mediální a laterální část temporálního laloku, talamus, substantia nigra, mozeček, pravá amygdala a rozsáhlá fronto-okcipitální oblast.

### **Jednofotonová emisní vypočetní tomografie**

Rovněž použití této metody potvrdilo predikční význam ACC pro léčbu pacientů s depresí pomocí rTMS. Langguth et al. [439] využili pro měření lokální hemoperfúze (rCBF) klidovou SPECT před aplikací 2 týdenní VF-rTMS na levý DLPFC (celkem 5000 stimulů). Respondéři se významně od nonrespondérů lišili vyšší hemoperfúzí ACC, ale také nižší farmakorezistencí. Vyšší hemoperfúze ACC může být tedy prediktorem pro úspěšnou léčbu pomocí VF-rTMS i u těch pacientů, u nichž ze subjektivních či objektivních důvodů nelze podat antidepresiva. Autoři studie rovněž upozorňují na to, že zvýšená hemoperfúze ACC je obecnějším prediktorem úspěšné antidepresivní léčby, tedy, že je nalézána i u dalších léčebných modalit jako jsou ECT, spánková deprivace či právě antidepresiva.

### **Kvantitativní elektroencefalografie**

Vzhledem k zaměření práce uvedeno v samostatné kapitole.

## Prediktory výsledku léčby deprese získané pomocí kvantitativní elektroencefalografie

QEEG studie, které se zaměřují na predikci úspěšné léčby antidepressivy, vycházejí z elektroencefalických dat pořízených těsně před či krátce po zahájení příslušné farmakologické intervence. Z nich následně pomocí specifických výpočetních transformací stanovují hodnoty vybraných QEEG proměnných, které mohou odlišovat respondéry od nonrespondérů na určitou léčbu. QEEG proměnné, které jsou schopné před léčbou oddělit respondéry od nonrespondérů podle více než jedné intervence (znak je například schopen předpovědět responzi mezi SSRI a SNRI antidepressivy) nazýváme odlišujícími prediktory nebo moderátory (differential predictors or moderators)<sup>38</sup>. Pokud jsou hledány odlišující QEEG znaky až v průběhu léčby, kdy lze předpokládat vliv dané intervence na elektroencefalické signály, nazýváme takové znaky koreláty nebo mediátory [591]. Příkladem mediátoru je kordance, která je zjišťovaná na konci prvního týdne léčebné intervence [570]. Existuje ale rovněž studie [157], jejíž design není zaměřen na hledání prediktorů odpovědi na léčbu, ale na základě vstupních hodnot dopředu vybraného znaku s předpokládanou predikční hodnotou (EEG-referenced) byla skupině pacientů s depresí přímo stanovená léčba (EEG-referenced treatment), jejíž výsledek byl následně poměřen s výstupy kontrolní skupiny, u níž byla léčba určena standardní procedurou. Do současnosti byly QEEG prediktory nalezeny v rámci studií zaměřených na analýzu zhodnocení lokalizovaného oscilačního výkonu (např. změny v proudové hustotě zjištěné pomocí metody LORETA), kordance, funkční konektivity, indexu léčebné odpovědi na antidepressiva (ATR index – Antidepressant Treatment Response Index), evokovaných potenciálů (LDAEP) a některých dalších (vigilita, arousal aj.) [847]. Další členění nabízí Wade a Iosifescu [823], kteří prediktory člení podle:

- nálezů zjištěných ze záznamů pořízených během klidového EEG (alfa aktivita, frontální theta, kordance, ATR, vigilita)
- nálezů založených na lokalizaci zdrojů elektroencefalických signálů (LORETA)
- nálezů evokovaných potenciálů (N1, P3, LDAEP)
- nálezů, k jejichž zjištění byly využity široké klinické databáze (Psychiatric Electroencephalography Evaluation Registry (PEER), Canadian Biomarker Integration Network in Depression [CAN-BIND], international Study to Predict Optimized Treatment–Depression [iSPOT-D] a Establishing Moderators and Biosignatures of Antidepressant Response for Clinical Care study [EMBARC])
- nálezů zjištěných pomocí strojového učení (Machine Learning Approaches)

V následujícím textu budou některé nálezy prediktorů uvedeny a ozřejměny v kontextu neurovědních poznatků.

---

<sup>38</sup> Terminologie je však napříč studiemi volnější. Obvykle se používá termín prediktor, který je větně rozvíjen ve smyslu jeho bližší specifikace podmíněné účelem studie.

## QEEG prediktory léčebné odpovědi na antidepresiva

Sledování účinků farmak na EEG je doménou analýz založených na farmako-EEG či farmako-QEEG studiích, jež vyhodnocují vliv vybrané látky na podkladě změn celkových i dílčích charakteristik záznamů (s možnou vizuální kontrolou) a z nich matematicky odvozených lineárních i nelineárních více či méně komplexních znaků<sup>39</sup>[302; 358; 850]. V 70. a 80. letech psychiatri pozorovali tyto změny mimo jiné u antidepresiv, kde byly tehdy shledány rozdíly mezi EEG profily tymoleptik (spíše serotoninergní TCA jako amitriptylin, imipramin) a tymeretik (spíše noradrenergní TCA jako desipramin, nortriptylin). Tymoleptika zvýšila (posílila) výkon ve frekvenčních pásmech delta, theta a beta a snížila výkon v pásmu alfa, zatímco tymeretika posilovala výkon ve všech pásmech [407; 672; 673]. Pacienti před léčbou se i v rámci jedné diagnózy liší svým EEG profilem ve smyslu relativních spektrálních výkonů ve zmíněných pásmech. Od tohoto faktu nebylo daleko k úvaze, zda by znalost farmako-EEG profilu psychofarmak nešlo spojit s EEG nálezy pacientů před zahájením léčby. Tím se začal rozvíjet key-lock způsob hodnocení volby farmaka, protože se ptáme, zda předléčebný EEG profil pacienta nevykazuje (například) takovou nerovnováhu v rozložení spektrálního výkonu, jež je do určité míry inverzní (např. jen v některých pásmech) k farmako-EEG profilu určitého léčiva [674; 676]. Odvodit případný (hypotetický) prediktor podle key-lock principu je možné i na základě závěrů farmako-QEEG studií, jež primárně na jeho hledání necílí. Schultz et al. [716] při zkoumání farmako-QEEG profilu lithia zjistili, že úměrně jeho plazmatické hladině narůstá výkon v pásmech delta a theta. Small et al. [724] při výzkumu léčby mánie (jedna z fází bipolární afektivní poruchy) zjistil, že nonrespondéři oproti respondérům na léčbu měli na začátku vyšší výkon v pásmu theta. Nabízí se jednoduchá úvaha, že u těch pacientů, u nichž je již před léčbou menší prostor pro zvýšení výkonu v pásmu theta pomocí lithia, protože výkon v tomto pásmu mají již vyšší, je vhodné volit jinou léčbu než lithium. Opačně, tam kde je výkon v pásmu theta nižší, lze očekávat prostor pro žádoucí neurofyziologické změny navoditelné lithiem.

Pokrok ve výpočetní kapacitě a zlevnění strojového času nutného ke komplexním výpočtům, na jejichž podkladě jsou zjišťovány nové QEEG výstupy, napomohl od počátku milénia k rozšíření QEEG studií zaměřených na hledání prediktorů úspěšné antidepresivní léčby. Přesto už na začátku osmdesátých let existovaly studie, které využívaly sofistikované metriky, jež byly inspirací pro pozdější o něco propracovanější studie. Například německý lékař a soukromý docent Fährndrich se svým americkým kolegou Herrmannem [193] vytvořili studii, v níž hledali rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry na antidepresivní léčbu pomocí QEEG proměnných vypočítaných ze záznamu pořízených těsně před a 15 minut po podání infuze klomipraminu (serotoninergní AD) nebo maprotilinu (noradrenergní AD). Rozdíl hledali pomocí indexu vigily (VI – Vigily Index) a indexu spektrální diference (SDI – Spectral Difference Index). První z nich stanovuje míru vigily podle výpočtu, který se v mírně pozměněné podobě používá dodnes [295], a druhý je průměrem rozdílu relativního výkonu pro každou jednotkovou frekvenci (rozmezí 1-30 Hz) měřeného před a po podání farmaka, přičemž není sledováno, zda jde o přírůstek či pokles, proto do výpočtu průměru za každou

---

<sup>39</sup> Tyto studie jsou běžnou součástí hodnocení dopadu léčiv na vigilitu pacientů a zdravých kontrol (ve 2 i 3 fázi klinické studie).

jednotkovou frekvenci vstupují absolutní hodnoty. Po získání třiceti (0-30 Hz) rozdílů se tyto sečtou a vydělí 30 (průměr). Index tedy zjišťuje globální změnu spektrálního výkonu [341]. Autoři zjistili, že u respondérů na klomipramin nedošlo ke změně vigility, zatímco u nonrespondérů byla zjištěna záporná hodnota VI. U maprotilinu tomu bylo naopak. Tedy u těch pacientů s depresí, u nichž klomipramin po první dávce působil sedativně, byla vyšší pravděpodobnost, že budou nonrespondéry. V případě maprotilinu sedativní efekt byl znakem budoucí response. Pro obě infuze bylo v případě SDI (pro frontocentrální zapojení F4-Cz) zjištěno, že čím větší byla zjištěna hodnota SDI na počátku léčby, tím bylo dosaženo většího rozdílu psychopatologie v období po podání infuze a 21 dnem léčby. Globální změna spektrálního výkonu návozená farmakologickou intervencí tedy pozitivně korelovala s úspěšností léčby. Následný vývoj prediktorů (90. léta a později) si lze vlastně představit jako pokrok založený na jemnějším členění SDI, protože se ukázala důležitá změna na úrovni spektrálních výkonů jednotlivých pásem či jejich skalpová distribuce (zpřesnění key-lock principu). Nicméně i SDI je v souladu s key-lock principem, protože míra výše uvedené komplementarity (jejího potenciálu) pochopitelně souvisí i s prostorem pro případnou změnu příslušné globální míry. Proto lze očekávat, že ve výše uvedeném příkladu s lithiem by i přesto, že se týká pouze jednoho pásma, a za předpokladu, že by u repondérů a nonrespondérů neovlivnilo systematicky hned na počátku jiné frekvenční pásmo, měl být u repondérů SDI vyšší.

O něco později se začínají objevovat studie, které se spektrálním výkonem skutečně pracují způsobem, jak bylo naznačeno výše. Knott et al. [407] na základě záznamů EEG před zahájením léčby imipraminem našli, že respondéři měli celkově nižší celkový výkon v pásmu theta (není zde již globální index, ale zaměření na pásma). Nicméně při kontrole, zda některé elektrody pro toto pásmo se od ostatních neliší (skalpová lokalizace), žádný rozdíl nalezen nebyl. U záznamů pořízených krátce (3h) po zahájení léčby imipraminem bylo zjištěno, že respondéři měli oproti nonrespondérům větší čistý přírůstek opět v pásmu theta. Tentýž autor se svým týmem [404] vypracoval později podobnou studii pro paroxetin, přičemž vzal v úvahu více QEEG proměnných. Na počátku léčby přitom autoři našli korelaci mezi závažností psychopatologie a zvýšeným relativním výkonem v pásmu theta ve frontální oblasti (Fpz, Fp1, Fp2, Fz, F3, F4), frontocentrální oblasti (F7, F8, Cz, C3, C4), a také střední parietální a temporální oblasti (P3, P4, T3, T4). V poslední uvedené oblasti byl nalezen pozitivní vztah mezi interhemisferickou theta koherencí a předléčebnou psychopatologií. Léčebná odpověď na paroxetin negativně korelovala s předléčebným frontálním absolutním a relativním výkonem v pásmu beta. Navíc pozitivní odpověď byla větší u pacientů, kteří měli předléčebně vyšší frontální interhemisférickou beta koherenci. Autoři dále zjistili, že čím měli pacienti vyšší předléčebný výkon ve frontální thetě, tím více později dosáhli ústupu psychopatologie. Bruder et al. [102] zkoumali předléčebné rozdíly u pacientů s depresí, u nichž následně probíhala léčba pomocí fluoxetinu. Respondéři měli oproti nonrespondérům i zdravým kontrolám vyšší výkon v pásmu alfa, a to převážně v okcipitální oblasti. Response byla v této oblasti přitom spojena s asymetrií alfa aktivity, která byla vyjádřena více vpravo. U nonresponse byla asymetrie opačná. Nižší léčebná odpověď byla ve smyslu neurofyziologické interpretace aktivity v pásmu alfa spojena s vyšší neuronální aktivitou pravé okcipitální oblasti. Autoři navíc zjistili, že léčba zmíněné aktivity nezměnila. K podobnému

zavěru ve vztahu k aktivitě v pásmu alfa dospěl i Tenke [772] et al., kteří analyzovali EEG záznamy pořízené před léčbou různými AD pomocí analýzy komponent frekvenčního spektra odvozeného od vln proudové hustoty (CSD – current source density). Pacienti s depresí, kteří na léčbu AD neodpověděli, měli nižší CSD v pásmu alfa v posteriorních oblastech. Měli tedy nižší aktivitu v tomto pásmu podobně jako ve výše uvedené studii, ačkoliv autoři nezjistili žádnou asymetrii. Různá léčiva neměla na vztah responze a alfa aktivity včetně její lokalizace žádný vliv.

Ve všech výše uvedených farmako-EEG studiích u pacientů s depresí nepřesáhl vzorek pacientů 50 osob, což vzhledem ke komplexnímu charakteru pořizovaných dat posiluje bias a omezuje provádění analýz, které jsou založeny na třídění druhého stupně, protože další dělení vzorků naráží na minimální požadavky stanovené power analýzou (stanovení počtů osob pro jednotlivé podskupiny vzorku tak, aby bylo dosaženo přijatelné úrovně statistické významnosti) [265]. Proto jsou důležité studie, jež se zaměřují na analýzu potenciálních prediktorů a přitom pracují s větším vzorkem. Jednou z takových studií, která se zaměřila na predikční význam aktivity v pásmu alfa, je multicentrická studie iSPOT-D (International Study to Predict Optimized Treatment in Depression) zahrnující 644 subjektů s depresí léčených jedním ze tří AD (escitalopram, sertralin, venlafaxin). Studie sice pro žádné z AD neprokázala predikční význam předléčebné frontální či okcipitální alfa aktivity, ale při rozdělení vzorku podle pohlaví, byla u nonresponderek na escitalopram a sertralin (nikoliv na venlafaxin) nalezena vyšší hemisferální aktivita vpravo (pokles pravostranné aktivity v pásmu alfa) [25].

## **Kordance**

Jedná se o metodu, která je schopna vyjádřit míru cerebrální perfuze a metabolismu pomocí výpočtu, který kombinuje absolutní a relativní hodnoty spektrálního výkonu. Za vznikem kordance bylo Leuchterovo [455; 460] zjištění, že pomocí PET/MR zjištěná vaskulární léze je doprovázena diskrepancí spektrálního výkonu. Konkrétně nad oblastí léze (skalp) bylo v pásmu delta zjištěno snížení absolutního výkonu, ale zvýšení relativního, což je interpretováno jako důsledek de-aférentace kortexu kolem místa jeho lezionálního poškození. Kordance nabývá hodnot od -1 do 1 a udává nám, jestli je pod konkrétní elektrodou stav diskordance (záporná hodnota) nebo konkordance (kladná hodnota).

Mnoho studií potvrdilo, že kordance je významným prediktorem responze na antidepressivní léčbu [48-50; 54; 56; 135; 155; 319; 321; 323; 415; 458; 608; 836]. Například jedna z časnějších studií [135] našla vztah mezi poklesem prefrontální theta kordance (počítána jako průměrná theta kordance z frontálních elektrod Fp1, Fp2, Fpz) měřené 48 h, respektive 1 týden po zahájení léčby (jako vzdálenost od baseline) a responzí po čtyřech týdnech léčby AD (fluoxetin, venlafaxin). O něco později tentýž autor zjišťoval rozdíl kordance před změnou medikace a v prvním týdnu její užívání (bez wash-out periody), a to u 12 subjektů s rezistentní unipolární depresí, která před změnou léčby vykazovala rezistenci na léčbu SSRI. 6 z 12 subjektů odpovědělo po 8-10 týdnech na změnu léčby, přičemž u 5 z těchto respondérů v prvním týdnu prefrontální kordance poklesla. U nonrespondérů poklesla u dvou pacientů. Kordance tedy vykazovala 75% přesnost předpovědi úspěšné změny léčby [136]. Výzkumní pracovníci v Psychiatrickém centru Praha (PCP, dnes NUDZ) provedli několik studií,

v nichž se rovněž zaměřili na predikční schopnost změny frontální theta kordance v prvním týdnu terapie AD proti jejímu začátku. V první takové studii Bareš [49] et al. zjišťoval změny frontální theta kordance u 17 hospitalizovaných pacientů s unipolární rezistentní depresí. U všech respondérů (N=5) autoři zjistili pokles frontální theta kordance v prvním týdnu léčby, přičemž ve skupině nonrespondérů (N=12) byl pokles zaznamenán u 2. Změny v prefrontální theta kordanci sice dosáhli signifikantního rozdílu ( $p=0.001$ ) mezi respondéry a nonrespondéry, ale limitou studie byl malý vzorek. O rok později provádí titíž autoři [48] podobnou studii, s tím, že léčebná intervence je omezena pouze na venlafaxin. Změna v prefrontální theta kordanci ve smyslu poklesu v prvním týdnu léčby byla zaznamenána u 11 ze 12 respondérů a u 5 z 13 nonrespondérů. Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní ( $p=0.03$ ). Ještě později zkoušejí Bareš et al. [51] stejný design studie, ale na rozdíl od venlafaxinu je podáván u 18 hospitalizovaných pacientů s rezistentní depresí bupropion (NDRI). Snížení frontální theta kordance v prvním týdnu léčby bylo zaznamenáno u 9 z 11 respondérů a 1 ze 7 nonrespondérů ( $p=0.01$ ). Limitem obou studií je opět malý vzorek. Nicméně později výzkumníci z PCP opět pod vedením Bareše [55] zkoumali na základě dat od 87 pacientů s unipolární depresí predikční význam nejen prefrontální theta kordance, ale také predikční význam ranné změny psychopatologie ( $\Delta\text{MADRS} \geq 20\%$ ), a to v prvním a druhém týdnu od zahájení léčby AD. Dále se zajímali o predikční synergický efekt kombinace všech tří proměnných zachycujících časnou změnu (kordance i dvou hodnot ranné změny psychopatologie). Charakteristiky predikce všech tří proměnných počítané jako plochy pod ROC křivkou (Receiver Operating Characteristic) se mezi sebou statisticky významně nelišily, nicméně synergický efekt byl zaznamenán. Jestliže plocha pod křivkou (AUC) pro změnu kordance v prvním týdnu byla 0.79 (0.69-0.86), pro změnu psychopatologie v prvním týdnu 0.68 (0.57-0.77), v druhém týdnu 0.72 (0.62-0.81), tak kombinace všech tří prediktorů dosáhla hodnoty 0.91 (0.83-0.96) a přesnosti 83 %. Pokud byla kombinována pouze změna kordance a psychopatologie v prvním týdnu léčby bylo dosaženo hodnot plochy pod křivkou 0.86 (0.77-0.92) a přesnosti 79 %. Další nálezy ohledně prefrontální theta kordance, výkonu v pásmech theta, alfa-1, alfa-2 včetně jejich asymetrie publikovali výzkumníci (včetně autora této práce) z Národního ústavu duševního zdraví (NÚDZ, nástupnická organizace po PCP) [56]. V naší studii byly analyzovány EEG záznamy 103 pacientů s unipolární depresí léčených buď SSRI, nebo SNRI AD. Respondéři od nonrespondérů se nelišili ve spektrálním výkonu žádného pásma. Proměnnými se signifikantní predikční schopností byly změna prefrontální theta kordance zjištěná v prvním týdnu léčby (AUC=0,75) a změna okcipitální alfa-1 (AUC=0,64) a alfa-2 (AUC=0,63) asymetrie zjištěné rovněž v prvním týdnu léčby. Kombinace změny okcipitální alfy 1 v prvním týdnu léčby s kordancí však nepřinesla signifikantní nárůst predikce léčby proti samotné kordanci ( $p=0.6$ ). Dále jsme nezjistili žádné ovlivnění predikability zmíněných proměnných ve vztahu k volbě AD (SSRI vs. SNRI).

## **Prediktory výsledků léčby získané pomocí metody LORETA**

LORETA je zkratkou vycházející z anglického pojmenování pro nízkorozlišovací mozkovou elektromagnetickou tomografii (**L**ow **r**esolution **b**rain **e**lectromagnetic **t**omography) a označuje jednu z metod řešící inverzní problém v EEG. Metodu vyvinuli a popsali Pascual-Marqui, Michel a Lehmanin v první polovině 90. let min. stol. Pomocí této metody je možné lokalizovat elektrickou aktivitu v mozku podle získaných skalpových potenciálů získaných pomocí vícekanálového EEG měření. Zatímco pomocí EEG zjišťujeme rozdíl elektrického potenciálu (napětí), LORETA nám jako metoda umožňuje na základě výše zmíněné inverzní úlohy zpětně (inverzně) dopočítat ze získaných skalpových potenciálů proudovou hustotu v kůře mozku. Oproti jiným modelům LORETA nepočítá s omezeným počtem (apriori) bodových zdrojů či dopředu známou povrchovou distribucí, ale stanovuje hustotu proudového toku napříč celým objemem mozku (full brain volume) [603; 699].

Výše v textu byly uvedeny některé nálezy ohledně změn ve strukturální i funkční aktivitě v ACC, které souvisejí s psychopatologií unipolární deprese. Pomocí LORETA byly přitom v ACC (často v rostrální části) nalezeny u respondérů oproti nonrespondérům na terapii AD signifikantně odlišné hodnoty proudové hustoty [620]. Například v jedné ze studií [619] byly pomocí LORETA vyhodnoceny klidové záznamy 18 nemedikovaných pacientů s depresí s ohledem na jejich responzi na léčbu hodnocenou 4-6 měsíců od počáteční kontroly psychopatologie. Autoři podle rozdílů v psychopatologii sestavili pořadí pacientů, které rozdělili na dvě poloviny (lepší vs. horší odpověď). LORETA při srovnání obou skupin našla v případě lepší odpovědi zvýšenou aktivitu (vyjádřenou jako nárůst CSD v pásmu theta) v rostrálním ACC (BA 24/32). Ve studii založené na reanalýze dat z předchozích tří placebem kontrolovaných výzkumů (celkové N=72) našli Korb et al. [418] rovněž v rostrálním ACC a navíc mediálním OFC pomocí LORETA zvýšenou aktivitu v pásmu theta u respondérů na terapii AD (fluoxetin, venlafaxin). Nenašel žádný rozdíl ve zmíněných ani jiných oblastech mezi respondéry a nonrespondéry na placebo. Zvýšenou aktivitu thety v rostrálním ACC u respondérů na terapii AD (citalopram a reboxetin) našli také Mulert et al. [546]. Novější LORETA, která využívá standardizačních statistických procedur (normalizace pomocí z-skóru) dostala pojmenování sLORETA (standardized LORETA) a stala se nástrojem pro hledání rozdílů mezi respondéry a nonrespondéry ve studii, kterou realizoval se svým týmem Rentzsch [643]. Podobně jako Bareš u kordance se autoři zaměřili jak na klinický prediktor (časné zlepšení ve smyslu redukce psychopatologie ve druhém týdnu od začátku léčby), tak elektrofyziologický v podobě rozdílné aktivity mezi zkoumanými skupinami v CSD. Pozitivní odpověď na léčbu AD (amitriptylin, nortriptylin, reboxetin, venlafaxin, SSRI, mirtazapin) byla charakterizována zvýšenou aktivitou v pravém anteriorním ACC (BA 32, 24, 10). Voxel s nejvyšší t-hodnotou byl nalezen v kaudálním ACC na hranici perigenuálního a anteriorního dorzálního ACC. Celý klastr (17 voxelů), jehož byl zmíněný voxel součástí, přecházel z anteriorní části ACC do perigenuální. Na rozdíl od výše uvedených studií, kde byla v ACC nalezena zvýšená theta, zde to bylo v pomalejší deltě. Nicméně když autoři zjištěnou oblast (anteriorní dorzální ACC a perigenuální ACC) definovali jako oblast zájmu (ROI – region of interest) a provedli meziskupinové srovnání pro pásmo theta, získali rovněž signifikantní výsledek. Z těchto nálezů vyplývá, že zvýšená theta aktivita v rostrálním ACC je spojena s responzí na léčbu AD podobně jako zvýšená frontální theta aktivita

zjišťovaná spektrální analýzou. Arns se svým týmem [28] se pokusil tyto nálezy replikovat v rámci iSPOT-D multicentrické mezinárodní studie na vstupním vzorku 1008 pacientů s unipolární depresí a 336 zdravých kontrol, z něhož byly za účelem predikce analyzovány záznamy od 667 pacientů a všech ze skupiny zdravých kontrol. Léčebnou intervencí byla 3 AD (escitalopram, sertralin, venlafaxin). Analýza aktivit byla provedena na základě novější verze LORETA (eLORETA), jež představuje unikátní nelineární řešení inverzní úlohy. U pacientů s unipolární depresí byla zjištěna zvýšená theta aktivita v obou oblastech, ale jen s malou velikostí účinků (effect size [ES];  $ES_{rACC}=0.25$ ;  $ES_{frontal}=0.13$ ). Při srovnání respondérů a nonrespondérů autoři rovněž zjistili, že nonrespondéři mají zvýšenou theta aktivitu v obou oblastech ( $ES_{rACC}=0.14$ ;  $ES_{frontal}=0.17$ ), přičemž nejvýrazněji byl tento efekt vyjádřen ve skupině s předchozími léčebnými neúspěchy. Zvýšená theta přitom predikovala nonresponzi, ale nikoliv nonremisi. Při analýze vlivu jednotlivých antidepresiv byl zjištěn vztah mezi odpovědí na venlafaxin a nižší theta aktivitou ve středním a mediálním frontálním gyru (BA 6), cingulárním gyru (BA 24) a paracentálním laloku (BA 31). U ostatních zkoumaných AD žádný signifikantní vztah mezi neuronální aktivitou zjišťovanou pomocí eLORETA zjištěn nebyl. Autoři studie tedy našli pouze malý efekt theta aktivity v rACC a frontálních oblastech pro predikci budoucí odpovědi na léčbu AD. Ale jak bylo napsáno výše, pacienti s větším počtem předchozích epizod měli prokazatelně vyšší aktivitu thety v případě jejich nonresponze. Významně se to ukázalo na velikostech účinku theta aktivity pro určení budoucí nonresponze, když autoři analyzovali zvlášť skupinu pacientů bez předchozích selhání léčby (patient without previous treatment failures:  $ES_{rACC}=0.09$ ;  $ES_{frontal}=0.10$ ) oproti těm, u nichž již léčba v minulosti selhala (patients with previous treatment failures:  $ES_{rACC}=0.27$ ;  $ES_{frontal}=0.35$ ). Arnsova studie je důležitá, protože je do současnosti největší ve smyslu velikosti vzorku pacientů s unipolární depresí zkoumaného pro relaci LORETA nálezy versus budoucí responze na AD. Navíc přinesla ve vztahu k theta aktivitě opačné výsledky než předchozí studie. Pro tento rozpor s předchozími studii autoři připomínají práci Huntera [320], který našel obrácený vztah mezi rACC thetou a výsledky léčby u pacientů s předchozí (treatment-experienced) versus žádnou léčbou (treatment-naive).

### **ATR index**

ATR index (Antidepressant Treatment Response) je nelineární mírou vztahu mezi alfa a theta aktivitou ve frontální oblasti. Pro jeho výpočet se odebírají příslušné hodnoty před léčbou a během prvního týdne léčby. Index se skládá ze tří proměnných, a to absolutního výkonu v pásmu alfa před léčbou (8.5-12 Hz) resp. v prvním týdnu po léčbě (9-11.5 Hz) a relativního výkonu kombinované alfy s thetou (3-12 Hz)/(2-20 Hz) v prvním týdnu léčby. Index je konstruován tak, že čím vyšší je jeho zjištěná hodnota, tím pravděpodobněji by mělo být dosaženo responze na léčbu AD. Index se postupně vyvíjel na základě retrospektivních analýz EEG záznamů pacientů s depresí [135; 339; 454].

Hunter et al. [317] použili ATR k predikci odpovědi na léčbu fluoxetinem. Zjistil pozitivní korelaci mezi zlepšením psychopatologie depresivních a hodnotou ATR ( $r = 0.64$ ,  $P = 0.01$ ). Rovněž výpočtem plochy pod ROC křivkou bylo dosaženo solidní hodnoty 0,83 ( $P=0.03$ ) a také 100% senzitivita je povzbuzujícím výsledkem. Nicméně ATR index prokázal nižší specifitu (66,7 %), což

znamená větší míru zachytu falešně pozitivních případů. Tedy ATR dobře zachytil všechny budoucí respondéry, ale rovněž ve větší míře označil za potenciální respondéry i nonrespondéry.

Ve studii BRITE-MD (The Biomarkers for Rapid Identification of Treatment Effectiveness in Major Depression) byl použit ATR index k odhadu responze i remise na vzorku 375 pacientů s unipolární depresí, jejichž léčba spočívala v podání escitalopramu (SSRI), bupropionu či jejich kombinaci. EEG záznamy byly pořízeny před zahájením léčby, 2, 7, 14, 49, 56 a konečně 91 den, přičemž výsledný počet záznamu, na nichž proběhlo hodnocení pomocí ATR indexu byl 220 (73 ESC, 73 BUP, 74 COMB). Při hodnocení klinické predikce časné změny psychopatologie (7 den) autoři zjistili její signifikanci, protože ti pacienti, kteří byli respondéry ve 49 dni, měli 7 den významně nižší úroveň depresivní psychopatologie oproti nonrespondérům. V případě výsledné remise hodnocené na konci studie (91 den) však tento rozdíl vázaný na odpověď sedmého dne nalezen nebyl. ATR index vykázal prediktivní vlastnosti. Respondéři i remitéři měli signifikantně vyšší ATR hodnoty oproti těm, jež na léčbu neodpověděli. Plocha pod ROC křivkou dosáhla hodnoty 0,77. Celková přesnost predikce byla 74 %, senzitivita 58 %, specificita 91 %, pozitivní prediktivní přesnost 88 % a negativní prediktivní přesnost 67 %. V případě predikce remise byly získány tyto hodnoty (v procentech a stejném pořadí jako v případě remise): 74, 61, 82, 62, 77. ATR index tedy lépe předvídá responzi/remisi oproti nonresponzi/nonremisi, což znamená, že negativní předpověď je více nejistá oproti pozitivní. Autoři ještě hodnotili prediktivní sílu polymorfismu pro 5-HT<sub>2A</sub> receptor a serotoninový transportér (5-HTTLPR) a také měřili hodnoty escitalopramu a jeho metabolitu desmetylescitalopramu, přičemž nic z uvedeného neodlišovalo respondéry/remitéry od nonrespondérů/nonremitérů [456].

Jeden z autorů ATR indexu Cook [134] realizoval v tomto roce (2020) studii PRISE-MD (Personalized Response Indicators of SSRI Effectiveness in Major Depression), ve kterém 180 pacientům s unipolární depresí podávali escitalopram, přičemž design studie byl nastaven tak, že v rámci hodnocení ATR v prvním týdnu léčby byly hierarchizovanou randomizací určeny čtyři skupiny, a to dle medikace (escitalopram, bupropion) a hodnoty ATR indexu (ATR+; ATR-). Konkrétně tak vznikly početně i v dalších parametrech srovnatelné skupiny a) ESC; ATR+ b) ESC; ATR- c) BUP; ATR+ d) BUP; ATR-. Při hodnocení v 8 týdnu studie se remitéři od nonremitérů lišili signifikantně v ATR indexu ve skupině s escitalopramem (60.5 % remitérů v ESC ATR+ oproti 30 % v ESC ATR-;  $p = 0.01$ ), přičemž parametry predikce pro ESC ATR byly následující: plocha pod ROC křivkou 0.64; senzitivita 74.3 %, specificita 55.3 %, hodnota pozitivní predikce 60.5 %, hodnota negativní predikce 70 %, celková přesnost 64.4 %. Ve skupině s bupropionem ATR index nevykázal žádnou signifikantní prediktivitu (53.6 % pro ATR+ vs. 50.0 % pro ATR-). Autoři navíc zjistili, že pokud se k ATR indexu vezme v úvahu časné zlepšení, tak se celková síla predikce zvyšuje. Nicméně specificita samotného ATR dosahuje výrazně nízké úrovně, ačkoliv hodnota negativní predikce ukazuje, že ATR index je schopen určit spíše budoucí nonrespondéry na escitalopram oproti respondérům.

Samotný ATR index není replikovatelný v nezávislých studiích, protože součástí vzorečku jsou tři číselné konstanty, které autoři v žádné z publikovaných studií nezveřejňují. Jde tedy o uzavřené komerční řešení, čímž je ztížená nezávislá validizace této metody predikce odpovědi na antidepresiva.

## Evokované potenciály

Jak bylo uvedeno výše, evokované potenciály s jejich latencí a amplitudou vykazují variabilitu, která je vysvětlitelná změnami v působení neurotransmiterů [58; 100; 484], proto v určitých paradigmatech mohou být indikátory depresivní psychopatologie [437; 446]. Navíc se ukazuje, že mohou díky své citlivosti k neurochemickým změnám fungovat key-lock mechanismem, což lze doložit příkladem, kdy například vyšší gradient série amplitud evokovaného potenciálu LDAEP, který je ukazatelem nižší serotoninergní aktivity, lze využít jako vodítko k rozhodování, zda použít léčbu pomocí SSRI, nebo jiného AD [355; 823].

Spronk [738] et al. ve studii, kde zkoumali některé prediktory, vyhodnotil předléčebné záznamy EP P3 od 25 pacientů s unipolární depresí, přičemž následně v rámci regresní analýzy zjistil, že míra poklesu amplitudy N1 při cílovém stimulu souvisela s pozitivní odpovědí na léčbu různými antidepresivy. Podle beta koeficientu je z výsledků možno odvodit, že s každým nárůstem amplitudy o 0.7 $\mu$ V došlo k poklesu depresivní psychopatologie měřené HAM-D o jeden bod. P3 samotná s psychopatií nekorelovala. Když autoři zkombinovali výsledek EP N1 společně s testovaným výkonem verbální paměti, dokázali předpovědět 60.2% variability vázané na léčebné změny.

Spronkova studie pracovala s relativně malým vzorkem, nicméně v již zmíněné rozsáhlejší studii (N=655) iSPOT-D [809] byla rovněž provedena analýza předléčebných záznamů EP P3, a i zde byl zjištěn prediktivní vliv EP N1, ačkoliv až v rámci analýzy podskupin (subgroup analysis). Vyšší amplitudu N1 měli muži, jež odpověděli na venlafaxin, přičemž rozdíl amplitud mezi respondéry a nonrespondéry v této podskupině (muži, venlafaxin) dosahoval solidní velikosti účinku, a to pro obě elektrody, odkud byl EP N1 odečítán ( $dFz=0.89$ ,  $dPz=0.73$ ).

Ačkoli výše uvedené studie nenašly mezi respondéry a nonrespondéry žádný rozdíl v amplitudě či latenci EP P3, v jiné studii tento rozdíl nalezen byl, a to u geriatrických pacientů s depresí. Kalayam s Alexopoulosem [368] použili P3 společně s dalšími testy, které měří prefrontální dysfunkci. Respondéři po 6týdenní léčbě AD měli oproti nonrespondérům nižší latenci EP P3, nižší skóre na škále zahájení činnosti/perseverace v Mattisové škále demence a lepší výsledek v položce psychomotorické retardace v rámci Hamiltonovy škály deprese. Všechny tři ukazatele frontálního výkonu vysvětlily 58 % variability ve změně depresivní psychopatologie mezi začátkem léčby a jejím hodnocením v 6 týdnu. Studie je zajímavá tím, že využívá nástrojů pro zjišťování patologie související s kognitivními poruchami (demence) společně se škálou depresivní psychopatologie. U deprese geriatrických pacientů je velmi důležité zjistit, zda například symptomy psychomotorické retardace nejsou odrazem frontální dysfunkce související s organickými změnami jiné etiologie, než je deprese. Léčebné postupy pro depresi se od demence liší, a pokud je mezi nimi vztah komorbidity, je nutné vzít to v úvahu při volbě vhodné farmakologické léčby.

LDAEP měří míru aktivity frontálního serotoninergního systému pomocí elektrofyziologické odezvy způsobené vlivem serotoninu na inhibiční GABA interneurony<sup>40</sup> při nadměrné hlukové zátěži [563]. První studie, která zkoumala vztah mezi hlasitostí zvukového podnětu a amplitudou P2 u respondérů resp. nonrespondérů pochází z první poloviny 90. let minulého století. Paige et al. [584] v ní zjišťovali sklon (slope) regresní přímky sestavené z hodnot amplitud EP P2 evokovaných zvukovými podněty o různé hlasitosti (74, 84, 94, 104 dB) u 17 pacientů s unipolární depresí, jež užívali různá antidepresiva (desipramin, fluoxetin, fluvoxamin, bupropion). Když autoři rozdělili jednotlivé pacienty podle vyššího resp. nižšího sklonu jejich P2 amplitud, přičemž dělicí čarou byl medián, zjistili, že mezi 9 pacienty s vyšším sklonem bylo 8 respondérů, zatímco všech 6 pacientů s nižším sklonem na léčbu AD neodpovědělo. O rok později stejní autoři [585] realizovali studii se stejným designem, ale pouze s bupropionem. Došli k podobným závěrům jako v předchozí studii. Navíc v obou studiích samotná léčba neměla vliv na sklon regresní přímky získané z hodnot příslušných amplitud P2 (předléčebné sklony se od těch pořízených v době hodnocení responze signifikantně nelišily).

LDAEP je primárně chápán jako ukazatel serotoninergní aktivity, proto bylo zkoumáno, jak se chová i u jiných než serotoninergních antidepresiv. Linka [478] se svým týmem zkoumal predikční schopnost LDAEP u 14 pacientů s depresí léčených noradrenergním reboxetinem. Našli silnou korelaci ( $r = 0.93$   $p < 0.001$ ) mezi sklonem regresní přímky sestavené na základě hodnot amplitud N1 a změnou psychopatologie (HDRS). Čím větší změna psychopatologie, tím menší byl zaznamenán sklon před léčbou. Reboxetin tedy jako NA antidepresivum byl účinný u těch pacientů, kteří měli zachovanou serotoninergní inhibiční funkci. Nabízí se tedy otázka, zda LDAEP je schopen predikovat léčebnou odpověď podle mechanismu účinku daného AD. U SSRI lze očekávat vyšší sklon LDAEP, zatímco u NRI naopak nižší. Tento předpoklad ve své studii potvrdili Juckel et al. [364], kteří během dvou let zjišťovali LDAEP u 35 subjektů s depresí, kteří následně užívali buď citalopram (SSRI) nebo reboxetin (NRI). Respondéři na SSRI měli před zahájením léčby signifikantně vyšší sklon LDAEP oproti respondérům na NRI ( $p = 0.03$ ). Linka et al. [479] se pokoušeli replikovat tyto výsledky u 26 hospitalizovaných pacientů, kterým byl podáván opět buď reboxetin nebo citalopram, přičemž před zahájením léčby u nich byl zjišťován LDAEP. Navíc zde byl kontrolní soubor ( $N = 43$ ). Autoři zjistili stabilní úroveň LDAEP při opakovaném měření po 24 dnech u zdravých kontrol (retest ANOVA  $p = 0.79$ ). U pacientů LDAEP nebyla ovlivněna ani mírou psychopatologie (HDRS) či volbou antidepresiva. Ve skupině užívající escitalopram však předléčebné vyšší hodnoty sklonu LDAEP (N1) pozitivně korelovaly s následnou mírou poklesu psychopatologie (HDRS), a to nejvíce na elektrodě Fz ( $r = 0.56$ ,  $p = 0.025$ )<sup>41</sup>. Ve skupině léčené reboxetinem byla naopak zjištěna korelace mezi nižšími předléčebnými sklony LDAEP (N1) a mírou následné redukce psychopatologie, přičemž nejvýraznější byl nález na

---

<sup>40</sup> Nicméně ve sluchovém kortexu nebyl nalezen vztah mezi koncentrací GABA ve sluchové kůře a výstupy LDAEP [856], což ale nevylučuje inhibiční zásah frontálního systému.

<sup>41</sup> Podobné výsledky však autoři našli i pro elektrody FCz a Cz s mírným poklesem signifikance ve střední čáře (midline) fronto-centrálním směru.

elektrodě Cz ( $r=0.93$ ,  $p < .001$ ). Na samotný sklon u obou medikovaných skupin neměl vliv věk, pohlaví, frekvence depresivních epizod, délka trvání onemocnění a užívání tabákových výrobků.

Jaworská se svým týmem [353] analyzovala záznamy s LDAEP před léčbou u 46 pacientů s unipolární depresí rozdělených do tří větví (ESCitalopram, BUPropion, ESC+BUSUP). Využila k tomu sLORETA, která umožňuje odečítat průměrnou aktivovanou proudovou hustotou ve sluchové kůře spojenou s příslušnou intenzitou zvukového podmětu. Hledání evokované průměrné proudové hustoty je založeno na předchozím výběru regionu zájmu (ROI-region of interest), kterým je u auditivních podnětů sluchový kortex, na kterém je hledána aktivita v příslušném časovém rozmezí, kdy je očekáván výskyt evokované proudové hustoty (v případě LDAEP je to interval pro N1 a P2). Když autorka rozdělila podle mediánu zjištěné předléčebné sklony N1 sLORETA-LDAEP na ploché a strmé (shallow/steep slopes), zjistila, že ve skupině plochých sklony N1 sLORETA-LDAEP byli statisticky četnější [ $\chi^2(1,46) = 12.55$ ,  $p = .001$ ] více zastoupeni nonrespondéři (77.3%;  $N = 19$ ) oproti respondérům (22.7%;  $N = 5$ ), a to bez ohledu na léčebnou větev. Naopak ve skupině strmých N1 sLORETA-LDAEP sklony byli více zastoupeni respondéři (75%;  $N = 18$ ) oproti nonrespondérům (25%;  $N = 6$ ). Rozdělení podle léčby přineslo podobné výsledky (respondéři na bupropion i escitalopram byli statisticky četnější zastoupeni ve skupině strmých N1 sLORETA-LDAEP sklony).

## QEEG prediktory léčebné odpovědi na rTMS

Studie zkoumající QEEG prediktory úspěšné antidepresivní léčby pomocí rTMS shrnuli ve své recentní metaanalýze Widge [847]. Nalezl se svými kolegy celkem 12 studií, na jejichž základě spočítal pro tuto léčebnou modalitu průměrné predikční hodnoty pro senzitivitu (79 %), specifitu (64 %), či logaritmus diagnostického poměru šancí (2.19). Vzhledem k tomu, že autor disertace má prvoautorskou publikaci vázanou na předléčebné rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry na antidepresivní terapii pomocí NF-rTMS, budou v následujícím textu představeny zmíněné studie podrobněji.

### Studie založené na analýze spektrálního výkonu, asymetrie a kordance

Price et al. [630] zkoumali u 39 pacientů s unipolární depresí před zahájením čtyřtýdenní léčby vysokofrekvenční levostrannou rTMS (jako adjuvantní k farmakoterapii) výkon v pásmu alfa a alfa asymetrii. Ani výkon v pásmu alfa či alfa asymetrie neodlišovaly budoucí respondéry od nonrespondérů.

Micolaud-Franchi et al. [521] hledali QEEG prediktory na léčbu rTMS (levý DLPFC, 10 Hz, 120 % MP, 40 000 pulzů/20 sezení) u 21 pacientů s unipolární i bipolární depresí, jež splňovali kritéria pro depresivní epizodu (Major Depressive Episode). Pro hledání vhodné QEEG predikce se zaměřili na výkon v alfa pásmu (alpha band power) v 8 oblastech, které definovali zprůměrováním jejich alfa výkonu (8-13 Hz). Konkrétně oblasti alfa aktivit byly určeny takto: střední frontální oblast (F3, F4), centrotemporální oblast (průměr C3, T3 a průměr C4, T4), parietotemporální oblast (průměr P3, T5 a průměr P4, T6), a okcipitální oblast (O1 a O2). Pomocí Spearmanovy korelace odhalili negativní vztah mezi změnou psychopatologie a alfa aktivitou v parietotemporální oblasti vpravo (průměrný alfa výkon za P4, T6;  $\rho = -0.673$ ,  $p = 0.001$ ) i vlevo (průměrný výkon za P3, T5;  $\rho = -0.638$ ,  $p = 0.002$ ). Při kontrole dalších pásem žádné signifikantní korelace nebyly nalezeny. Senzitivita, specifita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota byly vypočítány pro pravou parietotemporální oblast a dosáhly těchto hodnot: 100, 66, 80, 100 %.

Arns [27] et al. zkoumali několik potenciálních QEEG prediktorů léčby rTMS. Zaměřili se na analýzu elektrodoých spektrálních výkonů, alfa pík, EP P3 a kordanci. Analyzovali 90 předléčebných EEG záznamů pořízených od pacientů, kteří absolvovali buď VF-rTMS (levý DLPFC, 10 Hz, 110 % MP, 30 000 pulzů/20 sezení; N=57) nebo NF-rTMS (pravý DLPFC, 1 Hz, 110 % MP, 24 000 pulzů/20 sezení; N=33), přičemž přidělení příslušného protokolu (VF vs NF) bylo založeno na přítomnosti/nepřítomnosti beta vřetenek (beta spindles) na elektrodě F3<sup>42,43</sup>. Nonrespondéři na léčbu rTMS měli již před léčbou zvýšenou frontocentrální theta aktivitu (elektrody F7, F3, F4, F8, FC3, FCz, FC4, T3, Cz, C4, T4, CP4 – vše  $P < 0.01$ ). Předléčebná theta aktivita rovněž negativně korelovala s procentem zlepšení depresivní symptomatologie (dle BDI), a to nejvíce ve frontální elektrodě F7 ( $r = -0.296$ ;  $P = 0.005$ ). Theta aktivita na elektrodě F8 pozitivně korelovala s celkovou výstupní hodnotou

<sup>42</sup> Přítomnost beta vřetenek v levé frontální oblasti (F3) je před excitační stimulací DLPFC pulzy magnetického pole indikátor rizika epileptogeneze.

<sup>43</sup> Z hlediska responze/nonresponze nebyl mezi NF a VF protokoly nalezen signifikantní rozdíl.

psychopatologie ( $r = 0.301$ ;  $P = 0.004$ ), což znamená, že vyšší předléčebná aktivita theta na této elektrodě předznamenala vyšší výstupní skóre (outtake) příslušné škály měřící psychopatologii. V případě frekvenčního alfa píku<sup>44</sup> autoři zjistili jeho signifikantně nižší předléčebnou hodnotu v anteriorní části pro nonrespondéry oproti respondérům (8.3 Hz vs 9.16 Hz;  $P = 0.005$ ). Respondéři měli oproti nonrespondérům vyšší prefrontální delta ( $P = 0.027$ ) a beta ( $P = 0.039$ ) kordanci. EP P3 neodlišovala respondéry od nonrespondérů v latenci, a to jak v elektrodě Fz, tak Pz. Hraniční signifikanci autoři zjistili v rozdílu velikostí amplitud EP P3 na elektrodě Pz ( $P = 0.054$ ), přičemž nonrespondéři ji měli vyšší. Autoři dále zkoumali korelace mezi jednotlivými QEEG prediktory. Anteriorní pík frekvence alfa nekoreloval ani s amplitudou P3 či kordancí, nicméně koreloval negativně s theta aktivitou na elektrodě F7 ( $r = -0.426$ ;  $P < 0.0001$ ) a F8 ( $r = -0.5$ ;  $P < 0.0001$ ). Pro žádnou z kordancí nebyla nalezena signifikantní korelace s ostatními uvedenými QEEG prediktory. Kordance i EP P3 jsou tedy autonomní prediktory, zatímco anteriorní alfa pík s theta aktivitou vykazují vyšší míru vzájemného propojení. Diskriminační analýza založená na anteriorním alfa píku, amplitudě EP P3 na elektrodě Pz a delta resp. beta kordanci dokázala statisticky významně rozlišit respondéry od nonrespondérů (Wilksovo  $\lambda = 0.781$ ;  $P = 0.001$ ). Senzitivita modelu založeného na uvedených čtyřech QEEG prediktorů dosáhla 89 %, specifická jen 55 %.

Widge et al. [846] zkoumali pomocí předléčebných výstupů ze 4 svodového EEG (Fpz-M1, Fp2-M2) rozdíly v ATR indexu a normalizovaných výkonech včetně frekvenčních píků (frequency peak) pro pásma alfa (8.5-12 Hz), beta (12-20 Hz), theta (3-8.5 Hz) a v úhrnném pásmu (2-20 Hz) mezi respondéry ( $N = 38$ ) a nonrespondéry ( $N = 48$ ) na rTMS (nespecifikováno). Autoři nenašli žádný signifikantní rozdíl v žádné hodnocené QEEG proměnné mezi skupinami. Záznamy pořizovali s otevřenými očima a responzi hodnotili po třech týdnech. Protože byly v dané studii pořizovány EEG záznamy každý den před intervencí rTMS (15 záznamů pro každého pacienta), mohli autoři sledovat změny normalizovaného výkonu v průběhu léčby a provést analýzu rozdílů těchto průběhů mezi respondéry a nonrespondéry pomocí multivariační analýzy (MANOVA). Ani v této analýze nenašli zmínění výzkumníci žádné signifikantní rozdíly, přičemž v rámci grafického zobrazení vývoje výkonů v čase ukázali značnou intersubjektovou variabilitu znázorněnou jako pásmo nejistoty obklopující jednotlivé trendové linie. Rozsah těchto pásem zdaleka překračoval vzdálenosti mezi jednotlivými trendovými liniemi (vzdálenosti linií pro respondéry vs nonrespondéry). U této studie se nabízí otázka, zda volba otevřených očí nepřispěla k vyšší intersubjektivní variabilitě, což mohlo mít vliv na obě analýzy studie. Navíc je otázkou, zda ke zvýšené variabilitě nepřispělo i omezené 4 kanálové zapojení, které nedovoluje využít jiné frontální elektrody či poolování elektrod do regionálních průměrů a navíc znemožňuje z důvodu značného biasu využít průměrné reference. Bylo by zajímavé replikovat danou studii pomocí vícekanálové měřící soustavy.

Bareš [50], který se společně se svými kolegy z NUDZ dlouhodobě zabývá predikční vlastností prefrontální theta kordance, se ve své studii zaměřil nejen na předpověď farmakologické léčby deprese (venlafaxin), ale rovněž i na rTMS. Celkem bylo analyzováno 25 předléčebných a v prvním

---

<sup>44</sup> Označení pro konkrétní frekvenci (jedno číslo, bod) v pásmu alfa, jež vykazuje nejvyšší výkon.

týdnu pořízených záznamů od farmakorezistentních pacientů, kteří následně podstoupili léčbu pomocí rTMS (pravý DLPFC, 1 Hz, 100 % MP, celkem 12 000 pulzů/20 sezení). Respondéři na léčbu rTMS měli oproti nonrespondérům signifikantní pokles prefrontální theta kordance po prvním týdnu léčby oproti její předléčebné (baseline) hodnotě. Tento rozdíl dosahoval 60 % pozitivní prediktivní hodnoty a 100 % negativní prediktivní hodnoty pro léčebný úspěch rTMS. Hodnota plochy pod ROC křivkou dosáhla 0.75. Sama předléčebná hodnota kordance signifikantně odlišovala respondéry (zjištěna vyšší hodnota) od nonrespondérů (Mann-Whitney U test,  $U = 25$ ,  $P < 0.01$ ), ale jen na léčbu rTMS, nikoliv na léčbu venlafaxinem. Plocha pod ROC křivkou předléčebné kordance dosáhla hodnoty 0.82. Nicméně plocha pod ROC křivkou předléčebné difference mezi respondéry a nonrespondéry se statisticky nelišila od plochy pod ROC křivkou pro rozdíl změn prefrontální theta kordance po prvním týdnu léčby. Bareš ve svých výsledcích potvrzuje nález Erguzela [188], který rovněž zjistil predikci úspěšné léčby rTMS pomocí frontální kordance pomalovlnných pásem před samotným zahájením léčby. Je tedy možné, že kordance umožňuje validně rozhodovat ve dvou fázích léčby farmakorezistentních pacientů. V první fázi lze již předléčebně rozdělit pacienty podle prefrontální theta kordance na ty, jež s vyšší pravděpodobností odpoví na léčbu rTMS. Zbytek pacientů je vhodný pro farmakoterapii vyjma farmak ze skupin předchozí volby. Druhá fáze představuje rozhodovací uzel na základě zjištěné změny theta kordance po prvním týdnu léčby. V této fázi je opět možné změnit farmakon či odstoupit od rTMS podle toho, zda došlo či nedošlo k poklesu kordance.

Li [467] et al. se inspirovali předchozími výsledky, jež ukázaly, že zvýšená předléčebná aktivita v ACC (zjišťovaná z klidových EEG záznamů) kladně koreluje s budoucí responzí na antidepressivní léčbu. Položili si tedy otázku, zda by bylo možné responzi zvýšit, pokud by byla před zahájením léčby aktivita ACC záměrně zvýšená takovým kognitivním tréninkem, který stimuluje právě ACC. Pro získání odpovědi realizoval studii, v níž rozdělil 36 pacientů do tří skupin. Všichni účastníci měli diagnostikována unipolární depresi a prošli před zahájením studijního prokolu své větve počítačem řízenou kognitivní úlohou, jež posiluje aktivitu rostrálního ACC<sup>45</sup> (A computerized rACC-engaging cognitive task – RECT). EEG bylo pořízeno za účelem zisku hodnot frontální thety odrážející aktivitu ACC (relativní výkon v pásmu theta zprůměrovaný přes elektrody FP1, F7, F3, Fz, F4, F8 a FP2), a to celkem čtyřikrát: první den intervence před RECT, po něm, po první intervenci dle studijního protokolu pro danou větev, a před poslední intervencí, tj. 10 den. První skupina těsně před každým aktivním sezením rTMS (levý DLPFC, 10 Hz, 100% MP, celkem 16 000 pulzů/10 sezení) prováděla RECT, druhá před každým aktivním rTMS sezením prováděla shamovou verzi RECT, třetí skupina měla před každým shamovým rTMS sezením aktivní RECT. Samotný RECT zvyšoval aktivitu frontální thety spolu se zvýšeným metabolismem glukózy v rostrálním ACC měřeném pomocí PET (vše  $p < 0.05$ ). Frontální theta aktivita po předléčebném RECT (včetně rozdílu mezi pre-RECT a post-RECT) rovněž predikovala budoucí responzi na léčbu rTMS (senzitivita 81 %, specificita 73 %). Předléčebná frontální theta neodlišovala respondéry od nonrespondérů ve skupinách s aktivní rTMS a ani se nezměnila po

---

<sup>45</sup> Úloha spočívá v simultánním zobrazení dvou druhů objektu (ostrohranný objekt vs oblý), které se střídají ve stranovém zobrazení (vpravo vs vlevo). Trénující osoba mačká tlačítko klávesnice podle toho, na jaké straně se objeví cílový (target) druh objektu.

léčbné rTMS intervenci. V první skupině (aktivní RECT i rTMS) došlo u respondérů k dalšímu navýšení frontální thety (oproti prvnímu navýšení po předléčebném RECT), které bylo zjištěno ze záznamu EEG pořízeného první den na konci intervence, tj. po skončení aktivního RECT a aktivní rTMS, ale nikoliv u respondérů ve skupině se shamovou RECT a aktivní rTMS. Sama intervenční větev s aktivní RECT měla nejvíce respondérů (41.6 %), zatímco ve větvi s aktivní rTMS, ale neaktivním RECT odpovědělo pouze 16.6 % pacientů a nikdo neodpověděl ve větvi jen s aktivní RECT. Studie ukazuje, že počítačem řízené posílení ACC má fortifikační účinek na léčbu rTMS u pacientů, u kterých příslušný kognitivní trénink aktivuje ACC.

Valiulis et al. [803] našli vztah mezi posunem ve frontální alfa asymetrii směrem k pravé hemisféře, který způsobila léčba NF-rTMS a mírou responze, zatímco nezjistil žádný vliv NF-rTMS na spektrální výkony (v základních EEG pásmech).

### **Studie založené na využití metod řešení inverzní úlohy**

Narushima et al. [553] zkoumali pomocí LORETA předléčebnou funkční elektrofyziologickou aktivitu v ACC u těch pacientů s vaskulární depresí, kteří se následně účastnili léčby buď aktivní (10 Hz, DLPFC, 110% MP, 12 000/18 000/10 sezení) nebo shamovou rTMS. Aktivitu respondérů/nonrespondérů v jednotlivých pásmech porovnával s výsledky vázané na normalizovanou databázi (z-skór) zdravých kontrol při adjustaci na věk (N = 625). Do studie nastoupilo 65 pacientů, přičemž analyzovány byly záznamy od 43 (aktivní větev = 32; sham = 11). Aktivity související s psychopatií (HAM-D) v pásmu theta v ACC byly nalezeny v té podmnožině voxelů definovaných předem jako ROI, která odpovídá subgenuální části ACC. Nezávisle na léčebné odpovědi autoři našli pozitivní korelaci mezi HAM-D a aktivitou v pásmu theta právě v subgenuálním ACC (Spearmanovo  $\rho = 0.38$ ,  $p = 0.01$ ). Respondéři (N = 14) oproti zdravým kontrolám vázaným na normalizovaná data z databáze měli signifikantně vyšší předléčebný z-skór theta aktivity opět v subgenuálním ACC. Nonrespondéři (N = 18) se však od zdravých kontrol vázaných na normalizovanou databázi nelišili. Samotná aktivní intervence (nikoliv sham) vedla ke změně theta aktivity v subgenuálním ACC, přičemž její procentuální změna pozitivně korelovala se změnou psychopatie (Spearmanovo  $\rho = 0.45$ ,  $p < 0.01$ ).

Pathaková [607] na malém vzorku 5 pacientů s unipolární depresí prováděla se svými kolegy magnetoencefalografické měření před, během a po léčbě rTMS (levý DLPFC, 10 Hz, 110 % MP, celkem 20 000 pulzů/20 sezení). Záznamy z MEG byly použity pro rekonstrukci funkčního spojení neuronálních zdrojů (funkční konektivita). Výzkum autoři zaměřili na funkční spoje mezi levým DLPFC a oblastmi, jež jsou zkoumané z důvodu intervence pomocí hluboké mozkové stimulace (Deep Brain Stimulation – DBS), což jsou konkrétně pregenuální a subgenuální ACC, nucleus accumbens a amygdala. Dále se autoři zaměřili na analýzu spektrálního výkonu. Vyšší výkon v pásmech gama (30-59 Hz) a beta (12-29 Hz) zjištěný v levém DLPFC koreloval se zlepšením depresivní symptomatologie. Respondéři (N = 4) měli signifikantně vyšší výkon v pásmu beta a gama bilaterálně ve frontální oblasti (dáno srovnáním hodnot v průběhu léčby). Hodnocení FC ukázalo, že jak zvýšená delta funkční konektivita mezi levým DLPFC a amygdalou, respektive mezi DLPFC a pregenuální ACC, tak pokles

gamma funkční konektivity mezi levým DLPFC a subgenuálním ACC korelovaly se zlepšením depresivní symptomatologie. Studie je zajímavá využitím MEG měření v úloze sledování změn při léčbě deprese pomocí rTMS. Svým charakterem je spíše pilotní, ale je zajímavá svým konceptem hledání analogie s DBS

## Studie založená na analýze konektivity

Bailey et al. [45] ve své studii zkoumali u pacientů s unipolární depresí (N = 50) jak předléčebný, tak časný (v prvním týdnu) vztah mezi konektivitou v pásmech theta, alfa-2 a gama při plnění úkolu zatěžující pracovní paměť (Sternberg WM task), jež bývá u deprese narušená, a responzí/nonresponzí na léčbu rTMS. Jako kontrolní soubor (bez intervence rTMS) použili autoři zdravé dobrovolníky (N = 20). Léčebný protokol rTMS byl pro první tři týdny (15 sezení) zvolen jako vysokofrekvenční (levý DLPFC, 10 Hz, 110 % MP, 2000 pulzů/1 sezení), přičemž v případě responze ve 3. týdnu bylo přidáno ještě 5 sezení během následujících 2 týdnů. V případě nonresponze byl protokol po třech týdnech změněn na nízkofrekvenční (pravý DLPFC, 1 Hz, 110 % MP, 1200 pulzů / 1 sezení) nebo bilaterální (kombinace výše uvedeného VF-rTMS protokolu s NF-rTMS, s tím rozdílem, že u NF-rTMS bylo v každém sezení snížen počet pulzů o 300) a následně léčba pokračovala s touto změnou po další tři týdny. Pokud na konci prodlouženého období (6. týden) původní nonrespondéři odpověděli na léčbu, byly jim přidány další 2 týdny (5 sezení) terapie rTMS. Záznamy EEG při provádění testu zatěžující pracovní paměť byly pořízeny těsně před prvním sezením, na konci prvního týdne (pacienti i dobrovolníci) a u pacientů s unipolární depresí ještě na konci léčby (buď 5., 6., nebo 8. týden). Samotnou konektivitu autoři zjišťovali pomocí váženého indexu fázového zpoždění (weighted phase lagged index – wPLI), který je konzervativní mírou fázové synchronizace mezi elektrodami. Pravidelnost zpoždění mezi fázemi signálů ze dvou elektrod vyjadřuje synchronizaci (konektivitu), zatímco nepravidelnost je znakem desynchronizace (nízká konektivita). Pokud časové zpoždění fází je blízké či se rovná nule, jedná se pravděpodobně o důsledek jevu nazývaného objemová vodivost (volume conduction), což znamená, že obě elektrody jsou pod vlivem společného generátoru, a proto mezi nimi nevzniká zpoždění. Zmíněná metoda výpočtu synchronizace vykazuje vůči tomuto jevu dostatečnou odolnost, čímž zabraňuje výskytu falešně pozitivních konektivit. Před analýzou konektivit autoři porovnali na elektrodě Fz rovněž míru synchronizace vázanou na událost (event-related synchronization – ERS), což je proměnná, která vyjadřuje zvýšení oscilační aktivity v závislosti na podnětu (v případě této studie byly podněty úlohy testu pracovní paměti)<sup>46</sup>. Respondéři na léčbu rTMS měli oproti nonrespondérům signifikantně vyšší hodnotu theta ERS, a to jak před léčbou (nerozlišitelné od kontroly), tak na konci prvního týdne léčby (vše  $p < 0.05$ ). V případě na úkol vázaných konektivit měli respondéři oproti nonrespondérům větší míru intahemisferální frontoparietální a interhemisferální frontální resp. parietální konektivity (průměr za předléčebné a časné období) v pásmu theta ( $p = 0.001$ )<sup>47</sup>. V případě pásma gama autoři zjistili, že u respondéru oproti nonrespondérům došlo na konci prvního týdne léčby k většímu nárůstu konektivity zejména mezi levými frontálními a parietálními regiony a také interhemisferálně mezi laterálními parietálními regiony. Tedy oproti nonrespondérům byl u nich zaznamenán vyšší rozdíl mezi předléčebnou a časnou konektivitou. Ve studii byl zpracován predikční model na podkladě strojového učení (support

<sup>46</sup> Opakem je na událost vázaná desynchronizace (event-related desynchronization – ERD).

<sup>47</sup> Tedy respondéři měli jak na levé, tak na pravé hemisféře vyšší konektivitu mezi frontálním a parietálním lalokem. Dále měli vyšší konektivitu mezi levým a pravým frontálním lalokem plus mezi pravým a levým parietálním lalokem. Konektivita byla vzata jako průměr mezi hodnotami před léčbou a na konci prvního týdne léčby.

vector machine) s tréninkovými daty, jež se skládaly z 30 proměnných rozdělených podle nálady (MADRS), výkonů v testu pracovní paměti a konečně QEEG (výkon a konektivita ve třech výše uvedených pásmech), přičemž každá proměnná pro každého pacienta byla zastoupena třemi hodnotami (před léčbou, na konci prvního týdne a jejich rozdíl). Klasifikační (predikční) výstup modelu dosahoval solidních hodnot senzitivity (91 %) a specifity (92 %), nicméně vzhledem k menšímu souboru a disproporci mezi respondéry (jedna třetina) a nonrespondéry je míra prediktability zjištěných výsledků limitovaná. Nicméně se nabízí úvaha, jaká by byla validita a reliabilita predikčního modelu, v němž by výše uvedené QEEG proměnné měřené při kognitivní zátěži byly obohaceny o změnu (baseline – 1. týden) klidové prefrontální theta kordance. Interpretace eventuálního zlepšení modelu by se mohla odrážet od synergie na léčebné modalitě nezávislého prediktoru (kordance) spolu se specifickými prediktory pro rTMS (změna gama konektivit v prvním týdnu). Specifičnost gama konektivit ve vztahu k predikci rTMS může souviset s hypotézami, podle nichž rTMS zlepšuje kognitivní výkon, a tak nepřímou pozitivně mění fungování limbických systémů.

### **Studie založené na využití metod strojového učení**

Khodayari-Rostamabad et al. [390] využili k určení (klasifikaci, diskriminaci) budoucích respondérů a nonrespondérů na léčbu rTMS metodu strojového učení. Využili 1452 QEEG proměnných, jejichž hodnoty extrahovali z klidových EEG záznamů pacientů s farmakorezistentní unipolární depresí. Mezi tyto proměnné patřily různé výkonové vztahy mezi elektrodami (nejen dvojice), poměr výkonů v posteriorní oblasti vůči anteriorní aj. Autoři nepracovali s konkrétními frekvenčními pásmy, ale celé pásmo (4-36 Hz) rozdělili pro každou proměnnou po 1 Hz. Každá proměnná byla normalizovaná z-skórem, přičemž průměry a směrodatné chyby pro účel normalizace byly získány na základě 91 záznamů od zdravých subjektů. Ve studii byly využity dva protokoly nízkofrekvenční (pravý DLPFC, 1 Hz, 110 % MP, 1200 pulzů/10 sezení) a vysokofrekvenční (levý DLPFC, 10 Hz, 110 % MP, 16 000 pulzů/10 sezení), přičemž z celkového počtu 27 farmakorezistentních pacientů obdrželo 18 levostrannou VF-rTMS a 9 simultánní pravostrannou NF-rTMS i levostrannou VF-rTMS. Z původní sady proměnných klasifikační procedura sestavila jejich pořadí podle míry diskriminace mezi respondéry a nonrespondéry, přičemž následná analýza predikčních příspěvků stanovila první čtyři QEEG proměnné jako dostatečné, protože další proměnné v pořadí již významně nepříspěly k lepší predikci. Konkrétně nejsilnějšími diskriminátory (prediktory) byly tyto předozadní asymetrie ve spektrálním výkonu pro 6 Hz (uvedeno od prvního místa po čtvrté, vše v levé hemisféře): T3-C3/P3-O1 (temporo-centrální vs parieto-okcipitální), F7-F3/P3-O1 (frontální vs parieto-okcipitální), Fp1-F7/P3-O1 (frontální vs parietookcipitální), T3-C3/T5-P3 (temporocentrální vs temporoparietální). Specifita klasifikace dosáhla 83 % a její senzitivita 78 %.

Erguzel [188] et al. vytvořili klasifikační model pro identifikaci respondérů a nonrespondérů na léčbu rTMS (levý DLPFC, 25 Hz, 100 % MP, celkem 18 000 pulzů/18 dní) založený na algoritmu umělé neuronové sítě (artificial neural network), kterou učili výsledky předléčebné frontální (elektrody Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8) theta a delta kordance získané od 55 pacientů s unipolární depresí. Při křížové validaci (6-fold cross validation) obdrželi pro svůj model hodnotu plochy pod ROC křivkou rovnu 0.917, senzitivitu 92 % a specifitu 79 %.

## Studie založené na využití nelineárních QEEG proměnných

Arns [26] se svým týmem využil předléčebné EEG záznamy ze své předchozí studie k hledání nelineárních prediktorů v pásmu alfa. Konkrétně se jednalo o analýzu komplexity EEG signálu (Lempel-Ziv komplexita<sup>48</sup> – LZC), hledání falešných nejbližších sousedů<sup>49</sup> a největších Ljapunových exponentů<sup>50</sup>). V žádném z výstupů uvedených analýz nebyly nalezeny rozdíly mezi pacienty a zdravými kontrolami (N = 17). Respondéři měli oproti nonrespondérům (nikoliv ale oproti zdravým kontrolám) signifikantní nárůst LZC (více posteriorně než anteriorně) při srovnání druhé minuty záznamu s první. U respondérů došlo k nárůstu komplexity, zatímco u nonrespondérů tomu bylo naopak. Nelineární fenomén byl vázaný pouze na pásmo alfa, při jeho rozšíření (0.5-20 Hz) se signifikance ztratila. Rozdíl v LZC komplexitě tedy koreloval se změnou psychopatologie ( $r = -0.267$ ;  $p = 0.011$ ) a predikoval budoucí odpověď na léčbu s 99% senzitivitou, ale pouze 26% specificitou. Arns koreloval LZC s lineárními QEEG prediktory z předchozí studie (viz výše) a nezjistil žádné její signifikantní hodnoty. Proto vytvořil nový klasifikační model založený na diskriminační analýze, do něhož vložil jako klasifikační QEEG proměnné změnu LZC (Fz) + změnu LZC (průměr P3, Pz, P4, O1, Oz, O2) + anteriorní pík pro pásmo alfa. Tento nový klasifikační model dosáhl signifikantní ( $p = 0.001$ ) hodnoty Wilksovy lambdy (0.830) a solidní plochy pod ROC křivkou (0.793).

Japonští výzkumníci v čele s Nodou [559] zkoumali vztah mezi výkonem v pásmu gama (30-70 Hz) resp. theta-gama spřažením (theta-gamma coupling<sup>51</sup> – T-GC) a odpovědí na léčbu rTMS (levý DLPFC, 20 Hz, 80-110 % MP, celkem 10 000 pulzů/10 sezení) u 31 pacientů s unipolární depresí. Autoři zjistili signifikantní nárůst výkonu v pásmu gama ve smyslu rozdílu změřených hodnot před a

---

<sup>48</sup> Metoda je často využívána při analýze složitosti (komplexity) biologických signálů, které jsou na základě prahování pomocí mediánu rozloženy na znaky (obvykle 0 a 1), což umožňuje zobrazit zkoumaný signál jako řetězec. Komplexita je dána zjednodušeně řečeno vztahem mezi počtem originalních podřetězců (pattern) a četností jejich výskytu (opakovatelnost) za podmínky časového ohraničení zkoumaného signálu. Lempel-Ziv komplexita se využívá pro srovnání složitostí DNA řetězců, odhalení ne/pravidelností při „spike analysis“ neuronů za různých intervenčních podmínek, nepravidelností EKG signálů a rovněž při predikci epileptogenních změn spojených se zesílením pravidelných posloupanosti akčních potenciálů v temporálním laloku [1].

<sup>49</sup> Pokud s nárůstem počtu vkládaných dimenzí v dynamickém (fázovém) prostoru nedochází k „výraznému“ nárůstu vzdálenosti dvou (i více) bodů jedná se o „nefalešné“ sousedy [227].

<sup>50</sup> Pomocí Ljapunova koeficientu lze stanovit, zda je systém stabilní (pozitivní hodnota = malá citlivost vůči počátečním podmínkám – v časovém vývoji se například dva body ve fázovém prostoru vyvíjejí jako blízké, konvergující trajektorie) či chaotický (záporná hodnota = velká citlivost vůči počátečním podmínkám – původně blízké body se vyvíjejí nezávisle, tj. jejich trajektorie ve fázovém prostoru od sebe s rostoucím časem divergují) [227].

<sup>51</sup> T-GC spřažení v jistém smyslu připomíná princip modulace, jak je využíván ve sdělovací technice. Jinak to lze napsat tak, že TGC rozumíme takovou proměnu amplitud signálu v pásmu gama, jež se mění podle fázového průběhu signálu v pásmu theta. Míru spřažení lze měřit pomocí modulačního indexu, pro jehož výpočet je nutné získat zvlášť amplitudovou a fázovou charakteristiku signálu, k čemuž slouží Hilbertova transformace. Pokud se fáze signálu theta rozdělí do 18 intervalů po 20° ( $18 \times 20^\circ = 360^\circ$ , tj. celý fázový posun pro jednu vlnu), a pro každý takto stanovený fázový interval se vypočítá průměrná amplituda signálu v pásmu gama, lze z následně vypočteného indexu zjistit právě míru spřažení mezi těmito pásmy. Samotný modulační index je založený na výpočtu divergence empirické (naměřené) distribuce fáze-amplituda od uniformní fáze-amplituda distribuce, přičemž pokud jsou si uniformní a empirická distribuce rovny, neexistuje žádné spřažení signálů o různých frekvencích (např. theta a gama). V takovém případě je modulační index roven 0. S narůstající divergencí empirické distribuce od uniformní roste i modulační index, což ukazuje na „sílu“ spřažení dvou signálů o různých frekvencích [787].

po léčbě rTMS, a to na elektrodách F3 a F4 (pro obě  $p < 0.0001$ ). Topograficky byl rozdíl nejvíce zvýrazněn v prefrontální oblasti. Modulační index TG-C se signifikantně zvýšil na elektrodách C3 ( $p = 0.0001$ ) a T3 ( $p = 0.0002$ ) opět ve smyslu rozdílu uvedeného u výkonu v pásmu gama (pre vs posttreatment). Topografické znázornění ukázalo poléčebné zvýšení modulačního indexu v levé centrální oblasti. Korelační analýza prokázala signifikantní závislost mezi zvýšením gama výkonu na elektrodě F3 a poklesem psychopatologie (BDI;  $r = -0.482$ ,  $p = 0.006$ ). Žádný signifikantní vztah však autoři nenašli pro elektrodu F4. Indikační efekt kognitivního výkonu byl prokázán u modulačního indexu. Jeho nárůst na elektrodě C3 souvisel s menším počtem chyb ve Wisconsinském testu třídění karet ( $r = -0.509$ ,  $p = 0.003$ ). Pro elektrodu T3 však žádný takový vztah nalezen nebyl.

TG-C je neurofyzilogický ukazatel efektivity činnosti paměťového systému, přičemž jeho vyšší hodnota koreluje s jeho lepším výkonem. Paměťový systém je distribuovaná neuronální síť spojující funkčně několik oblastí (typicky různé frontální oblasti a hipokampus). Jak jsme uváděli výše, je theta konektivita spojena s koordinací vzdálených oblastí (uzlů), zatímco gama má naopak lokální charakter. Vezmeme-li v úvahu, že modulace signálu v pásmu gama signálem v pásmu theta (T-GC) koreluje s fyziologickými procesy spojenými s dlouhodobou neuronální potenciací (long-term potentiation, neuroplasticita) [787; 788], nabízí se úvaha, zda neuroplastické změny navozené rTMS u deprese nesouvisejí právě s adaptivním ovlivněním neuronální sítě dlouhodobé paměti [344; 345; 592]. Je možné, že rTMS a další stimulační techniky zlepšují koordinačně-regulační činnost theta aktivity, jež se lokálně projevuje svým modulačním zásahem gama aktivity, což může vést v důsledku k žádanému (adaptivnímu) přeučení.

Přestože Noda neporovnával výkon v pásmu gama T-GC pro respondéry a nonrespondéry na léčbu rTMS, uvádím tuto studii podrobněji ze tří důvodů:

- 1) Bylo by zřejmě přínosné porovnat předléčebné hodnoty gama výkonu na elektrodě F3 a T-GC na elektrodě F3 již po první či druhé aplikaci rTMS a vypočítat, zda případná změna nekoreluje s rezpozí/nonrezpozí na léčbu rTMS při její aplikaci na levý DLPFC.
- 2) Gama frekvence je pásmo, kterému se díky jeho kontaminaci s elektromyografickými signály výzkumníci dosud spíše vyhýbali, nicméně vzhledem k novým metodám filtrování EEG signálů má tento problém již menší dopad pro vlastní analýzu signálů. Interindividuální specifické obrazy depresivní psychopatologie mohou po svém promítnutí do kognitivně-emočních deskriptivních a analytických rovin (včetně změn těchto zobrazení v čase) obvykle pomoci zkušenému neuropsychiatrovi v odhadu vývoje konkrétního onemocnění. QEEG proměnné založené na nových analýzách v pásmu gama, kam patří i T-GC, jsou perspektivními kandidáty pro doplňující zpřesnění (posílení objektivizace) predikce založené na anamnestickém či neuropsychiatrickém základě.
- 3) T-GC má potenciál stát se nejen perspektivním prediktorem zlepšení kognitivní léčby deprese pomocí rTMS, ale také diferenciálním znakem mezi pacienty s poruchou kognitivních funkcí a pacienty s depresí. V takovém případě může být časná stabilita T-GC (žádná či nesignifikantní změna po prvním či druhém rTMS sezení) na levostranných centrálních elektrodách prediktorem žádného budoucího kognitivního zlepšení. V takovém případě se na podkladě jemného neuropsychologického

vyšetření nabízí změnit (doplnit) farmakologickou léčbu či zvážit uplatnění rTMS podle jiného (prokognitivního) protokolu.

## Empirická část

Empirická část je založena na dvou studiích. První z nich je zaměřená na výzkum QEEG prediktorů úspěšné léčby deprese pomocí antidepresiv. Druhá zkoumá rozdíly v předléčebné distribuci proudové hustoty v kůře mozku, a to mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu NF-rTMS.

### Studie 1

Název: Časná změna prefrontální theta kordance a okcipitální alfa asymetrie v predikci odpovědi na léčbu antidepresivy.

Autoři: Martin Bareš, Tomáš Novák, Přemysl Vlček, Martin Hejzlar, Martin Brunovský

### Studie 2

Název: Předléčebné rozdíly kvantitativních elektroencefalografických proměnných mezi respondéry a nonrespondéry na antidepresivní léčbu nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetickou stimulací

Autoři: Přemysl Vlček, Martin Bareš, Tomáš Novák, Martin Brunovský

## Úvod ke studiím

### Studie 1

Do současnosti bylo prozkoumáno velké množství genetických, neurofyzilogických, neuroobrazovacích a dalších faktorů, které korelují s budoucí responzí na léčbu antidepresivy. Existuje celá řada překážek, proč se většina z nich nezařadila do vstupních rutinních vyšetření (poměr cost/benefit, nedostupnost technologii, časová náročnost vyhodnocení aj.). Druhým problémem je, že zmíněný poměr cost/benefit se zhoršuje při srovnání příslušného prediktoru s jednoduchým klinickým odhadem, založeném na pouhém anamnestickém odhadu [96]. Na druhou stranu anamnestická předpověď je převážně odvozena od nedocenitelné zkušenosti lékaře, proto je mnohdy hůře sdělitelná a trpí přirozenou subjektivní zátěží, jež mnohdy omezuje důležitou objektivizaci (nutnou pro sdílení poznatků). Proto se hledají dostupné objektivní prediktory, které by usnadnily rozhodování o volbě vhodného léčebného postupu v prostředí většího obratu pacientů (hospitalizace), kde se nelze přirozeně spoléhat na subjektivní zkušenosti neuropsychiatrů, a to z důvodu její velké variability. Léčebný postup se proto musí opírat o průvodce (guidelines) pro příslušnou diagnózu. Výstupy výzkumu objektivních prediktorů by měly umožnit v případě dostupnosti příslušné měřící technologie efektivnější volbu tam, kde příslušný průvodce neposkytuje vodítko pro volbu například ze dvou léčebných metod. Nebo může vhodný prediktor urychlit nasazení vhodného farmaka (či jeho nadlimitní dávkování) již na začátku léčby, zatímco dle rozhodovacích vodítek by u pacienta byla tato léčba nasazena až po selhání předchozích doporučených postupů (úspora časové prodlevy).

Historie studií zkoumajících QEEG prediktory léčebné odpovědi ve vztahu k antidepresivům zahrnuje několik posledních desítek let<sup>52</sup>. Z EEG záznamů odvozené QEEG prediktory mají výhody v tom, že jejich získání je relativně snadné (krátké EEG vyšetření obvykle v klidu), finančně přijatelné, dostupné<sup>53</sup> a pro pacienty dobře snesitelné [340].

Konkrétní hodnoty QEEG proměnných (prediktorů) jsou obvykle zjišťovány z EEG záznamů pořízených před zahájením léčby (baseline). V takovém případě se jedná o QEEG moderátory. Další možností je zjišťování časných změn, kdy se vypočítá rozdíl mezi zjištěnou předléčebnou hodnotou QEEG proměnné od hodnoty této proměnné zjištěné v počátcích (např. v prvním týdnu) příslušné léčby. V takovém případě se jedná o mediátor [318].

V predikci léčebné odpovědi na antidepresiva bylo dosud využito mnoho různých QEEG proměnných (blíže viz úvodní část disertace) založených na analýze spektrálního výkonu, zdrojové lokalizace či evokovaných potenciálů (blíže k tomuto viz úvodní část disertace). Přehledné review k těmto proměnným sepsali Wade a Iosifescu [823].

Během klidu při zavřených očích se u dospělých na povrchu hlavy prokazuje pomocí EEG (či MEG) obvykle alfa aktivita (8-12 Hz), která patří mezi dominantní rytmy u zdravých jedinců. Hodnoty spektrálního výkonu pro pásmo alfa byly podle dřívějších studií rozdílné mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu antidepresivy. Například nižší frontální či parietookcipitální výkon v alfa pásmu byl zaznamenán u nonrespondérů na léčbu antidepresivy [102; 573; 749; 772; 799]. Nicméně rozsáhlá multicentrická studie iSPOT-D (N = 1088) tato zjištění nepotvrdila [25].

V některých studiích byl rovněž nalezen signifikantní vztah mezi alfa asymetrií (AA; interhemisferální rozdíl ve výkonu v alfa pásmu) a predikcí léčebné odpovědi na antidepresiva, a to nejčastěji v okcipitální oblasti. Nicméně výsledky jsou inkonzistentní [25; 102; 104; 772; 799]. Ve zmíněné iSPOT-D studii frontální asymetrie (FAA) ve smyslu pravostranné dominance (nižší alfa výkon vpravo) u žen byla asociována s responzí na escitalopram a sertralin, ale nikoliv na venlafaxin (SNRI) [25].

Další QEEG proměnnou, která zaujala výzkumníky hledající neurofyziologické prediktory je výkon v pásmu theta (4-8 Hz), a to hlavně ve frontálních oblastech. Frontální theta aktivita je tradičně pozorována během různých kognitivních úloh a také úkolů vyžadujících činnost pracovní paměti, přičemž zdrojové analýzy nalézají její generátory v předním cingulu či střední části frontálního kortexu [708]. V některých studiích byla nalezena zvýšená frontální theta aktivita spojená s nonresponzí na antidepresiva [27; 339; 407], zatímco v jiných žádný rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry zjištěn nebyl [133; 135]. Spronk et al. [738] našli zvýšenou předléčebnou theta aktivitu v oblasti střední frontální čáry (midline; elektroda Fz) u těch pacientů, kteří následně dosáhli signifikantního zmírnění závažnosti depresivních symptomů.

---

<sup>52</sup> viz úvodní část disertace

<sup>53</sup> Dnes i menší psychiatrické lůžkové pracoviště má obvykle k dispozici základní 19kanálový EEG přístroj, a to v rámci spolupráce s neurologickým oddělením, nebo tento přístroj vlastní na svém oddělení.

Bareš et al. [48; 49; 51; 53] stejně jako Cook et al. [133; 135; 136] několikrát prokázali, že redukce prefrontální theta kordance (PFCC), což je QEEG proměnná kombinující informace z absolutního a relativního výkonu v pásmu theta [455; 457], po 48 hodinách (či v prvním týdnu léčby) od zahájení farmakoterapie signifikantně predikuje budoucí léčebnou odpověď na antidepressiva z různých skupin. Navzdory těmto slibným výsledkům, většina nálezů ve vztahu k prediktabilitě QEEG proměnných v pásmu alfa i theta trpí dvojznačností, či chybí jejich replikace ve větších studiích. Navíc nedávná metaanalýza nezjistila, že by některé z QEEG proměnných byly výrazné z hlediska predikce léčebné odpovědi, proto otázka užitečnosti predikce léčebných výsledků pomocí EEG zůstává stále otevřená [847].

Dalším problémem je různý vliv AD na prediktivní QEEG proměnné podle jejich klasifikačního řazení (např. SSRI vs SNRI). Současná zjištění jsou opět nejednoznačná [25; 354; 772]. Stále chybí pevnější nálezy, které by tyto vlivy blíže ožřejmily a pomohly na jejich základě s jistou přesností predikovat (doporučovat) volbu AD z konkrétní skupiny.

Velké množství studií zabývajících se QEEG proměnnými se primárně zaměřuje na jejich roli jako korelátů zlepšení průběhu vybraného onemocnění, jen menší část z nich si klade otázku po jejich schopnosti predikovat výsledek léčby ještě před jejím zahájením (nebo krátce poté).

Pro následující studii byly stanoveny tyto cíle 1) vyhodnotit a potvrdit prediktivní efektivitu těchto QEEG proměnných: výkon v pásmu alfa a theta v prefrontální, frontální, centrální, parietální a okcipitální oblasti (elektrody FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2), výkon v pásmu theta ve střední frontální (midline) oblasti (elektroda Fz), frontální a okcipitální alfa asymetrie (FAA, OAA), a to jak předléčebně, tak v časné změně (rozdíl mezi předléčebnou hodnotou QEEG proměnné (baseline QEEG) a hodnotou této proměnné v prvním týdnu), 2) porovnat prediktivní efektivitu zjištěných prediktorů pro obě skupiny AD (SSRI, SNRI) a také provést jejich srovnání se změnou prefrontální theta kordance po prvním týdnu, 3) zhodnotit, zda model kombinující zjištěné prediktory má větší prediktivní sílu (predictive power) oproti síle jednotlivých prediktorů.

## **Studie 2**

Velká deprese patří mezi nejčastější závažná psychiatrická onemocnění, jež výrazně ovlivňuje kvalitu života. Přes nedávné pokroky v psychofarmakologii přibližně 30 % pacientů nedosahuje adekvátní léčebné odpovědi [668]. Z tohoto důvodu byly do léčby deprese zařazeny další terapeutické metody, mezi které patří i repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Jedná se o metodu s minimálním invazivním dopadem, jejíž princip spočívá ve vyvolání pulzní elektrické stimulace mozkové kůry s následnou perfuzně-metabolickou odezvou, která, pokud je opakována, vyvolává dlouhodobější změny na neuronální úrovni ve smyslu hospodaření s neurotransmitery, indukce růstových faktorů a genetických změn [732; 765]. Vzhledem k tomu, že přímá stimulace elektrickým proudem na skalpu je bolestivá a vyvolává na konci svodných nervových drah konvulzivní (spastickou) odpověď, využívá rTMS pulzní magnetické pole cívky přiložené nad stimulovanou oblast. Zatímco elektrický proud použitý přímo na skalp musí být dostatečně vysoký, aby překonal hůře vodivé materiály mezi skalpem a mozkem (a proto vyvolává výše zmíněné účinky, které jsou typické pro

elektrokonvulzivní terapii, což podmiňuje u této terapie užití anestezie), pro magnetické pole tyto překážky nepředstavují výrazný problém (viz rozdíl mezi elektrickou a magnetickou vodivostí). Proměnlivé magnetické pole, jehož zdrojem je přikládána cívka rTMS, indukuje v mozkové kůře elektrický proud, což je v souladu se zákonem elektromagnetické indukce objeveném M. Faradayem.

Na léčbu pomocí rTMS odpovídá podle různých studií 20-40 % pacientů s depresí, jež opakovaně selhali, či nedostatečně odpověděli na léčbu antidepressivy [649]. Pro léčbu deprese se obvykle používá vyšší (excitační) frekvence stimulů magnetického pole (5-20 Hz) směřovaného nad levý DLPFC, přičemž délka léčby se pohybuje mezi 2 až 9 týdny [548]. Podobného efektu jako při aplikaci levostranného rTMS lze dosáhnout i při stimulaci pravého DLPFC, s tím rozdílem, že se volí nižší (inhibiční) frekvence pulzů magnetického pole (obvykle 1 Hz). Nicméně užití pravostranné NF-rTMS je méně časté oproti vysokofrekvenční levostranné rTMS [71]. Antidepressivní efekt stimulace DLPFC, jež představuje jednu z klíčových limbických struktur, se vysvětluje sekundárním působením stimulace na struktury, které jsou strukturálně i funkčně s DLPFC spojeny (přední cingulum, hipokampus, nebo amygdala). Navíc řada nálezů potvrzuje zvýšenou aktivitu levého DLPFC po úspěšné antidepressivní terapii [169; 221; 384; 687]. V případě pravostranné inhibiční rTMS je antidepressivní efekt vysvětlován naopak nálezy nižší pravostranné frontální aktivity po úspěšné antidepressivní léčbě (viz interhemisferální konektivita a rovnováha u deprese) [249; 328].

Za účelem zlepšení terapie jsou dnešní přístupy resp. různé volby v léčbě daného onemocnění více vztahovány k charakteristickým (individuálně proměnlivým) znakům onemocnění. Jedna z výhod personalizovaného přístupu (založeného na identifikaci zmíněných znaků) v léčbě deprese spočívá ve včasné volbě vhodné terapie, což snižuje psychosociální, časovou a samozřejmě ekonomickou zátěž, zapříčiněnou nutností opakovat celý léčebný cyklus v případě neúspěchu. Mezi tyto znaky kromě zjevných symptomatických projevů patří i biomarkery, jejichž podмноžinu tvoří různé kvantitativní elektroencefalické proměnné (QEEG variables), jejichž celkový přehled nalezne čtenář například v těchto pramenech [76; 318]. Mezi typické QEEG proměnné v pásmech alfa, beta a theta, jež mají prediktivní potenciál, bývají řazeny: relativní nebo absolutní výkon, hemisferální alfa asymetrie, frontální a parietální proudová hustota, beta a theta kordance, koherence, a konečně funkční konektivita [8; 60; 76; 200; 404; 458; 556; 589; 709]. Například v nedávné studii bylo zjištěno, že respondéři na escitalopram měli prokazatelně zvýšený absolutní výkon v pásmu alfa v levé hemisféře, zatímco nonrespondéři ho měli snížený [59]. V jiné studii (z významně rozsáhlejším výzkumným souborem) se pro celý zkoumaný soubor nenalezl rozdíl v alfa asymetrii mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu escitalopramem, nicméně při jeho rozdělení na muže a ženy, autoři zjistili vyšší pravostrannou frontální alfa aktivitu u responderek, nikoliv u respondérů [25; 808]. Rozdíly v případě alfa asymetrie nebyly nalezeny jen v pravolevém smyslu, ale rovněž při hodnocení předozadní asymetrie. Existují nálezy vyšší alfa aktivity v posteriorních oblastech u nemedikovaných nonrespondérů na antidepressivní léčbu [725; 772]. Rychlejší alfa aktivita se rovněž ukázala jako zajímavý indikátor u pacientů se závažnou depresí, u nichž úspěšnou léčbu doprovázelo zvýšení její aktivity v levém DLPFC a amygdale [879]. Zvýšený spektrální výkon v betě před zahájením antidepressivní léčby signifikantně koreloval jak s nonresponzí, tak s přítomností reziduálních příznaků

deprese [285; 346], přičemž nižší předléčebná beta aktivita ve frontotemporální oblasti korelovala s větší redukcí depresivních symptomů po léčbě paroxetinem [404]. Několik nedávných studií se zabývalo predikčními vlastnostmi QEEG proměnných u léčby deprese pomocí rTMS [27; 76]. Mezi nálezy nonresponze či jen slabé responze patří: změna v theta [27; 45; 553], alfa [630], a beta [285] aktivitě ve frontální kůře; pokles či žádná změna v prefrontální beta a theta kordanci v období od zahájení léčby do konce prvního týdne [27; 322; 582]; nižší hodnota alfa píku v anteriorní oblasti [27]; větší amplituda evokovaného potenciálu P3 [27]; žádné zvýšení Lempel-Ziv komplexity v pásmu alfa zjišťované z předléčebného EEG záznamu v období od 1 do 2 minuty [26]; a také nárůst synchronicity (phase-lock value) v pásmu beta.

V současnosti je nedostatek studií, které by zkoumaly QEEG prediktory ve vztahu k budoucí úspěšnosti léčby pomocí NF-rTMS. Například Valiulis et al. [803] našel vztah mezi posunem ve frontální alfa asymetrii směrem k pravé hemisféře, který způsobila léčba NF-rTMS a mírou responze, zatímco nezjistil žádný vliv NF-rTMS na spektrální výkony (v základních EEG pásmech). Bareš et al. [50] v předchozí studii zjistili, že u respondérů na NF-rTMS došlo k poklesu prefrontální theta kordance po prvním týdnu od zahájení léčby. Změna prefrontální theta kordance je však závislá na jejím ovlivnění příslušnou léčbou, neposkytuje tedy předléčebné vodítko, ačkoliv doba jednoho týdne pro vyhodnocení efektivity případné změny léčby představuje oproti 4 týdnům (dle standardních manuálů pro hodnocení léčby) významnou úsporu. Vzhledem k nedostatku studií, které by zkoumaly předléčebné rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry na antidepressivní léčbu pomocí NF-rTMS, rozhodli jsme se provést analýzu zmíněných diferencí vybraných QEEG proměnných jako jsou výkony a interhemisferické asymetrie mezi určitými elektrodami, a to pro předem definovaná EEG frekvenční pásma. Dalším cílem byla identifikace oblastí mozku, jejichž aktivita odlišuje respondéry od nonrespondérů před zahájením léčby deprese pomocí NF-rTMS. Za tímto účelem jsme použili exaktní nízkorozlišovací mozkovou elektromagnetickou tomografii (exact low-resolution brain electromagnetic tomography – eLORETA), jež umožňuje na podkladě dat z klidového EEG záznamu znázornit neuronální aktivitu kortikálních zdrojů, a to v podobě proudové hustoty různých frekvenčních pásem lokalizované v třidimenzionálním modelovém prostoru mozku.

## **Formulace hypotéz a cílů**

### **Studie 1**

#### **Nulové hypotézy**

H01: Respondéři od nonrespondérů na léčbu antidepressivy se nebudou signifikantně lišit v žádné ze zvolených QEEG proměnných, a to buď před léčbou, v prvním týdnu léčby, nebo v jejich změně po prvním týdnu léčby.

H02: Vybrané QEEG proměnné se nebudou signifikantně lišit podle zvolené skupiny antidepressiv (SSRI, SNRI). Nebude tedy možné na jejich základě stanovit, zda pacient odpoví na SSRI, nebo SNRI.

H03: Při zamítnutí H01, a to pro více než jednu QEEG proměnnou, nebude žádná z QEEG proměnných mít větší predikční efekt než predikční model daný jejich vzájemnou kombinací.

## **Cíle**

Pro studii 1 byly stanoveny tyto cíle:

- 1) vyhodnotit prediktivní efektivitu těchto QEEG proměnných: prefrontální theta kordance, výkon v pásmu alfa a theta v prefrontální, frontální, centrální, parietální a okcipitální oblasti (elektrody FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2), výkon v pásmu theta ve střední frontální (midline) oblasti (elektroda Fz), frontální a okcipitální alfa asymetrie (FAA, OAA), a to jak předléčebně, tak v časné změně (vyhodnocení rozdílů mezi hodnotami QEEG proměnných před léčbou a v prvním týdnu léčby)
- 2) porovnat prediktivní efektivitu zjištěných prediktorů podle volby antidepressiva (komparace SSRI vs SNRI)
- 3) zhodnotit, zda prediktivní model kombinující ty proměnné QEEG, jež signifikantně odlišují respondéry od nonrespondérů, má větší prediktivní efekt (predictive power) oproti prediktivnímu efektu jeho jednotlivých QEEG proměnných.

## **Studie 2**

### **Nulové hypotézy**

H01: Respondéři od nonrespondérů na léčbu NF-rTMS se nebudou signifikantně lišit v žádné ze zvolených QEEG proměnných, a to buď před léčbou, v prvním týdnu léčby, nebo v jejich změně po prvním týdnu léčby.

H02: Mezi respondéry a nonrespondéry na antidepressivní léčbu pomocí NF-rTMS není žádný předléčebný rozdíl v kortikální aktivitě zjišťované pomocí metody eLORETA.

## **Cíle**

pro studii 2 byly stanoveny tyto cíle:

- 1) vyhodnotit prediktivní efektivitu těchto QEEG proměnných (vše pro alfa, beta a theta pásmo): spektrální výkon v prefrontální, frontální, centrální, parietální a okcipitální oblasti (hodnoceno pro všechny elektrody), interhemisferální asymetrie (elektrodové páry F3-F4, C3-C4, T3-T4, P3-P4, O1-O2), intrahemisferální asymetrie (elektrodové páry vlevo F3-T3, F7-T3, F3-P3, F7-P3 a analogicky vpravo F4-T4, F8-T4, F4-P4, F8-P4)
- 2) stanovit a vyhodnotit pomocí metody eLORETA neurofyzilogické koreláty budoucí responze/nonresponze u pacientů s depresí léčených NF-rTMS.

## Metody

### Metody studie 1

Analýzy byly prováděny na datech od pacientů, které jsou součástí chráněné databáze Národního ústavu duševního zdraví (NÚDZ). Sběr těchto dat byl součástí širšího výzkumného projektu, jež byl schválen jak dřívější etickou komisí Psychiatrického centra Praha, tak Etickou komisí NÚDZ. Databáze je pravidelně kontrolována s důrazem na anonymizaci a pečlivé řízení přístupů (kdo, kdy a jaká data může zpracovat). Rozšiřování databáze na základě dílčích projektů je vždy nově projednáváno zmíněnou Etickou komisí NÚDZ. Výzkum, při kterém byly získána data, jež byla využita v této analýze, byl realizován v souladu s aktuální verzí Helsinské deklarace. Analyzovaná data zahrnovala 78 subjektů z minulých studií [53; 55] a 25 bylo zařazeno nově.

Všichni účastníci studie byli hospitalizováni na otevřeném oddělení v Psychiatrickém centru Praha resp. na oddělení č. 2 v NÚDZ (odd. pro léčbu afektivních poruch) s diagnózou rekurentní či první epizody velké deprese. Diagnóza byla stanovena na základě kritérií DSM IV, a byla potvrzena pomocí české verze M.I.N.I. 5.0.0 (The Mini – International Neuropsychiatric Interview) [693]. Před zahájením léčebné intervence všichni dosahovali 20 a více bodů v MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) [780] a 4 a více bodů v klinickém hodnocení pomocí CGI (Clinical Global Impression) [273]. Všichni participanti byli praváci.

V analýze nebyli zahrnuti pacienti, u nichž v posledním půl roce před zahájením studie byla přítomna alkoholová či drogová závislost, cerebrální trauma, organická duševní porucha, komorbidita úzkostné poruchy, porucha osobnosti, a další komorbidity vázané na osu 1 DSM IV. Zařazení nebyli rovněž pacienti, kteří během šesti měsíců před zahájením studie užívali stabilizátory nálady či antipsychotika. Zařazení nebyli ani pacienti, u nichž depresivní epizoda přímo souvisela se somatickým onemocněním, či u nich bylo přítomno takové onemocnění, které by zkreslilo data pořízená EEG měřením (trauma hlavy, epilepsie).

Pouze jeden pacient (1 %) vstupoval do studie bez předchozí léčby (treatment naive). Většina pacientů (n = 64, 62 %) před vymývací periodou (medián = 4 dny, rozpětí 1-6 dní) neodpověděla na jeden pokus o léčbu deprese. Zbývající pacienti neodpověděli na dva a více pokusů (n = 38, 37%) a jedenáct (11 % z celého souboru) z těchto zbývajících pacientů lze považovat za rezistentní k antidepressivní léčbě (≥3 léčebné pokusy, ≥4 týdny léčby).

### Léčba a klinické hodnocení

Pacienti byli léčeni buď SSRI (citalopram-n = 2, escitalopram-n = 21, fluoxetin-n = 6, fluvoxamin-n = 6, paroxetin-n = 3, sertralin-n = 19), nebo SNRIs (venlafaxin-n = 42, milnacipran-n = 4). Délka léčby se pohybovala mezi 4 až 6 týdny (průměr = 5.1 týdnů, medián = 5 týdnů). Standardních dávek AD bylo dosaženo během tří dnů [61]. Pokud pacienti užívali před zahájením studie anxiolytika, bylo povoleno, aby je užívali i během studie, ale pouze za podmínky jejich stabilního dávkování, proto nedošlo ke změně dávkování benzodiazepinu před EEG nahráváním, což by mohlo vést ke zkreslení pořizovaných záznamů. Zolpidem a hydroxyzin byly povoleny k léčbě závažné úzkosti a insomnie.

Hodnocení výsledku léčby bylo primárně založeno na sledování změn skóre v MADRS, který byl zjišťován před nasazením AD, v prvním týdnu léčby a na jejím konci. Záznamy skóre jednotlivých položek prováděli zkušení psychiatři z NÚDZ (M. Bareš, T. Novák).

### **Pořizování EEG záznamů a analýza dat**

EEG záznam byl pořizován po dobu 10 minut před zahájením sledované léčby a po jejím prvním týdnu. EEG data byla pořizována v klidné místnosti, kde byl pacient požádán, aby se uvolnil v nahrávacím křesle. Po nasazení EEG čepice měl pacient zavřené oči a měl setrvat v klidu. Zdravotní sestra atestovaná pro zacházení s EEG přístrojem, která je schopná odhalit pokles vigility podle typických rysů EEG záznamů, prováděla kontrolu, zda pacient neupadá do spánku. Pro nahrávání byl použit EEG zesilovač Brainscope (Unimedis Ltd., Česká republika) s 21 elektrodami rozmístěnými podle mezinárodního 10/20 systému. Reference byla situována mezi elektrody Fz a Cz ve střední frontální oblasti (midline, FCz). Vzorkovací frekvence byla 250 Hz a signál před výstupem byl upraven pomocí pásmové propusti (filtru) v rozmezí 0.15-70 Hz. Artefakty byly eliminovány pomocí funkce semiautomatické detekce a odstranění artefaktů v programu NeuroGuide Deluxe software v. 2.3.7 (© 2002-2007 Applied Neuroscience, Inc.). Záznamy byly navíc vizuálně kontrolovány, aby byly zachyceny a odstraněny artefakty, které semiautomatická procedura nezachytí. Navíc vizuální inspekce umožnila vyloučit z analýzy úseky odpovídající snížené bdělosti. Konzistence záznamu byla kontrolována pomocí testů reliability (split-half reliability, test-retest reliability), a jen epochy s větší než 90 % reliability podstoupily filtraci 0.5-30 Hz. Ačkoliv každý původní EEG záznam trval 10 minut, průměrný časový součet segmentů bez artefaktů byl 75.87 s ± 20.91 s pro nonrespondéry a 76.11 s ± 17.85 s pro respondéry (jde o průměrnou délku použitelného záznamu, tj. bez artefaktů a EEG korelátů snížené bdělosti). Mezi respondéry a nonrespondéry není v těchto použitelných délkách záznamů signifikantní rozdíl.

Pro výpočet absolutních výkonů ( $\mu V^2$ ) pro frekvenční pásma alfa-1 (8-10 Hz), alfa-2 (10-12 Hz) a theta (4-8 Hz) byla použita rychlá Fourierova transformace [561]. Důvodem, proč bylo pásmo alfa rozděleno na dvě části, je předpoklad, že obě dílčí pásma se liší v neuronálních/kognitivních procesech, jež elektrofyziologicky odrážejí [326; 401]. Zatímco aktivita alfa-1 frekvence je v topografickém smyslu více rozprostřená a reprezentuje spíše pozornostní a motivační procesy vztahované k řízení a udržování bdělosti (alertness), aktivita ve frekvenčním pásmu alfa-2 je více lokalizovaná a odráží senzomotorické procesy a sémantické kódování [213]. Vzhledem k očekávané zešíklé distribuci hodnot výkonů všech tří zkoumaných pásem, byly před statistickou analýzou všechny hodnoty výkonů upraveny pomocí logaritmické transformace.

Změna analyzovaných QEEG proměnných po prvním týdnu léčby byla počítána jako rozdíl mezi zjištěnou hodnotou v prvním týdnu léčby a hodnotou zjištěnou před začátkem léčby (QEEG [týden 1]-QEEG [baseline]).

### **Analýza regionálních výkonů v pásmu alfa a theta**

Pro účel stanovení regionálních aktivit a rozdílů mezi nimi bylo vybráno 5 interhemisferálně symetrických (vlevo vs vpravo) dvojic, každá pro jednu předdefinovanou oblast: prefrontální (FP1/2),

frontální (F3/4), centrální (C3/4), parietální (P3/4) a okcipitální (O1/O2). Výkon v pásmu theta byl navíc zjišťován na elektrodě Fz.

### Výpočet alfa asymetrie

Frontální alfa asymetrie pro obě alfa pásma (FAA1, FAA2) byla vypočtena na základě zjištěných výkonů pro daná pásma, jež byla v případě frontální asymetrie dosazena do vzorce použitého již dříve ve studii Arnse et al. [25]:  $FAA1 = (PWR_{\alpha1}[F4] - PWR_{\alpha1}[F3]) / (PWR_{\alpha1}[F4] + PWR_{\alpha1}[F3])$ , analogicky  $FAA2 = (PWR_{\alpha2}[F4] - PWR_{\alpha2}[F3]) / (PWR_{\alpha2}[F4] + PWR_{\alpha2}[F3])$ , kde  $PWR_{\alpha}$  značí výkon v pásmu alfa (1 či 2) na elektrodě uvedené v hranaté závorce. Okcipitální asymetrie byla vypočtena podobně:  $OAA1 = (PWR_{\alpha1}[O2] - PWR_{\alpha1}[O1]) / (PWR_{\alpha1}[O2] + PWR_{\alpha1}[O1])$ , analogicky:  $OAA2 = (PWR_{\alpha2}[O2] - PWR_{\alpha2}[O1]) / (PWR_{\alpha2}[O2] + PWR_{\alpha2}[O1])$ . Kladný výsledek indikuje nižší levostrannou aktivitu (větší aktivita v pásmu alfa vlevo).

### Výpočet prefrontální theta kordance

Kordanci jsme počítali pomocí EEG softwaru WaveFinder v.1.70, Unimedis, Praha), v němž je zabudován algoritmus podrobně vysvětlený v pracích Leuchtera et al. [455; 457]. Výpočet se skládá ze čtyř kroků:

- 1) Nejprve je vypočten absolutní spektrální výkon ( $\alpha$ ) pro každou elektrodu (s) v každém frekvenčním pásmu (f). Vliv referenční elektrody je odstraněn tak, že neměříme například hodnotu absolutního spektra F4 k referenci, ale požadovanou hodnotu získáme tak, že je počítána z bipolárního zapojení všech elektrod, se kterými daná elektroda sousedí (u F4 je to Fp2-F4, F8-F4, C4-F4, Fz-F4). Tím obcházíme referenci, jež může přinášet zkreslení. Sečtená hodnota daných dvojic se vydělí počtem svodů zahrnutých v sousedících (bipolárních) spojeních (v případě zmíněné F4 to je 4, ale u okrajových elektrod je pochopitelně sousedů méně).

Algebraicky (příklad výpočtu pro elektrodu F4 v pásmu theta):

$$\alpha_{F4,theta} = \frac{PWR_{theta}(Fp2-F4) + PWR_{theta}(F8-F4) + PWR_{theta}(C4-F4) + PWR_{theta}(Fz-F4)}{4}$$

- 2) Ve druhém kroku se určuje hodnota relativního spektra (r), a to opět pro každou elektrodu v každém frekvenčním pásmu ( $r_{s,f}$ ). Hodnotu relativního spektra získáme tak, že dělíme hodnotu absolutního spektra (obdrženu v 1. kroku) celkovým výkonem pod danou elektrodou  $T_s$ .

$$\text{Algebraicky: } r_{s,f} = \frac{\alpha_{s,f}}{T_s}; T_s = \sum_f \alpha_{s,f}$$

- 3) Třetí krok spočívá v normalizaci hodnot absolutního (a) a relativního (r) spektra pro každou elektrodu a každé frekvenční pásmo vydělíme postupně hodnoty všech elektrod v konkrétním pásmu (např. theta) nejvyšší zjištěnou hodnotou ze všech dostupných elektrod –

tj. jedna elektroda bude mít hodnotu 1.0 a ostatní budou mít hodnotu nižší než 1. To provedeme pro absolutní i relativní hodnoty a ve všech pásmech.

$$\text{Algebraicky: } \alpha_{NORM(s,f)} = \frac{a_{s,f}}{AMAX_f} \quad r_{NORM(s,f)} = \frac{r_{s,f}}{AMAX_f}$$

- 4) Nakonec se výše získané hodnoty dosadí do vzorečku pro výpočet kordance. Získáme tak kordanci pro každou elektrodu v každém pásmu.

$$CORD_{(s,f)} = \pm |\alpha_{NORM(s,f)} - 0.5| + |r_{NORM(s,f)} - 0.5|$$

Pro účely výpočtu prefrontální theta kordance byly vypočítány  $CORD_{(s,f)}$  pro pásmo theta na elektrodách Fp1, Fp2 a Fz, přičemž získané tři hodnoty jsme zprůměrovali. Protože distribuce takto získaných hodnot napříč celým souborem vykazovala nenormální rozložení, transformovali jsme získané hodnoty před statistickou analýzou pomocí Fischerovy z-transformace.

### Statistické metody a analýza dat

Responze na léčbu byla definována jako redukce MADRS skóre o 50 a více procent na konci léčby.

Pro srovnání demografických a klinických dat respondérů a nonrespondérů jsme použili podle charakteru dat buď nepárový t-test, nebo Fischerův test.

Pro zjištění efektů pásmových výkonů (separátně pro alfa-1, alfa-2, theta) před léčbou resp. efektů jejich změn v prvním týdnu podle jednotlivých elektrod, léčby a skupiny, byla využita analýza rozptylu s opakovaným měřením (repeated measures analysis of variance [RM-ANOVA]) s Greenhouse-Geisserovou korekcí. Každý RM-ANOVA model zahrnul elektrody jako vnitroskupinový (opakovací) faktor (FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2-pro pásma alfa-1/2 a theta, Fz-pouze pro pásmo theta) a skupinu (respondéři, nonrespondéři) a léčbu (SSRI, SNRI) jako meziskupinový faktor. Předléčebná FAA, OAA v pásmu alfa-1 (FAA1, OAA1) a alfa-2 (FAA2, OAA2) a jejich změna v prvním týdnu (FAA1C, FAA2C, OAA1C, OAA2C) stejně jako PFCC byly analyzovány pomocí dvojcestné ANOVA (skupina a léčba jako nezávislé faktory).

V dalším kroku jsme počítali RM-ANOVA (alfa a theta výkon) a jednocestné ANOVA (předléčebná FAA/OAA a jejich změny) modely, přičemž skupina byla meziskupinový faktorem. Pokud některý z ANOVA modelů dosáhl signifikance nižší než 0.01, byl pro něho následně proveden post-hoc test založený na Neuman-Keulsově metodě.

Pro určení optimálního prahu predikce pro nalezené prediktory (QEEG proměnné se signifikantně rozdílnými výstupy mezi respondéry a nonrespondéry) byla využita analýza ROC křivky. Z této analýzy byly navíc odvozeny další parametry predikce (senzitivita, specifita, pozitivní prediktivní hodnota, negativní prediktivní hodnota), a to jak pro celý soubor, tak zvlášť pro skupiny podle druhu AD (SSRI vs SNRI).

Dále byly identifikované prediktory kontrolovány pro jejich možnou kolinearitu (faktor zvětšení rozptylu, VIF) a vloženy do modelu logistické regrese, aby se zjistily relativní příspěvky jednotlivých prediktorů k přesnosti predikce.

Hladina signifikance ( $p$ ), pokud nebyla explicitně uvedena nižší hodnota, byla ve všech statistických analýzách nastavena na hodnotu 0.05. Statistické analýzy byly prováděny pomocí programů SPSS verze 23, MedCalc verze 17.8.6 a Statistica 9.1.

## **Metody studie 2**

Pro účely této studie jsme použili data od 25 dospělých pacientů (18-65 let) s depresí, kteří se účastnili dřívější studie [50; 52] (EudraCT no. 2005–000826-22) a byli zařazeni do větve s léčbou pomocí NF-rTMS. Pacienti byli pozitivně diagnostikováni podle kritérií DSM IV [18] a české verze Mini-International Neuropsychiatric Interview (5.0.0) [693] na velkou depresi (rekurentní či první epizoda) bez psychotických příznaků, přičemž naplňovali kritéria přinejmenším prvního stupně pro rezistentní depresi ( $\geq 1$  antidepresivní léčba v aktuální epizodě) podle Thase [774]. Do studie byli zařazeni pouze ti pacienti s depresí, kteří při hodnocení depresivní psychopatologie skórovali 20 a více body v MADRS [539] a nejméně 4 body v posuzovací stupnici Celkového klinického dojmu (Clinical Global Impression – CGI) [272]. Vylučovací kritéria zahrnovala riziko suicidia, závažná somatická onemocnění (kardiovaskulární poruchy, nádorová onemocnění, endokrinologické poruchy aj.), neurologická onemocnění (epilepsie, úrazy hlavy se ztrátou vědomí). Nebyli zahrnuti rovněž pacienti, kteří během tří měsíců před zahájením studie podstoupili elektrokonvulzivní terapii nebo byli léčeni farmaky, jež mohou výrazně ovlivnit EEG záznam (klozapin, olanzapin, lithium, karbamazepin, valproát). Posouzení adekvátnosti předchozí farmakologické antidepresivní intervence (pro danou indexovou epizodu) bylo založeno na Formuláři historie léčby antidepresivy (Antidepressant Treatment History Form) [669], kde jako kritérium bylo zvoleno dosažení 3 bodů. Za účelem vyloučení psychiatrických či somatických komorbidit bylo před vstupem do studie provedeno standardní somatické a psychiatrické vyšetření, zhodnocení farmakologické anamnézy, biochemické vyšetření a EEG.

Před samotným zahájením studie jsme všem pacientům pečlivě a srozumitelně vysvětlili jak účel studie, tak všechny procedury, které s ní souvisí. Následně všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas, ve kterém byly kromě všeobecných ustanovení rovněž zopakovány smysl a procedury studie. Etická komise Psychiatrického centra Praha/Národního ústavu duševního zdraví vydala k provedení studie kladné stanovisko. Celkové uspořádání studie a všechny zahrnuté procedury jsou v souladu s poslední verzí Helsinské deklarace a pokyny Mezinárodní konference k harmonizaci vodítek Správné klinické praxe (International Conference on Harmonisation/Good Clinical Practice guidelines).

## **Léčba a klinické hodnocení**

Po splnění vstupních kritérií byla studie zahájena vymývací periodou (washout period) trvající 5-9 dní (bez užití antidepresiv), po níž následovala 4 týdenní léčba NF-rTMS (pravý DLPFC, 1 Hz, 100 % MP, celkem 6000 pulzů/10 sezení). Stimulace byla prováděna na pravém DLPFC, jež byl lokalizován 5 cm anteriorně v parasagitální linii k místu identifikace motorického prahu (podle odezvy ve smyslu

záškubů svalu levého abduktor pollicis brevis), přičemž stimulační cívka byla ke skalpu orientována tangenciálně (její držák směřoval dozadu směrem ven od hlavy v úhlu 45 st. ke střední čáře). Impulzy generoval certifikovaný přístroj Magstim Super Rapid stimulator (Magstim, Whitland, UK) vybavený vzduchem chlazenou 70mm cívkou ve tvaru osmičky.

Anxiolytika a hypnotika, jež byla užívána již před zahájením léčby NF-rTMS byla nadále povolena v nezměněném dávkování (stabilní medikační režim), nicméně nesměla být pacienty užita nejméně 8 hodin před snímáním EEG a prvním rTMS sezením. V případě závažné nespavosti byl indikován zolpidem, při vážné úzkosti hydroxyzin.

Symptomy deprese byly hodnoceny pomocí MADRS a CGI před zahájením léčby, dále v 1 a 4 týdnu. Léčebná odpověď byla definována jako  $\geq 50\%$  pokles skóre na škále MADRS ve 4 týdnu.

### **Přístrojové vybavení, pořízení a analýza EEG dat**

Shodné jako ve studii 1

### **Zdrojová analýza pomocí eLORETA**

Analýza dat za účelem zobrazení kortikální proudové hustoty ve vybraných pásmech byla provedena pomocí nástroje eLORETA [602; 604], což je metoda řešení inverzní úlohy (od bodových hodnot – elektrody – zpět k původním zdrojům), jež je schopna odhadnout intrakraniální distribuci elektrické aktivity (proudová hustota) v mozkové kůře. Využívá k tomu sférický model hlavy s koregistrací koordinát podle Talairachova atlasu [763]. Pro samotnou analýzu jsme použili eLORETA-Key software (Key Institute for Brain-Mind Research, Zurich, Switzerland), dostupný na <http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>. S využitím eLORETA transformační matice byly krosspektra pro každý subjekt a každou frekvenci převedeny do eLORETA souborů. Výsledkem byla 3D kortikální distribuce elektrických neuronálních zdrojů (generátorů) pro každý subjekt. Vypočítané eLORETA snímky odrážejí kortikální proudovou hustotu v 6,239 voxelech s 5×5×5 mm prostorovým rozlišením [602]. Algoritmus eLORETA nemá lokalizační bias, a to dokonce v přítomnosti strukturálního šumu (structured noise), v čehož důsledku byla zvýšena lokalizační přesnost oproti předchozí verzi LORETA (standardizovaná LORETA – sLORETA) [605]. Další výhodou eLORETA je skutečnost, že náleží mezi metody, jež pracují nezávisle na zvolené referenci, tudíž určování distribuce elektrických neuronálních zdrojů z EEG dat není ovlivněno volbou konkrétní reference. Navíc eLORETA byla prověřena (validizována) v mnoha recenzovaných studiích, a navíc byla porovnáována i s jinými metodami řešení inverzní úlohy [777]. Jsou dostupné i výsledky komparace zobrazení neuronálních zdrojů pomocí eLORETA s dalšími neurovizuálními metodami, jako jsou funkční MR [544; 571; 817; 841], strukturální MR [855] a pozitronová emisní tomografie (PET) [20; 167; 308; 623; 884]. Další důležitou validizaci této metody představuje srovnání výsledků měření pomocí vnořených elektrod (viz elektrokortikografie), využívané při stanovení epileptogenních ložisek, s předoperačními výstupy eLORETA [881-883]. Navíc výstupy eLORETA signifikantně korelují s elektrokortikografickými výstupy kognitivních evokovaných potenciálů [821]. Hodnoty proudové hustoty byly počítány pro 8 frekvenčních pásem: delta (0.5-3.5 Hz), theta (4-8 Hz), alpha-1 (8.5-10 Hz), alpha-2 (10.5-12 Hz), beta-

1 (12.5-18 Hz), beta-2 (18.5-21 Hz), beta-3 (21.5-30 Hz) a gama (35-45 Hz). Stanovení právě těchto 8 pásem je založeno na faktorové analýze EEG záznamů a jsou součástí vodítek a doporučení pro analýzu EEG záznamů v medicínském elektrofyziologickém výzkumu [358].

### **Statistická analýza**

Responze na 4 týdenní léčbu NF-rTMS byla definována jako pokles celkového předléčebného skóre MADRS o 50 a více procent na konci léčby. Klinická a demografická data respondérů a nonrespondérů byla porovnána pomocí Mann-Whitney U testu a Fischerova exaktního testu. Hodnoty spektrálních výkonů byly transformovány pomocí funkce druhé mocniny a testovány Kolmogorov-Smirnov testem. Poté, co bylo potvrzeno, že data mají normální rozložení, hodnoty spektrálního výkonu a asymetrií byly analyzovány pomocí RM-ANOVA, a to zvláště pro každé pásmo (theta, alpha-1, alpha-2, beta) s responzí/nonresponzí jako meziskupinovým faktorem a elektrodami (19 proměnných) resp. elektrodovými páry (13 asymetrií) jako vnitroskupinovým faktorem. Pokud některá ANOVA dosáhla stanovené signifikance ( $p \leq 0.05$ ), použili jsme párový t-test porovnávající zjištěné hodnoty pro každou elektrodu resp. pár elektrod mezi respondéry a nonrespondéry. Následně jsme provedli korekci pro omezení falešně pozitivní výsledků vzniklých mnohočetným srovnáváním, a to pomocí Benjamini-Hochberg procedury s hodnotou pro záchyt falešných výsledků  $q = 0.20$  [238]. Stejnou korekci jsme uplatnili při výpočtu Pearsonových korelačních koeficientů mezi změnou předléčebného a posledního (4 týdny) skóre v MADRS a normalizovanými hodnotami spektrálního výkonu pro každou elektrodu a pásmo.

Statistická analýza pro eLORETA je součástí výše uvedeného veřejně dostupného softwaru. Rozdíly v lokalizaci mezi respondéry a nonrespondéry jsou statisticky hodnoceny pomocí nepárového t-testu porovnávajícího vždy hodnotu proudové hustoty v jednom z pásem pro voxel respondéra s hodnotou proudové hustoty pro nonrespondéra v jeho lokalizačně shodném voxelu. Poté, co je srovnán každý voxel respondéra zrcadlově s každým voxel nonrespondéra (voxel-by-voxel comparison) je pomocí statistického neparametrického mapování, jež využívá randomizační procedury, získán (či nikoliv) statisticky signifikantní 3D obraz rozdílné neuronální aktivity. Zmíněná randomizační procedura [558] určuje kritickou hodnotu pravděpodobnostní prahu (probability threshold) pro zjištěné t-hodnoty, čímž je zajištěna korekce pro mnohočetné porovnání napříč všemi voxely a pásmy. V našem případě jsme zvolili pro stanovení signifikance všech randomizačních testů 5000 permutací.

## Výsledky

### Výsledky studie 1

#### Předléčebná (baseline) charakteristika souboru

Výzkumný soubor studie zahrnoval 77 žen a 26 mužů (průměrný věk za celý soubor  $45.5 \pm 11.1$ ). Průměrná doba léčby za celý soubor byla  $5.1 \pm 0.9$  týdnů (min-max rozpětí 4-6 týdnů). Délka léčby se nelišila mezi respondéry a nonrespondéry (viz tabulka č. 1) ve smyslu celého souboru (viz tabulka č. 1) i při rozdělení podle léčby (SNRI- $p = 0.24$ , SSRI- $p = 0.18$ ). Celková míra responze na konci studie byla 55 % ( $n=56$ ) (SSRI-55%, SNRI-45%, Fisherův test,  $p = 0.44$ ). Respondéři a nonrespondéři (celý soubor) se před zahájením studie (předléčebně) nelišily v demografických charakteristikách, úvodní i konečné dávce antidepresiv přepočtené na ekvivalent fluoxetinu [288] a rovněž v doprovodné léčbě. Číselné detaily jsou uvedeny v tabulce č. 1.

#### Předléčebný výkon v pásmu theta, alfa-1 a alfa-2

Výsledky RM-ANOVA pro výkon v pásmu theta pro interakci elektroda x skupina x léčba ( $F(10.990) = 1.66$ ,  $p = 0.09$ ) nebo interakci elektroda x skupina ( $F(10.990) = 1.17$ ,  $p = 0.30$ ) neukázaly žádný signifikantní efekt, což znamená, že výkon v pásmu theta (theta aktivita) se významně na žádné elektrodě nelišila mezi respondéry a nonrespondéry, a ani nebyla signifikantně odlišná podle typu léčby (SSRI vs SNRI).

Pro výkon v pásmu alfa-1 jsme našli signifikantní efekt interakce elektroda x skupina x léčba ( $F(9.891) = 1.99$ ,  $p = 0.04$ ). Při separátní analýze vztahu mezi typem léčby a rezponzí/nonrezponzí jsme žádný signifikantní vztah nenašli (SSRIs ( $F(9.495) = 1.32$ ,  $p = 0.22$ ) or SNRIs ( $F(9.396) = 1.20$ ,  $p = 0.29$ )) RM-ANOVA pro výkon v tomto pásmu nenašla signifikantní efekt interakce elektroda x skupina ( $F(9.891) = 0.48$ ,  $p = 0.88$ ), což znamená, že se v aktivitě alfa-1 na žádné elektrodě mezi sebou nelišili respondéři od nonrespondérů.

Pro výkon v pásmu alfa-2 jsme nenalezli žádný efekt interakce skupina x elektroda x léčba ( $F(9.891) = 1.07$ ,  $p = 0.39$ ) nebo rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry na některé elektrodě ( $F(9.891) = 0.47$ ,  $p = 0.89$ ).

#### Změny výkonu v pásmech theta, alfa-1, alfa-2 v prvním týdnu

Stejně jako předléčebně ani pro změnu po prvním týdnu jsme u výkonu v pásmu theta nenašli žádný signifikantní efekt interakce elektroda x skupina x léčba ( $F(10.990) = 0.69$ ,  $p = 0.74$ ). Žádný signifikantní efekt jsme nenašli ani pro interakci elektroda x skupina ( $F(10.990) = 1.04$ ,  $p = 0.40$ ).

Rovněž pro změnu výkonu v pásmu alfa-1 jsme nenašli žádný signifikantní efekt interakce elektroda x skupina x léčba ( $F(9.891) = 0.09$ ,  $p = 1.00$ ). Ačkoliv našli jsme signifikantní efekt interakce elektroda x skupina ( $F(9.891) = 2.00$ ,  $p = 0.04$ ). Na úrovni jednotlivých elektrod se však respondéři od nonrespondérů pro změnu v pásmu alfa-1 významně nelišili.

RM-ANOVA neukázala žádný signifikantní efekt interakce skupina x elektroda x léčba ( $F(9/891) = 0.96$ ,  $p = 0.47$ ) ani interakce skupina x elektroda ( $F(9.891) = 1.26$ ,  $p = 0.26$ ) pro změnu výkonu v pásmu alfa-2.

### **Předléčebná alfa asymetrie**

Efekt interakce skupina x léčba pro FAA1 nebyl signifikantní ( $F(9.891) = 1.26$ ,  $p = 0.26$ ). FAA1 neměla rovněž žádný významný efekt pro skupinu ( $F(1.99) = 0.79$ ,  $p = 0.38$ ). Pro FAA2 rovněž nebyly nalezeny žádné významné efekty (skupina x léčba:  $F(1.99) = 3.28$ ,  $p = 0.07$ ; skupina:  $F(1.99) = 0.002$ ,  $p = 0.96$ ).

Ve stejném smyslu jako u frontální alfa asymetrie nebyl nalezen žádný efekt pro OAA1 (skupina x léčba:  $F(1.99) = 0.0007$ ,  $p = 0.98$ ; skupina:  $F(1.99) = 0.03$ ,  $p = 0.86$ ) a ani pro OAA2 (skupina x léčba:  $F(1.99) = 1.06$ ,  $p = 0.31$ ; skupina:  $F(1.99) = 1.54$ ,  $p = 0.22$ ). Okcipitální alfa asymetrie se tedy předléčebně nelišila mezi respondéry a nonrespondéry a také se významně nelišila podle typu léčby.

### **Změna alfa asymetrie v prvním týdnu**

Nenalezli jsme žádný signifikantní efekt pro FAA1C (skupina x léčba:  $F(1.99) = 0.84$ ,  $p = 0.36$ ; skupina:  $F(1.99) = 0.03$ ,  $p = 0.85$ ) ani pro FAA2C (skupina x léčba:  $F(1.99) = 0.79$ ,  $p = 0.38$ ; skupina:  $F(1.99) = 0.51$ ,  $p = 0.48$ ).

Podobně jsme nenašli žádný signifikantní efekt pro interakci skupina x léčba pro OAA1C ( $F(1.99) = 0.60$ ,  $p = 0.44$ ) stejně jako pro OAA2C ( $F(1.99) = 0.10$ ,  $p = 0.76$ ). Nicméně našli jsme rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry jak u OAA1C ( $F(1.99) = 8.14$ ,  $p = 0.005$ ), tak u OAA2C ( $F(1.99) = 8.07$ ,  $p = 0.005$ ). Následný párový t-test odhalil nárůst alfa asymetrie v prvním týdnu léčby u nonrespondérů, a to v pásmu alfa-1 ( $p = 0.03$ ) stejně jako v pásmu alfa-2 ( $p = 0.004$ ). U respondérů byl pro tyto dvě pásma zaznamenán pouze nesignifikantní pokles alfa asymetrie (viz tabulka č. 2).

### **Změna prefrontální theta kordance v prvním týdnu**

Ačkoliv jsme nenašli PFCC žádný signifikantní efekt interakce skupina x léčba ( $F(1.99) = 0.164$ ,  $p = 0.69$ ), našli jsme signifikantní rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry v míře změny hodnoty kordance v prvním týdnu léčby ( $F(1.99) = 16.64$ ,  $p < 0.001$ ). Párový t-test odhalil snížení theta kordance u respondérů ( $p = 0.001$ ) resp. její zvýšení u non-respondérů ( $p = 0.02$ ), a to v prvním týdnu od zahájení léčby (viz tabulka č. 2).

### **Hodnoty predikce identifikovaných prediktorů a prediktivní model**

Hodnoty plochy pod ROC křivkou a její další charakteristiky pro nalezené prediktory (PFCC, OAA1C a OAA2C) jak za celý soubor, tak podskupiny dle typu léčby (SSRI, SNRI) jsou uvedeny v tabulce č. 3. Párové srovnání (pair-wise comparison) mezi všemi prediktory neodhalilo žádné signifikantní rozdíly v prediktabilitě podle plochy pod ROC křivkou (PFCC x OAA1C;  $p = 0.14$ ; PFCC x OAA2C;  $p = 0.07$ ; OAA1C x OAA2C;  $p = 0.78$ ). Žádný rozdíl nebyl nalezen rovněž v případě komparace prediktorů pro podskupiny podle typu léčby (viz tabulka č. 3). Plochy pod křivkou jednotlivých prediktorů se signifikantně nelišily mezi SSRI a SNRI podskupinami s výjimkou OAA1C ( $p = 0.04$ ) – blíže k tomu viz tabulka č. 3.

Vzhledem k možné kolinearitě mezi třemi vybranými prediktory (PFCC, OAA1C, OAA2C), jež by zkreslovala model vypočtený pomocí logistické regrese, provedli jsme multikorelační analýzu, která odhalila korelaci mezi OAA1C a OAA2C ( $r = 0.72$ ,  $p < 0.0001$ ), přičemž nejvyšší faktor zvětšení rozptylu byl u OAA2C (VIF; 3.3). Proto se konečný modelu predikce pro celý soubor skládal pouze z PFCC a OAA1C (pseudo  $R^2 = 0.36$ ,  $X^2 = 31,841$ ,  $p < 0.0001$ ; poměr šancí: PFCC-9.35, 95% CI 3.50-24.96; OAA1C-4.70, 95% CI 1.52-14.47). Predikční hodnoty tohoto modelu jsou (v hranatých závorkách je uveden 95% interval spolehlivosti): plocha pod ROC křivkou (0.79 [0.70-0.86]), pozitivní predikční hodnota (0.73 [0.65-0.80]), negativní predikční hodnota (0.75 [0.62-0.85]). Prediktabilita modelu se mezi podskupinami SSRI resp. SNRI nelišila ( $p = 0.27$ ) – blíže viz tabulka č. 3.

Při srovnání ploch pod ROC křivkou byl PFCC+OAA1C model počítaný pro celý soubor signifikantně lepší než samotné prediktory OAA1C ( $p = 0.04$ ) a OAA2C ( $p = 0.03$ ), ale nebyl superiorní nad PFCC ( $p = 0.60$ ). Naše analýza neodhalila signifikantní rozdíl v plochách pod ROC křivkou mezi prediktivním modelem a jednotlivými prediktory v podskupinách podle typu léčby s výjimkou porovnání PFCC+OAA1C a OAA2C ( $p = 0.049$ ) pro pacienty léčené SNRI – viz tabulka č. 3.

## Studie 1 / Tabulka 1

*Demografické a klinické parametry respondérů a nonrespondérů na léčbu antidepresiv*

	Nonrespondéři	Respondéři	hodnota p
	(n = 47)	(n = 56)	
Věk	44.83 ± 11.46	46.04 ± 10.78	0.58a
pohlaví (Ž:M)	36:11	41:15	0.82b
počet předchozích epizod deprese	2.26 ± 2.67	2.31 ± 2.19	0.91a
trvání léčby indexové epizody (týdny)	5.00 ± 0.93	5.21 ± 0.84	0.22a
počet subjektů užívajících benzodiazepiny na začátku studie <sup>1</sup>	18	22	1.00b
farmakoterapie	SSRI-24	SSRI-33	0.44a
	SNRI-23	SNRI-23	
úvodní dávka v mg/den (ekvivalent fluoxetinu) <sup>2</sup>	19.88 ± 3.61	21.50 ± 4.82	0.06a
konečná dávka	59.00 ± 16.45	53.02 ± 18.51	0.09a
úvodní MADRS	28.49 ± 5.16	27.29 ± 3.45	0.16a
redukce MADRS po prvním týdnu 1 (%)	9.13 ± 14.49	18.30 ± 15.91	<0.01a
konečný MADRS - redukce oproti začátku (%)	22.17 ± 15.22	65.64 ± 13.05	<0.001a

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr a směrodatná odchylka nebo počet případů.

- 1) ustálená dávka v mg/den
- 2) podle Hayasaka et al. [288]
- a) nepárový t-test
- b) Fischerův exaktní test

FLX – fluoxetin, MADRS – stupnice deprese Montgomeryho a Åsbergové, M – muži, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, Ž – ženy

## Studie 1 / Tabulka 2

*Zjištěné hodnoty prediktorů (pro celý soubor)*

<b>Prediktor</b>	<b>Respondéři</b>	<b>Nonrespondéři</b>	<b>hodnota p</b>
PFCC	-0.16 ± 0.37	0.09 ± 0.28	<0.001a
OAA1C	-0.03 ± 0.19	0.08 ± 0.21	0.005a
OAA2C	-0.01 ± 0.18	0.10 ± 0.22	0.005a

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr a směrodatná odchylka.

a) analýza rozptylu

OAA1C – změna alfa-1 okcipitální asymetrie v 1. týdnu, OAA2C – změna alfa-2 okcipitální asymetrie v 1. týdnu, PFCC – změna prefrontální theta kordance v 1. týdnu.

Studie 1 / Tabulka 3

*Charakteristiky prediktorů a predikčního modelu*

Prediktory a prediktivní model		AUC	SE	SPE	PPV	NPV
		(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
PFCC	celý soubor	0.75	0.82	0.64	0.73	0.75
		(0.66–0.83)	(0.70–0.91)	(0.49–0.77)	(0.65–0.80)	(0.62–0.85)
	SNRI	0.79	91.3	0.61	0.70	0.88
		(0.64–0.90)	(0.72–0.99)	(0.39–0.80)	(0.51–0.85)	(0.62–0.98)
	SSRI	0.73	0.70	0.75	0.79	0.64
	(0.60–0.84)	(0.51–0.84)	(0.53–0.90)	(0.60–0.92)	(0.44–0.81)	
OAA1C	celý soubor	0.64	0.39	0.85	0.76	0.54
		(0.54–0.73)	(0.27–0.53)	(0.72–0.94)	(0.57–0.90)	(0.42–0.66)
	SNRI	0.73	0.70	0.65	0.67	0.68
		(0.58–0.85)	(0.47–0.87)	(0.43–0.84)	(0.45–0.85)	(0.45–0.86)
	SSRI	0.57	0.58	0.63	0.68	0.52
	(0.43–0.70)	(0.39–0.75)	(0.41–0.81)	(0.48–0.84)	(0.33–0.71)	
OAA2C	celý soubor	0.63	0.77	0.49	0.64	0.64
		(0.52–0.72)	(0.64–0.87)	(0.34–0.64)	(0.52–0.76)	(0.46–0.79)
	SNRI	0.65	0.79	0.57	0.65	0.72
		(0.50–0.79)	(0.56–0.93)	(0.35–0.77)	(0.44–0.81)	(0.47–0.90)
	SSRI	0.62	0.94	0.38	0.68	0.82
	(0.48–0.74)	(0.80–0.99)	(0.19–0.59)	(0.52–0.81)	(0.48–0.98)	
PFCC + OAA1C	celý soubor	0.79	0.82	0.64	0.73	0.75
		(0.70–0.86)	(0.70–0.91)	(0.49–0.77)	(0.65–0.80)	(0.62–0.85)
	SNRI	0.85	0.91	0.61	0.70	0.88
		(0.71–0.94)	(0.72–0.99)	(0.39–0.80)	(0.58–0.80)	(0.64–0.96)
	SSRI	0.75	0.85	0.58	0.74	0.74
	(0.61–0.85)	(0.68–0.95)	(0.37–0.78)	(0.63–0.82)	(0.54–0.87)	

AUC – plocha pod ROC křivkou, CI – interval spolehlivosti, NPV – negativní predikční hodnota, OAA1C – změna alfa-1 okcipitální asymetrie v 1. týdnu, OAA2C – změna alfa-2 okcipitální asymetrie v 1. týdnu, PFCC – změna prefrontální theta kordance v 1. týdnu, PFCC + OAA1C – změna prefrontální theta kordance v 1. týdnu + změna alfa-1 okcipitální asymetrie v 1. týdnu, PPV – pozitivní predikční hodnota, SE – senzitivita, SPE – specificita, SSRI – skupina léčená selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SNRI – skupina léčená inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu.

## Výsledky studie 2

### Demografické charakteristiky souboru a klinická měření

V této studii odpovědělo z 25 depresivních pacientů léčených NF-rTMS 9, tj. 36 %. Nonrespondéři se od nonrespondéry signifikantně nelišili v demografických ani klinických charakteristikách s výjimkou předléčebné závažnosti deprese (celkový MADRS), jež byla mírně vyšší u nonrespondérů (číselné údaje jsou uvedeny v tabulce č. 1).

5 z 25 bylo léčeno pro první epizodu deprese (1 respondér vs 4 nonrespondéři,  $p = 0.62$ ). Počet předchozích epizod se mezi respondéry (min-max rozpětí: 0-8) a nonrespondéry (min-max rozpětí: 0– 8) nelišil ( $p = 0.42$ ). Většina pacientů ( $N = 16$ , 64 %) podstoupila před NF-rTMS jednu neúspěšnou terapii (žádný rozdíl mezi skupinami,  $p = 1.0$ ). Při užití přísnější definice rezistence na antidepressivní léčbu ( $\geq 2$  předcházející léčebné pokusy), bylo v našem souboru 9 pacientů (36 %) rezistentních na léčbu, přičemž nebyl nalezen žádný rozdíl v četnosti jejich zastoupení mezi respondéry a nonrespondéry ( $p = 1.0$ ).

### Spektrální výkon a asymetrie

Během úvodní kontroly dat jsme u jednoho subjektu našli výrazně odlehle ( $> 3$  standardní odchylky) hodnoty výkonů a asymetrie, proto jsme tento datový případ ze statistických hodnocení vypustili. Výsledky založené na výpočtu RM-ANOVA neodhalily žádný efekt interakce absolutní výkon na elektrodách x odpověď na léčbu pro pásma theta ( $F_{(18,396)} = 1.32$ ,  $p = 0.17$ ), alfa-1 ( $F_{(18,396)} = 1.21$ ,  $p = 0.25$ ), alfa-2 ( $F_{(18,396)} = 0.79$ ,  $p = 0.71$ ) nebo beta ( $F_{(18,396)} = 0.57$ ,  $p = 0.92$ ). Podobně jsme nezjistili žádný efekt interakce EEG asymetrie x odpověď na léčbu pro pásma theta ( $F_{(12,276)} = 0.95$ ,  $p = 0.50$ ), alfa-1 ( $F_{(12,276)} = 0.73$ ,  $p = 0.72$ ), alfa-2 ( $F_{(12,276)} = 1.11$ ,  $p = 0.35$ ) nebo beta ( $F_{(12,276)} = 1.27$ ,  $p = 0.23$ ). Nicméně jsme zjistili signifikantní negativní korelaci mezi změnou ve skóre MADRS (baseline – 4 týden) a absolutním výkonem na frontální elektrodě F7 pro pásmo theta ( $r = -0.57$ ,  $p = 0.004$ ) a beta ( $r = -0.60$ ,  $p = 0.002$ ).

### eLORETA

eLORETA odhalila, že respondéři oproti nonrespondérům měli nižší alfa-2 aktivitu ve frontálním laloku (Brodmannova oblast [BA] 6, 8, 9, 32, 44, 45, 46), limbickém laloku (BA 24, 33) a v inzule (BA 13) (obrázek č. 2, tabulka č. 2). Nejvýraznější rozdíl byl nalezen v levém střední frontálním gyru, a to pro pásmo alfa-2 ( $t = -4.72$ ,  $p < 0.05$ ) a beta-1 ( $t = -4.48$ ,  $p < 0.05$ ). Nižší aktivita byla v obou pásmech více vyjádřena v levé hemisféře, přičemž tato asymetrie byla výraznější pro pásmo beta-1 (alfa-2: levá hemisféra = 255 voxelů, pravá hemisféra = 232 voxelů; beta-1: levá hemisféra = 344 voxelů, pravá hemisféra = 53 voxelů). Za účelem určení klinického významu jsme spočítali velikost účinku (effect size) pomocí Kohenova koeficientu  $d$  pro voxelů s maximální  $t$  hodnotou v pásmu alfa-2 ( $d = 1.79$  a beta-1 ( $d = 1.74$ )). Abychom rozlišili, zda zjištěné výsledky korespondují s volbou léčebné modality (rTMS), a nikoliv s nescifickým zlepšením depresivní symptomatologie, spočítali jsme korelaci mezi předléčebnými hodnotami MADRS a předléčebnou eLORETA, přičemž jsme nezjistili žádný signifikantní vztah. Nicméně pokud jsme korelovali změnu MADRS s předléčebnou eLORETA, našli jsme negativní korelaci s alfa-2 zdroji, a to převážně v levé hemisféře. Nejvyšší negativní hodnoty

korelace ( $r = -0.637$ ;  $p < 0.05$ ) bylo dosaženo u voxelu v ACC (BA 24;  $x = 5$ ,  $y = 30$ ,  $z = 12$ ). Pro bližší detaily viz obrázek č. 4 a tabulku č. 4.

## Studie 2 / Tabulka 1

*Demografické a klinické parametry respondérů a nonrespondérů na léčbu NF-rTMS. Uvedeny jsou průměry se směrodatnými odchylkami (v závorce).*

	<b>Nonrespondéři (N = 16)</b>	<b>Respondéři (N = 9)</b>	<b>p</b>
věk	47.8 (12.8)	42.0 (9.9)	0.169
pohlaví, Ž:M	13 : 3	7 : 2	0.835
délka trvání onemocnění v měsících	87.1 (125.3)	83.4 (81.6)	0.301
počet předchozích epizod	1.9 (2.4)	2.2 (2.4)	0.419
trvání indexové epizody před vstupem do studie (dny)	40.8 (58.3)	28.7 (33.1)	0.978
úvodní MADRS	29.1 (4.2)	24.4 (2.3)	0.008
úvodní CGI	4.4 (0.7)	4 (0)	0.136
konečný MADRS	23.4 (5.6)	9.9 (2.7)	< 0.001
změna MADRS v %	-20.1 (-11.7)	-59.6 (-10.5)	< 0.001
konečný CGI	3.9 (0.7)	2.0 (0.7)	< 0.001
léčba před vstupem do studie	KAD-3, RIMA-1, SNRI-1, SSRI-5, TCA-1, AD+AP2-5	SSRI-4, KAD-4, AD+AP2-1	N.A.
počet subjektů užívajících BZD při vstupu do studie	12	5	0.20
dávka BZD přepočtená na ekvivalent diazepamů (mg/den)	14.04 (14.49)	9.49 (3.71)	0.63

zkratky: AD+AP2 – kombinace antidepresiv s antipsychotiky druhé generace, BZD – benzodiazepiny, KAD – kombinace antidepresiv, CGI – škála celkového klinického dojmu, M – muži, MADRS – stupnice deprese Montgomeryho a Åsbergové, N.A – neaplikovatelné, RIMA – reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA – tricyklická antidepresiva, Ž – ženy

## Studie 2 / Tabulka 2

Počet voxelů, Brodmannovy oblasti a anatomické regiony, kde bylo dosaženo signifikantních rozdílů v předléčebné eLORETA proudové hustotě v pásmu **alfa-2 (10.5-12 Hz)** mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu NF-rTMS. Záporné hodnoty *t* indikují pokles aktivity u depresivních pacientů, kteří odpověděli na NF-rTMS. V každé řádce je uvedena Brodmannova oblast (Brodmann area), celkový počet voxelů (All), počet voxelů vlevo (L), počet voxelů vpravo (R), přiřazení laloku (Lobe), struktura (Structure), místo s nejvyšším statistickým rozdílem (Maximum *t*-statistic) pro danou Brodmannovu oblast identifikovanou pomocí Talairachových koordinát (*x, y, z*).

<b>All</b>	<b>L</b>	<b>R</b>	<b>Brodmann area</b>	<b>Lobe</b>	<b>Structure</b>	<b>Maximum <i>t</i>-statistic (<i>x, y, z</i>)</b>
157	83	74	9	Frontal Lobe	Superior, Medial, Middle, Inferior Frontal Gyrus, Precentral Gyrus	-4.720 (-35, 21, 31)
148	66	82	8	Frontal Lobe	Superior, Medial and Middle Frontal Gyrus	-4.679 (35,31,44)
27	24	3	13	Insula	Insula	-4.636 (-30, 15, 13)
49	24	25	32	Frontal and Limbic Lobe	Cingulate Gyrus, Anterior Cingulate	-4.626 (10, 26, 26)
53	20	33	6	Frontal Lobe	Inferior, Medial, Middle Frontal Gyrus, Precentral Gyrus	-4.568 (15, 26, 36)
23	11	12	24	Limbic Lobe	Anterior Cingulate	-4.565 (-10, 21, 22)
14	14	0	44	Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus, Precentral Gyrus	-4.498 (-50, 11, 22)
2	2	0	46	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus	-4.450 (-45, 21, 22)
4	1	3	33	Limbic Lobe	Anterior Cingulate	-4.424 (0, 21, 22)
10	10	0	45	Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus	-4.344 (-54, 11, 22)

## Studie 2 / Tabulka 3

Počet voxelů, Brodmannovy oblasti a anatomické regiony, kde bylo dosaženo signifikantních rozdílů v předléčebné eLORETA proudové hustotě v pásmu **beta-1 (12.5-18 Hz)** mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu NF-rTMS. Záporné hodnoty *t* indikují pokles aktivity u depresivních pacientů, kteří odpověděli na NF-rTMS. V každé řádce je uvedena Brodmannova oblast (Brodmann area), celkový počet voxelů (All), počet voxelů vlevo (L), počet voxelů vpravo (R), přiřazení laloku (Lobe), struktura (Structure), místo s nejvyšším statistickým rozdílem (Maximum t-statistic) pro danou Brodmannovu oblast identifikovanou pomocí Talairachových koordinát (*x, y, z*).

All	L	R	Brodmann area	Lobe	Structure	Maximum t-statistic (x, y, z)
75	66	9	8	Frontal Lobe	Superior, Medial and Middle Frontal Gyrus	-4.482 (-35, 22, 50)
54	54	0	9	Frontal Lobe	Middle, Inferior Frontal Gyrus, Precentral Gyrus	-4.473 (-35, 16, 31)
191	151	40	6	Frontal Lobe	Superior, Medial, Middle Frontal Gyrus, Precentral Gyrus	-4.470 (-25, 22, 54)
14	14	0	13	Insula	Insula	-4.389 (-35, 6, 18)
36	32	4	32	Frontal and Limbic Lobe	Medial Frontal and Cingulate Gyrus, Anterior Cingulate	-4.327 (-15, 16, 31)
4	4	0	44	Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus	-4.258 (-50, 11, 22)
23	23	0	24	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus, Anterior Cingulate	-4.254 (-15, 7, 46)

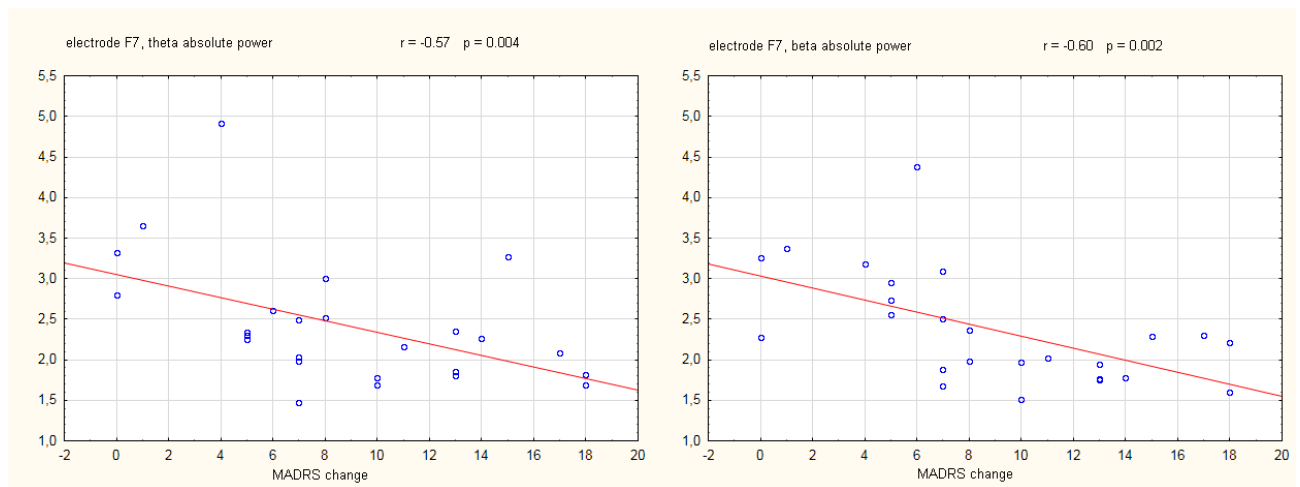
## Studie 2 / Tabulka 4

Regionální regresní analýza změny skóre MADRS (před léčbou vs na konci léčby) s předléčebnou alfa-2 (10.5-12 Hz) eLORETA proudovou hustotou u depresivních pacientů léčených NF-rTMS. Záporné hodnoty r vyjadřují negativní korelace mezi změnou MADRS a předléčebnou eLORETA proudovou hustotou v pásmu alfa-2, a to pro celý zkoumaný soubor pacientů (N = 25). V každé řádce je uvedena Brodmannova oblast (Brodmann area), celkový počet voxelů (All), počet voxelů vlevo (L), počet voxelů vpravo (R), přiřazení laloku (Lobe), struktura (Structure), identifikace místa s nejvyšší hodnotou r (Maximum r-statistic) pro danou Brodmannovu oblast pomocí Talairachových koordinát (x, y, z).

All	L	R	Brodmann area	Lobe	Structure	Maximum r-statistic (x, y, z)
22	9	1 3	24	Limbic Lobe	Anterior Cingulate	-0.637 (5, 30, 12)
67	34	3 3	32	Limbic Lobe	Anterior Cingulate	-0.634 (10, 35, 12)
27	21	6	9	Frontal Lobe	Medial, Middle and Superior Frontal Gyrus	-0.613 (-20, 35, 17)
31	31	0	13	Frontal Lobe, Insula	Inferior Frontal Gyrus, Insula	-0.611 (-30, 20, 13)
67	64	3	47	Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus and Orbital Gyrus	-0.607 (-20, 29, -6)
60	46	1 4	11	Frontal Lobe	Inferior, Medial and Middle Frontal Gyrus, Orbital and Rectal Gyrus	-0.606 (-10, 33, -18)
24	24	0	45	Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus	-0.605 (-30, 24, 3)
6	3	3	25	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus	-0.601 (-10, 28, -14)
12	12	0	46	Frontal Lobe	Inferior and Middle Frontal Gyrus	-0.600 (-45, 30, 22)
17	15	2	10	Frontal Lobe	Medial and Middle Frontal Gyrus	-0.600 (-10, 39, -6)
36	36	0	38	Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus	-0.584 (-40, 14, -18)

## Studie 2 / Obrázek 1

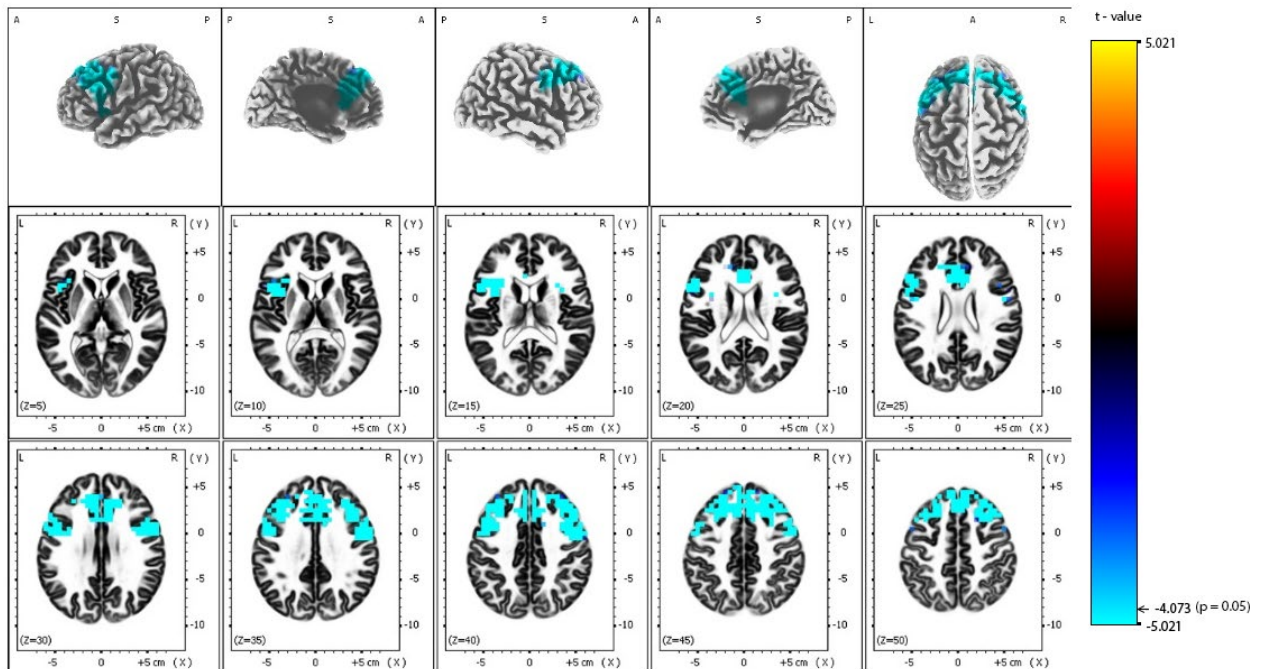
*Korelace mezi změnou MADRS a absolutním výkonem v pásmu theta a beta*



Graf zobrazuje korelaci mezi změnou MADRS (osa x, předléčebný skór vs skór na konci léčby) a absolutním výkonem (osa y, v  $\mu V^2$ ) v pásmu theta (vlevo) a beta (vpravo). V horní části je uveden Pearsonův koeficient korelace (s hodnotou hladiny statistické signifikance) mezi změnou MADRS a výkonem v daných pásmech.

## Studie 2 / Obrázek 2

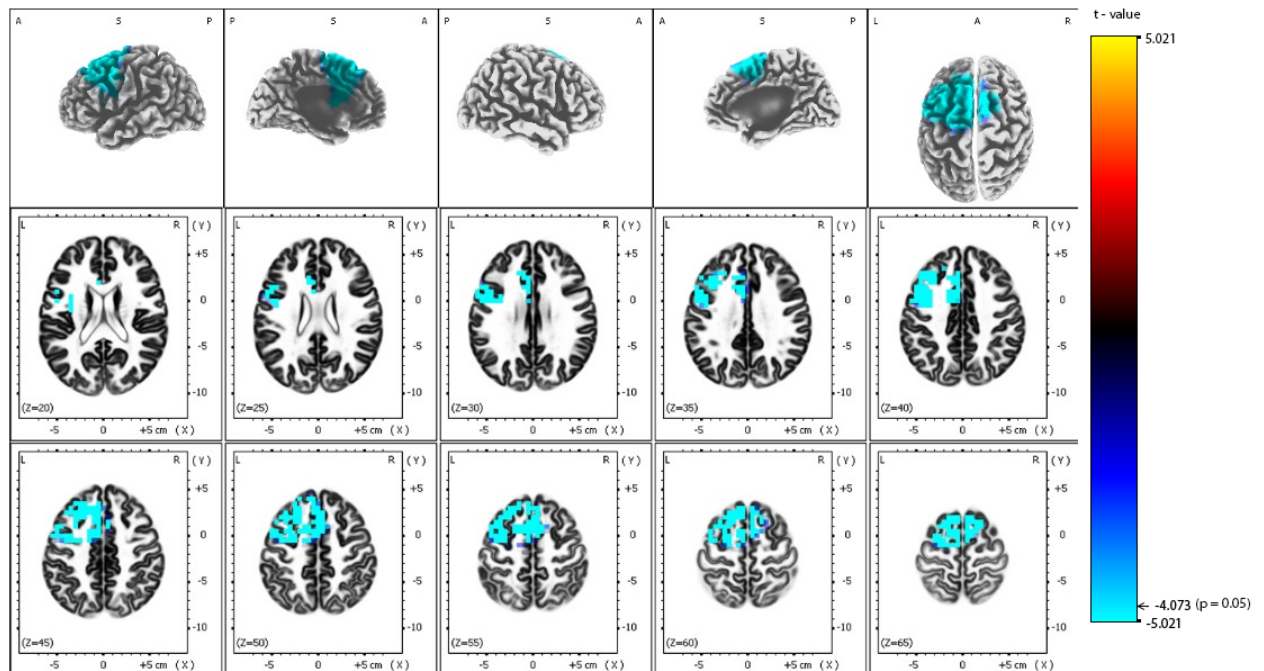
Srovnání eLORETA proudové hustoty v pásmu alfa-2 (10.5-12 Hz) mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu NF-rTMS.



Obrázek znázorňuje srovnání eLORETA proudové hustoty v pásmu alfa-2 (10.5-12 Hz) mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu NF-rTMS. Modře jsou vyznačeny oblasti se signifikantně ( $p < 0.05$ ) sníženou aktivitou alfa-2 u respondérů na NF-rTMS. V prvním řádku je znázorněna snížená aktivita v 3D zobrazení mozkové kůry, v ostatních řádcích je tato aktivita zobrazena v axiálních řezech. Signifikantní snížení eLORETA proudové hustoty v pásmu alfa-2 u respondérů je vidět v obou frontálních lalocích, inzule a ACC. Strukturální anatomie je zobrazena v šedých odstínech (A – anteriorní, P – posteriorní, S – superiorní, L – vlevo, R – vpravo);  $x, y, z$  = Talaraichovy koordináty. Prahová hodnota ( $t = -4.073$ ) statistické signifikance (korespondující s  $p = 0.05$ ) je znázorněna na barevné škále umístěné na obrázku vpravo.

## Studie 2 / Obrázek 3

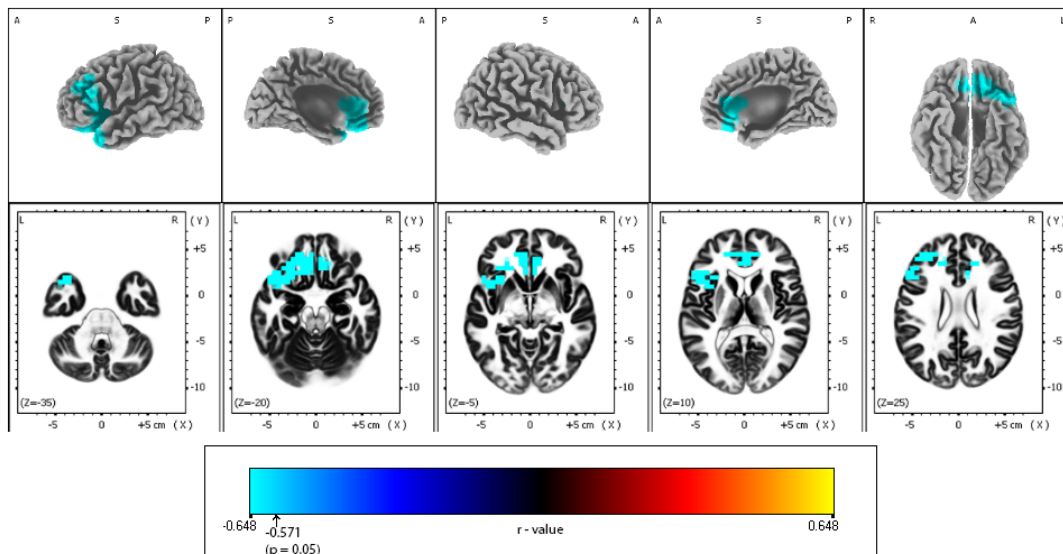
*Srovnání eLORETA proudové hustoty v pásmu beta-1 mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu NF-rTMS.*



Obrázek znázorňuje srovnání eLORETA proudové hustoty v pásmu beta-1 (12.5-18 Hz) mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu. Modře jsou vyznačeny oblasti se signifikantně ( $p < 0.05$ ) sníženou aktivitou alfa-2 u respondérů na NF-rTMS. V prvním řádku je znázorněna snížená aktivita v 3D zobrazení mozkové kůry, v ostatních řádcích je tato aktivita zobrazena v axiálních řezech. Signifikantní snížení eLORETA proudové hustoty v pásmu beta-1 u respondérů je vidět zejména v levém frontálním a limbickém laloku, levé inzule a levém ACC. Strukturální anatomie je zobrazena v šedých odstínech (A – anteriorní, P – posteriorní, S – superiorní, L – vlevo, R – vpravo);  $x$ ,  $y$ ,  $z$  = Talaraichovy koordináty. Prahová hodnota ( $t = -4.073$ ) statistické signifikance (korespondující s  $p = 0.05$ ) je znázorněná na barevné škále umístěné na obrázku vpravo.

## Studie 2 / Obrázek 4

*Korelace mezi změnou MADRS a eLORETA proudovou hustotou v pásmu alfa-2 (10.5-12 Hz) pro celý výzkumný soubor*



Korelace mezi změnou MADRS (předléčebný skóre vs skóre na konci léčby) a eLORETA proudovou hustotou v pásmu alfa-2 (10.5-12 Hz) pro celý výzkumný soubor ( $N = 25$ ). V prvním řádku jsou modře znázorněny oblasti se signifikantní (práh:  $t = -0.571$ ,  $p < 0.05$ ) zápornou korelací mezi změnou MADRS a předléčebnou alfa-2 aktivitou. Ve druhém řádku je signifikantní záporná korelace zobrazena v axiálních řezech. Čím nižší je předléčebná aktivita v alfa-2 pásmu, a to zejména v oblastech levého frontálního laloku a předního cingula (ACC), tím lepšího léčebného výsledku bylo dosaženo pomocí NF-rTMS. Strukturální anatomie je zobrazena v šedých odstínech (A – anteriorní, P – posteriorní, S – superiorní, L – vlevo, R – vpravo);  $x$ ,  $y$ ,  $z$  = Talaraichovy koordináty. Prahová hodnota ( $r = -0.571$ ) statistické signifikance (korespondující s  $p = 0.05$ ) je znázorněná na barevné škále umístěné ve spodní části obrázku.

## Diskuze

### Diskuze ke studii 1

V této studii jsme zkoumali schopnost některých QEEG proměnných, jež byly zjišťovány jak před léčbou, tak na konci jejího prvního týdne, predikovat výsledný terapeutický efekt antidepresiv (SSRI, SNRI) u pacientů s velkou depresí. Konkrétně jsme počítali výkon v pásmech alfa-1, alfa-2 a theta, prefrontální theta kordanci, frontální a okcipitální alfa asymetrii.

Při srovnání s nonrespondéry došlo u respondérů na antidepresiva k poklesu prefrontální theta kordance v prvním týdnu léčby. S méně výraznou prediktabilitou došlo u respondérů rovněž ke zvýšení okcipitální alfa asymetrie v obou alfa pásmech. Model kombinující jednotlivé prediktory (PFCC a OAA1C) a pracující s celým vzorkem dosáhl téměř stejné prediktivní síly jako nejvýraznější individuální prediktor PFCC, a navíc byl silnější než prediktory OAA1C a OAA2C.

Nenašli jsme žádné rozdíly mezi určenými jednotlivými prediktory (PFCC, OAA1C, OAA2C) uvnitř a mezi podskupinami podle typu léčby (SSRI vs SNRI) s výjimkou vyšší plochy pod ROC křivkou u OAA1C pro SNRI ve srovnání se SSRI. Když jsme porovnávali prediktabilitu našeho modelu (PFCC+OAA1C) s individuálními prediktory, zjistili jsme signifikantně větší plochu pod křivkou (lepší predikce) zmíněného modelu oproti OAA2C u pacientů se SNRI.

Nenašli jsme žádné rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry ve výkonech v pásmu alfa-1, alfa-2 či theta na elektrodách FP1, FP2, Fz, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1 and O2. Stejně tak se nelišili na uvedených elektrodách respondéři od nonrespondérů ve změnách výkonů po jednom týdnu léčby. Na tyto výsledky neměl vliv typ léčby (SSRI vs SNRI).

Nepodařilo se nám zopakovat dřívější nálezy vztahu mezi předléčebným výkonem v pásmech alfa resp. theta a rezpozí/nonrezpozí na léčbu antidepresiv [102; 339; 354; 626; 738].

Jak již bylo uvedeno v úvodu, výsledky předchozích studií zaměřených na výzkum prediktability výkonů v pásmech alfa a theta jsou nejednoznačné. Ve skutečnosti dosud není dostatečně ozřejměn neurobiologický základ zmíněných nálezů v kontextu léčby depresivních pacientů pomocí AD. Například bylo několikrát potvrzeno, že pacienti s unipolární depresí objektivně vykazují nižší míru nabuzení (hypoarousal) oproti zdravým kontrolám, což dobře ukazují zejména hodnocení charakteristik klidových záznamů EEG pacientů s depresí, podle nichž lze usuzovat na jednotlivé stupně vigility [30; 413]. Zvýšená alfa aktivita (indikátor nižší míry nabuzení) může tedy být u depresivních důsledkem zvýšené únavy nebo diurnální dysbalance spojené s horší kvalitou spánku, jež předcházela rannímu EEG měření [413].

Stejně jako v podstatně rozsáhlejší iSPOT-D studii jsme nenalezli rozdíl v předléčebné frontální asymetrii mezi respondéry a nonrespondéry [25]. Žádný rozdíl jsme nepozorovali ani při srovnání hodnot této asymetrie ve smyslu její změny v prvním týdnu léčby. Respondéři se od nonrespondérů nelišili ani v předléčebné okcipitální alfa asymetrii, zatímco v jedné z předcházejících studií byl naopak rozdíl nalezen [102].

Oproti našim vstupním předpokladům jsme nenašli rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry ve většině zkoumaných parametrů či jejich časných změn. Navíc vyjma OAA1C žádný z nalezených prediktorů nevykazoval schopnost předpovědět úspěšnou/neúspěšnou léčbu v závislosti na příslušné třídě podávaných antidepresiv.

V současnosti chybí studie, které by blíže zkoumaly vliv SNRI antidepresiv na okcipitální alfa asymetrii. Rozdíl v prediktibilitě OAA1C mezi SSRI a SNRI může záviset na částečně odlišném mechanismu fungování SNRI oproti SSRI. Existují důkazy ohledně rozdílného působení noradrenalinu a serotoninu v závislosti na hemisféře, přičemž serotonin se zdá být dominantním regulačním neurotransmiterem pro pravou hemisféru, zatímco noradrenalin pro levou [206]. Nižší alfa aktivita (tedy vyšší neuronální aktivita) v levé okcipitální oblasti po prvním týdnu léčby (OAA1C) u respondérů na SNRI by, podle výše uvedeného předpokladu, mohla být důsledkem zvýšené dostupnosti noradrenalinu, jež je registrovatelná pomocí EEG dříve, než dojde k pozdějším kurativním mikrobiologickým změnám (down-regulation NA receptorů). Nicméně takové tvrzení zůstane na úrovni hypotézy, a to do té doby, než budou provedeny studie, které takové vysvětlení potvrdí či vyvrátí.

Naše výsledky ohledně prediktability PFCC jsou podobné těm, které byly uvedeny již v předchozích studiích [53; 55], nicméně, jak bylo uvedeno v metodické sekci článku, většina dat od pacientů byla analyzována již dříve. Ačkoliv časná změna prefrontální theta kordance je většinou interpretována jako důsledek časných změn mozkové aktivity navozené antidepresivy, zůstává nejasné, co vlastně kordance odráží [59; 823]. Prefrontální theta kordance bývala dávána do souvislosti s abnormálním metabolismem resp. perfuzí v PFC a ACC, což jsou oblasti, jež hrají v patogenezi deprese klíčovou roli [460; 586]. Navzdory nálezům UCLA a našeho týmu (časný pokles prefrontální theta kordance predikuje léčebný výstup u pacientů s depresí), některé nedávné studie se ve svých výsledcích ohledně kordance lišily. Například Adamczyk et al. [2] našli u nonrespondérů na léčbu antidepresivy vyšší předléčebnou prefrontální theta kordanci během spánku, zatímco Baskaran et al. [59] nenalezli žádnou odlišnost mezi respondéry a nonrespondéry na escitalopram v předléčebné kordanci, nicméně u nonrespondérů ve srovnání se stavem před léčbou její hodnota ve druhém týdnu měření narostla. Náš výsledek je s Baskaranovým podobný, protože i my jsme našli časné zvýšení kordance u nonrespondérů. V jiné studii bylo ukázáno, že předléčebné theta kordance měřená nad pravým dorzálním PFC (F4) a alfa kordance nad levým dorzálním PFC (F3) mají signifikantní predikční vztah k budoucímu zmírnění depresivních symptomů citalopramem [276]. Bylo rovněž několikrát navrženo, aby se budoucí studie zaměřily na výzkum predikční schopnosti kordance resp. její časné změny v dalších pásmech a oblastech. Další výzvou pro budoucí výzkum – z hlediska objasnění neurofyziologické podstaty kordance u deprese – je hledání vztahu mezi změnou kordance u deprese a tomu odpovídající změnou aktivity mozku (fMRI, PET).

Novým nálezem je zjištění, že nárůst výkonů v pásmu alfa-1 i alfa-2 v levé okcipitální oblasti v prvním týdnu léčby (OAA1C/OAA2C) predikuje nonresponzi na antidepresiva (SSRI i SNRI). Ve vztahu k OAA a výsledkům léčby je jen omezený počet studií. V již zmíněné studii [102] byla nalezena

u respondérů na antidepresiva vyšší předléčebná alfa aktivita (tedy nižší neuronální aktivita) v pravé okcipitální oblasti oproti levé, zatímco u nonrespondérů byla zjištěna asymetrie v opačném smyslu. Tento vzorec se signifikantně nezměnil po 12 týdnech léčby, ačkoliv test-retest korelace byla u této asymetrie nižší než u zjištěného výkonu v pásmu alfa. Je možné, že výkon v pásmu alfa představuje stabilní dědičnou vlastnost, zatímco alfa asymetrie může být znakem odrážejícím vulnerabilitu pro onemocnění depresí, pokud se v minulosti vyskytla u blízkých příbuzných [105]. V naší studii jsme však relaci mezi výkonem v pásmu alfa stejně jako alfa asymetrií a rodinným výskytem deprese nezkoumali. Jiným vysvětlením pro OAA může být její proměnlivost v relaci s nabuzením a serotoninovou aktivitou v nucleus raphe. Zůstává zatím nejasné, proč klinické zlepšení neodráží rovněž změna v OAA.

Na základě našich dat můžeme pouze spekulovat, že námi zaznamenané změny OAA1C/OAA2C jsou podobné těm, které zachytil ve své studii Bruder (vyšší alfa aktivita v pravé okcipitální oblasti u respondérů a opačná asymetrie u nonrespondérů). Samo vysvětlení neurofyziologické podstaty alfa asymetrie jak v kontextu predikce, tak patofyziologických procesů deprese zůstává výzvou pro další studie.

Výsledky naší studie by měly být posuzovány při vědomí kontextu jejího průběhu a omezení. Především se jedná se o analýzu poolovaných dat a sama volba farmak byla činěna na základě hodnocení stavu nemocného ošetřujícím lékařem během hospitalizace (volba různých farmakon ze SSRI a SNRI aj.). Navíc v naší studii nebyla zařazena skupina užívající placebo. Samotný vliv placebo efektu na šetřené QEEG proměnné není znám s výjimkou prefrontální theta kordance, u níž bylo u placebo respondérů nalezeno její zvýšení [459]. Dále je potřeba vzít v úvahu, že vymývací perioda (wash-out) byla relativně krátká. Dalším důležitým faktem je reaktivně krátké trvání léčby (průměr  $5.12 \pm 0.89$  týdnů), což je dostatečné pro zhodnocení responze, nikoliv ale remise. Proto jsme remisi nehodnotili. Nemůžeme také vyloučit, že míra responze by narostla, pokud by hodnocená délka léčby byla větší. V současnosti je podle doporučených vodítek léčby antidepresivy doporučena doba čtyř týdnů, po jejichž uplynutí má být účinnost podávaného antidepresiva zhodnocena [61; 385]. Navíc čtyřtýdenní perioda je opakovaně brána jako cut-off pro hodnocení účinku antidepresiv ve studiích, jež zkoumají jejich účinnost (Antidepressant Treatment History Form), [669; 730]. Ve studiích zaměřených na hledání prediktorů léčebné odpovědi na antidepresiva jsou 4 týdny, po jejichž uplynutí je hodnocena responze, také častou volbou [276; 407; 523; 545; 643; 731; 761; 806].

Dalším omezením je samotný předvýběr QEEG proměnných, které jsme se rozhodli zkoumat v podmínkách klidu (bez zadání jakéhokoliv úkolu) a se zavřenými očima.

Určitou limitou ve smyslu rizika zvýšené variability mezi studiemi je citlivost výsledků alfa asymetrie na technických podmínkách pořízení EEG záznamu (EEG zařízení, volba reference (montáže) aj.) [367; 807].

Existuje přitom několik způsobů, jak počítat alfa asymetrii. Dva nejčastější jsou  $\log F4 - \log F3$  a  $(F4 - F3) / (F4 + F3)$  [25; 352; 807]. Oba vzorce poskytují podobné výsledky při zohlednění normalizace EEG dat, nicméně nedávná metaanalýza doporučuje pro výpočet alfa asymetrie používat

druhý z uvedených vzorců (van Vine 2017). V naší studii jsme provedli oba výpočty, přičemž o něco lepší výstup ve smyslu normality získaných dat jsme získali právě při uplatnění formule  $(F4 - F3) / (F4 + F3)$ .

Nejčastěji volenou EEG montáží pro výzkum alfa asymetrie je buď průměrná reference (average reference), nebo Cz reference. Často se také využívá aurikulární reference (někdy nazývaná spojené uši – linked-ears referencing). Davidson [145] a Hagemann et al. [275] ve svých textech podávají přesvědčivé důvody, proč je výhodnější používat pro měření frontální asymetrie používat montáž s průměrnou referencí (vyšší konzistence napříč měření). Zprůměrovaná reference navíc oproti Cz referenci pomáhá oddělit vliv silnější okcipitální alfa aktivity, která svým projevem na elektrodě Cz může zkreslovat výsledky na elektrodách F3 a F4, protože tyto frontální elektrody jsou topograficky blízko právě k Cz. Montáž z průměrnou referencí je rovněž necitlivá k výkyvům (bias), jež se projevují při aurikulární referenci a nejsou důsledkem hemisferální asymetrie [807]. Navíc autoři výše zmíněné metaanalýzy srovnali různé montáže v cross-sekčně uspořádaném datovém souboru pomocí multivariační analýzy (MANOVA), a nenašli signifikantní rozdíly ve frontální asymetrii mezi skupinami s různými montážemi. Na druhou stranu, sférické modely, jež využívají zprůměrovanou referenci, jsou optimalizovány na základě většího počtu elektrod než 21, s nimiž jsme pracovali v této studii. Tudíž může být zesílená původně zanedbatelná aktivita na některé elektrodě, protože při použití většího množství elektrod (stejně jako při odvozování sférického modelu) by taková aktivita byla rozložena (dělena) do více elektrod (s počtem elektrod tedy bias montáže s průměrnou referencí klesá). Například v extrémním případě dvou skalpových elektrod by v případě záchytu aktivity na elektrodě 1 byla automaticky tato aktivita rozdělena na dvě poloviny, přičemž na elektrodě 2 bude tato aktivita v opačné polaritě. Sama „falešná“ aktivita na druhé elektrodě bude mít svůj měřitelný výkon v příslušné frekvenci, ale s obrácenou fází synchronizovanou s elektrodou 1 (při časově-frekvenční analýze signálu) [127].

Navzdory výše uvedeným omezením jsme ukázali potenciální klinickou užitečnost časné změny prefrontální theta kordance. Navíc je tato studie jedna z prvních, která vyhodnotila prediktabilitu časné změny okcipitální alfa asymetrie v pásmech alfa-1 a 2 ve vztahu k léčebné odpovědi na antidepressiva. Další přínos studie vidíme ve spojení prediktorů o různých EEG frekvencích do jednoho predikčního modelu. Další studie musí zhodnotit nejen klinickou užitečnosti predikování léčebné odpovědi na antidepressiva pomocí OAA1C/OAA2C, ale také neurofyziologické koreláty těchto QEEG proměnných, jež takovou predikci vysvětlují. Jako přínosné vidíme možnost potvrdit/vyvrátit naše nálezy pomocí širší databáze záznamů pořízených stejnou metodou, protože větší počet záznamů (rozsáhlejší soubor) by umožnil specifitější statistickou analýzu (třídění vyšších stupňů), což by dovolilo hledat podrobnější predikční výstupy (například rozdíly mezi jednotlivými subtypy deprese).

Závěrem lze napsat, že kromě PFCC mohou být OAA1C/OAA2C další QEEG proměnné, jež jsou schopné predikovat léčebnou odpověď na antidepressiva u pacientů s velkou depresí.

## Diskuze ke studii 2

V naší studii jsme zjistili, že nižší předléčebná aktivita neuronálních zdrojů v pásmu alfa-2 a beta-1 odlišuje respondéry od nonrespondérů na antidepresivní léčbu NF-rTMS aplikovanou u pacientů s unipolární depresí, u kterých v aktuální depresivní epizodě selhal nejméně jeden předchozí pokus léčby (dle doporučené volby). Respondéři na pravostrannou NF-rTMS měli oproti respondérům signifikantně nižší proudovou hustotu ve frontálním gyru, předním cingulu a inzule, což jsou regiony, které byly v předchozích studiích dávány do souvislosti s patofyziologickými procesy depresivní poruchy [11; 762]. Změna v depresivní psychopatologii korelovala negativně aktivitou alfa-2 zdrojů v levé hemisféře, přičemž největší hodnota záporné korelace byla nalezena v předním cingulu. Nenalezli jsme žádný předléčebný rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry v asymetriích. Zjištěné oblasti byly opět v předchozích studiích identifikovány jako ty, jež souvisí s depresí [38; 654; 830] (blíže rovněž viz výše text disertace). Například u pacientů s depresí ve srovnání se zdravými subjekty byla nalezena vyšší úroveň proudové hustoty v celé řadě frontálních oblastí včetně ACC, DLPFC, mediálním PFC a inzule [646; 675]. Jmenované regiony se shodují s těmi, u nichž byla nalezena u respondérů na NF-rTMS nalezena nižší aktivita v pásmech alfa-2 a beta-1. Námi nalezené vztahy jak ve smyslu nižší beta aktivity ve frontálních oblastech u respondérů na antidepresivní léčbu, tak negativní korelace mezi nižší předléčebnou alfa-2 aktivitou v levé hemisféře a změnou psychopatologie, byly pozorovány již dříve. Například Knott [404] našel nižší beta aktivitu ve frontotemporální oblasti, jež korelovala s větší redukcí depresivní psychopatologie, přičemž opačný vztah byl nalezen u hodnoty frontotemporální interhemisferální beta koherence. Podobně bylo shledáno, že předléčebně vyšší aktivita v pásmech beta-1 a beta-2 byla spojena s větší pravděpodobností na konci léčby se vyskytujícími reziduálními depresivními příznaky [346]. V nedávné studii se Hasanzadeh et al. [285] zaměřili na hledání předléčebných QEEG rozdílů mezi respondéry a nonrespondéry na antidepresiva. Zjistili solidní predikční výstupy v pásmu beta, a to nejen v jeho relativním výkonu, ale také v součtu logaritmovaných amplitud diagonálních prvků bispektra. Zajímavé je v tomto kontextu zjištění vztahu mezi aplikací rTMS a nárůstem frontální aktivity v pásmu beta [117]. Ve vztahu k nálezům nižší levostranné aktivity v pásmu alfa-2, jež korelovala se změnou v depresivní symptomatologii, lze připomenout studii [625], v níž bylo zjištěno, že klidová alfa-2 aktivita v DLPFC záporně koreluje s nižším hodnocením odměny (reward bias), což lze vyložit tak, že nižší alfa-2 aktivita je asociována s nižší reaktivitou vůči pozitivním (posilujícím) stimulům, což je v souladu s depresivní psychopatií. V jiné studii, v níž bylo kombinováno EEG s fMRI bylo nalezeno, že pacienti s vážnější formou deprese měli nižší aktivitu rychlejší alfy (upper alpha) v levém DLPFC a amygdale, přičemž terapie antidepresivy vedla ke zvýšení této aktivity [879]. Výše uvedené závěry lze interpretovat rovněž v kontextu našich zjištění, protože je možné, že respondéři na rTMS mají vyšší potenciál ke zvýšení aktivit zdrojů v pásmech alfa-2 a beta-1, což může korelovat s fyziologickou odpovědí, v jejímž důsledku se zmírní depresivní příznaky. Podle předchozích zjištění depresivní porucha může souviset s nižší aktivitou ve frontálních oblastech [103]. Nárůst aktivity v pásmu beta koreluje se zvýšením hemoperfuze [461; 551], nelze proto vyloučit, že pravostranná frontální stimulace může zvýšit deficitní metabolickou aktivitu v levé frontální oblasti, a to v důsledku kontralaterálního adaptačního procesu. Důsledkem tohoto procesu může být v případě

responze na léčbu rTMS zvýšení beta aktivity ve frontální oblasti. V předchozí studii [117] bylo pozorováno, že rTMS skutečně zvyšuje beta aktivitu ve frontálních oblastech. Nicméně taková úvaha není v souladu se zjištěním založeném na EEG/fMRI studii prováděné bez zátěže (resting-state), v níž bylo zjištěno, že aktivita alfa-2 a beta-1 generátorů negativně koreluje s hladinou glutamátu [33], což naopak naznačuje zvýšenou aktivitu v námi zjištěných oblastech. Navíc byl tento vztah mezi responzí na rTMS a nižší hladinou glutamátu potvrzen v nedávné studii [491], v níž respondéři na vysokofrekvenční rTMS měli nižší předléčebnou koncentraci glutamátu v DLPFC. V kontextu těchto nálezů je možné usuzovat ve vztahu k nižší beta-1 aktivitě v prefrontálních oblastech a cingulu, že může souviset s vyšší hladinou glutamátu u respondérů oproti nonrespondérům. Naopak nižší hladina glutamátu v ACC může vypovídat o závažnější, tj. (více) rezistentní depresi [37]. Rozpor mezi nálezy by tak mohl být vysvětlen rozdílným předléčebným MADRS mezi respondéry a nonrespondéry. Vzhledem k tomu, že jsme nenašli žádnou signifikantní korelaci mezi předléčebnými hodnotami MADRS a eLORETA, je možné interpretovat naše výsledky rovněž jako důsledek volby inhibičního rTMS protokolu. Někteří pacienti s vážnou depresí tudíž mohou být více responzivní na volbu nízkofrekvenčního stimulačního protokolu, který může modulovat nerovnováhu mezi GABA a glutamátem v prefrontální a temporální kůře, zatímco jiní pacienti mohou spíše profitovat z vysokofrekvenčního protokolu, jež je ve zmíněných oblastech schopen přímo stimulovat zvýšení hladiny glutamátu. K potvrzení takového interpretačního závěru je nutné v budoucnosti provést studii, jež bude analyzovat alfa-2 i beta-1 generátory jak pomocí vysokorozlišovacího EEG (high-resolution EEG), tak MR spektroskopie, a to před zahájením, v průběhu a na konci antidepressivní léčby pomocí NF-rTMS.

Další vysvětlení našich výsledků může být spojeno s rTMS indukovanou změnou kognitivního výkonu u deprese. Například Martin et al. [506] ve své nedávné metaanalýze došli k závěru, že rTMS aplikovaná u depresivních pacientů na prefrontální kortex zlepšuje vybrané exekutivní funkce jako psychomotorickou rychlost, vizuální flexibilitu či přepínání pozornosti mezi různými úkoly (set-shifting ability). První dvě jmenované mentální schopnosti přitom pozitivně korelovaly s beta aktivitou ve frontálním kortexu, jež byla u našich respondérů na rTMS snižena. Navíc zlepšení výkonu v uvedených kognitivních doménách souvisí s efektivní léčbou deprese [224; 515]. Naše výsledky jsou při tomto navrhovaném vysvětlení částečně v souladu se studií, která se pokusila nalézt neuronální koreláty pomocí LORETA v závislosti na endofenotypech depresivní poruchy [837]. Autoři příslušné studie pracovali v rámci rozsáhlejší studie EMBARC s těmito endofenotypy: neuroticismus (neuroticism), oslabení ve vnímání a hodnocení odměny (blunted reward learning) a deficit v kognitivní kontrole (cognitive control deficits). U posledně jmenovaného endofenotypu byla nalezena nižší aktivita v pásmu gama v levém DLPFC a nižší aktivita alfa-2 v levém dorzálním ACC, ale naopak zvýšenou alfa-2 aktivitu v pravém DLPFC. Protože jsme v naší analýze našli podobné výsledky v dorzálním ACC (BA 32) v pásmu alfa-2, domnívám se, že nižší výkon v tomto pásmu a dané neuroanatomické oblasti může společně s výsledky vybraných testů potvrzujících příslušnost k danému endofenotypu sloužit jako vhodný prediktor pro léčbu rTMS. Na druhou stranu rTMS může zvyšovat kognitivní výkon nezávisle na zlepšení deprese. Pallanti et al. [587] například našel po rTMS

aplikované pacientům s depresí zlepšení výkonu v krátkodobé vizuospeciální pracovní paměti, měřené pomocí Corsiho block-tapping testu, přičemž toto zlepšení nekorelovalo s antidepressivní odpovědí na léčbu. Vzhledem k tomu, že jsme nepracovali s žádnými kognitivními testy a neměřili změnu alfa-2 aktivity v průběhu a na konci léčby, je výše uvedené spekulativní a objasnitelné pouze budoucími studiemi, jež se přímo zaměří na potenciální vztah prediktability nižší alfa-2 aktivity ve frontálním kortexu ke kognitivnímu endofenotypu deprese.

Další vysvětlení našich výsledků je možné vztáhnout k dysfunkci dopaminergního systému, kterou může rTMS upravovat [334]. V minulosti byl publikován nález zvýšené frontální delta a beta aktivity (v klidu při zavřených očích) u nositelů Met/Met polymorfismu genu zodpovědného za tvorbu katechol-O-metyltransferázy (COMT) [728]. Nositelé této mutace hůře metabolizují dopamin, proto ho mají v synaptických štěrbinách vyšší množství, což lze očekávat i pro dopaminergní subsystém vázaný na prefrontální kortex. rTMS signifikantně zvyšuje dopaminergní aktivitu [550; 568; 569], proto lze navrhnout hypotézu, že nositelé polymorfismu Val/Val budou více reagovat na léčbu rTMS a mohou být čteněji zastoupeni mezi respondéry na tuto antidepressivní léčbu. V tomto kontextu je nutné připomenout, že sama nižší dopaminergní aktivita ve frontálních oblastech, jak naznačují některé studie [435], může být jednou z příčin deprese. Pokud u respondérů na rTMS léčbu je možné očekávat nižší předléčebnou frontální beta a theta frontální aktivitu, lze dojít k závěru, že takový nález by byl v souladu s naším výsledkem ohledně záporné korelace mezi předléčebným absolutním spektrálním výkonem v pásmech beta a theta zjištěným na frontální elektrodě F7 a velikostí změny MADRS způsobené léčbou NF-rTMS. Zvýšení aktivity dopaminergního systému pomocí rTMS může navíc objasňovat nejen afektivní, ale i možný prokognitivní efekt (viz předchozí odstavec), jež také s působením dopaminu v PFC souvisí [640]. Lze rovněž navrhnout hypotézu, že respondéři na rTMS budou rovněž respondéry na antidepressivní léčbu bupropionem resp. off-label užití agonisty D2 a D3 receptorů. Pro potvrzení navrženého vysvětlení by bylo nutné provést širší studii s genetickým testem pro příslušné polymorfismy.

Při zkoumání našich výsledků vyvstává důležitá otázka, zda naše nálezy spíše nesouvisí s obecným charakterem responze (změnou psychopatologie), což by znamenalo, že nemusí být spojeny s použitím konkrétní léčebné modality jako je rTMS. Nakonec žádný ze zdrojů alfa-2 či beta-1 v různých regionech mozku nemusí být přímo senzitivní vůči fyziologickým změnám, jež NF-rTMS vyvolává. Takové tvrzení může být v souladu s našimi výsledky, pokud uvážíme, že změna psychopatologie korelovala se změnou aktivity alfa-2 zdrojů, ale nikoliv se zdroji beta-1, což naznačuje, že se tyto zdroje ve své citlivosti k NF-rTMS liší. Na druhou stranu výše uvedené nálezy ukazují na změny aktivit zdrojů v obou pásmech i při jiných intervencích než NF-rTMS, což předchozí tvrzení komplikuje. Jaká je citlivost různých frekvenčních zdrojů k NF-rTMS (včetně vlivu různých fází léčby) by byly schopny odhalit studie, jejichž design by byl založen na schopnosti analyzovat data povrchových i hlubkových generátorů, jež je možné získat jejich simultánním snímáním pomocí EEG/fMRI systému.

Výsledky naší studie by měly být posuzovány při vědomí kontextu jejího průběhu a omezení. V naší studii byla relativně nízká míra responze, která však nevybočuje od jiných zjištění uvedených v metaanalýzách [71; 118]. Je možné, kdybychom použili výraznější intenzity stimulace (110-120 % MP v kombinaci s větším počtem stimulů) doporučené podle nedávných vodítek, byla by míra responze vyšší [525]. Míru responze může rovněž ovlivnit jiný tvar cívký či volba jiného umístění. Některé studie například ukazují na větší efekt rTMS při volbě pozice pomocí neurovizuálních systémů jako je EEG či fMRI [512; 829]. Je nutné rovněž připomenout, že náběr pacientů do rTMS větve podléhá přísným restrikcím, protože je před zahájením léčby nutné ukončit předcházející farmakoterapii. Navíc nebylo možné vzhledem k daným restrikcím naší instituce vytvořit další placebovou skupinu pacientů s depresí, jež by obdržela pouze shamovou stimulaci rTMS (bez medikace), přičemž pro objasnění problematiky, na níž jsme se zaměřili, by taková skupina byla důležitá a zůstává výzvou pro budoucí studie.

Dalším omezením naší studie je nižší počet elektrod pro snímání EEG signálů, nicméně hodnocení EEG pomocí 19 nebo 21 elektrod (jako v našem případě) je standardem v klinické elektroencefalografii. Ačkoliv se zvyšujícím se počtem elektrod narůstá lokalizační přesnost analýz, bylo v minulosti provedeno několik studií, v nichž bylo dosaženo reliabilních lokalizačních odhadů pomocí LORETA/eLORETA, a to s využitím rovněž 19 resp. 21 elektrod [21; 125; 242; 287; 547; 778]. Na druhou stranu budoucí studie v dané problematice by měly využít nejméně 64 kanálovou montáž, což by mělo vést k většímu lokalizačnímu zaostření.

Ve studii jsme rovněž neprováděli neuropsychologické vyšetření, které by mohlo odhalit některé zajímavé vztahy mezi kognitivními aspekty depresivní poruchy a jejich ovlivnění pomocí NF-rTMS. Pokud by tedy měly budoucí studie pracovat s větším výzkumným vzorkem, nabízí se připojení vyšetření pomocí různých neuropsychologických baterií za účelem explorační vztahů mezi jemnějšími znaky depresivní poruchy a jejich ovlivnitelností NF-rTMS.

Závěrem lze napsat, že pacienti s depresí, kteří odpověděli na terapii NF-rTMS se od nonrespondérů lišili nižší aktivitou v pásmu alfa-1 a beta-1 ve frontálních a limbických strukturách (ACC a inzula). Analýza QEEG proměnných dále odhalila zápornou korelaci mezi absolutním výkonem v pásmu beta na levé elektrodě F7 a změnou depresivní symptomatologie. Z hlediska zkoumaných asymetrií jsme žádnou odlišnost mezi respondéry a nonrespondéry nenašli. Budoucí studie by měli potvrdit/vyvrátit naše výsledky pomocí širšího výzkumného souboru a metod zahrnujících kognitivní a genetické testy prvků úzce souvisejících s endofenotypem deprese.

## Společná diskuze a zhodnocení cílů práce

V této práci byly spolu se současným stavem poznání představeny dvě studie, jež vznikly za účelem prozkoumání předléčebných a časných rozdílů vybraných QEEG proměnných mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu antidepressivy, respektive NF-rTMS. Obě studie spolu s naplněním cílů uvedených výše přinesly výsledky, jež mohou být perspektivní jak v klinické, tak výzkumné praxi.

Výsledky uvedených studií prokázaly, že vybrané QEEG proměnné lze využít v predikci odpovědi na léčbu antidepressivy (kordance, asymetrie), respektive k analýze rozdílů předléčebné neurofyzilogické aktivity kortexu mezi respondéry a nonrespondéry na antidepressivní terapii pomocí NF-rTMS (hodnocení proudové hustoty v programu eLORETA). Nálezby byly přitom zařazeny a interpretovány v kontextu některých současných poznatků, jejichž obsah byl představen v první části dizertace a poté rovněž připomenut v dílčích diskuzích. První studie, kromě rozšíření řady nálezů ohledně prefrontální kordance, přispěla k současným poznatkům ohledně predikčních vlastností asymetrie v pásmu alfa. Nálezby druhé studie rovněž ukazují na rozdíl v míře symetrie mezi respondéry a nonrespondéry na rTMS. Obě studie rovněž poukazují na významnost jemnějšího členění frekvenčního pásma alfa, protože se ukazuje, že zejména pásmo alfa-2 může představovat vlastní predikční potenciál do jisté míry nezávislý na patofyzilogickém pozadí deprese. Nabízí se proto námět pro další výzkum, jehož realizace by mohla objasnit další souvislosti zejména mezi neuronálními zdroji pásma alfa-2 a předpovědí úspěšnosti antidepressivní léčby pomocí rTMS. Komplikací je však skutečnost, že na úrovni základního výzkumu je stále nedostatek studií, které by se zabývaly rozdíly mezi generátory (resp. jejich kortikálními projekcemi) pro dílčí pásma alfa u zdravých jedinců. Přitom výsledky těchto potenciálních studií a jejich zasazení do neurofyzilogického kontextu jsou klíčové pro stanovení robustních interpretačních rámců klinických QEEG studií, jež by plánovaně tyto subpásma u pacientů s depresí zahrnovala (nejen za účelem predikce).

Z hlediska budoucího praktického využití QEEG proměnných v optimalizaci léčebného postupu u pacientů s depresí představuje každá z uvedených studií rozdílné přístupy. První studie je založena na získání číselných hodnot (kordance, asymetrie), které sebou nesou v příslušných modelech jistou prediktivitu, proto je možné na konkrétním pracovišti dosadit zjištěné hodnoty QEEG proměnných do regresních rovnic a vypočítat pravděpodobnost responze/nonresponze na léčbu. Výsledky druhé studie, jež je založena na výpočetně náročnější inverzní metodě (eLORETA), ukazují na anatomicky vazané neuronální koreláty responze/nonresponze. Druhá studie tedy představuje metodu, která je vhodná pro bližší neurovědní analýzu pacientů, u nichž buď předchozí léčebné pokusy selhaly, nebo na základě různých empirických indikátorů existuje vyšší riziko rezistentní formy onemocnění. eLORETA by skutečně v budoucnu mohla přinést zajímavé nálezy u rezistentních forem deprese, pokud by jako vstupní koreláty do jejího výpočetního (softwarového) prostředí byly zařazeny proměnné, které odráží strukturální změny mozku, jež se u chronifikujících depresí předpokládají. Konkrétně by mohly být jako koreláty zajímavé hodnoty růstových faktorů a miRNA (hlavně miRNA-132). Nejen BDNF, ale i ostatní méně zkoumané (viz výše v příslušné kapitole) růstové faktory spolu s analýzou sérových hladin vybraných miRNA by mohly v případě propojení s eLORETA objasnit význam frekvenčních pásem v určitých regionech mozku v kontextu jemných

degenerativních procesů. Už klasické EEG nálezy, založené na vizuální inspekci, u hrubých atrofií po CMP či v důsledku stárnutí prokazují zpomalenou EEG aktivitu (theta vlny při bdělosti v oblastech, kde je tato aktivita mimo normu). Možnou výhodou eLORETA může být zachycení jemnějších procesů atrofizace, tedy těch, které jsou na samém pomezí kvalitativních dopadů dlouhodobě přetrvávajících funkčních (kvantitativních) změn. Perspektivním se jeví zejména využití nástrojů umělé inteligence (konkrétně Deep Multiple Instance Learning<sup>54</sup>), jež by na základě vstupů hodnot růstových faktorů, morfometrie šedé hmoty zjištěné pomocí 7T MR a eLORETA výstupů dokázaly s přijatelnou přesností identifikovat hodnoty proudové hustoty v dané lokalitě jako strukturálně podmíněné. Navíc v případech dostatečného množství vstupních dat by bylo možné rozšířit množinu (prostor) výstupních dat tak, že proudová hustota by nebyla rozdělena podle jednotlivých pásem, ale po desetínách (či dokonce dvacetinách) hertzů (při dostatečné vzorkovací frekvenci). Další otázkou pro budoucí zejména metodologický výzkum, který by umožnil přinést další potřebné nálezy ohledně nonresponze na antidepressivní léčbu, souvisí s problémem zachycení elektrofyziologické aktivity hipokampu pomocí skalpového EEG. Různé degenerativní změny hipokampu (viz výše v příslušné kapitole) korelují s rezistentní formou deprese, proto by vyhodnocení stavu této klíčové struktury pomocí QEEG proměnných mohlo přinést přesnější prediktivní závěry. Vzhledem k hlubšímu uložení hipokampů nelze snímat jeho aktivitu ve stejné kvalitě, jako je tomu u jiných korových struktur. Nabízí se ale otázka, zda zmíněná metoda hlubokého učení by ve spojení se strukturální MR a mixem hodnot růstových faktorů nedokázala diskriminovat odvozenou aktivitu hipokampu v jiných „lépe čitelných“ oblastech. Jiným přístupem (ekonomicky výhodnějším, ale bez validního morfologického korelátu) by bylo využít zmíněnou metodu učení v kontextu uměle vyvolané zátěže hipokampu pomocí specifických neuropsychologických testů, jež korelují s předpokládanou atrofií této neuronální struktury. Zlepšení predikčních výstupů pomocí eLORETA by bylo možné dosáhnout rovněž pomocí metod analyzujících dynamické vlastnosti systému (vývoj charakteru signálu v čase). eLORETA právě v kombinaci s nelineárními metodami zpracování biologických signálů by mohla odhalit velmi jemné dynamické charakteristiky lokální proudové hustoty (stabilita, flexibilita, elasticita, entropie, proměnlivost ohraničení aj.), což by teoreticky mohlo přispět k dalšímu porozumění rozdílů mezi respondéry a nonrespondéry na (nejen) antidepressivní léčbu. Volba sofistikovaných lokálně citlivějších přístupů však naráží na bariéru ekologické validity, což je dáno tím, že komplexnější metody pro svojí citlivost k různým intervenujícím proměnným mohou obecně vykazovat nižší reliabilitu mezi různými pracovišti. Čím je daný predikční model složitější (multidimenzionalita, komplexita), tím více vyvstává do popředí otázka právě jeho citlivosti (robustnosti), jež se stává zásadní u multicentrických studií, protože nekontrolovaná variabilita prostředí, v němž je pořizován EEG záznam (rozdíly mezi EEG přístroji, další technické, fyzikální, psychosociální aj. rušivé vlivy), může zkreslovat výsledky a snižovat celkovou prediktabilitu zvoleného modelu. Pro klinické využití se tedy jeví perspektivnější proměnné prefrontální theta kordance a asymetrie, které díky své menší

---

<sup>54</sup> Založeno na víceúrovňových neuronových sítích se zpětnou propagací

výpočetní náročnosti mají potenciál většího rozšíření i na (nevýzkumná) klinická pracoviště<sup>55</sup>. Využití komplexnějších metod by představovalo časově a ekonomicky náročné ladění systému zvláště pro každé pracoviště společně s nárůstem požadavků na procesní kompetence obslužného personálu.

Důležité ke zvážení je rovněž odlišnost dvou léčebných intervenčních metod použitých v uvedených studiích (antidepresiva, NF-rTMS), protože nejsou shodné v ovlivnění EEG. Budoucí výzkum musí přesněji odlišit charakteristické změny EEG, které souvisejí s obecným neurobiologicky podmíněným antidepresivním procesem, od těch změn, jež jsou zapříčiněny samotnou metodou léčebné intervence. Například přítomnost nižší aktivity alfa-2 by bylo možné interpretovat jako potenciál ke zvýšení frekvence alfa pomocí NF-rTMS, což může vést k terapeutickému účinku. Vlastně by podle závěru naší studie rTMS mohla způsobovat (evokovat) specificky terapeutický frekvenčně-aditivní efekt, pokud je pro něj prostor (přítomnost nižší aktivity). Alfa-2 frekvence může být tedy specifickým prediktorem pro léčbu deprese pomocí NF-rTMS.

Budoucí model pro predikci odpovědi na AD i rTMS by mohl být sestavený nejen z proměnných získaných v klidu (resting-state), ale rovněž během kognitivní zátěže. Inspirací pro budoucí rozšíření uvedených predikčních modelů, založených na QEEG proměnných odvozených z klidového EEG záznamu (kordance, CSD), může být výše uvedená studie Baileyho et. al [45], v níž na podkladě zátěže kognitivním testem pracovní paměti byla nalezena solidní prediktabilita léčebného výstupu rTMS, a to díky změně gama konektivity v prvním týdnu léčby. Otázkou zůstává, zda by synergický efekt byl shodný pro obě léčebné modality (rTMS, antidepresiva). K tomu se nabízí budoucí rozšíření našich modelů o neuropsychologické (kognitivní) proměnné, protože opět není jasné, zda se obě léčebné modality neliší ve svém kognitivním efektu, který by nepřímým ovlivněním limbického systému mohl působit kurativně. Citlivé zachycení kognitivních změn (jejich struktury) po prvním týdnu léčby by spolu s QEEG proměnnými mohlo vést ke zlepšení prediktability výše uvedených modelů.

---

<sup>55</sup> Výhodou pro budoucí výzkumnou spolupráci klinických i výzkumných pracovišť, které se navzájem odlišují technickým zázemím, v němž je pořizován EEG záznam, je dostupnost transformačních programů, které odstraňují z EEG záznamů vliv reference

## Závěr disertační práce

Závěry obou studií naplnily očekávání ohledně explorační předléčebných či časných predikčních vlastností QEEG proměnných u pacientů s unipolární depresí. V první práci bylo zjištěno, že kromě časné změny prefrontální theta kordance se respondéři od nonrespondérů na léčbu antidepresivy liší v časné změně okcipitální asymetrie v pásmech alfa-1 a alfa-2. Nebyly nalezeny odlišnosti v prediktabilitě zvolených QEEG proměnných mezi skupinami antidepresiv (SSRI vs SNRI) a predikční model složený z výše uvedených QEEG proměnných, jež signifikantně odlišovaly respondéry od nonrespondérů na farmakologickou antidepresivní léčbu, nepřekonal predikční sílu jedné ze vstupních proměnných (kordance). Z nulových hypotéz navržených pro první studii zamítáme pouze první z nich, zbylé dvě se vyvrátit nepodařilo. Ve druhé práci byla pomocí inverzní metody eLORETA nalezena mezi respondéry a nonrespondéry na antidepresivní léčbu pomocí NF-rTMS rozdílnou aktivitu v pásmu alfa-2 a beta zejména ve frontálním laloku. V žádné z dalších hodnocených QEEG proměnných nebyl nalezen rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry na antidepresivní léčbu pomocí NF-rTMS. Ve druhé studii byla první nulová hypotéza potvrzena, druhá nikoliv. Zatímco první práce rozšířila již dřívější nálezy ohledně prefrontální theta kordance o další proměnné, druhá pomocí metody eLORETA přináší originální poznatky, což je dáno nedostatkem studií využívající eLORETA při sledování rozdílů mezi respondéry a nonrespondéry na antidepresivní léčbu pomocí NF-rTMS, tak obecně nižším zastoupením nízkofrekvenčního protokolu rTMS v léčbě deprese.

Budoucí přínos uvedených nálezů záleží nejen na replikaci použitých metod u většího klinického vzorku, ale rovněž na jemnějším diagnostickém pohledu na depresi v budoucích QEEG studiích, čímž je myšleno především zaměřením se na QEEG koreláty jednotlivých symptomů deprese. Individuální diagnostický profil (symptomatologie a historie minulých průběhů epizod u chronických stavů) bezesporu ovlivňuje celkovou charakteristiku EEG nemocného, přičemž její hlubší znalost by mohla pomoci zpřesnit predikci léčebné odpovědi na antidepresivní terapii.

Vzhledem k tomu, že současné výsledky QEEG studií prediktorů úspěšnosti léčby deprese vykazují vyšší míru inkonzistence (viz Widgeho recentní metaanalýza [847]) bude v budoucnu potřeba hlouběji prozkoumat vztahy v triangulačním schématu, kde na vrcholu jsou predikční výstupy QEEG, jež jsou spojeny jak s vybranými aspekty neurobiologické teorie deprese, tak neurobiologickými změnami, jež vyvolávají různé antidepresivní intervence, přičemž důležité vzhledem k validitě QEEG výstupů je porozumět i samotnému vztahu, který je znázorněn v základním schématu (aspekty neurobiologické teorie deprese vs intervencí podmíněné neurobiologické změny).

Vzhledem k dostupnosti nových metod analýz EEG signálu, propojení EEG s magnetickou rezonancí a zvýšení počtu snímacích elektrod, lze přesněji stanovit neurofyziologické procesy zejména v pásmech o vyšších frekvencích (beta a gama), jejichž přesná medicínská interpretace ve vztahu k těmto procesům stále chybí. Dále se jako perspektivní jeví výzkum různých novějších genetických markerů ve spojení s různou frekvenční aktivitou lidského mozku měřenou pomocí vysokorozlišovacího EEG a následně analyzovanou pomocí novějších nelineárních metod QEEG.

Na druhou stranu snaha o zpřesnění různých dílčích charakteristik EEG záznamu nemusí vést apriori ke snížení variability výstupů jednotlivých QEEG studií prediktorů antidepressivní léčby. Analogií pro porozumění tohoto paradoxu je rozkolísání dynamických systémů při snaze citlivěji nastavit jeho dílčí vstupní parametry, protože jsou opomíjeny jeho globální charakteristiky, respektive absolutní poznání všech stavů a jejich odladění by bylo časově a ekonomicky neúnosné. Existuje proto opačný přístup založený na globálních deskriptorech, který komunita elektrofyziologů a neurovědců začala vytvářet koncem 80. let minulého století a na jeho vývoji se podíleli někteří pracovníci dřívějšího Výzkumného ústavu psychiatrického. Globální frekvence změny pole, globální intenzita pole a míra prostorové komplexity jsou tři proměnné, pomocí nichž lze stanovit vlastnosti vybraného úseku EEG záznamu, jež v jistém smyslu odhlíží od lokálních průběhů EEG signálů. Globální přístup je proto robustnější, a pokud by tyto tři proměnné vykazovaly rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu antidepressivy či rTMS, mohlo by se jednat o zjištění, které by bylo zřejmě spolehlivěji replikovatelné v dalších studiích.

Závěrem této disertační práce lze tedy napsat, že i přes její slibné nálezy je potřeba pokračovat ve výzkumu QEEG prediktorů léčebných výstupů antidepressivní terapie, a to se snahou jak objasnit vztahy podle výše uvedeného triangulačního schématu, tak zúrodnit další perspektivní metodologické postupy, jež se s rozvojem různých nástrojů pro analýzu biologických signálů nabízejí.

## Literatura

1. ABOY, M., R. HORNERO, D. ABÁSULO AND D. ÁLVAREZ Interpretation of the Lempel-Ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 2006, 53(11), 2282-2288.
2. ADAMCZYK, M., M. GAZEA, B. WOLLWEBER, F. HOLSBOER, et al. Cordance derived from REM sleep EEG as a biomarker for treatment response in depression--a naturalistic study after antidepressant medication. *J Psychiatr Res*, Apr 2015, 63, 97-104.
3. ADLERSBERG, M., V. ARANGO, S. HSIUNG, J. J. MANN, et al. In vitro autoradiography of serotonin 5-HT(2A/2C) receptor-activated G protein: guanosine-5'-(gamma-[(35)S]thio)triphosphate binding in rat brain. *J Neurosci Res*, Sep 15 2000, 61(6), 674-685.
4. AGHAJANI, M., I. M. VEER, N. D. VAN LANG, P. H. MEENS, et al. Altered white-matter architecture in treatment-naive adolescents with clinical depression. *Psychol Med*, Aug 2014, 44(11), 2287-2298.
5. AIBA, K., E. MIYAUCHI AND M. KAWASAKI Synchronous brain networks for passive auditory perception in depressive states: A pilot study. *Heliyon*, Jul 2019, 5(7), e02092.
6. AIYER, R., V. NOVAKOVIC AND R. L. BARKIN A systematic review on the impact of psychotropic drugs on electroencephalogram waveforms in psychiatry. *Postgrad Med*, Sep 2016, 128(7), 656-664.
7. AKAR, S. A., S. KARA, S. AGAMBAYEV AND V. BILGIC Nonlinear analysis of EEG in major depression with fractal dimensions. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015, 2015, 7410-7413.
8. ALAMIAN, G., A. S. HINCAPIE, E. COMBRISON, T. THIERY, et al. Alterations of Intrinsic Brain Connectivity Patterns in Depression and Bipolar Disorders: A Critical Assessment of Magnetoencephalography-Based Evidence. *Front Psychiatry*, 2017, 8, 41.
9. ALAMO, C., P. GARCIA-GARCIA, F. LOPEZ-MUNOZ AND C. ZARAGOZA Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, Jul - Sep 2019, 12(3), 170-186.
10. ALBANESE, B. J., R. J. MACATEE, A. J. GALLYER, I. H. STANLEY, et al. Impaired Conflict Detection Differentiates Suicide Attempters From Ideating Nonattempters: Evidence From Event-Related Potentials. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, Oct 2019, 4(10), 902-912.
11. ALEXANDER, L., H. F. CLARKE AND A. C. ROBERTS A Focus on the Functions of Area 25. *Brain Sci*, Jun 3 2019, 9(6).
12. ALEXOPOULOS, G. S., D. N. KIOSSES, S. J. CHOI, C. F. MURPHY, et al. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry*, Nov 2002, 159(11), 1929-1932.
13. ALEXOPOULOS, G. S., C. F. MURPHY, F. M. GUNNING-DIXON, V. LATOUSSAKIS, et al. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry*, Feb 2008, 165(2), 238-244.
14. ALLEN, R., U. SHARMA AND S. BARLAS Clinical experience with desvenlafaxine in treatment of pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res*, 2014, 7, 339-351.
15. ALLODI, I. AND E. HEDLUND Directed midbrain and spinal cord neurogenesis from pluripotent stem cells to model development and disease in a dish. *Front Neurosci*, 2014, 8, 109.
16. ALOE, L., M. L. ROCCO, B. O. BALZAMINO AND A. MICERA Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(3), 294-303.
17. AMBROSINO, S. V. Depressive reactions associated with reserpine. *N Y State J Med*, May 1974, 74(5), 860-864.
18. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic criteria from DSM-IV-TR*. Edtion ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000. xii, 370 p. p. ISBN 0890420262.
19. ANCELIN, M. L., I. CARRIERE, S. ARTERO, J. MALLER, et al. Lifetime major depression and grey-matter volume. *J Psychiatry Neurosci*, Jan 1 2019, 44(1), 45-53.
20. ANDERER, P., B. SALETU AND R. D. PASCUAL-MARQUI Effect of the 5-HT(1A) partial agonist buspirone on regional brain electrical activity in man: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiatry Res*, Dec 4 2000, 100(2), 81-96.

21. AOKI, Y., R. ISHII, R. D. PASCUAL-MARQUI, L. CANUET, et al. Detection of EEG-resting state independent networks by eLORETA-ICA method. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9, 31.
22. ARANGO, V., Y. Y. HUANG, M. D. UNDERWOOD AND J. J. MANN Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res*, Sep-Oct 2003, 37(5), 375-386.
23. ARNOLD, J. F., M. P. ZWIERS, D. A. FITZGERALD, P. VAN EIJDHOVEN, et al. Fronto-limbic microstructure and structural connectivity in remission from major depression. *Psychiatry Res*, Oct 30 2012, 204(1), 40-48.
24. ARNONE, D., A. M. MCINTOSH, K. P. EBMEIER, M. R. MUNAFO, et al. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*, Jan 2012, 22(1), 1-16.
25. ARNS, M., G. BRUDER, U. HEGERL, C. SPOONER, et al. EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study. *Clin Neurophysiol*, Jan 2016, 127(1), 509-519.
26. ARNS, M., A. CERQUERA, R. M. GUTIERREZ, F. HASSELMAN, et al. Non-linear EEG analyses predict non-response to rTMS treatment in major depressive disorder. *Clin Neurophysiol*, Jul 2014, 125(7), 1392-1399.
27. ARNS, M., W. H. DRINKENBURG, P. B. FITZGERALD AND J. L. KENEMANS Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain Stimul*, Oct 2012, 5(4), 569-576.
28. ARNS, M., A. ETKIN, U. HEGERL, L. M. WILLIAMS, et al. Frontal and rostral anterior cingulate (rACC) theta EEG in depression: implications for treatment outcome? *Eur Neuropsychopharmacol*, Aug 2015, 25(8), 1190-1200.
29. ARNS, M., J. GUNKELMAN, M. BRETELER AND D. SPRONK EEG phenotypes predict treatment outcome to stimulants in children with ADHD. *J Integr Neurosci*, Sep 2008, 7(3), 421-438.
30. ARNS, M., J. GUNKELMAN, S. OLBRICH, C. SANDER, et al. EEG vigilance and phenotypes in neuropsychiatry: Implications for intervention. In *Neurofeedback and neuromodulation techniques and applications*. Elsevier, 2011, p. 79-435.
31. ARNSTEN, A. F. Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol*, 1997, 11(2), 151-162.
32. ARNSTEN, A. F. AND M. WANG Targeting Prefrontal Cortical Systems for Drug Development: Potential Therapies for Cognitive Disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56, 339-360.
33. ARRUBLA, J., E. FARRHER, J. STRIPPELMANN, D. H. Y. TSE, et al. Microstructural and functional correlates of glutamate concentration in the posterior cingulate cortex. *J Neurosci Res*, Sep 2017, 95(9), 1796-1808.
34. ASBERG, M. AND L. TRASKMAN Studies of CSF 5-HIAA in depression and suicidal behaviour. *Adv Exp Med Biol*, 1981, 133, 739-752.
35. ASSOCIATION, A. P. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. Edition ed.: American Psychiatric Pub, 2013. ISBN 0890425574.
36. ASTON, C., L. JIANG AND B. P. SOKOLOV Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, Mar 2005, 10(3), 309-322.
37. AUER, D. P., B. PUTZ, E. KRAFT, B. LIPINSKI, et al. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, Feb 15 2000, 47(4), 305-313.
38. AUERBACH, R. P., J. G. STEWART, C. H. STANTON, E. M. MUELLER, et al. Emotion-Processing Biases and Resting Eeg Activity in Depressed Adolescents. *Depress Anxiety*, Sep 2015, 32(9), 693-701.
39. AVERY, J. A., W. C. DREVETS, S. E. MOSEMAN, J. BODURKA, et al. Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula. *Biol Psychiatry*, Aug 1 2014, 76(3), 258-266.
40. BAEKEN, C., R. DE RAEDT AND A. BOSSUYT Is treatment-resistance in unipolar melancholic depression characterized by decreased serotonin(2)A receptors in the dorsal prefrontal - anterior cingulate cortex? *Neuropharmacology*, Jan 2012, 62(1), 340-346.

41. BAEKEN, C., R. DE RAEDT, C. VAN HOVE, P. CLERINX, et al. HF-rTMS treatment in medication-resistant melancholic depression: results from 18FDG-PET brain imaging. *CNS Spectr*, Aug 2009, 14(8), 439-448.
42. BAEKEN, C., D. MARINAZZO, H. EVERAERT, G. R. WU, et al. The Impact of Accelerated HF-rTMS on the Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Refractory Unipolar Major Depression: Insights From 18FDG PET Brain Imaging. *Brain Stimul*, Jul-Aug 2015, 8(4), 808-815.
43. BAEKEN, C., D. MARINAZZO, G. R. WU, P. VAN SCHUERBEEK, et al. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *World J Biol Psychiatry*, May 2014, 15(4), 286-297.
44. BAIK, S. Y., M. JEONG, H. S. KIM AND S. H. LEE ERP investigation of attentional disengagement from suicide-relevant information in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, Jan 1 2018, 225, 357-364.
45. BAILEY, N. W., K. E. HOY, N. C. ROGASCH, R. H. THOMSON, et al. Responders to rTMS for depression show increased fronto-midline theta and theta connectivity compared to non-responders. *Brain Stimul*, Jan - Feb 2018, 11(1), 190-203.
46. BAN, T. A., J. P. MCEVOY AND W. H. WILSON Viloxazine: a review of the literature. *Int Pharmacopsychiatry*, 1980, 15(2), 118-123.
47. BARBANOJ, M. J., R. M. ANTONIJOAN AND F. JANE Buspirone and electroencephalography. *Clin Pharmacol Ther*, Jun 1995, 57(6), 699.
48. BARES, M., M. BRUNOVSKY, M. KOPECEK, T. NOVAK, et al. Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *Eur Psychiatry*, Aug 2008, 23(5), 350-355.
49. BARES, M., M. BRUNOVSKY, M. KOPECEK, P. STOPKOVA, et al. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res*, Apr-Jun 2007, 41(3-4), 319-325.
50. BARES, M., M. BRUNOVSKY, T. NOVAK, M. KOPECEK, et al. QEEG Theta Cordance in the Prediction of Treatment Outcome to Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation or Venlafaxine ER in Patients With Major Depressive Disorder. *Clin EEG Neurosci*, Apr 2015, 46(2), 73-80.
51. BARES, M., M. BRUNOVSKY, T. NOVAK, M. KOPECEK, 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*, Jul 2010, 20(7), 459-466.
52. BARES, M., M. KOPECEK, T. NOVAK, P. STOPKOVA, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord*, Nov 2009, 118(1-3), 94-100.
53. BARES, M., T. NOVAK, M. BRUNOVSKY, M. KOPECEK, et al. The Comparison of Effectiveness of Various Potential Predictors of Response to Treatment With SSRIs in Patients With Depressive Disorder. *J Nerv Ment Dis*, Aug 2017, 205(8), 618-626.
54. BARES, M., T. NOVAK, M. BRUNOVSKY, M. KOPECEK, et al. The change of QEEG prefrontal cordance as a response predictor to antidepressive intervention in bipolar depression. A pilot study. *J Psychiatr Res*, Feb 2012, 46(2), 219-225.
55. BARES, M., T. NOVAK, M. KOPECEK, M. BRUNOVSKY, et al. The effectiveness of prefrontal theta cordance and early reduction of depressive symptoms in the prediction of antidepressant treatment outcome in patients with resistant depression: analysis of naturalistic data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Feb 2015, 265(1), 73-82.
56. BARES, M., T. NOVAK, P. VLCEK, M. HEJZLAR, et al. Early change of prefrontal theta cordance and occipital alpha asymmetry in the prediction of responses to antidepressants. *Int J Psychophysiol*, Sep 2019, 143, 1-8.
57. BARJANDI, G., S. LOUCA JOUNGER, M. LOFGREN, I. BILEVICIUTE-LJUNGAR, et al. Plasma tryptophan and kynurenine in females with temporomandibular disorders and fibromyalgia-An exploratory pilot study. *J Oral Rehabil*, Feb 2020, 47(2), 150-157.

58. BARNES, J. J., R. G. O'CONNELL, L. S. NANDAM, A. J. DEAN, et al. Monoaminergic modulation of behavioural and electrophysiological indices of error processing. *Psychopharmacology (Berl)*, Jan 2014, 231(2), 379-392.
59. BASKARAN, A., F. FARZAN, R. MILEV, C. A. BRENNER, et al. The comparative effectiveness of electroencephalographic indices in predicting response to escitalopram therapy in depression: A pilot study. *J Affect Disord*, Feb 2018, 227, 542-549.
60. BASKARAN, A., R. MILEV AND R. S. MCINTYRE The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*, Sep 2012, 63(4), 507-513.
61. BAUER, M., E. SEVERUS, H.-J. MÖLLER, A. H. YOUNG, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 2017, 21(3), 166-176.
62. BAUMGARTEN, H. G. AND M. GÖTHERT *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS*. Edition ed.: Springer Science & Business Media, 2012. ISBN 364260921X.
63. BEAUCHAINE, T. P., D. N. KLEIN, E. KNAPTON AND A. ZISNER. Anhedonia in Depression: Mechanisms, Assessment, and Therapeutics. In *Neurobiology of Depression*. Elsevier, 2019, p. 31-41.
64. BECK, A. T. AND B. A. ALFORD *Depression: Causes and treatment*. Edition ed.: University of Pennsylvania Press, 2009. ISBN 0812219643.
65. BEDWELL, J. S., P. D. BUTLER, C. C. CHAN AND B. J. TRACHIK Transdiagnostic psychiatric symptoms related to visual evoked potential abnormalities. *Psychiatry Res*, Dec 15 2015, 230(2), 262-270.
66. BEDWELL, J. S., C. C. SPENCER, C. C. CHAN, P. D. BUTLER, et al. The P1 visual-evoked potential, red light, and transdiagnostic psychiatric symptoms. *Brain Res*, May 15 2018, 1687, 144-154.
67. BEENKEN, A., A. V. ELISEENKOVA, O. A. IBRAHIMI, S. K. OLSEN, et al. Plasticity in interactions of fibroblast growth factor 1 (FGF1) N terminus with FGF receptors underlies promiscuity of FGF1. *J Biol Chem*, Jan 27 2012, 287(5), 3067-3078.
68. BENEYTO, M., L. V. KRISTIANSEN, A. ONI-ORISAN, R. E. MCCULLUMSMITH, et al. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, Sep 2007, 32(9), 1888-1902.
69. BERGAMINO, M., R. KUPLIKI, T. A. VICTOR, Y. H. CHA, et al. Comparison of two different analysis approaches for DTI free-water corrected and uncorrected maps in the study of white matter microstructural integrity in individuals with depression. *Hum Brain Mapp*, Sep 2017, 38(9), 4690-4702.
70. BERGER, H. Über das elektroencephalogramm des menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1937, 106(1), 165-187.
71. BERLIM, M. T., F. VAN DEN EYNDE AND Z. JEFF DASKALAKIS Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, Mar 2013, 38(4), 543-551.
72. BERNARD, R., I. A. KERMAN, R. C. THOMPSON, E. G. JONES, et al. Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression. *Mol Psychiatry*, Jun 2011, 16(6), 634-646.
73. BERRIDGE, C. W. AND R. C. SPENCER Differential cognitive actions of norepinephrine  $\alpha_2$  and  $\alpha_1$  receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Res*, Jun 15 2016, 1641(Pt B), 189-196.
74. BESSETTE, K. L., A. M. NAVE, A. CAPRIHAN AND M. C. STEVENS White matter abnormalities in adolescents with major depressive disorder. *Brain Imaging Behav*, Dec 2014, 8(4), 531-541.
75. BETRY, C., D. OVERSTREET, N. HADDJERI, A. L. PEHRSON, et al. A 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist potentiates the behavioral, neurochemical and electrophysiological actions of an SSRI antidepressant. *Pharmacol Biochem Behav*, Apr 2015, 131, 136-142.
76. BEUZON, G., Q. TIMOUR AND M. SAOUD Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder. *Encephale*, Feb 2017, 43(1), 3-9.

77. BHATIA, K. D., L. A. HENDERSON, E. HSU AND M. YIM Reduced integrity of the uncinate fasciculus and cingulum in depression: A stem-by-stem analysis. *J Affect Disord*, Aug 1 2018, 235, 220-228.
78. BIANCHI, V. E., V. LOCATELLI AND L. RIZZI Neurotrophic and Neuroregenerative Effects of GH/IGF1. *Int J Mol Sci*, Nov 17 2017, 18(11).
79. BIDARI, A., E. MOAZEN-ZADEH, B. GHAVIDEL-PARSA, S. RAHMANI, et al. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *Daru*, Jun 2019, 27(1), 149-158.
80. BIELAU, H., K. TRUBNER, D. KRELL, M. W. AGELINK, et al. Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders A postmortem study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Dec 2005, 255(6), 401-412.
81. BILLARD, T., D. LE BARS AND L. ZIMMER PET radiotracers for molecular imaging of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Curr Med Chem*, 2014, 21(1), 70-81.
82. BIRNIE, M. T., C. L. KOOIKER, A. K. SHORT, J. L. BOLTON, et al. Plasticity of the Reward Circuitry After Early-Life Adversity: Mechanisms and Significance. *Biol Psychiatry*, May 15 2020, 87(10), 875-884.
83. BISMARCK, A. W., F. A. MORENO, J. L. STEWART, D. N. TOWERS, et al. Polymorphisms of the HTR1a allele are linked to frontal brain electrical asymmetry. *Biol Psychol*, Feb 2010, 83(2), 153-158.
84. BLANKFIELD, A. Kynurenine Pathway Pathologies: do Nicotinamide and Other Pathway Co-Factors have a Therapeutic Role in Reduction of Symptom Severity, Including Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Fibromyalgia (FM). *Int J Tryptophan Res*, 2013, 6(Suppl 1), 39-45.
85. BLIER, P. AND S. T. SZABO Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66 Suppl 8, 30-40.
86. BONDI, C. O., J. D. JETT AND D. A. MORILAK Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Aug 16 2010, 34(6), 913-923.
87. BORA, E., A. FORNITO, C. PANTELIS AND M. YUCEL Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*, Apr 2012, 138(1-2), 9-18.
88. BORCHARDT, V., Y. FAN, M. DIETZ, A. L. H. MELENDEZ, et al. Echoes of Affective Stimulation in Brain connectivity Networks. *Cereb Cortex*, Dec 1 2018, 28(12), 4365-4378.
89. BORROTO-ESCUELA, D. O., M. NARVAEZ, M. PEREZ-ALEA, A. O. TARAKANOV, et al. Evidence for the existence of FGFR1-5-HT<sub>1A</sub> heteroreceptor complexes in the midbrain raphe 5-HT system. *Biochem Biophys Res Commun*, Jan 2 2015, 456(1), 489-493.
90. BORROTO-ESCUELA, D. O., M. PEREZ-ALEA, M. NARVAEZ, A. O. TARAKANOV, et al. Enhancement of the FGFR1 signaling in the FGFR1-5-HT<sub>1A</sub> heteroreceptor complex in midbrain raphe 5-HT neuron systems. Relevance for neuroplasticity and depression. *Biochem Biophys Res Commun*, Jul 31 2015, 463(3), 180-186.
91. BORROTO-ESCUELA, D. O., W. ROMERO-FERNANDEZ, M. PEREZ-ALEA, M. NARVAEZ, et al. The existence of FGFR1-5-HT<sub>1A</sub> receptor heterocomplexes in midbrain 5-HT neurons of the rat: relevance for neuroplasticity. *J Neurosci*, May 2 2012, 32(18), 6295-6303.
92. BOT, M., Y. MILANESCHI, B. W. PENNINX AND M. L. DRENT Plasma insulin-like growth factor I levels are higher in depressive and anxiety disorders, but lower in antidepressant medication users. *Psychoneuroendocrinology*, Jun 2016, 68, 148-155.
93. BOUTROS, N. N. *Standard EEG: A research roadmap for neuropsychiatry*. Edition ed.: Springer, 2013. ISBN 3319044443.
94. BRAGA, M. F., V. ARONIADOU-ANDERJASKA, S. T. MANION, C. J. HOUGH, et al. Stress impairs alpha(1A) adrenoceptor-mediated noradrenergic facilitation of GABAergic transmission in the basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*, Jan 2004, 29(1), 45-58.
95. BRACHT, T., D. LINDEN AND P. KEEDWELL A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression. *J Affect Disord*, Nov 15 2015, 187, 45-53.
96. BREITENSTEIN, B., S. SCHEUER AND F. HOLSBOER Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression? *Drug Discov Today*, May 2014, 19(5), 539-561.

97. BREMNER, J. D. Stress and brain atrophy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, Oct 2006, 5(5), 503-512.
98. BRENNE, E., K. VAN DER HAGEN, E. MAEHLUM AND S. HUSEBO [Treatment chronic pain with amitriptyline. A double-blind dosage study with determination of serum levels]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, Oct 10 1997, 117(24), 3491-3494.
99. BROGDEN, R. N., R. C. HEEL, T. M. SPEIGHT AND G. S. AVERY Mianserin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs*, Oct 1978, 16(4), 273-301.
100. BROWN, S. B., H. A. SLAGTER, M. S. VAN NOORDEN, E. J. GILTAY, et al. Effects of clonidine and scopolamine on multiple target detection in rapid serial visual presentation. *Psychopharmacology (Berl)*, Jan 2016, 233(2), 341-350.
101. BRUDER, G. E., R. FONG, C. E. TENKE, P. LEITE, et al. Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry*, May 1 1997, 41(9), 939-948.
102. BRUDER, G. E., J. P. SEDORUK, J. W. STEWART, P. J. MCGRATH, et al. Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings. *Biol Psychiatry*, Jun 15 2008, 63(12), 1171-1177.
103. BRUDER, G. E., J. W. STEWART AND P. J. MCGRATH Right brain, left brain in depressive disorders: Clinical and theoretical implications of behavioral, electrophysiological and neuroimaging findings. *Neurosci Biobehav Rev*, Jul 2017, 78, 178-191.
104. BRUDER, G. E., J. W. STEWART, C. E. TENKE, P. J. MCGRATH, et al. Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biol Psychiatry*, Mar 1 2001, 49(5), 416-425.
105. BRUDER, G. E., C. E. TENKE, V. WARNER, Y. NOMURA, et al. Electroencephalographic measures of regional hemispheric activity in offspring at risk for depressive disorders. *Biol Psychiatry*, Feb 15 2005, 57(4), 328-335.
106. BRUNELLO, N., P. BLIER, L. L. JUDD, J. MENDLEWICZ, et al. Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol*, Jul 2003, 18(4), 191-202.
107. BRYANT, S. G. AND C. S. BROWN Current concepts in clinical therapeutics: major affective disorders, Part 1. *Clin Pharm*, Apr 1986, 5(4), 304-318.
108. BRYSON, H. M. AND M. I. WILDE Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging*, Jun 1996, 8(6), 459-476.
109. BUBB, E. J., C. METZLER-BADDELEY AND J. P. AGGLETON The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev*, Sep 2018, 92, 104-127.
110. BUS, B. A. AND M. L. MOLENDIJK [The neurotrophic hypothesis of depression]. *Tijdschr Psychiatr*, 2016, 58(3), 215-222.
111. CAI, W., V. I. KHAOUSTOV, Q. XIE, T. PAN, et al. Interferon-alpha-induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression. *J Hepatol*, Jun 2005, 42(6), 880-887.
112. CAMARDESE, G., D. DI GIUDA, M. DI NICOLA, F. COCCIOLILLO, et al. Imaging studies on dopamine transporter and depression: a review of literature and suggestions for future research. *J Psychiatr Res*, Apr 2014, 51, 7-18.
113. CAMPBELL, I. G. AND I. FEINBERG Noncompetitive NMDA channel blockade during waking intensely stimulates NREM delta. *J Pharmacol Exp Ther*, Feb 1996, 276(2), 737-742.
114. CAMPBELL, I. G. AND I. FEINBERG NREM delta stimulation following MK-801 is a response of sleep systems. *J Neurophysiol*, Dec 1996, 76(6), 3714-3720.
115. CAMPBELL, I. G. AND I. FEINBERG Comparison of MK-801 and sleep deprivation effects on NREM, REM, and waking spectra in the rat. *Sleep*, Jun 15 1999, 22(4), 423-432.
116. CAMPOS, A. C., G. N. VAZ, V. M. SAITO AND A. L. TEIXEIRA Further evidence for the role of interferon-gamma on anxiety- and depressive-like behaviors: involvement of hippocampal neurogenesis and NGF production. *Neurosci Lett*, Aug 22 2014, 578, 100-105.

117. CANALI, P., S. SARASSO, M. ROSANOVA, S. CASAROTTO, et al. Shared reduction of oscillatory natural frequencies in bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia. *J Affect Disord*, Sep 15 2015, 184, 111-115.
118. CAO, X., C. DENG, X. SU AND Y. GUO Response and Remission Rates Following High-Frequency vs. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Over Right DLPFC for Treating Major Depressive Disorder (MDD): A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *Front Psychiatry*, 2018, 9, 413.
119. CARBALLEDO, A., F. AMICO, I. UGWU, A. J. FAGAN, et al. Reduced fractional anisotropy in the uncinate fasciculus in patients with major depression carrying the met-allele of the Val66Met brain-derived neurotrophic factor genotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, Jul 2012, 159B(5), 537-548.
120. CARVALHO, A. F., C. A. KOHLER, R. S. MCINTYRE, C. KNOCHER, et al. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, Dec 2015, 62, 18-26.
121. CASTLEDEN, C. M., C. F. GEORGE, A. G. RENWICK AND M. J. ASHER Imipramine--a possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly. *J Urol*, Mar 1981, 125(3), 318-320.
122. CAUDA, F., F. D'AGATA, K. SACCO, S. DUCA, et al. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage*, Mar 1 2011, 55(1), 8-23.
123. CELADA, P., M. PUIG, M. AMARGOS-BOSCH, A. ADELL, et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci*, Jul 2004, 29(4), 252-265.
124. CLARK-RAYMOND, A., E. MERESH, D. HOPPENSTEADT, J. FAREED, et al. Vascular Endothelial Growth Factor: a potential diagnostic biomarker for major depression. *J Psychiatr Res*, Dec 2014, 59, 22-27.
125. CLEMENS, B., S. PUSKAS, T. SPISAK, I. LAJTOS, et al. Increased resting-state EEG functional connectivity in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Seizure*, Feb 2016, 35, 50-55.
126. CLERY-MELIN, M. L., F. JOLLANT AND P. GORWOOD Reward systems and cognitions in Major Depressive Disorder. *CNS Spectr*, Feb 2019, 24(1), 64-77.
127. COHEN, M. X. Comparison of different spatial transformations applied to EEG data: A case study of error processing. *Int J Psychophysiol*, Sep 2015, 97(3), 245-257.
128. COHEN, R. M., I. C. CAMPBELL, M. R. COHEN, T. TORDA, et al. Presynaptic noradrenergic regulation during depression and antidepressant drug treatment. *Psychiatry Res*, Sep 1980, 3(1), 93-105.
129. COLICH, N. L., T. C. HO, L. C. FOLAND-ROSS, C. EGGLESTON, et al. Hyperactivation in Cognitive Control and Visual Attention Brain Regions During Emotional Interference in Adolescent Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, Jul 2017, 2(5), 388-395.
130. COLLE, R., E. DEFLESSELLE, S. MARTIN, D. J. DAVID, et al. BDNF/TRKB/P75NTR polymorphisms and their consequences on antidepressant efficacy in depressed patients. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(9), 997-1013.
131. COLLURA, T. F. AND J. A. FREDERICK *Handbook of clinical QEEG and neurotherapy*. Edition ed.: Taylor & Francis, 2016. ISBN 1317623088.
132. CONNOLLY, K. R. AND M. E. THASE Vortioxetine: a New Treatment for Major Depressive Disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(3), 421-431.
133. COOK, I. A., A. M. HUNTER, M. ABRAMS, B. SIEGMAN, et al. Midline and right frontal brain function as a physiologic biomarker of remission in major depression. *Psychiatry Res*, Nov 30 2009, 174(2), 152-157.
134. COOK, I. A., A. M. HUNTER, M. M. CAUDILL, M. J. ABRAMS, et al. Prospective testing of a neurophysiologic biomarker for treatment decisions in major depressive disorder: The PRISE-MD trial. *J Psychiatr Res*, May 2020, 124, 159-165.
135. COOK, I. A., A. F. LEUCHTER, M. MORGAN, E. WITTE, et al. Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, Jul 2002, 27(1), 120-131.

136. COOK, I. A., A. F. LEUCHTER, M. L. MORGAN, W. STUBBEMAN, et al. Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J Psychiatr Res*, Sep 2005, 39(5), 461-466.
137. CRAGG, L., N. KOVACEVIC, A. R. MCINTOSH, C. POULSEN, et al. Maturation of EEG power spectra in early adolescence: a longitudinal study. *Dev Sci*, Sep 2011, 14(5), 935-943.
138. CSUKLY, G., G. STEFANICS, S. KOMLOSI, I. CZIGLER, et al. Emotion-related visual mismatch responses in schizophrenia: impairments and correlations with emotion recognition. *PLoS One*, 2013, 8(10), e75444.
139. CUI, D., H. ZHANG, B. Z. YANG, J. B. LISTMAN, et al. Variation in NGFB is associated with primary affective disorders in women. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, Jun 2011, 156B(4), 401-412.
140. CUI, L., G. SHI, F. HE, Q. ZHANG, et al. Electrophysiological Correlates of Emotional Source Memory in High-Trait-Anxiety Individuals. *Front Psychol*, 2016, 7, 1039.
141. DALBY, R. B., J. FRANSEN, M. M. CHAKRAVARTY, J. AHDIDAN, et al. Depression severity is correlated to the integrity of white matter fiber tracts in late-onset major depression. *Psychiatry Res*, Oct 30 2010, 184(1), 38-48.
142. DAMASIO, A. Feelings of emotion and the self. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, 1001(1), 253-261.
143. DANIELE, A., R. DIVELLA, A. PARADISO, V. MATTIOLI, et al. Serotonin transporter polymorphism in major depressive disorder (MDD), psychiatric disorders, and in MDD in response to stressful life events: causes and treatment with antidepressant. *In Vivo*, Nov-Dec 2011, 25(6), 895-901.
144. DARDENNES, R. M., N. N. AL ANBAR AND F. ROUILLON Successful augmentation of clozapine-resistant treatment of schizophrenia with clonidine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, May 30 2010, 34(4), 724-725.
145. DAVIDSON, R. J. Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, Sep 1998, 35(5), 607-614.
146. DAVIS, A. D., S. HASSEL, S. R. ARNOTT, J. HARRIS, et al. White Matter Indices of Medication Response in Major Depression: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, Oct 2019, 4(10), 913-924.
147. DAVIS, E. G., L. C. FOLAND-ROSS AND I. H. GOTLIB Neural correlates of top-down regulation and generation of negative affect in major depressive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, Jun 30 2018, 276, 1-8.
148. DAVOUDIEN, P. A. AND S. T. WILKINSON Clinical overview of NMDA-R antagonists and clinical practice. *Adv Pharmacol*, 2020, 89, 103-129.
149. DE ANGELIS, L. 5-HT<sub>2A</sub> antagonists in psychiatric disorders. *Curr Opin Investig Drugs*, Jan 2002, 3(1), 106-112.
150. DE ARAUJO, R., M. LOBO, K. TRINDADE, D. F. SILVA, et al. Fibroblast Growth Factors: A Controlling Mechanism of Skin Aging. *Skin Pharmacol Physiol*, 2019, 32(5), 275-282.
151. DE BERARDIS, D., C. TOMASETTI, M. POMPILI, G. SERAFINI, et al. An Update on Glutamatergic System in Suicidal Depression and on the Role of Esketamine. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(7), 554-584.
152. DE BOER, T. H., F. NEFKENS, A. VAN HELVOIRT AND A. M. VAN DELFT Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoceptor antagonists, mirtazapine, mianserin and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther*, May 1996, 277(2), 852-860.
153. DE FARIAS, A. D., L. EBERLE, T. A. AMADOR AND T. DA SILVA DAL PIZZOL Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. *Adv Rheumatol*, Jul 8 2020, 60(1), 35.
154. DE KWAASTENIET, B. P., M. M. RIVE, H. G. RUHE, A. H. SCHENE, et al. Decreased Resting-State Connectivity between Neurocognitive Networks in Treatment Resistant Depression. *Front Psychiatry*, 2015, 6, 28.
155. DE LA SALLE, S., N. JAWORSKA, P. BLIER, D. SMITH, et al. Using prefrontal and midline right frontal EEG-derived theta cordance and depressive symptoms to predict the differential response or

- remission to antidepressant treatment in major depressive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, May 22 2020, 302, 111109.
156. DEAN, B., A. S. GIBBONS, S. BOER, A. UEZATO, et al. Changes in cortical N-methyl-D-aspartate receptors and post-synaptic density protein 95 in schizophrenia, mood disorders and suicide. *Aust N Z J Psychiatry*, Mar 2016, 50(3), 275-283.
157. DEBATTISTA, C., G. KINRYS, D. HOFFMAN, C. GOLDSTEIN, et al. The use of referenced-EEG (rEEG) in assisting medication selection for the treatment of depression. *J Psychiatr Res*, Jan 2011, 45(1), 64-75.
158. DELGADO, P. L. How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65 Suppl 4, 25-30.
159. DELGADO, P. L., H. L. MILLER, R. M. SALOMON, J. LICINIO, et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull*, 1993, 29(3), 389-396.
160. DELGADO, P. L., H. L. MILLER, R. M. SALOMON, J. LICINIO, et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry*, Jul 15 1999, 46(2), 212-220.
161. DELGADO, P. L. AND F. A. MORENO Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 Suppl 1, 5-12.
162. DELUCCHI, M. R., B. GAROUTTE AND R. B. AIRD The scalp as an electroencephalographic averager. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, Apr 1962, 14, 191-196.
163. DERGACHEVA, O., K. J. GRIFFIOEN, X. WANG, H. KAMENDI, et al. 5-HT<sub>2</sub> receptor subtypes mediate different long-term changes in GABAergic activity to parasympathetic cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Neuroscience*, Nov 9 2007, 149(3), 696-705.
164. DERGACHEVA, O., H. KAMENDI, X. WANG, R. A. PINOL, et al. 5-HT<sub>2</sub> receptors modulate excitatory neurotransmission to cardiac vagal neurons within the nucleus ambiguus evoked during and after hypoxia. *Neuroscience*, Dec 15 2009, 164(3), 1191-1198.
165. DHILLON, S., L. P. YANG AND M. P. CURRAN Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*, 2008, 68(5), 653-689.
166. DI CESARE MANNELLI, L., L. MICHELI, L. CROSETTI, M. P. GIOVANNONI, et al. alpha<sub>2</sub> Adrenoceptor: a Target for Neuropathic Pain Treatment. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(2), 95-107.
167. DIERKS, T., V. JELIC, R. D. PASCUAL-MARQUI, L. WAHLUND, et al. Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, Oct 2000, 111(10), 1817-1824.
168. DILLON, D. G., A. GONENC, E. BELLEAU AND D. A. PIZZAGALLI Depression is associated with dimensional and categorical effects on white matter pathways. *Depress Anxiety*, May 2018, 35(5), 440-447.
169. DILLON, D. G. AND D. A. PIZZAGALLI Evidence of successful modulation of brain activation and subjective experience during reappraisal of negative emotion in unmedicated depression. *Psychiatry Res*, May 30 2013, 212(2), 99-107.
170. DINELLO, F. A. AND J. CHAMPELLI The use of imipramine in the treatment of enuresis. A review of the literature. *Can Psychiatr Assoc J*, Jun 1968, 13(3), 237-241.
171. DONG, H., J. M. KEEGAN, E. HONG, C. GALLARDO, et al. Corticotrophin releasing factor receptor 1 antagonists prevent chronic stress-induced behavioral changes and synapse loss in aged rats. *Psychoneuroendocrinology*, Apr 2018, 90, 92-101.
172. DORE, B. P., O. RODRIK, C. BOCCAGNO, A. HUBBARD, et al. Negative Autobiographical Memory in Depression Reflects Elevated Amygdala-Hippocampal Reactivity and Hippocampally Associated Emotion Regulation. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, Apr 2018, 3(4), 358-366.
173. DREVETS, W. C., J. L. PRICE AND M. L. FUREY Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, Sep 2008, 213(1-2), 93-118.
174. DREVETS, W. C., M. E. THASE, E. L. MOSES-KOLKO, J. PRICE, et al. Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol*, Oct 2007, 34(7), 865-877.

175. DRTÍLKOVÁ, I. AND P. THEINER Léčba hyperkinetických poruch v současné praxi. *Psychiatrie pro praxi*, 2004, 5, 150-153.
176. DUARTE, D. G. G., M. C. L. NEVES, M. R. ALBUQUERQUE, G. TURECKI, et al. Structural brain abnormalities in patients with type I bipolar disorder and suicidal behavior. *Psychiatry Res Neuroimaging*, Jul 30 2017, 265, 9-17.
177. DUBOL, M., C. TRICHARD, C. LEROY, B. GRANGER, et al. Lower midbrain dopamine transporter availability in depressed patients: Report from high-resolution PET imaging. *J Affect Disord*, Feb 1 2020, 262, 273-277.
178. DUDA, W., K. CURZYTEK, M. KUBERA, T. J. CONNOR, et al. Interaction of the immune-inflammatory and the kynurenine pathways in rats resistant to antidepressant treatment in model of depression. *Int Immunopharmacol*, Aug 2019, 73, 527-538.
179. DUMAN, R. S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry*, Jul 2002, 17 Suppl 3, 306-310.
180. DUMAN, R. S. AND L. M. MONTEGGIA A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, Jun 15 2006, 59(12), 1116-1127.
181. DUNCAN, W. C., JR., J. SELTER, N. BRUTSCHE, S. SARASSO, et al. Baseline delta sleep ratio predicts acute ketamine mood response in major depressive disorder. *J Affect Disord*, Feb 15 2013, 145(1), 115-119.
182. DUNCAN, W. C., JR. AND C. A. ZARATE, JR. Ketamine, sleep, and depression: current status and new questions. *Curr Psychiatry Rep*, Sep 2013, 15(9), 394.
183. DUNCAN, W. C., S. SARASSO, F. FERRARELLI, J. SELTER, et al. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, Mar 2013, 16(2), 301-311.
184. EGAN, M. F., M. KOJIMA, J. H. CALLICOTT, T. E. GOLDBERG, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, Jan 24 2003, 112(2), 257-269.
185. ELHWUEGI, A. S. Central monoamines and their role in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2004, 28(3), 435-451.
186. ELSTON, T. W., E. CROY AND D. K. BILKEY Communication between the Anterior Cingulate Cortex and Ventral Tegmental Area during a Cost-Benefit Reversal Task. *Cell Rep*, Feb 26 2019, 26(9), 2353-2361 e2353.
187. ENACHE, D., C. M. PARIANTE AND V. MONDELLI Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*, Oct 2019, 81, 24-40.
188. ERGUZEL, T. T., S. OZEKES, S. GULTEKIN, N. TARHAN, et al. Neural Network Based Response Prediction of rTMS in Major Depressive Disorder Using QEEG Cordance. *Psychiatry Investig*, Jan 2015, 12(1), 61-65.
189. ERSIG, A. L., D. L. SCHUTTE, J. STANDLEY, E. LESLIE, et al. Relationship of Genetic Variants With Procedural Pain, Anxiety, and Distress in Children. *Biol Res Nurs*, May 2017, 19(3), 339-349.
190. FABBRI, C., A. MARSANO AND A. SERRETTI Genetics of serotonin receptors and depression: state of the art. *Curr Drug Targets*, May 1 2013, 14(5), 531-548.
191. FABIANI, M., G. GRATTON AND K. D. FEDERMEIER Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications 2007.
192. FAGIOLINI, A., A. COMANDINI, M. CATENA DELL'OSSO AND S. KASPER Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*, Dec 2012, 26(12), 1033-1049.
193. FÄHNDRICH, E. AND W. HERRMANN The search for electro-encephalographic variables which could predict the efficacy of antidepressants. *Pharmacopsychiatry*, 1985, 18(01), 108-109.
194. FALES, C. L., D. M. BARCH, M. M. RUNDLE, M. A. MINTUN, et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry*, Feb 15 2008, 63(4), 377-384.

195. FALK, W. E., A. J. GELENBERG AND J. D. WOJCIK Amoxapine for the treatment of psychotically depressed subjects. A pilot study. *J Nerv Ment Dis*, Feb 1985, 173(2), 90-93.
196. FANDREY, J., J. SCHODEL, K. U. ECKARDT, D. M. KATSCHINSKI, et al. Now a Nobel gas: oxygen. *Pflugers Arch*, Dec 2019, 471(11-12), 1343-1358.
197. FAQUIH, A. E., R. I. MEMON, H. HAFEEZ, M. ZESHAN, et al. A Review of Novel Antidepressants: A Guide for Clinicians. *Cureus*, Mar 6 2019, 11(3), e4185.
198. FEINBERG, I. AND I. G. CAMPBELL Coadministered pentobarbital anesthesia postpones but does not block the motor and sleep EEG responses to MK-801. *Life Sci*, 1997, 60(12), PL 217-222.
199. FIGUEROA, V., M. S. RODRIGUEZ, C. LANARI AND C. A. LAMB Nuclear action of FGF members in endocrine-related tissues and cancer: Interplay with steroid receptor pathways. *Steroids*, Dec 2019, 152, 108492.
200. FINGELKURTS, A. A. AND A. A. FINGELKURTS Altered structure of dynamic electroencephalogram oscillatory pattern in major depression. *Biol Psychiatry*, Jun 15 2015, 77(12), 1050-1060.
201. FINSTERWALD, C. AND C. M. ALBERINI Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiol Learn Mem*, Jul 2014, 112, 17-29.
202. FISHMAN, Y. I. The mechanisms and meaning of the mismatch negativity. *Brain Topogr*, Jul 2014, 27(4), 500-526.
203. FITTON, A., D. FAULDS AND K. L. GOA Moclobemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in depressive illness. *Drugs*, Apr 1992, 43(4), 561-596.
204. FITZGERALD, P. B. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depression: lots of promise but still lots of questions. *Brain Stimul*, Oct 2009, 2(4), 185-187.
205. FITZGERALD, P. B., A. SRITHARAN, Z. J. DASKALAKIS, A. R. DE CASTELLA, et al. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychopharmacol*, Oct 2007, 27(5), 488-492.
206. FITZGERALD, P. J. Whose side are you on: does serotonin preferentially activate the right hemisphere and norepinephrine the left? *Med Hypotheses*, Aug 2012, 79(2), 250-254.
207. FITZGERALD, P. J. AND B. O. WATSON Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. *Transl Psychiatry*, Sep 4 2018, 8(1), 177.
208. FLAJOLET, M., Z. WANG, M. FUTTER, W. SHEN, et al. FGF acts as a co-transmitter through adenosine A(2A) receptor to regulate synaptic plasticity. *Nat Neurosci*, Dec 2008, 11(12), 1402-1409.
209. FONSEKA, T. M., G. M. MACQUEEN AND S. H. KENNEDY Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*, Jun 2018, 233, 21-35.
210. FORSTER, J., M. KOIVISTO AND A. REVONSUO ERP and MEG correlates of visual consciousness: The second decade. *Conscious Cogn*, Apr 2020, 80, 102917.
211. FOSSATI, P. Imaging autobiographical memory. *Dialogues Clin Neurosci*, Dec 2013, 15(4), 487-490.
212. FOTI, D., J. M. CARLSON, C. L. SAUDER AND G. H. PROUDFIT Reward dysfunction in major depression: multimodal neuroimaging evidence for refining the melancholic phenotype. *Neuroimage*, Nov 1 2014, 101, 50-58.
213. FOURNIER, L. R., G. F. WILSON AND C. R. SWAIN Electrophysiological, behavioral, and subjective indexes of workload when performing multiple tasks: manipulations of task difficulty and training. *Int J Psychophysiol*, Jan 1999, 31(2), 129-145.
214. FOX, M. D., R. L. BUCKNER, M. P. WHITE, M. D. GREICIUS, et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*, Oct 1 2012, 72(7), 595-603.
215. FREEDMAN, R., D. KIRCH, J. BELL, L. E. ADLER, et al. Clonidine treatment of schizophrenia. Double-blind comparison to placebo and neuroleptic drugs. *Acta Psychiatr Scand*, Jan 1982, 65(1), 35-45.

216. FRIZZO, M. E. The Effect of Glutamatergic Modulators on Extracellular Glutamate: How Does this Information Contribute to the Discovery of Novel Antidepressants? *Curr Ther Res Clin Exp*, 2019, 91, 25-32.
217. FRODL, T., M. JAGER, C. BORN, S. RITTER, et al. Anterior cingulate cortex does not differ between patients with major depression and healthy controls, but relatively large anterior cingulate cortex predicts a good clinical course. *Psychiatry Res*, May 30 2008, 163(1), 76-83.
218. FRODL, T., M. JAGER, I. SMAJSTRLOVA, C. BORN, et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*, Sep 2008, 33(5), 423-430.
219. FRODL, T., E. MEISENZAHN, T. ZETZSCHE, R. BOTTLENDER, et al. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry*, May 1 2002, 51(9), 708-714.
220. FU, C. H., S. G. COSTAFREDA, A. SANKAR, T. M. ADAMS, et al. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine. *BMC Psychiatry*, Apr 14 2015, 15, 82.
221. FU, C. H., S. C. WILLIAMS, A. J. CLEARE, M. J. BRAMMER, et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, Sep 2004, 61(9), 877-889.
222. FULTON, B. AND P. BENFIELD Moclobemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, Sep 1996, 52(3), 450-474.
223. FURMAN, D. J. AND I. H. GOTLIB Habenula responses to potential and actual loss in major depression: preliminary evidence for lateralized dysfunction. *Soc Cogn Affect Neurosci*, May 2016, 11(5), 843-851.
224. FURTADO, C. P., K. E. HOY, J. J. MALLER, G. SAVAGE, et al. An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: a prospective rTMS study. *Brain Stimul*, May 2013, 6(3), 346-354.
225. FUXE, K. AND D. O. BORROTO-ESCUOLA Basimglurant for treatment of major depressive disorder: a novel negative allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor 5. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(9), 1247-1260.
226. GALECKI, P., E. GALECKA, M. MAES, A. ORZECZOWSKA, et al. Vascular endothelial growth factor gene (VEGFA) polymorphisms may serve as prognostic factors for recurrent depressive disorder development. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Aug 1 2013, 45, 117-124.
227. GALKA, A. *Topics in nonlinear time series analysis, with implications for EEG analysis*. Edition ed.: World Scientific, 2000. ISBN 9814493929.
228. GALVEZ-CONTRERAS, A. Y., T. CAMPOS-ORDONEZ, V. LOPEZ-VIRGEN, J. GOMEZ-PLASCENCIA, et al. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*, Dec 2016, 32, 85-96.
229. GARDIER, A. M., I. MALAGIE, A. C. TRILLAT, C. JACQUOT, et al. Role of 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. *Fundam Clin Pharmacol*, 1996, 10(1), 16-27.
230. GARRATT, J. C., F. CRESPI, R. MASON AND C. A. MARSDEN Effects of idazoxan on dorsal raphe 5-hydroxytryptamine neuronal function. *Eur J Pharmacol*, Jan 25 1991, 193(1), 87-93.
231. GARTNER, M., S. AUST, M. BAJBOUJ, Y. FAN, et al. Functional connectivity between prefrontal cortex and subgenual cingulate predicts antidepressant effects of ketamine. *Eur Neuropsychopharmacol*, Apr 2019, 29(4), 501-508.
232. GAUR, S., M. E. GROSS, C. P. LIAO, B. QIAN, et al. Effect of Monoamine oxidase A (MAOA) inhibitors on androgen-sensitive and castration-resistant prostate cancer cells. *Prostate*, May 2019, 79(6), 667-677.
233. GAUTAM, M., M. KAUR, P. JAGTAP AND B. KRAYEM Levomilnacipran: More of the Same? *Prim Care Companion CNS Disord*, Sep 5 2019, 21(5).
234. GE, R., J. DOWNAR, D. M. BLUMBERGER, Z. J. DASKALAKIS, et al. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. *Brain Stimul*, Jan - Feb 2020, 13(1), 206-214.

235. GEBHARDT, S., H. RÖTTGERS, A. BÄCKER, U. SCHU, et al. Treatment of panic disorder with bupropion in a patient with Parkinson's disease. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 2008, 33(5), 575-577.
236. GEDDES, J. R. AND N. C. ANDREASEN *New Oxford textbook of psychiatry*. Edition ed.: Oxford University Press, USA, 2020. ISBN 0198713002.
237. GEDDES, L. A. AND C. HODGE The retrospectroscope: electrocorticography. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 1996, 15(1), 101-103.
238. GENOVESE, C. R., N. A. LAZAR AND T. NICHOLS Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*, Apr 2002, 15(4), 870-878.
239. GEORGE, M. S., T. A. KETTER AND R. M. POST Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 1994, 2(2), 59-72.
240. GEORGE, M. S., J. J. TAYLOR AND E. B. SHORT The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*, Jan 2013, 26(1), 13-18.
241. GERHARD, D. M. AND R. S. DUMAN Rapid-Acting Antidepressants: Mechanistic Insights and Future Directions. *Curr Behav Neurosci Rep*, Mar 2018, 5(1), 36-47.
242. GHADERI, A. H., M. N. ANDEVARI AND P. F. SOWMAN Evidence for a Resting State Network Abnormality in Adults Who Stutter. *Front Integr Neurosci*, 2018, 12, 16.
243. GHANIZADEH, A. A systematic review of reboxetine for treating patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry*, May 2015, 69(4), 241-248.
244. GHEZA, D., J. BAKIC, C. BAEKEN, R. DE RAEDT, et al. Abnormal approach-related motivation but spared reinforcement learning in MDD: Evidence from fronto-midline Theta oscillations and frontal Alpha asymmetry. *Cogn Affect Behav Neurosci*, Jun 2019, 19(3), 759-777.
245. GIANNI-BARRERA, R., N. DI MAGGIO, L. MELLY, M. G. BURGER, et al. Therapeutic vascularization in regenerative medicine: Concise Review. *Stem Cells Transl Med*, Jan 10 2020.
246. GODDARD, A. W., S. G. BALL, J. MARTINEZ, M. J. ROBINSON, et al. Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depress Anxiety*, Apr 2010, 27(4), 339-350.
247. GOEKOOP, J. G. [A multidimensional description and validation of two subtypes in the field of endogenous and melancholic depression]. *Tijdschr Psychiatr*, 2008, 50(3), 159-170.
248. GOLD, P. W. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry*, Feb 2015, 20(1), 32-47.
249. GOLDAPPLE, K., Z. SEGAL, C. GARSON, M. LAU, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*, Jan 2004, 61(1), 34-41.
250. GOLDIE, W. D. The brainstem auditory evoked potential in infants and children. *J Clin Neurophysiol*, Jul 1992, 9(3), 394-407.
251. GOLDSTEIN-PIEKARSKI, A. N., B. R. STAVELAND, T. M. BALL, J. YESAVAGE, et al. Intrinsic functional connectivity predicts remission on antidepressants: a randomized controlled trial to identify clinically applicable imaging biomarkers. *Transl Psychiatry*, Mar 6 2018, 8(1), 57.
252. GONDA, X., S. R. SHARMA AND F. I. TARAZI Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov*, Jan 2019, 14(1), 81-89.
253. GOODKIND, M., S. B. EICKHOFF, D. J. OATHES, Y. JIANG, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*, Apr 2015, 72(4), 305-315.
254. GOODWIN, F. K. AND W. E. BUNNEY, JR. Depressions following reserpine: a reevaluation. *Semin Psychiatry*, Nov 1971, 3(4), 435-448.
255. GORKA, S. M., K. L. PHAN AND S. A. SHANKMAN Convergence of EEG and fMRI measures of reward anticipation. *Biol Psychol*, Dec 2015, 112, 12-19.
256. GRANDI, S. M., A. SHIMONY AND M. J. EISENBERG Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol*, Dec 2013, 29(12), 1704-1711.
257. GRANT, A., M. TOWNEND, R. MULHERN AND N. SHORT *Cognitive behavioural therapy in mental health care*. Edition ed.: Sage, 2010. ISBN 1446206017.

258. GREEN, P. J., F. S. WALSH AND P. DOHERTY Promiscuity of fibroblast growth factor receptors. *Bioessays*, Aug 1996, 18(8), 639-646.
259. GREENBERG, P. E., A. A. FOURNIER, T. SISITSKY, C. T. PIKE, et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry*, Feb 2015, 76(2), 155-162.
260. GRIEVE, S. M., M. S. KORGAONKAR, E. GORDON, L. M. WILLIAMS, et al. Prediction of nonremission to antidepressant therapy using diffusion tensor imaging. *J Clin Psychiatry*, Apr 2016, 77(4), e436-443.
261. GROSS, M. E., D. B. AGUS, T. B. DORFF, J. K. PINSKI, et al. Phase 2 trial of monoamine oxidase inhibitor phenelzine in biochemical recurrent prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, Mar 3 2020.
262. GROSSBERG, G. T. AND L. J. KINSELLA *Clinical Psychopharmacology for Neurologists*. Edition ed.: Springer, 2018. ISBN 3319746049.
263. GUARDIOLA-LEMAITRE, B., C. DE BODINAT, P. DELAGRANGE, M. J. MILLAN, et al. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*, Aug 2014, 171(15), 3604-3619.
264. GUDAYOL-FERRE, E., M. PERO-CEBOLLERO, A. A. GONZALEZ-GARRIDO AND J. GUARDIA-OLMOS Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: a systematic review. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9, 582.
265. GUEORGUIEVA, R. *Statistical methods in psychiatry and related fields: Longitudinal, clustered, and other repeated measures data*. Edition ed.: CRC Press, 2017. ISBN 1351647563.
266. GUINJOAN, S. M., H. S. MAYBERG, E. Y. COSTANZO, R. D. FAHRER, et al. Asymmetrical contribution of brain structures to treatment-resistant depression as illustrated by effects of right subgenual cingulum stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, Summer 2010, 22(3), 265-277.
267. GUNAYDIN, L. A. AND A. C. KREITZER Cortico-Basal Ganglia Circuit Function in Psychiatric Disease. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78, 327-350.
268. GUNNARSDOTTIR, K. M., C. E. GAMALDO, R. M. E. SALAS, J. B. EWEN, et al. A Novel Sleep Stage Scoring System: Combining Expert-Based Rules with a Decision Tree Classifier. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, Jul 2018, 2018, 3240-3243.
269. GUNNING, F. M., J. CHENG, C. F. MURPHY, D. KANELLOPOULOS, et al. Anterior cingulate cortical volumes and treatment remission of geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, Aug 2009, 24(8), 829-836.
270. GUO, W. B., F. LIU, J. D. CHEN, X. J. XU, et al. Altered white matter integrity of forebrain in treatment-resistant depression: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Aug 7 2012, 38(2), 201-206.
271. GUPTA, D., M. RADHAKRISHNAN AND Y. KURHE 5HT3 receptor antagonist (ondansetron) reverses depressive behavior evoked by chronic unpredictable stress in mice: modulation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical and brain serotonergic system. *Pharmacol Biochem Behav*, Sep 2014, 124, 129-136.
272. GUY, W. *Clinical global impressions-ECDEU Assessment manual psychopharmacology* (DHEW Publ no ADM 76-338). In.: Revised. Rockville MD: US Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH, 1976.
273. GUY, W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Edition ed.: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service ..., 1976.
274. GYURAK, A., B. PATENAUDE, M. S. KORGAONKAR, S. M. GRIEVE, et al. Frontoparietal Activation During Response Inhibition Predicts Remission to Antidepressants in Patients With Major Depression. *Biol Psychiatry*, Feb 15 2016, 79(4), 274-281.
275. HAGEMANN, D., E. NAUMANN, G. BECKER, S. MAIER, et al. Frontal brain asymmetry and affective style: a conceptual replication. *Psychophysiology*, Jul 1998, 35(4), 372-388.
276. HAGHIGHI, M., S. LUDYGA, B. RAHIMI, L. JAHANGARD, et al. In patients suffering from major depressive disorders, quantitative EEG showed favorable changes in left and right prefrontal cortex. *Psychiatry Res*, May 2017, 251, 137-141.

277. HAMILTON, J. P., D. J. FURMAN, C. CHANG, M. E. THOMASON, et al. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry*, Aug 15 2011, 70(4), 327-333.
278. HAMILTON, J. P. AND I. H. GOTLIB Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biol Psychiatry*, Jun 15 2008, 63(12), 1155-1162.
279. HAMILTON, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Feb 1960, 23(1), 56-62.
280. HAMILTON, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, Dec 1967, 6(4), 278-296.
281. HAO, R. H., Y. GUO, S. S. DONG, G. Z. WENG, et al. Associations of Plasma FGF2 Levels and Polymorphisms in the FGF2 Gene with Obesity Phenotypes in Han Chinese Population. *Sci Rep*, Feb 16 2016, 6, 19868.
282. HARMER, C. J., G. M. GOODWIN AND P. J. COWEN Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry*, Aug 2009, 195(2), 102-108.
283. HARMS, L., G. G. PARRAS, P. T. MICHIE AND M. S. MALMIERCA The Role of Glutamate Neurotransmission in Mismatch Negativity (MMN), A Measure of Auditory Synaptic Plasticity and Change-detection. *Neuroscience*, Feb 8 2020.
284. HARO, J. M., S. ARBABZADEH-BOUCHEZ, T. S. BRUGHA, G. DE GIROLAMO, et al. Concordance of the Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI 3.0) with standardized clinical assessments in the WHO World Mental Health surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2006, 15(4), 167-180.
285. HASANZADEH, F., M. MOHEBBI AND R. ROSTAMI Prediction of rTMS treatment response in major depressive disorder using machine learning techniques and nonlinear features of EEG signal. *J Affect Disord*, Sep 1 2019, 256, 132-142.
286. HASHIMOTO, K., B. MALCHOW, P. FALKAI AND A. SCHMITT Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Aug 2013, 263(5), 367-377.
287. HATA, M., H. KAZUI, T. TANAKA, R. ISHII, et al. Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease - An eLORETA study. *Clin Neurophysiol*, Feb 2016, 127(2), 1269-1278.
288. HAYASAKA, Y., M. PURGATO, L. R. MAGNI, Y. OGAWA, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*, Jul 15 2015, 180, 179-184.
289. HEGERL, U. AND T. HENSCH The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*, Jul 2014, 44, 45-57.
290. HEGERL, U., M. STEIN, C. MULERT, R. MERGL, et al. EEG-vigilance differences between patients with borderline personality disorder, patients with obsessive-compulsive disorder and healthy controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Apr 2008, 258(3), 137-143.
291. HEGERL, U., K. WILK, S. OLBRICH, P. SCHOENKNECHT, et al. Hyperstable regulation of vigilance in patients with major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*, Sep 2012, 13(6), 436-446.
292. HENTER, I. D., R. T. DE SOUSA AND C. A. ZARATE, JR. Glutamatergic Modulators in Depression. *Harv Rev Psychiatry*, Nov/Dec 2018, 26(6), 307-319.
293. HERMESDORF, M., B. SUNDERMANN, S. FEDER, W. SCHWINDT, et al. Major depressive disorder: Findings of reduced homotopic connectivity and investigation of underlying structural mechanisms. *Hum Brain Mapp*, Mar 2016, 37(3), 1209-1217.
294. HERRAIZ, T. AND H. GUILLEN Monoamine Oxidase-A Inhibition and Associated Antioxidant Activity in Plant Extracts with Potential Antidepressant Actions. *Biomed Res Int*, 2018, 2018, 4810394.
295. HERRMANN, W. M., U. KERN AND J. ROHMEL Contribution to the search for vigilance-indicative EEG variables. Results of a controlled, double-blind study with pyritinol in elderly patients with symptoms of mental dysfunction. *Pharmacopsychiatry*, Mar 1986, 19(2), 75-83.

296. HEYMANN, R. E., M. HELFENSTEIN AND D. FELDMAN A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol*, Nov-Dec 2001, 19(6), 697-702.
297. HINOJOSA, J. A., F. MERCADO AND L. CARRETIE N170 sensitivity to facial expression: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, Aug 2015, 55, 498-509.
298. HIROTA, T., S. SCHWARTZ AND C. U. CORRELL Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Feb 2014, 53(2), 153-173.
299. HO, E. V., S. L. THOMPSON, W. R. KATZKA, M. F. SHARIFI, et al. Clinically effective OCD treatment prevents 5-HT<sub>1B</sub> receptor-induced repetitive behavior and striatal activation. *Psychopharmacology (Berl)*, Jan 2016, 233(1), 57-70.
300. HOERTEL, N., C. BLANCO, H. PEYRE, M. M. WALL, et al. Differences in symptom expression between unipolar and bipolar spectrum depression: Results from a nationally representative sample using item response theory (IRT). *J Affect Disord*, Nov 1 2016, 204, 24-31.
301. HOLLAND, R. L., K. WESNES AND B. DIETRICH Single dose human pharmacology of umespirone. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 46(5), 461-468.
302. HOLLER, Y., C. HELMSTAEDTER AND K. LEHNERTZ Quantitative Pharmacoelectroencephalography in Antiepileptic Drug Research. *CNS Drugs*, Sep 2018, 32(9), 839-848.
303. HOLLISTER, L. E. Tricyclic antidepressants. *New England Journal of Medicine*, 1978, 299(20), 1106-1109.
304. HOLM, K. J. AND A. MARKHAM Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs*, Apr 1999, 57(4), 607-631.
305. HOLMES, S. E., R. HINZ, S. CONEN, C. J. GREGORY, et al. Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry*, Jan 1 2018, 83(1), 61-69.
306. HOLSCHNEIDER, D. P., A. F. LEUCHTER, O. U. SCREMIN, D. M. TREIMAN, et al. Effects of cholinergic deafferentation and NGF on brain electrical coherence. *Brain Res Bull*, Mar 15 1998, 45(5), 531-541.
307. HOOGENBOOM, W. S., R. H. PERLIS, J. W. SMOLLER, Q. ZENG-TREITLER, et al. Limbic system white matter microstructure and long-term treatment outcome in major depressive disorder: a diffusion tensor imaging legacy data. *World J Biol Psychiatry*, Feb 2014, 15(2), 122-134.
308. HORACEK, J., M. BRUNOVSKY, T. NOVAK, L. SKRDLANTOVA, et al. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology*, 2007, 55(3-4), 132-142.
309. HOSANG, G. M., C. SHILES, K. E. TANSEY, P. MCGUFFIN, et al. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, Jan 16 2014, 12, 7.
310. HÖSCHL, C., J. LIBIGER AND J. ŠVESTKA *Psychiatrie. 2 dopln. vyd. Zlín: Tigis*, 2004, 644-647.
311. HOSSEINIFARD, B., M. H. MORADI AND R. ROSTAMI Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. *Comput Methods Programs Biomed*, Mar 2013, 109(3), 339-345.
312. HOUWING, D. J., B. BUWALDA, E. A. VAN DER ZEE, S. F. DE BOER, et al. The Serotonin Transporter and Early Life Stress: Translational Perspectives. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11, 117.
313. HSIEH, M. H., D. R. MCQUOID, R. M. LEVY, M. E. PAYNE, et al. Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, Jun 2002, 17(6), 519-525.
314. HUDSON, J. L., K. J. LESTER, C. M. LEWIS, M. TROPEANO, et al. Predicting outcomes following cognitive behaviour therapy in child anxiety disorders: the influence of genetic, demographic and clinical information. *J Child Psychol Psychiatry*, Oct 2013, 54(10), 1086-1094.
315. HUGIN-FLORES, M. E., T. STEIMER, P. SCHULZ, M. B. VALLOTTON, et al. Chronic corticotropin-releasing hormone and vasopressin regulate corticosteroid receptors in rat hippocampus and anterior pituitary. *Brain Res*, Jun 27 2003, 976(2), 159-170.

316. HUNSBALLE, J. M. AND J. C. DJURHUUS Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res*, Apr 2001, 29(2), 118-125.
317. HUNTER, A. M., I. A. COOK, S. D. GREENWALD, M. L. TRAN, et al. The antidepressant treatment response index and treatment outcomes in a placebo-controlled trial of fluoxetine. *J Clin Neurophysiol*, Oct 2011, 28(5), 478-482.
318. HUNTER, A. M., I. A. COOK AND A. F. LEUCHTER The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, Mar 2007, 30(1), 105-124.
319. HUNTER, A. M., I. A. COOK AND A. F. LEUCHTER Does prior antidepressant treatment of major depression impact brain function during current treatment? *Eur Neuropsychopharmacol*, Oct 2012, 22(10), 711-720.
320. HUNTER, A. M., A. S. KORB, I. A. COOK AND A. F. LEUCHTER Rostral anterior cingulate activity in major depressive disorder: state or trait marker of responsiveness to medication? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, Spring 2013, 25(2), 126-133.
321. HUNTER, A. M., B. O. MUTHEN, I. A. COOK AND A. F. LEUCHTER Antidepressant response trajectories and quantitative electroencephalography (QEEG) biomarkers in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, Jan 2010, 44(2), 90-98.
322. HUNTER, A. M., T. X. NGHIEM, I. A. COOK, D. E. KRANTZ, et al. Change in Quantitative EEG Theta Cordance as a Potential Predictor of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Clinical Outcome in Major Depressive Disorder. *Clin EEG Neurosci*, Nov 1 2017, 1550059417746212.
323. HUNTER, A. M., S. RAVIKUMAR, I. A. COOK AND A. F. LEUCHTER Brain functional changes during placebo lead-in and changes in specific symptoms during pharmacotherapy for major depression. *Acta Psychiatr Scand*, Apr 2009, 119(4), 266-273.
324. CHAN, Y. C., W. C. HSU AND T. L. CHOU Dissociation between the processing of humorous and monetary rewards in the 'motivation' and 'hedonic' brains. *Sci Rep*, Oct 18 2018, 8(1), 15425.
325. CHANG, C. C., W. H. FANG, H. A. CHANG, T. C. CHANG, et al. Serotonin 2A receptor (5-HT<sub>2A</sub>) gene promoter variant interacts with chronic perceived stress to modulate resting parasympathetic activity in humans. *Psychoneuroendocrinology*, Feb 2017, 76, 119-126.
326. CHANG, Y.-C. AND S.-L. HUANG The influence of attention levels on psychophysiological responses. *International Journal of Psychophysiology*, 2012, 86(1), 39-47.
327. CHEN, C. H., K. RIDLER, J. SUCKLING, S. WILLIAMS, et al. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*, Sep 1 2007, 62(5), 407-414.
328. CHEN, M. H., W. C. LIN, P. C. TU, C. T. LI, et al. Antidepressant and antisuicidal effects of ketamine on the functional connectivity of prefrontal cortex-related circuits in treatment-resistant depression: A double-blind, placebo-controlled, randomized, longitudinal resting fMRI study. *J Affect Disord*, Dec 1 2019, 259, 15-20.
329. CHEN, Y. W., P. Y. LIN, K. Y. TU, Y. S. CHENG, et al. Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: a meta-analysis and systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11, 925-933.
330. CHHETRY, B. T., A. HEZGHIA, J. M. MILLER, S. LEE, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and white matter changes in major depression. *J Psychiatr Res*, Apr 2016, 75, 65-74.
331. CHIAPPA, K. H. *Evoked potentials in clinical medicine*. Edition ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 1997. ISBN 0397516592.
332. CHILDRESS, A. C. AND F. R. SALLEE Revisiting clonidine: an innovative add-on option for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Drugs Today (Barc)*, Mar 2012, 48(3), 207-217.
333. CHILDS, G. V. Structure-function correlates in the corticotropes of the anterior pituitary. *Front Neuroendocrinol*, Jul 1992, 13(3), 271-317.
334. CHO, S. S. AND A. P. STRAFELLA rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*, Aug 21 2009, 4(8), e6725.

335. IGLESIAS, A. H. Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions. *Curr Neurol Neurosci Rep*, Feb 4 2020, 20(1), 1.
336. INABA, M., M. NOMURA AND H. OHIRA Neural evidence of effects of emotional valence on word recognition. *Int J Psychophysiol*, Sep 2005, 57(3), 165-173.
337. INVERNIZZI, R., L. POZZI, S. GARATTINI AND R. SAMANIN Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by a serotonin-independent mechanism. *Neuropharmacology*, Mar 1992, 31(3), 221-227.
338. INVERNIZZI, R. W. AND S. GARATTINI Role of presynaptic alpha2-adrenoceptors in antidepressant action: recent findings from microdialysis studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Aug 2004, 28(5), 819-827.
339. IOSIFESCU, D. V., S. GREENWALD, P. DEVLIN, D. MISCHOULON, et al. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, Nov 2009, 19(11), 772-777.
340. IOSIFESCU, D. V. AND K. LAPIDUS The role of neuroimaging and electrophysiology (EEG) as predictors of treatment response in major depressive disorder. *Clinical Neuropsychiatry*, 2011, 8(1), 47-61.
341. IRWIN, P. Spectral difference index: a single EEG measure of drug effect. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, Sep 1982, 54(3), 342-346.
342. ISSLER, O., S. HARAMATI, E. D. PAUL, H. MAENO, et al. MicroRNA 135 is essential for chronic stress resiliency, antidepressant efficacy, and intact serotonergic activity. *Neuron*, Jul 16 2014, 83(2), 344-360.
343. ITOH, H. AND R. D. BUNAG Cardiovascular and sympathetic effects of injecting serotonin into the nucleus tractus solitarius in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, Mar 1991, 256(3), 1147-1153.
344. IZAKI, Y. AND T. AKEMA Gamma-band power elevation of prefrontal local field potential after posterior dorsal hippocampus-prefrontal long-term potentiation induction in anesthetized rats. *Exp Brain Res*, Jan 2008, 184(2), 249-253.
345. IZAKI, Y., M. TAKITA, M. NOMURA AND T. AKEMA Effects of ventral hippocampal long-term potentiation and depression on the gamma-band local field potential in anesthetized rats. *Exp Brain Res*, Jul 2004, 157(2), 147-151.
346. IZNAK, A., A. TIGANOV, E. IZNAK AND S. SOROKIN EEG correlates and possible predictors of the efficacy of the treatment of endogenous depression. *Human Physiology*, 2013, 39(4), 378-385.
347. JACOBSEN, J. P. R., A. D. KRYSTAL, K. R. R. KRISHNAN AND M. G. CARON Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression: Clinical and Preclinical Rationale. *Trends Pharmacol Sci*, Nov 2016, 37(11), 933-944.
348. JAFFER, K. Y., T. CHANG, B. VANLE, J. DANG, et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*, Jul-Aug 2017, 14(7-8), 24-34.
349. JANES, A. C., J. M. GILMAN, B. B. FREDERICK, M. RADOMAN, et al. Salience network coupling is linked to both tobacco smoking and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Drug Alcohol Depend*, Jan 1 2018, 182, 93-97.
350. JANN, K., T. DIERKS, C. BOESCH, M. KOTTLOW, et al. BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network. *Neuroimage*, Apr 15 2009, 45(3), 903-916.
351. JAREMA, M., D. DUDEK, J. LANDOWSKI, J. HEITZMAN, et al. [Trazodon--the antidepressant: mechanism of action and its position in the treatment of depression]. *Psychiatr Pol*, Jul-Aug 2011, 45(4), 611-625.
352. JAWORSKA, N., P. BLIER, W. FUSEE AND V. KNOTT alpha Power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. *J Psychiatr Res*, Nov 2012, 46(11), 1483-1491.
353. JAWORSKA, N., P. BLIER, W. FUSEE AND V. KNOTT Scalp- and sLORETA-derived loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEPs) in unmedicated depressed males and females and healthy controls. *Clin Neurophysiol*, Sep 2012, 123(9), 1769-1778.

354. JAWORSKA, N., C. BLONDEAU, P. TESSIER, S. NORRIS, et al. Examining relations between alpha power as well as anterior cingulate cortex-localized theta activity and response to single or dual antidepressant pharmacotherapies. *J Psychopharmacol*, Jun 2014, 28(6), 587-595.
355. JAWORSKA, N. AND A. PROTZNER Electrocortical features of depression and their clinical utility in assessing antidepressant treatment outcome. *Can J Psychiatry*, Sep 2013, 58(9), 509-514.
356. JENKINS, L. M., J. J. CHIANG, K. VAUSE, L. HOFFER, et al. Outward subcortical curvature associated with sub-clinical depression symptoms in adolescents. *Neuroimage Clin*, 2020, 25, 102187.
357. JIANG, B., H. WANG, J. L. WANG, Y. J. WANG, et al. Hippocampal Salt-Inducible Kinase 2 Plays a Role in Depression via the CREB-Regulated Transcription Coactivator 1-cAMP Response Element Binding-Brain-Derived Neurotrophic Factor Pathway. *Biol Psychiatry*, Apr 15 2019, 85(8), 650-666.
358. JOBERT, M., F. J. WILSON, G. S. RUIGT, M. BRUNOVSKY, et al. Guidelines for the recording and evaluation of pharmaco-EEG data in man: the International Pharmaco-EEG Society (IPEG). *Neuropsychobiology*, 2012, 66(4), 201-220.
359. JOE, A. Y., T. TIELMANN, J. BUCERIUS, M. J. REINHARDT, et al. Response-dependent differences in regional cerebral blood flow changes with citalopram in treatment of major depression. *J Nucl Med*, Aug 2006, 47(8), 1319-1325.
360. JOHNSA, J. D. AND M. W. NEVILLE Tasimelteon: a melatonin receptor agonist for non-24-hour sleep-wake disorder. *Ann Pharmacother*, Dec 2014, 48(12), 1636-1641.
361. JOHNSON, E. D. AND D. G. CARROLL Venlafaxine and desvenlafaxine in the management of menopausal hot flashes. *Pharm Pract (Granada)*, Jul 2011, 9(3), 117-121.
362. JOO, S. H., H. K. LIM AND C. U. LEE Three Large-Scale Functional Brain Networks from Resting-State Functional MRI in Subjects with Different Levels of Cognitive Impairment. *Psychiatry Investig*, Jan 2016, 13(1), 1-7.
363. JUCKEL, G., U. HEGERL, I. GIEGLING, P. MAVROGIORGOU, et al. Association of 5-HT<sub>1B</sub> receptor polymorphisms with the loudness dependence of auditory evoked potentials in a community-based sample of healthy volunteers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, Jun 5 2008, 147B(4), 454-458.
364. JUCKEL, G., O. POGARELL, H. AUGUSTIN, C. MULERT, et al. Differential prediction of first clinical response to serotonergic and noradrenergic antidepressants using the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, Aug 2007, 68(8), 1206-1212.
365. JUZA, R., P. VLCEK, E. MEZEIOVA, K. MUSILEK, et al. Recent advances with 5-HT<sub>3</sub> modulators for neuropsychiatric and gastrointestinal disorders. *Med Res Rev*, Mar 1 2020.
366. KACKENMESTER, W., L. KROENCKE AND J. WACKER Frontal asymmetry predicts the incentive value of perceptual information. *Int J Psychophysiol*, Dec 2018, 134, 22-29.
367. KAISER, A. K., M. T. GNJEZDA, S. KNASMULLER AND W. AICHHORN Electroencephalogram alpha asymmetry in patients with depressive disorders: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14, 1493-1504.
368. KALAYAM, B. AND G. S. ALEXOPOULOS Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*, Aug 1999, 56(8), 713-718.
369. KAPUR, S., R. CHO, C. JONES, G. MCKAY, et al. Is amoxapine an atypical antipsychotic? Positron-emission tomography investigation of its dopamine<sub>2</sub> and serotonin<sub>2</sub> occupancy. *Biol Psychiatry*, May 1 1999, 45(9), 1217-1220.
370. KARIHALOO, A., C. NICKEL AND L. G. CANTLEY Signals which build a tubule. *Nephron Exp Nephrol*, 2005, 100(1), e40-45.
371. KARIMZADEH, F., R. BOOSTANI, E. SERAJ AND R. SAMENI A Distributed Classification Procedure for Automatic Sleep Stage Scoring Based on Instantaneous Electroencephalogram Phase and Envelope Features. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, Feb 2018, 26(2), 362-370.
372. KASHYAP, M. P., C. ROBERTS, M. WASEEM AND P. TYAGI Drug Targets in Neurotrophin Signaling in the Central and Peripheral Nervous System. *Mol Neurobiol*, Aug 2018, 55(8), 6939-6955.

373. KASTNER, A., S. GRUBE, A. EL-KORDI, B. STEPNIAK, et al. Common variants of the genes encoding erythropoietin and its receptor modulate cognitive performance in schizophrenia. *Mol Med*, Sep 7 2012, 18, 1029-1040.
374. KATO, M., G. OKUGAWA, M. WAKENO, Y. TAKEKITA, et al. Effect of basic fibroblast growth factor (FGF2) gene polymorphisms on SSRIs treatment response and side effects. *Eur Neuropsychopharmacol*, Oct 2009, 19(10), 718-725.
375. KATO, T., S. KAJIYAMA, H. HAMADA AND M. KAWAMOTO Long-term administration of flvoxamine attenuates neuropathic pain and involvement of spinal serotonin receptors in diabetic model rats. *Hiroshima J Med Sci*, Dec 2013, 62(4), 83-89.
376. KAUFMAN, J., C. DELORENZO, S. CHOUDHURY AND R. V. PARSEY The 5-HT1A receptor in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, Mar 2016, 26(3), 397-410.
377. KAUFMAN, J., G. M. SULLIVAN, J. YANG, R. T. OGDEN, et al. Quantification of the Serotonin 1A Receptor Using PET: Identification of a Potential Biomarker of Major Depression in Males. *Neuropsychopharmacology*, Jun 2015, 40(7), 1692-1699.
378. KAUR GILL, A., Y. BANSAL, R. BHANDARI, S. KAUR, et al. Gepirone hydrochloride: a novel antidepressant with 5-HT1A agonistic properties. *Drugs Today (Barc)*, Jul 2019, 55(7), 423-437.
379. KAWAHARA, Y., H. KAWAHARA, F. KANEKO AND M. TANAKA Long-term administration of citalopram reduces basal and stress-induced extracellular noradrenaline levels in rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*, Sep 2007, 194(1), 73-81.
380. KAWASHIMA, H., T. NUMAKAWA, E. KUMAMARU, N. ADACHI, et al. Glucocorticoid attenuates brain-derived neurotrophic factor-dependent upregulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA-132 expression. *Neuroscience*, Feb 17 2010, 165(4), 1301-1311.
381. KEARNEY, T. R. Treatment of Atypical Depression with Librium and Parnate. *Dis Nerv Syst*, Jul 1964, 25, 443-447.
382. KEIGHTLEY, M. L., G. WINOCUR, S. J. GRAHAM, H. S. MAYBERG, et al. An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli. *Neuropsychologia*, 2003, 41(5), 585-596.
383. KEMPTON, M. J., Z. SALVADOR, M. R. MUNAFO, J. R. GEDDES, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, Jul 2011, 68(7), 675-690.
384. KENNEDY, S. H., K. R. EVANS, S. KRUGER, H. S. MAYBERG, et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, Jun 2001, 158(6), 899-905.
385. KENNEDY, S. H., R. W. LAM, R. S. MCINTYRE, S. V. TOURJMAN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2016, 61(9), 540-560.
386. KESSING, L. V. Epidemiology of subtypes of depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2007, (433), 85-89.
387. KESSLER, R. C., P. BERGLUND, O. DEMLER, R. JIN, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, Jun 2005, 62(6), 593-602.
388. KHAIROVA, R. A., R. MACHADO-VIEIRA, J. DU AND H. K. MANJI A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, May 2009, 12(4), 561-578.
389. KHANDELWAL, N., S. K. DEY, S. CHAKRAVARTY AND A. KUMAR miR-30 Family miRNAs Mediate the Effect of Chronic Social Defeat Stress on Hippocampal Neurogenesis in Mouse Depression Model. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12, 188.
390. KHODAYARI-ROSTAMABAD, A., J. P. REILLY, G. M. HASEY, H. DE BRUIN, et al. Using pre-treatment electroencephalography data to predict response to transcranial magnetic stimulation therapy for major depression. In *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 2011, p. 6418-6421.

391. KHUNDAKAR, A. A. AND A. J. THOMAS Morphometric changes in early- and late-life major depressive disorder: evidence from postmortem studies. *Int Psychogeriatr*, Oct 2009, 21(5), 844-854.
392. KIELHOLZ, P., S. TERZANI, M. GASTPAR AND C. ADAMS [Management of treatment-resistant depression without ECT (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*, May 22 1981, 106(21), 671-673.
393. KIM, Y. K., B. J. HAM AND K. M. HAN Interactive effects of genetic polymorphisms and childhood adversity on brain morphologic changes in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Apr 20 2019, 91, 4-13.
394. KIMBRELL, T. A., J. T. LITTLE, R. T. DUNN, M. A. FRYE, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*, Dec 15 1999, 46(12), 1603-1613.
395. KISHI, T., T. TSUNOKA, M. IKEDA, K. KAWASHIMA, et al. Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis. *J Hum Genet*, Nov 2009, 54(11), 629-633.
396. KISHI, T., R. YOSHIMURA, Y. FUKUO, T. OKOCHI, et al. The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Mar 2013, 263(2), 105-118.
397. KISHI, T., R. YOSHIMURA, T. IKUTA AND N. IWATA Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front Psychiatry*, 2017, 8, 308.
398. KLEIN, A. M. AND H. GLAESMER [Genetics, gene-environment-interactions and epigenetics in the development of depressive disorders]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, Mar-Apr 2012, 62(3-4), 95-101.
399. KLEIN, R. Role of neurotrophins in mouse neuronal development. *FASEB J*, Jul 1994, 8(10), 738-744.
400. KLICPERA, C., W. ALBERT AND F. STRIAN Effects of somatic treatments on mood in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand*, Aug 1979, 60(2), 129-136.
401. KLIMESCH, W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*, Apr 1999, 29(2-3), 169-195.
402. KLOK, M. P. C., P. F. VAN EIJNDHOVEN, M. ARGYELAN, A. H. SCHENE, et al. Structural brain characteristics in treatment-resistant depression: review of magnetic resonance imaging studies. *BJPsych Open*, Sep 2 2019, 5(5), e76.
403. KLOMJA, W., R. KATZ AND A. LACKMY-VALLEE Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*, Sep 2015, 58(4), 208-213.
404. KNOTT, V., C. MAHONEY, S. KENNEDY AND K. EVANS Pre-treatment EEG and it's relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome. *Pharmacopsychiatry*, Nov 2000, 33(6), 201-205.
405. KNOTT, V., C. MAHONEY, S. KENNEDY AND K. EVANS EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res*, Apr 10 2001, 106(2), 123-140.
406. KNOTT, V. J. AND Y. D. LAPIERRE Computerized EEG correlates of depression and antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1987, 11(2-3), 213-221.
407. KNOTT, V. J., J. I. TELNER, Y. D. LAPIERRE, M. BROWNE, et al. Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *J Affect Disord*, Jul 29 1996, 39(3), 175-184.
408. KNUTSON, B., J. P. BHANJI, R. E. COONEY, L. Y. ATLAS, et al. Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry*, Apr 1 2008, 63(7), 686-692.
409. KNYAZEV, G. G., J. Y. SLOBODSKOJ-PLUSNIN, A. V. BOCHAROV AND L. V. PYLKOVA The default mode network and EEG alpha oscillations: an independent component analysis. *Brain Res*, Jul 21 2011, 1402, 67-79.
410. KOENIG, S. AND A. MECKLINGER Electrophysiological correlates of encoding and retrieving emotional events. *Emotion*, Apr 2008, 8(2), 162-173.
411. KOHLER, C. A., T. H. FREITAS, M. MAES, N. Q. DE ANDRADE, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*, May 2017, 135(5), 373-387.

412. KOHLER, S., K. CIERPINSKY, G. KRONENBERG AND M. ADLI The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. *J Psychopharmacol*, Jan 2016, 30(1), 13-22.
413. KOO, P. C., C. BERGER, G. KRONENBERG, J. BARTZ, et al. Combined cognitive, psychomotor and electrophysiological biomarkers in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Oct 2019, 269(7), 823-832.
414. KOPCZAK, A., G. K. STALLA, M. UHR, S. LUCAE, et al. IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol*, Jun 2015, 25(6), 864-872.
415. KOPECEK, M., P. SOS, M. BRUNOVSKY, M. BARES, et al. Can prefrontal theta cordance differentiate between depression recovery and dissimulation? *Neuro Endocrinol Lett*, Aug 2007, 28(4), 524-526.
416. KOPELL, B. H. AND B. D. GREENBERG Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(3), 408-422.
417. KOPSCHINA FELTES, P., J. DOORDUIN, H. C. KLEIN, L. E. JUAREZ-OROZCO, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol*, Sep 2017, 31(9), 1149-1165.
418. KORB, A. S., A. M. HUNTER, I. A. COOK AND A. F. LEUCHTER Rostral anterior cingulate cortex theta current density and response to antidepressants and placebo in major depression. *Clin Neurophysiol*, Jul 2009, 120(7), 1313-1319.
419. KORGAONKAR, M. S., A. N. GOLDSTEIN-PIEKARSKI, A. FORNITO AND L. M. WILLIAMS Intrinsic connectomes are a predictive biomarker of remission in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, Nov 6 2019.
420. KORGAONKAR, M. S., L. M. WILLIAMS, Y. J. SONG, T. USHERWOOD, et al. Diffusion tensor imaging predictors of treatment outcomes in major depressive disorder. *Br J Psychiatry*, Oct 2014, 205(4), 321-328.
421. KORNSTEIN, S. G., R. S. MCINTYRE, M. E. THASE AND M. BOUCHER Desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*, Jul 2014, 15(10), 1449-1463.
422. KOZEL, F. A., K. A. JOHNSON, Z. NAHAS, P. A. NAKONEZNY, et al. Fractional anisotropy changes after several weeks of daily left high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex to treat major depression. *J ECT*, Mar 2011, 27(1), 5-10.
423. KRAUS, C., M. KLOBL, M. TIK, B. AUER, et al. The pulvinar nucleus and antidepressant treatment: dynamic modeling of antidepressant response and remission with ultra-high field functional MRI. *Mol Psychiatry*, May 2019, 24(5), 746-756.
424. KRONMULLER, K. T., J. PANTEL, S. KOHLER, D. VICTOR, et al. Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *Br J Psychiatry*, Jun 2008, 192(6), 472-473.
425. KUATE, C., P. GELISSE, M. BALDY-MOULINIER AND A. CRESPEL [Bupropion-induced epileptic seizures]. *Rev Neurol (Paris)*, Jul 2004, 160(6-7), 701-703.
426. KUGAYA, A., T. AKECHI, T. NAKANO, H. OKAMURA, et al. Successful antidepressant treatment for five terminally ill cancer patients with major depression, suicidal ideation and a desire for death. *Support Care Cancer*, Nov 1999, 7(6), 432-436.
427. KUMAKIRI, C., K. KODAMA, E. SHIMIZU, N. YAMANOUCHI, et al. Study of the association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neurosci Lett*, Mar 26 1999, 263(2-3), 205-207.
428. KUMAR, J. S. AND J. J. MANN PET tracers for 5-HT(1A) receptors and uses thereof. *Drug Discov Today*, Sep 2007, 12(17-18), 748-756.
429. KUMAR, P., F. GOER, L. MURRAY, D. G. DILLON, et al. Impaired reward prediction error encoding and striatal-midbrain connectivity in depression. *Neuropsychopharmacology*, Jun 2018, 43(7), 1581-1588.
430. KURODA, Y. AND B. S. MCEWEN Effect of chronic restraint stress and tianeptine on growth factors, growth-associated protein-43 and microtubule-associated protein 2 mRNA expression in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*, Aug 15 1998, 59(1), 35-39.

431. KWON, J. S., T. YOUNG AND H. Y. JUNG Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment. *J Affect Disord*, Oct 14 1996, 40(3), 169-173.
432. LAI, C. H. Promising Neuroimaging Biomarkers in Depression. *Psychiatry Investig*, Sep 2019, 16(9), 662-670.
433. LAMERS, F., A. T. BEEKMAN, A. M. VAN HEMERT, R. A. SCHOEVEERS, et al. Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression. *Br J Psychiatry*, Jan 2016, 208(1), 62-68.
434. LAMICHHANE, B., B. M. ADHIKARI AND M. DHAMALA Salience Network Activity in Perceptual Decisions. *Brain Connect*, Sep 2016, 6(7), 558-571.
435. LAMMEL, S., K. M. TYE AND M. R. WARDEN Progress in understanding mood disorders: optogenetic dissection of neural circuits. *Genes Brain Behav*, Jan 2014, 13(1), 38-51.
436. LANG, E., A. S. MALLIEN, A. N. VASILESCU, D. HEFTER, et al. Molecular and cellular dissection of NMDA receptor subtypes as antidepressant targets. *Neurosci Biobehav Rev*, Jan 2018, 84, 352-358.
437. LANG, P. J., D. R. HERRING, C. DUNCAN, J. RICHTER, et al. The Startle-Evoked Potential: Negative Affect and Severity of Pathology in Anxiety/Mood Disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, Jul 2018, 3(7), 626-634.
438. LANG, U. E., R. HELLWEG, M. BAJBOUJ, V. GAUS, et al. Gender-dependent association of a functional NGF polymorphism with anxiety-related personality traits. *Pharmacopsychiatry*, Sep 2008, 41(5), 196-199.
439. LANGGUTH, B., R. WIEGAND, A. KHARRAZ, M. LANDGREBE, et al. Pre-treatment anterior cingulate activity as a predictor of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neuro Endocrinol Lett*, Oct 2007, 28(5), 633-638.
440. LANSBERGEN, M. M., M. ARNS, M. VAN DONGEN-BOOMSMA, D. SPRONK, et al. The increase in theta/beta ratio on resting-state EEG in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by slow alpha peak frequency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Jan 15 2011, 35(1), 47-52.
441. LAUDON, M. AND A. FRYDMAN-MAROM Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci*, Sep 9 2014, 15(9), 15924-15950.
442. LAWRENCE, N. S., A. M. WILLIAMS, S. SURGULADZE, V. GIAMPIETRO, et al. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry*, Mar 15 2004, 55(6), 578-587.
443. LEE, B. H. AND Y. K. KIM The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*, Dec 2010, 7(4), 231-235.
444. LEE, B. H., Y. M. PARK, S. H. LEE AND M. SHIM Serum Levels of Tumor Necrosis Factor-alpha and Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials at Pretreatment and Posttreatment in Patients with Major Depressive Disorder. *Brain Sci*, Sep 26 2019, 9(10).
445. LEE, P. F., D. P. X. KAN, P. CROARKIN, C. K. PHANG, et al. Neurophysiological correlates of depressive symptoms in young adults: A quantitative EEG study. *J Clin Neurosci*, Jan 2018, 47, 315-322.
446. LEE, S. H., Y. C. PARK, S. YOON, J. I. KIM, et al. Clinical implications of loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with atypical depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Oct 3 2014, 54, 7-12.
447. LEENTJENS, A., F. VERHEY AND F. VREELING Successful treatment of depression in a Parkinson disease patient with bupropion. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 2000, 144(45), 2157.
448. LECHIN, F., B. VAN DER DIJS AND A. E. LECHIN Tianeptine: a new exploratory therapy for asthma. *Chest*, Jan 2004, 125(1), 348-349; author reply 349.
449. LECHIN, F., B. VAN DER DIJS AND A. E. LECHIN Treatment of bronchial asthma with tianeptine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, Nov 2004, 26(9), 697-701.
450. LENOIR, D., W. WILLAERT, I. COPPIETERS, A. MALFLIET, et al. Electroencephalography During Nociceptive Stimulation in Chronic Pain Patients: A Systematic Review. *Pain Med*, Jun 3 2020.
451. LEPPANEN, J. M. Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*, Jan 2006, 19(1), 34-39.

452. LERER, B., F. MACCIARDI, R. H. SEGMAN, R. ADOLFSSON, et al. Variability of 5-HT<sub>2C</sub> receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder. *Mol Psychiatry*, Sep 2001, 6(5), 579-585.
453. LESTER, K. J., J. L. HUDSON, M. TROPEANO, C. CRESWELL, et al. Neurotrophic gene polymorphisms and response to psychological therapy. *Transl Psychiatry*, May 1 2012, 2, e108.
454. LEUCHTER, A. F., I. A. COOK, W. S. GILMER, L. B. MARANGELL, et al. Effectiveness of a quantitative electroencephalographic biomarker for predicting differential response or remission with escitalopram and bupropion in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, Sep 30 2009, 169(2), 132-138.
455. LEUCHTER, A. F., I. A. COOK, R. B. LUFKIN, J. DUNKIN, et al. Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage*, Jun 1994, 1(3), 208-219.
456. LEUCHTER, A. F., I. A. COOK, L. B. MARANGELL, W. S. GILMER, et al. Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Res*, Sep 30 2009, 169(2), 124-131.
457. LEUCHTER, A. F., I. A. COOK, I. MENA, J. J. DUNKIN, et al. Assessment of cerebral perfusion using quantitative EEG cordance. *Psychiatry Res*, Sep 1994, 55(3), 141-152.
458. LEUCHTER, A. F., I. A. COOK, S. H. UIJTDEHAAGE, J. DUNKIN, et al. Brain structure and function and the outcomes of treatment for depression. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58 Suppl 16, 22-31.
459. LEUCHTER, A. F., I. A. COOK, E. A. WITTE, M. MORGAN, et al. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*, Jan 2002, 159(1), 122-129.
460. LEUCHTER, A. F., S. H. UIJTDEHAAGE, I. A. COOK, R. O'HARA, et al. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res*, Apr 26 1999, 90(2), 125-140.
461. LEUCHTER, A. F., S. H. J. UIJTDEHAAGE, I. A. COOK, R. O'HARA, et al. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, Apr 26 1999, 90(2), 125-140.
462. LEUNG, K. 1-(2-((2R)-1-[(2-[(18F)Fluorophenyl]sulfonyl]pyrrolidin-2-yl)ethyl)-4-methylpiperidine. In *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. Bethesda (MD), 2004.
463. LEVKOVITZ, Y., E. TEDESCHINI AND G. I. PAPAKOSTAS Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*, Apr 2011, 72(4), 509-514.
464. LEVY, M. J. F., F. BOULLE, H. W. STEINBUSCH, D. L. A. VAN DEN HOVE, et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, Aug 2018, 235(8), 2195-2220.
465. LEWINN, K. Z., C. G. CONNOLLY, J. WU, M. DRAHOS, et al. White matter correlates of adolescent depression: structural evidence for frontolimbic disconnectivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Aug 2014, 53(8), 899-909, 909 e891-897.
466. LI, B., L. LIU, K. J. FRISTON, H. SHEN, et al. A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. *Biol Psychiatry*, Jul 1 2013, 74(1), 48-54.
467. LI, C. T., J. C. HSIEH, H. H. HUANG, M. H. CHEN, et al. Cognition-Modulated Frontal Activity in Prediction and Augmentation of Antidepressant Efficacy: A Randomized Controlled Pilot Study. *Cereb Cortex*, Jan 2016, 26(1), 202-210.
468. LI, C. T., C. P. LIN, K. H. CHOU, I. Y. CHEN, et al. Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, Mar 2010, 50(1), 347-356.
469. LI, H., D. WEI, J. SUN, Q. CHEN, et al. Brain structural alterations associated with young women with subthreshold depression. *Sci Rep*, May 18 2015, 5, 9707.
470. LI, M., H. CHANG AND X. XIAO BDNF Val66Met polymorphism and bipolar disorder in European populations: A risk association in case-control, family-based and GWAS studies. *Neurosci Biobehav Rev*, Sep 2016, 68, 218-233.
471. LI, Y., C. KANG, Z. WEI, X. QU, et al. Beta oscillations in major depression - signalling a new cortical circuit for central executive function. *Sci Rep*, Dec 21 2017, 7(1), 18021.

472. LIAN, Y. N., Y. WANG, Y. ZHANG AND C. X. YANG Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci*, Jan 2020, 130(1), 71-82.
473. LIEBOWITZ, M. R., E. HOLLANDER, F. SCHNEIER, R. CAMPEAS, et al. Reversible and irreversible monoamine oxidase inhibitors in other psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1990, 360, 29-34.
474. LIM, G. Y., W. W. TAM, Y. LU, C. S. HO, et al. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep*, Feb 12 2018, 8(1), 2861.
475. LIN, C. C., M. C. TSAI, C. T. LEE, M. H. SUN, et al. Antidepressant treatment increased serum miR-183 and miR-212 levels in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, Dec 2018, 270, 232-237.
476. LIN, K. C., C. C. WANG AND S. J. WANG Bupropion attenuates kainic acid-induced seizures and neuronal cell death in rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Aug 1 2013, 45, 207-214.
477. LINDQVIST, D., S. JANELIDZE, P. HAGELL, S. ERHARDT, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry*, Aug 1 2009, 66(3), 287-292.
478. LINKA, T., B. W. MULLER, S. BENDER, G. SARTORY, et al. The intensity dependence of auditory evoked ERP components predicts responsiveness to reboxetine treatment in major depression. *Pharmacopsychiatry*, May 2005, 38(3), 139-143.
479. LINKA, T., G. SARTORY, J. WILTFANG AND B. W. MULLER Treatment effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on the intensity dependence of auditory ERP components in major depression. *Neurosci Lett*, Sep 29 2009, 463(1), 26-30.
480. LISTON, C., A. C. CHEN, B. D. ZEBLEY, A. T. DRYSDALE, et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry*, Oct 1 2014, 76(7), 517-526.
481. LITTLE, J. T., T. A. KETTER, T. A. KIMBRELL, R. T. DUNN, et al. Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. *Biol Psychiatry*, Feb 1 2005, 57(3), 220-228.
482. LIU, J., L. JIA, S. M. JIANG, W. C. ZHOU, et al. Effects of Low-Dose Amitriptyline on Epigastric Pain Syndrome in Functional Dyspepsia Patients. *Dig Dis Sci*, Mar 12 2020.
483. LODER, E. AND P. RIZZOLI Pharmacologic Prevention of Migraine: A Narrative Review of the State of the Art in 2018. *Headache*, Nov 2018, 58 Suppl 3, 218-229.
484. LOGEMANN, H. N., K. B. BOCKER, P. K. DESCHAMPS, C. KEMNER, et al. The effect of attenuating noradrenergic neurotransmission by clonidine on brain activity measures of visuospatial attention. *Hum Psychopharmacol*, Jan 2014, 29(1), 46-54.
485. LOHOFF, F. W. AND K. RICKELS Desvenlafaxine succinate for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*, Aug 2008, 9(12), 2129-2136.
486. LOMBARDO, G., D. ENACHE, L. GIANOTTI, A. F. SCHATZBERG, et al. Baseline cortisol and the efficacy of antiglucocorticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, Dec 2019, 110, 104420.
487. LÓPEZ-MUÑOZ, F. AND C. ALAMO Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current pharmaceutical design*, 2009, 15(14), 1563-1586.
488. LOPEZ-MUNOZ, F., C. ALAMO, G. RUBIO, P. GARCIA-GARCIA, et al. Reboxetine combination in treatment-resistant depression to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry*, 2007, 40(01), 14-19.
489. LOUIS, J. C., E. MAGAL, W. GERDES AND W. SEIFERT Survival-promoting and protein kinase C-regulating roles of basic FGF for hippocampal neurons exposed to phorbol ester, glutamate and ischaemia-like conditions. *Eur J Neurosci*, Dec 1 1993, 5(12), 1610-1621.
490. LU, S., H. PENG, L. WANG, S. VASISH, et al. Elevated specific peripheral cytokines found in major depressive disorder patients with childhood trauma exposure: a cytokine antibody array analysis. *Compr Psychiatry*, Oct 2013, 54(7), 953-961.

491. LUBORZEWSKI, A., F. SCHUBERT, F. SEIFERT, H. DANKER-HOPFE, et al. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. *J Psychiatr Res*, Oct 2007, 41(7), 606-615.
492. LUCAS, G., V. V. RYMAR, J. DU, O. MNIE-FILALI, et al. Serotonin(4) (5-HT(4)) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action. *Neuron*, Sep 6 2007, 55(5), 712-725.
493. LUCK, S. J. AND E. S. KAPPENMAN *The Oxford handbook of event-related potential components*. Edition ed.: Oxford university press, 2011. ISBN 0199705879.
494. LUGER, A., A. E. CALOGERO, K. KALOGERAS, W. T. GALLUCCI, et al. Interaction of epidermal growth factor with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: potential physiologic relevance. *J Clin Endocrinol Metab*, Feb 1988, 66(2), 334-337.
495. LUO, Y., F. KONG, S. QI, X. YOU, et al. Resting-state functional connectivity of the default mode network associated with happiness. *Soc Cogn Affect Neurosci*, Mar 2016, 11(3), 516-524.
496. MACALUSO, M. AND S. H. PRESKORN *Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action*. Edition ed.: Springer, 2019. ISBN 3030109496.
497. MACKAY, G. M., C. M. FORREST, J. CHRISTOFIDES, M. A. BRIDEL, et al. Kynurenine metabolites and inflammation markers in depressed patients treated with fluoxetine or counselling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, Apr 2009, 36(4), 425-435.
498. MACOVEANU, J., I. MELUKEN, H. W. CHASE, M. L. PHILLIPS, et al. Reduced frontostriatal response to expected value and reward prediction error in remitted monozygotic twins with mood disorders and their unaffected high-risk co-twins. *Psychol Med*, Mar 2 2020, 1-10.
499. MACQUEEN, G. M., K. YUCEL, V. H. TAYLOR, K. MACDONALD, et al. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, Nov 15 2008, 64(10), 880-883.
500. MACHINO, A., Y. KUNISATO, T. MATSUMOTO, S. YOSHIMURA, et al. Possible involvement of rumination in gray matter abnormalities in persistent symptoms of major depression: an exploratory magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*, Oct 2014, 168, 229-235.
501. MALLER, J. J., Z. J. DASKALAKIS AND P. B. FITZGERALD Hippocampal volumetrics in depression: the importance of the posterior tail. *Hippocampus*, 2007, 17(11), 1023-1027.
502. MANDRIOLI, R., M. PROTTI AND L. MERCOLINI *New-Generation, Non-SSRI Antidepressants: Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. Part 1: SNRIs, SMSs, SARIs*. *Curr Med Chem*, 2018, 25(7), 772-792.
503. MANEETON, B., N. MANEETON, P. WOOTTILUK AND S. LIKHITSATHIAN Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with antidepressants for first episode of major depressive disorder. *Curr Neuropharmacol*, Feb 20 2020.
504. MARCINKIEWCZ, C. A., C. M. MAZZONE, G. D'AGOSTINO, L. R. HALLADAY, et al. Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. *Nature*, Sep 1 2016, 537(7618), 97-101.
505. MARCHETTI, I., E. H. KOSTER, E. J. SONUGA-BARKE AND R. DE RAEDT The default mode network and recurrent depression: a neurobiological model of cognitive risk factors. *Neuropsychol Rev*, Sep 2012, 22(3), 229-251.
506. MARTIN, D. M., S. M. MCCLINTOCK, J. J. FORSTER, T. Y. LO, et al. Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: A systematic review and meta-analysis of individual task effects. *Depress Anxiety*, Nov 2017, 34(11), 1029-1039.
507. MATSUMOTO, M. AND O. HIKOSAKA Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, Jun 11 2009, 459(7248), 837-841.
508. MAYBERG, H. S., S. K. BRANNAN, R. K. MAHURIN, P. A. JERABEK, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, Mar 3 1997, 8(4), 1057-1061.
509. MAYBERG, H. S., S. K. BRANNAN, J. L. TEKELL, J. A. SILVA, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*, Oct 15 2000, 48(8), 830-843.

510. MCALLISTER-WILLIAMS, R. H., H. A. ALHAJ, A. MASSEY, J. PANKIV, et al. Somatodendritic 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> (5-HT<sub>1A</sub>) autoreceptor function in major depression as assessed using the shift in electroencephalographic frequency spectrum with buspirone. *Psychol Med*, Mar 2014, 44(4), 767-777.
511. MCCABE, C., Z. MISHOR, N. FILIPPINI, P. J. COWEN, et al. SSRI administration reduces resting state functional connectivity in dorso-medial prefrontal cortex. *Mol Psychiatry*, Jun 2011, 16(6), 592-594.
512. MCCLINTOCK, S. M., I. M. RETI, L. L. CARPENTER, W. M. MCDONALD, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*, Jan/Feb 2018, 79(1).
513. MCGEARY, J. E., V. GUREL, V. S. KNOPIK, J. SPAULDING, et al. Effects of nerve growth factor (NGF), fluoxetine, and amitriptyline on gene expression profiles in rat brain. *Neuropeptides*, Oct 2011, 45(5), 317-322.
514. MCINTYRE, R. S. The role of new antidepressants in clinical practice in Canada: a brief review of vortioxetine, levomilnacipran ER, and vilazodone. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13, 2913-2919.
515. MCINTYRE, R. S., D. S. CHA, J. K. SOCZYNSKA, H. O. WOLDEYOHANNES, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*, Jun 2013, 30(6), 515-527.
516. MCMILLAN, R., R. SUMNER, A. FORSYTH, D. CAMPBELL, et al. Simultaneous EEG/fMRI recorded during ketamine infusion in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Apr 20 2020, 99, 109838.
517. MECHAWAR, N. AND J. SAVITZ Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation? *Transl Psychiatry*, Nov 8 2016, 6(11), e946.
518. MELTZER, H., B. BASTANI, K. JAYATHILAKE AND M. MAES Fluoxetine, but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, Jul 1997, 17(1), 1-11.
519. MENKES, D., P. BOSANAC AND D. CASTLE MAOIs - does the evidence warrant their resurrection? *Australas Psychiatry*, Aug 2016, 24(4), 371-373.
520. MEYERS, S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Altern Med Rev*, Feb 2000, 5(1), 64-71.
521. MICOULAUD-FRANCHI, J. A., R. RICHIERI, M. CERMOLACCE, A. LOUNDOU, et al. Parieto-temporal alpha EEG band power at baseline as a predictor of antidepressant treatment response with repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: a preliminary study. *J Affect Disord*, Mar 2012, 137(1-3), 156-160.
522. MIDDLEMISS, D. N. AND P. H. HUTSON The 5-HT<sub>1B</sub> receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 1990, 600, 132-147; discussion 347-148.
523. MIKOTEIT, T., J. BECK, A. ECKERT, U. HEMMETER, et al. High baseline BDNF serum levels and early psychopathological improvement are predictive of treatment outcome in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*, Aug 2014, 231(15), 2955-2965.
524. MILANESI, E., A. MINELLI, N. CATTANE, A. CATTANEO, et al. ErbB3 mRNA leukocyte levels as a biomarker for major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, Sep 18 2012, 12, 145.
525. MILEV, R. V., P. GIACOBBE, S. H. KENNEDY, D. M. BLUMBERGER, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*, Sep 2016, 61(9), 561-575.
526. MILIVOJEVIC, B., A. VICENTE-GRABOVETSKY AND C. F. DOELLER Insight reconfigures hippocampal-prefrontal memories. *Curr Biol*, Mar 30 2015, 25(7), 821-830.
527. MINICHINO, A., F. S. BERSANI, G. TRABUCCHI, G. ALBANO, et al. The role of cerebellum in unipolar and bipolar depression: a review of the main neurobiological findings. *Riv Psichiatr*, May-Jun 2014, 49(3), 124-131.

528. MINNONE, G., F. DE BENEDETTI AND L. BRACCI-LAUDIERO NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. *Int J Mol Sci*, May 11 2017, 18(5).
529. MISKO, T. P., M. J. RADEKE AND E. M. SHOOTER Nerve growth factor in neuronal development and maintenance. *J Exp Biol*, Sep 1987, 132, 177-190.
530. MISKOWIAK, K., B. INKSTER, S. SELVARAJ, R. WISE, et al. Erythropoietin improves mood and modulates the cognitive and neural processing of emotion 3 days post administration. *Neuropsychopharmacology*, Feb 2008, 33(3), 611-618.
531. MISKOWIAK, K. W. AND A. F. CARVALHO 'Hot' cognition in major depressive disorder: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(10), 1787-1803.
532. MISKOWIAK, K. W., E. FAVARON, S. HAFIZI, B. INKSTER, et al. Effects of erythropoietin on emotional processing biases in patients with major depression: an exploratory fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*, Nov 2009, 207(1), 133-142.
533. MOHR, P., M. KOPEČEK, M. BRUNOVSKÝ AND T. PÁLENÍČEK *Klinická psychofarmakologie*. Edtion ed.: Maxdorf, 2017. ISBN 8073455463.
534. MOHSENIN, S. AND V. MOHSENIN Diagnosis and management of sleep disorders in posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2014, 16(6).
535. MOLTENI, R., F. FUMAGALLI, V. MAGNAGHI, M. ROCERI, et al. Modulation of fibroblast growth factor-2 by stress and corticosteroids: from developmental events to adult brain plasticity. *Brain Res Brain Res Rev*, Nov 2001, 37(1-3), 249-258.
536. MONDAL, A. C. AND M. FATIMA Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. *Int J Neurosci*, Mar 2019, 129(3), 283-296.
537. MONGEAU, R., P. BLIER AND C. DE MONTIGNY The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Research Reviews*, 1997, 23(3), 145-195.
538. MONKUL, E., J. P. HATCH, M. A. NICOLETTI, S. SPENCE, et al. Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 2007, 12(4), 360-366.
539. MONTGOMERY, S. A. AND M. ASBERG New Depression Scale Designed to Be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*, 1979, 134(Apr), 382-389.
540. MONTGOMERY, S. A. AND M. ASBERG A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, Apr 1979, 134, 382-389.
541. MONTOYA, A., R. BRUINS, M. A. KATZMAN AND P. BLIER The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12, 541-557.
542. MORET, C. AND M. BRILEY The possible role of 5-HT(1B/D) receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *Eur J Pharmacol*, Sep 15 2000, 404(1-2), 1-12.
543. MULDER, P. C., P. F. VAN EIJNDHOVEN, A. H. SCHENE, C. F. BECKMANN, et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci Biobehav Rev*, Sep 2015, 56, 330-344.
544. MULERT, C., L. JAGER, R. SCHMITT, P. BUSSFELD, et al. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage*, May 2004, 22(1), 83-94.
545. MULERT, C., G. JUCKEL, M. BRUNNMEIER, S. KARCH, et al. Prediction of treatment response in major depression: integration of concepts. *J Affect Disord*, Mar 2007, 98(3), 215-225.
546. MULERT, C., G. JUCKEL, M. BRUNNMEIER, S. KARCH, et al. Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clin EEG Neurosci*, Apr 2007, 38(2), 78-81.
547. MUMTAZ, W., L. XIA, S. S. A. ALI, M. A. M. YASIN, et al. Electroencephalogram (EEG)-based computer-aided technique to diagnose major depressive disorder (MDD). *Biomedical Signal Processing and Control*, 2017, 31, 108-115.

548. MUTZ, J., V. VIPULANANTHAN, B. CARTER, R. HURLEMANN, et al. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, Mar 27 2019, 364, l1079.
549. NAHAS, Z., C. DEBRUX, V. CHANDLER, J. P. LORBERBAUM, et al. Lack of significant changes on magnetic resonance scans before and after 2 weeks of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *J ECT*, Dec 2000, 16(4), 380-390.
550. NAKAMURA, M. [Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2012, 114(11), 1231-1249.
551. NAKAMURA, S., N. SADATO, T. OOHASHI, E. NISHINA, et al. Analysis of music-brain interaction with simultaneous measurement of regional cerebral blood flow and electroencephalogram beta rhythm in human subjects. *Neurosci Lett*, Nov 19 1999, 275(3), 222-226.
552. NARAHARI, A., M. HUSSAIN AND V. SREERAM MicroRNAs as Biomarkers for Psychiatric Conditions: A Review of Current Research. *Innov Clin Neurosci*, Jan-Feb 2017, 14(1-2), 53-55.
553. NARUSHIMA, K., L. M. MCCORMICK, T. YAMADA, R. W. THATCHER, et al. Subgenual cingulate theta activity predicts treatment response of repetitive transcranial magnetic stimulation in participants with vascular depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, Winter 2010, 22(1), 75-84.
554. NEUMEISTER, A., S. WOOD, O. BONNE, A. C. NUGENT, et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry*, Apr 15 2005, 57(8), 935-937.
555. NEVEUS, T. AND K. TULLUS Tolterodine and imipramine in refractory enuresis; a placebo-controlled crossover study. *Pediatr Nephrol*, Feb 2008, 23(2), 263-267.
556. NEWSON, J. J. AND T. C. THIAGARAJAN EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12, 521.
557. NIFOSI, F., T. TOFFANIN, H. FOLLADOR, F. ZONTA, et al. Reduced right posterior hippocampal volume in women with recurrent familial pure depressive disorder. *Psychiatry Res*, Oct 30 2010, 184(1), 23-28.
558. NICHOLS, T. E. AND A. P. HOLMES Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, Jan 2002, 15(1), 1-25.
559. NODA, Y., R. ZOMORRODI, T. SAEKI, T. K. RAJJI, et al. Resting-state EEG gamma power and theta-gamma coupling enhancement following high-frequency left dorsolateral prefrontal rTMS in patients with depression. *Clin Neurophysiol*, Mar 2017, 128(3), 424-432.
560. NUMAKAWA, T., E. KUMAMARU, N. ADACHI, Y. YAGASAKI, et al. Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Jan 13 2009, 106(2), 647-652.
561. NUWER, M., D. LEHMANN, F. L. DA SILVA, S. MATSUOKA, et al. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 1999, 52, 15.
562. O'CONNOR, J. C., M. A. LAWSON, C. ANDRE, M. MOREAU, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry*, May 2009, 14(5), 511-522.
563. O'NEILL, B. V., R. J. CROFT, S. LEUNG, C. OLIVER, et al. High-dose glycine inhibits the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in healthy humans. *Psychopharmacology (Berl)*, Nov 2007, 195(1), 85-93.
564. O'NEILL, B. V., R. J. CROFT AND P. J. NATHAN The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as an in vivo biomarker of central serotonergic function in humans: rationale, evaluation and review of findings. *Hum Psychopharmacol*, Jul 2008, 23(5), 355-370.
565. OESTERHELD, J. TCA cardiotoxicity: the latest. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Jun 1996, 35(6), 701-702.
566. OGAWA, K., H. SASAKI, Y. KISHI, H. YAMASAKI, et al. A suspected case of proximal diabetic neuropathy predominantly presenting with scapulohumeral muscle weakness and deep aching pain. *Diabetes Res Clin Pract*, Oct 2001, 54(1), 57-64.

567. OGAWA, S., S. TSUCHIMINE AND H. KUNUGI Cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in depressive disorder: A meta-analysis of historic evidence. *J Psychiatr Res*, Oct 2018, 105, 137-146.
568. OHNISHI, T., T. HAYASHI, S. OKABE, I. NONAKA, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [<sup>11</sup>C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry*, Mar 1 2004, 55(5), 484-489.
569. OHNISHI, T., H. MATSUDA, E. IMABAYASHI, S. OKABE, et al. rCBF changes elicited by rTMS over DLPFC in humans. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2004, 57, 715-720.
570. OLBRICH, S. AND M. ARNS EEG biomarkers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response. *Int Rev Psychiatry*, Oct 2013, 25(5), 604-618.
571. OLBRICH, S., C. MULERT, S. KARCH, M. TRENNER, et al. EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement. *Neuroimage*, Apr 1 2009, 45(2), 319-332.
572. OLBRICH, S., C. SANDER, J. MINKWITZ, T. CHITTKA, et al. EEG vigilance regulation patterns and their discriminative power to separate patients with major depression from healthy controls. *Neuropsychobiology*, Jun 2012, 65(4), 188-194.
573. OLBRICH, S., R. VAN DINTEREN AND M. ARNS Personalized Medicine: Review and Perspectives of Promising Baseline EEG Biomarkers in Major Depressive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology*, 2015, 72(3-4), 229-240.
574. OLICHNEY, J. M., J. PAK, D. P. SALMON, J. C. YANG, et al. Abnormal P600 word repetition effect in elderly persons with preclinical Alzheimer's disease. *Cogn Neurosci*, 2013, 4(3-4), 143-151.
575. OLICHNEY, J. M., J. R. TAYLOR, J. GATHERWRIGHT, D. P. SALMON, et al. Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology*, May 6 2008, 70(19 Pt 2), 1763-1770.
576. OLICHNEY, J. M., J. C. YANG, J. TAYLOR AND M. KUTAS Cognitive event-related potentials: biomarkers of synaptic dysfunction across the stages of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26 Suppl 3, 215-228.
577. OMAR, N. N. AND R. F. TASH Fluoxetine coupled with zinc in a chronic mild stress model of depression: Providing a reservoir for optimum zinc signaling and neuronal remodeling. *Pharmacol Biochem Behav*, Sep 2017, 160, 30-38.
578. ONAKPOYA, I. J., J. J. LEE, K. R. MAHTANI, J. K. ARONSON, et al. Naltrexone-bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *Br J Clin Pharmacol*, Apr 2020, 86(4), 646-667.
579. ORSOLINI, L., C. TOMASETTI, A. VALCHERA, F. IASEVOLI, et al. New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine. *Expert Rev Neurother*, May 2016, 16(5), 483-495.
580. OSBORN, M., N. RUSTOM, M. CLARKE, D. LITTELJOHN, et al. Antidepressant-like effects of erythropoietin: a focus on behavioural and hippocampal processes. *PLoS One*, 2013, 8(9), e72813.
581. OTTE, C., S. M. GOLD, B. W. PENNING, C. M. PARIANTE, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*, Sep 15 2016, 2, 16065.
582. OZEKES, S., T. ERGUZEL, G. H. SAYAR AND N. TARHAN Analysis of Brain Functional Changes in High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depression. *Clin EEG Neurosci*, Oct 2014, 45(4), 257-261.
583. PAE, C. U., A. SERRETTI, A. A. PATKAR AND P. S. MASAND Aripiprazole in the treatment of depressive and anxiety disorders: a review of current evidence. *CNS Drugs*, 2008, 22(5), 367-388.
584. PAIGE, S. R., D. F. FITZPATRICK, J. P. KLINE, S. E. BALOGH, et al. Event-related potential amplitude/intensity slopes predict response to antidepressants. *Neuropsychobiology*, 1994, 30(4), 197-201.
585. PAIGE, S. R., S. E. HENDRICKS, D. F. FITZPATRICK, S. BALOGH, et al. Amplitude/intensity functions of auditory event-related potentials predict responsiveness to bupropion in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*, 1995, 31(2), 243-248.
586. PALAZIDOU, E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull*, 2012, 101, 127-145.

587. PALLANTI, S., A. DI ROLLO, S. ANTONINI, G. CAULI, et al. Low-frequency rTMS over right dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of resistant depression: cognitive improvement is independent from clinical response, resting motor threshold is related to clinical response. *Neuropsychobiology*, Jun 2012, 65(4), 227-235.
588. PALMA-GUDIOL, H. AND L. FANANAS An integrative review of methylation at the serotonin transporter gene and its dialogue with environmental risk factors, psychopathology and 5-HTTLPR. *Neurosci Biobehav Rev*, Jan 2017, 72, 190-209.
589. PALMIERO, M. AND L. PICCARDI Frontal EEG Asymmetry of Mood: A Mini-Review. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11, 224.
590. PALMWOOD, E. N., J. W. KROMPINGER AND R. F. SIMONS Electrophysiological indicators of inhibitory control deficits in depression. *Biol Psychol*, Dec 2017, 130, 1-10.
591. PAPAOKOSTAS, G. I. AND M. FAVA Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008, 10(4), 439-451.
592. PAPAZACHARIADIS, O., V. DANTE, P. F. VERSCHURE, P. DEL GIUDICE, et al. iTBS-induced LTP-like plasticity parallels oscillatory activity changes in the primary sensory and motor areas of macaque monkeys. *PLoS One*, 2014, 9(11), e112504.
593. PAPP, N., S. KONCZ, D. KOSTYALIK, T. KITKA, et al. Acute 5-HT<sub>2C</sub> Receptor Antagonist SB-242084 Treatment Affects EEG Gamma Band Activity Similarly to Chronic Escitalopram. *Front Pharmacol*, 2019, 10, 1636.
594. PARIANTE, C. M. AND A. H. MILLER Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*, Mar 1 2001, 49(5), 391-404.
595. PARIANTE, C. M., C. B. NEMEROFF AND A. H. MILLER Glucocorticoid receptors in depression. *Isr J Med Sci*, Dec 1995, 31(12), 705-712.
596. PARK, L. T., T. B. FALODUN AND C. A. ZARATE, JR. Ketamine for Treatment-Resistant Mood Disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, Jan 2019, 17(1), 8-12.
597. PARK, S. E., M. LAWSON, R. DANTZER, K. W. KELLEY, et al. Insulin-like growth factor-I peptides act centrally to decrease depression-like behavior of mice treated intraperitoneally with lipopolysaccharide. *J Neuroinflammation*, Dec 21 2011, 8, 179.
598. PARK, Y. M., B. H. LEE, T. H. UM AND S. KIM Serum BDNF levels in relation to illness severity, suicide attempts, and central serotonin activity in patients with major depressive disorder: a pilot study. *PLoS One*, 2014, 9(3), e91061.
599. PARK, Y. M. AND S. H. LEE Clinical Usefulness of Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials (LDAEP) in Patients with Bipolar Disorder. *Psychiatry Investig*, Sep 2013, 10(3), 233-237.
600. PARSONS, B., F. M. QUITKIN, P. J. MCGRATH, J. W. STEWART, et al. Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull*, 1989, 25(4), 524-534.
601. PARSONS, L. H., F. WEISS AND G. F. KOOB Serotonin<sub>1B</sub> receptor stimulation enhances cocaine reinforcement. *J Neurosci*, Dec 1 1998, 18(23), 10078-10089.
602. PASCUAL-MARQUI, R. D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2002, 24 Suppl D, 5-12.
603. PASCUAL-MARQUI, R. D. Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. *arXiv preprint arXiv:0710.3341*, 2007.
604. PASCUAL-MARQUI, R. D., M. ESSLEN, K. KOCHI AND D. LEHMANN Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2002, 24 Suppl C, 91-95.
605. PASCUAL-MARQUI, R. D., D. LEHMANN, M. KOUKKOU, K. KOCHI, et al. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, Oct 13 2011, 369(1952), 3768-3784.
606. PATEL, K., S. ALLEN, M. N. HAQUE, I. ANGELESCU, et al. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol*, Apr 2016, 6(2), 99-144.

607. PATHAK, Y., O. SALAMI, S. BAILLET, Z. LI, et al. Longitudinal Changes in Depressive Circuitry in Response to Neuromodulation Therapy. *Front Neural Circuits*, 2016, 10, 50.
608. PAWLOWSKI, M. A., M. GAZEVA, B. WOLLWEBER, M. DRESLER, et al. Heart rate variability and cordance in rapid eye movement sleep as biomarkers of depression and treatment response. *J Psychiatr Res*, Sep 2017, 92, 64-73.
609. PEARSON, J. M., S. R. HEILBRONNER, D. L. BARACK, B. Y. HAYDEN, et al. Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends Cogn Sci*, Apr 2011, 15(4), 143-151.
610. PEARSON, R., R. H. PALMER, L. A. BRICK, J. E. MCGEARY, et al. Additive genetic contribution to symptom dimensions in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, May 2016, 125(4), 495-501.
611. PEIXOTO, C., A. J. GRANDE, M. B. MALLMANN, A. E. NARDI, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(9), 706-711.
612. PENG, H., H. ZHENG, L. LI, J. LIU, et al. High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. *J Affect Disord*, Feb 2012, 136(3), 249-257.
613. PETERSEN, C. S. AND K. W. MISKOWIAK Toward a transdiagnostic neurocircuitry-based biomarker model for pro-cognitive effects: challenges, opportunities, and next steps. *CNS Spectr*, Mar 3 2020, 1-5.
614. PHAM, T. H. AND A. M. GARDIER Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies. *Pharmacol Ther*, Jul 2019, 199, 58-90.
615. PHILLIPS, J. L., L. A. BATTEN, F. ALDOSARY, P. TREMBLAY, et al. Brain-volume increase with sustained remission in patients with treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychiatry*, May 2012, 73(5), 625-631.
616. PHILLIPS, M. L., W. C. DREVETS, S. L. RAUCH AND R. LANE Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, Sep 1 2003, 54(5), 515-528.
617. PILLAI, R. L. I., C. HUANG, A. LABELLA, M. ZHANG, et al. Examining raphe-amygdala structural connectivity as a biological predictor of SSRI response. *J Affect Disord*, Sep 1 2019, 256, 8-16.
618. PIRNIA, T., S. H. JOSHI, A. M. LEAVER, M. VASAVADA, et al. Electroconvulsive therapy and structural neuroplasticity in neocortical, limbic and paralimbic cortex. *Transl Psychiatry*, Jun 7 2016, 6(6), e832.
619. PIZZAGALLI, D., R. D. PASCUAL-MARQUI, J. B. NITSCHKE, T. R. OAKES, 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*, 2001, 158(3), 405-415.
620. PIZZAGALLI, D. A. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, Jan 2011, 36(1), 183-206.
621. PIZZAGALLI, D. A., S. BERRETTA, D. WOOTEN, F. GOER, et al. Assessment of Striatal Dopamine Transporter Binding in Individuals With Major Depressive Disorder: In Vivo Positron Emission Tomography and Postmortem Evidence. *JAMA Psychiatry*, May 1 2019.
622. PIZZAGALLI, D. A., J. B. NITSCHKE, T. R. OAKES, A. M. HENDRICK, et al. Brain electrical tomography in depression: the importance of symptom severity, anxiety, and melancholic features. *Biol Psychiatry*, Jul 15 2002, 52(2), 73-85.
623. PIZZAGALLI, D. A., T. R. OAKES, A. S. FOX, M. K. CHUNG, et al. Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol Psychiatry*, Apr 2004, 9(4), 325, 393-405.
624. PIZZAGALLI, D. A., L. A. PECCORALO, R. J. DAVIDSON AND J. D. COHEN Resting anterior cingulate activity and abnormal responses to errors in subjects with elevated depressive symptoms: a 128-channel EEG study. *Hum Brain Mapp*, Mar 2006, 27(3), 185-201.
625. PIZZAGALLI, D. A., R. J. SHERWOOD, J. B. HENRIQUES AND R. J. DAVIDSON Frontal brain asymmetry and reward responsiveness: a source-localization study. *Psychol Sci*, Oct 2005, 16(10), 805-813.

626. PIZZAGALLI, D. A., C. A. WEBB, D. G. DILLON, C. E. TENKE, et al. Pretreatment Rostral Anterior Cingulate Cortex Theta Activity in Relation to Symptom Improvement in Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, Jun 1 2018, 75(6), 547-554.
627. POHAR, R. AND K. FARRAH. In *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Patients with Depression: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines - An Update*. Ottawa (ON), 2019.
628. POYUROVSKY, M., C. FUCHS, A. PASHINIAN, A. LEVI, et al. Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*, Jun 2007, 192(3), 441-448.
629. POYUROVSKY, M. AND A. WEIZMAN Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT<sub>2a</sub> Receptor Antagonists. *Drugs*, Jun 2020, 80(9), 871-882.
630. PRICE, G. W., J. W. LEE, C. GARVEY AND N. GIBSON Appraisal of sessional EEG features as a correlate of clinical changes in an rTMS treatment of depression. *Clin EEG Neurosci*, Jul 2008, 39(3), 131-138.
631. PROTTI, M., R. MANDRIOLI, C. MARASCA, A. CAVALLI, et al. New-generation, non-SSRI antidepressants: Drug-drug interactions and therapeutic drug monitoring. Part 2: NaSSAs, NRIs, SNDRIs, MASSAs, NDRIs, and others. *Med Res Rev*, Sep 2020, 40(5), 1794-1832.
632. PUJARA, M. AND M. KOENIGS Mechanisms of reward circuit dysfunction in psychiatric illness: prefrontal-striatal interactions. *Neuroscientist*, Feb 2014, 20(1), 82-95.
633. QUEIRAZZA, F., E. FOURAGNAN, J. D. STEELE, J. CAVANAGH, et al. Neural correlates of weighted reward prediction error during reinforcement learning classify response to cognitive behavioral therapy in depression. *Sci Adv*, Jul 2019, 5(7), eaav4962.
634. QUITKIN, F. M., B. P. TAYLOR AND C. KREMER Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry*, May 2001, 62(5), 358-361.
635. RAAB-GRAHAM, K. F., E. R. WORKMAN, S. NAMJOSHI AND F. NIERE Pushing the threshold: How NMDAR antagonists induce homeostasis through protein synthesis to remedy depression. *Brain Res*, Sep 15 2016, 1647, 94-104.
636. RAAB, S. AND K. H. PLATE Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. *Acta Neuropathol*, Jun 2007, 113(6), 607-626.
637. RAGHEB, M. AND T. A. BAN Amoxapine in psychotic-delusional depression. *Am J Psychiatry*, Oct 1984, 141(10), 1312-1313.
638. RAHMANI, M., F. RAHMANI AND N. REZAEI The Brain-Derived Neurotrophic Factor: Missing Link Between Sleep Deprivation, Insomnia, and Depression. *Neurochem Res*, Feb 2020, 45(2), 221-231.
639. RAJASETHUPATHY, P., F. FIUMARA, R. SHERIDAN, D. BETEL, et al. Characterization of small RNAs in *Aplysia* reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB. *Neuron*, Sep 24 2009, 63(6), 803-817.
640. RANJBAR-SLAMLOO, Y. AND Z. FAZLALI Dopamine and Noradrenaline in the Brain; Overlapping or Dissociate Functions? *Front Mol Neurosci*, 2019, 12, 334.
641. RAO, S., Y. YAO, C. ZHENG, J. RYAN, et al. Common variants in CACNA1C and MDD susceptibility: A comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, Sep 2016, 171(6), 896-903.
642. RAPAPORT, M. H., S. C. RISCH, J. C. GILLIN, S. GOLSHAN, et al. Blunted growth hormone response to peripheral infusion of human growth hormone-releasing factor in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, Jan 1989, 146(1), 92-95.
643. RENTZSCH, J., M. ADLI, K. WIETHOFF, A. GOMEZ-CARRILLO DE CASTRO, et al. Pretreatment anterior cingulate activity predicts antidepressant treatment response in major depressive episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Apr 2014, 264(3), 213-223.
644. REUS, G. Z., H. M. ABELAIRA, T. TUON, S. E. TITUS, et al. Glutamatergic NMDA Receptor as Therapeutic Target for Depression. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2016, 103, 169-202.
645. RIBEIZ, S. R., F. DURAN, M. C. OLIVEIRA, D. BEZERRA, et al. Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late-life depression: a cross-sectional and prospective study. *PLoS One*, 2013, 8(11), e80049.

646. RICARDO-GARCELL, J., J. J. GONZALEZ-OLVERA, E. MIRANDA, T. HARMONY, et al. EEG sources in a group of patients with major depressive disorders. *Int J Psychophysiol*, Jan 2009, 71(1), 70-74.
647. RICKEN, R., S. ULRICH, P. SCHLATTMANN AND M. ADLI Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, Aug 2017, 27(8), 714-731.
648. RIGUCCI, S., G. SERAFINI, M. POMPILI, G. D. KOTZALIDIS, et al. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: the contribution of neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry*, Mar 2010, 11(2 Pt 2), 165-180.
649. RICHIERI, R., L. BOYER, J. FARISSE, C. COLAVOLPE, et al. Predictive value of brain perfusion SPECT for rTMS response in pharmacoresistant depression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Sep 2011, 38(9), 1715-1722.
650. RICHIERI, R., A. VERGER, L. BOYER, M. BOUCEKINE, et al. Predictive value of dorso-lateral prefrontal connectivity for rTMS response in treatment-resistant depression: A brain perfusion SPECT study. *Brain Stimul*, Sep - Oct 2018, 11(5), 1093-1097.
651. RIVA, M. A., F. FUMAGALLI, J. M. BLOM, E. DONATI, et al. Adrenalectomy reduces FGF-1 and FGF-2 gene expression in specific rat brain regions and differently affects their induction by seizures. *Brain Res Mol Brain Res*, Dec 28 1995, 34(2), 190-196.
652. RIZK, M. M., H. RUBIN-FALCONE, X. LIN, J. G. KEILP, et al. Gray matter volumetric study of major depression and suicidal behavior. *Psychiatry Res Neuroimaging*, Jan 30 2019, 283, 16-23.
653. RIZVI, S. M., S. SHAIKH, M. KHAN, D. BISWAS, et al. Fetzima (levomilnacipran), a drug for major depressive disorder as a dual inhibitor for human serotonin transporters and beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(8), 1427-1431.
654. ROGERS, M. A., K. KASAI, M. KOJI, R. FUKUDA, et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res*, Sep 2004, 50(1), 1-11.
655. ROGOZ, Z. Combined treatment with atypical antipsychotics and antidepressants in treatment-resistant depression: preclinical and clinical efficacy. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(6), 1535-1544.
656. ROGOZ, Z., B. BUDZISZEWSKA, M. KUBERA, A. BASTA-KAIM, et al. Effect of combined treatment with imipramine and metyrapone on the immobility time, the activity of hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis and immunological parameters in the forced swimming test in the rat. *J Physiol Pharmacol*, Mar 2005, 56(1), 49-61.
657. ROSEL, P., B. ARRANZ, M. URRETAVIZCAYA, M. OROS, et al. Altered 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>4</sub> postsynaptic receptors and their intracellular signalling systems IP<sub>3</sub> and cAMP in brains from depressed violent suicide victims. *Neuropsychobiology*, 2004, 49(4), 189-195.
658. ROSENBLAT, J. D. AND R. S. MCINTYRE. Pharmacological Treatment of Major Depressive Disorder. In *Major Depressive Disorder*. Elsevier, 2020, p. 103-119.
659. ROSCH, P. J. 2 A Tribute to W. Ross Adey. *Bioelectromagnetic and Subtle Energy Medicine*, 2014, 11.
660. ROTHSCHILD, R., H. M. QUITKIN, F. M. QUITKIN, J. W. STEWART, et al. A double-blind placebo-controlled comparison of phenelzine and imipramine in the treatment of bulimia in atypical depressives. *Int J Eat Disord*, Jan 1994, 15(1), 1-9.
661. ROYDS, J., M. J. CONROY, M. R. DUNNE, C. MCCRORY, et al. An investigation into the modulation of T cell phenotypes by amitriptyline and nortriptyline. *Eur Neuropsychopharmacol*, Feb 2020, 31, 131-144.
662. RUF, B. M. AND Z. BHAGWAGAR The 5-HT<sub>1B</sub> receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. *Curr Drug Targets*, Nov 2009, 10(11), 1118-1138.
663. RUFFMANN, C., G. BOGLIUN AND E. BEGHI Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother*, Apr 2006, 6(4), 575-589.
664. RUHE, H. G., J. BOOIJ, D. J. VELTMAN, M. C. MICHEL, et al. Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychiatry*, Apr 2012, 73(4), 451-459.

665. RUOHONEN, E. M., V. ALHAINEN AND P. ASTIKAINEN Event-related potentials to task-irrelevant sad faces as a state marker of depression. *Biol Psychol*, Jan 2020, 149, 107806.
666. RUOHONEN, E. M. AND P. ASTIKAINEN Brain responses to sound intensity changes dissociate depressed participants and healthy controls. *Biol Psychol*, Jul 2017, 127, 74-81.
667. RUSH, A. J., M. H. TRIVEDI, H. M. IBRAHIM, T. J. CARMODY, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*, Sep 1 2003, 54(5), 573-583.
668. RUSH, A. J., M. H. TRIVEDI, S. R. WISNIEWSKI, A. A. NIERENBERG, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*, Nov 2006, 163(11), 1905-1917.
669. SACKEIM, H. A. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62 Suppl 16, 10-17.
670. SADOCK, B. J., V. A. SADOCK AND P. RUIZ *Comprehensive textbook of psychiatry*. Edition ed.: lippincott Williams & wilkins Philadelphia, PA, 2000.
671. SALAGRE, E., I. GRANDE, B. SOLE, J. SANCHEZ-MORENO, et al. Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, Jan - Mar 2018, 11(1), 48-59.
672. SALETU, B. Pharmacology-EEG profiles of typical and atypical antidepressants. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 1982, 32, 257-268.
673. SALETU, B. The use of pharmacology-EEG in drug profiling. *Human psychopharmacology. Measures and methods*, 1987, 1, 173-200.
674. SALETU, B., P. ANDERER AND G. M. SALETU-ZYHLARZ EEG topography and tomography (LORETA) in the classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs. *Clin EEG Neurosci*, Apr 2006, 37(2), 66-80.
675. SALETU, B., P. ANDERER AND G. M. SALETU-ZYHLARZ EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression. *Clin EEG Neurosci*, Oct 2010, 41(4), 203-210.
676. SALETU, B., P. ANDERER, G. M. SALETU-ZYHLARZ AND R. D. PASCUAL-MARQUI EEG topography and tomography in diagnosis and treatment of mental disorders: evidence for a key-lock principle. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2002, 24 Suppl D, 97-106.
677. SAMBATARO, F., N. D. WOLF, M. PENNUTO, N. VASIC, et al. Revisiting default mode network function in major depression: evidence for disrupted subsystem connectivity. *Psychol Med*, Jul 2014, 44(10), 2041-2051.
678. SANTULLI, G. *microRNA: Basic Science: From Molecular Biology to Clinical Practice*. Edition ed.: Springer, 2015. ISBN 3319223801.
679. SAPER, J. R., A. E. LAKE AND S. J. TEPPER Nefazodone for chronic daily headache prophylaxis: an open-label study. *Headache*, May 2001, 41(5), 465-474.
680. SATTERTHWAITTE, T. D., J. W. KABLE, L. VANDEKAR, N. KATCHMAR, et al. Common and Dissociable Dysfunction of the Reward System in Bipolar and Unipolar Depression. *Neuropsychopharmacology*, Aug 2015, 40(9), 2258-2268.
681. SELLES, M. C., J. T. S. FORTUNA, M. F. ZAPPA-VILLAR, Y. P. R. DE FARIA, et al. Adenovirus-Mediated Transduction of Insulin-Like Growth Factor 1 Protects Hippocampal Neurons from the Toxicity of Abeta Oligomers and Prevents Memory Loss in an Alzheimer Mouse Model. *Mol Neurobiol*, Nov 23 2019.
682. SEPEDE, G., M. CORBO, F. FIORI AND G. MARTINOTTI Reboxetine in clinical practice: a review. *Clin Ter*, Jul 2012, 163(4), e255-262.
683. SERAFINI, G. Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. *World J Psychiatry*, Jun 22 2012, 2(3), 49-57.
684. SERAFINI, G., M. POMPILI, M. ELENA SERETTI, H. STEFANI, et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*, Dec 2013, 23(12), 1672-1686.

685. SEYMOUR, R. A., G. RIPPON, G. GOODING-WILLIAMS, J. M. SCHOFFELEN, et al. Dysregulated oscillatory connectivity in the visual system in autism spectrum disorder. *Brain*, Oct 1 2019, 142(10), 3294-3305.
686. SHABBIR, F., A. PATEL, C. MATTISON, S. BOSE, et al. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochem Int*, Feb 2013, 62(3), 324-329.
687. SHAJAHAN, P. M., M. F. GLABUS, J. D. STEELE, A. B. DORIS, et al. Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Jun 2002, 26(5), 945-954.
688. SHAMLIYAN, T. A., R. L. KANE, R. RAMAKRISHNAN AND F. R. TAYLOR. In *Migraine in Children: Preventive Pharmacologic Treatments*. Rockville (MD), 2013.
689. SHANAHAN, N. A., L. P. VELEZ, V. L. MASTEN AND S. C. DULAWA Essential role for orbitofrontal serotonin 1B receptors in obsessive-compulsive disorder-like behavior and serotonin reuptake inhibitor response in mice. *Biol Psychiatry*, Dec 1 2011, 70(11), 1039-1048.
690. SHANKMAN, S. A., C. SARAPAS AND D. N. KLEIN The effect of pre- vs. post-reward attainment on EEG asymmetry in melancholic depression. *Int J Psychophysiol*, Feb 2011, 79(2), 287-295.
691. SHARMA, A., T. D. SATTERTHWAITE, L. VANDEKAR, N. KATCHMAR, et al. Divergent relationship of depression severity to social reward responses among patients with bipolar versus unipolar depression. *Psychiatry Res Neuroimaging*, Aug 30 2016, 254, 18-25.
692. SHAW, K., J. TURNER AND C. DEL MAR Are tryptophan and 5-hydroxytryptophan effective treatments for depression? A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*, Aug 2002, 36(4), 488-491.
693. SHEEHAN, D. V., Y. LECRUBIER, K. H. SHEEHAN, P. AMORIM, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
694. SHELIN, Y. I., B. M. DISABATO, J. HRANILOVICH, C. MORRIS, et al. Treatment course with antidepressant therapy in late-life depression. *Am J Psychiatry*, Nov 2012, 169(11), 1185-1193.
695. SHELIN, Y. I., J. L. PRICE, Z. YAN AND M. A. MINTUN Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Jun 15 2010, 107(24), 11020-11025.
696. SHELTON, R. C. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 250, 145-180.
697. SHELTON, R. C., E. SANDERS-BUSH, D. H. MANIER AND D. A. LEWIS Elevated 5-HT 2A receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A. *Neuroscience*, Feb 18 2009, 158(4), 1406-1415.
698. SHEPARD, R. AND L. COUTELLIER Changes in the Prefrontal Glutamatergic and Parvalbumin Systems of Mice Exposed to Unpredictable Chronic Stress. *Mol Neurobiol*, Mar 2018, 55(3), 2591-2602.
699. SHERLIN, L. H. Diagnosing and treating brain function through the use of low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Introduction to quantitative EEG and neurofeedback: Advanced theory and applications*, 2009, 83-102.
700. SHI, J., J. GENG, R. YAN, X. LIU, et al. Differentiation of Transformed Bipolar Disorder From Unipolar Depression by Resting-State Functional Connectivity Within Reward Circuit. *Front Psychol*, 2018, 9, 2586.
701. SHIM, M., C. H. IM, Y. W. KIM AND S. H. LEE Altered cortical functional network in major depressive disorder: A resting-state electroencephalogram study. *Neuroimage Clin*, 2018, 19, 1000-1007.
702. SHIMIZU, E., K. HASHIMOTO AND M. IYO Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, Apr 1 2004, 126B(1), 122-123.
703. SHRESTHA, S., J. HIRVONEN, C. S. HINES, I. D. HENTER, et al. Serotonin-1A receptors in major depression quantified using PET: controversies, confounds, and recommendations. *Neuroimage*, Feb 15 2012, 59(4), 3243-3251.

704. SHULMAN, K. I., N. HERRMANN AND S. E. WALKER Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*, Oct 2013, 27(10), 789-797.
705. SCHAAF, M. J., E. R. DE KLOET AND E. VREUGDENHIL Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress*, May 2000, 3(3), 201-208.
706. SCHAEFER, A., I. BURMANN, R. REGENTHAL, K. ARELIN, et al. Serotonergic modulation of intrinsic functional connectivity. *Curr Biol*, Oct 6 2014, 24(19), 2314-2318.
707. SCHATZBERG, A. F. AND C. B. NEMEROFF *The American psychiatric association publishing textbook of psychopharmacology*. Edition ed.: American Psychiatric Pub, 2017. ISBN 1615371222.
708. SCHEERINGA, R., M. C. BASTIAANSEN, K. M. PETERSSON, R. OOSTENVELD, et al. Frontal theta EEG activity correlates negatively with the default mode network in resting state. *Int J Psychophysiol*, Mar 2008, 67(3), 242-251.
709. SCHILLER, M. J. Quantitative Electroencephalography in Guiding Treatment of Major Depression. *Front Psychiatry*, 2018, 9, 779.
710. SCHIWECK, C., D. PIETTE, D. BERCKMANS, S. CLAES, et al. Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. *Psychol Med*, Jan 2019, 49(2), 200-211.
711. SCHMAAL, L., A. L. VAN HARMELEN, V. CHATZI, E. T. C. LIPPARD, et al. Imaging suicidal thoughts and behaviors: a comprehensive review of 2 decades of neuroimaging studies. *Mol Psychiatry*, Feb 2020, 25(2), 408-427.
712. SCHMAAL, L., D. J. VELTMAN, T. G. VAN ERP, P. G. SAMANN, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*, Jun 2016, 21(6), 806-812.
713. SCHMAUSS, C. Serotonin 2C receptors: suicide, serotonin, and runaway RNA editing. *Neuroscientist*, Aug 2003, 9(4), 237-242.
714. SCHOENE-BAKE, J. C., Y. PARPALEY, B. WEBER, J. PANKSEPP, et al. Tractographic analysis of historical lesion surgery for depression. *Neuropsychopharmacology*, Dec 2010, 35(13), 2553-2563.
715. SCHUELER, Y. B., M. KOESTERS, B. WIESELER, U. GROUVEN, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand*, Apr 2011, 123(4), 247-265.
716. SCHULZ, C., P. MAVROGIORGOU, A. SCHROTER, U. HEGERL, et al. Lithium-induced EEG changes in patients with affective disorders. *Neuropsychobiology*, 2000, 42 Suppl 1, 33-37.
717. SCHUTTER, D. J. AND J. VAN HONK A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci*, Mar 2005, 30(2), 91-97.
718. SCHWARTZ, J., S. J. ORDAZ, K. KIRCANSKI, T. C. HO, et al. Resting-state functional connectivity and inflexibility of daily emotions in major depression. *J Affect Disord*, Apr 15 2019, 249, 26-34.
719. SCHWARZ, K., C. MOESSNANG, J. I. SCHWEIGER, S. BAUMEISTER, et al. Transdiagnostic Prediction of Affective, Cognitive, and Social Function Through Brain Reward Anticipation in Schizophrenia, Bipolar Disorder, Major Depression, and Autism Spectrum Diagnoses. *Schizophr Bull*, Apr 10 2020, 46(3), 592-602.
720. SIBILLE, E. AND D. A. LEWIS SERT-ainly involved in depression, but when? *Am J Psychiatry*, Jan 2006, 163(1), 8-11.
721. SIDLAUSKAITE, J., E. SONUGA-BARKE, H. ROEYERS AND J. R. WIERSEMA Altered intrinsic organisation of brain networks implicated in attentional processes in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state study of attention, default mode and salience network connectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Jun 2016, 266(4), 349-357.
722. SIEFRIED, K. J., L. S. ACHESON, N. LINTZERIS AND N. EZARD Pharmacological Treatment of Methamphetamine/Amphetamine Dependence: A Systematic Review. *CNS Drugs*, Apr 2020, 34(4), 337-365.
723. SLIZ, D. AND S. HAYLEY Major depressive disorder and alterations in insular cortical activity: a review of current functional magnetic imaging research. *Front Hum Neurosci*, 2012, 6, 323.

724. SMALL, J. G., V. MILSTEIN, F. W. MALLOY, M. H. KLAPPER, et al. Topographic EEG studies of mania. *Clin Electroencephalogr*, Apr 1998, 29(2), 59-66.
725. SMITH, E. E., C. E. TENKE, P. J. DELDIN, M. H. TRIVEDI, et al. Frontal theta and posterior alpha in resting EEG: A critical examination of convergent and discriminant validity. *Psychophysiology*, Oct 2 2019, e13483.
726. SMOSKI, M. J., J. FELDER, J. BIZZELL, S. R. GREEN, et al. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J Affect Disord*, Nov 2009, 118(1-3), 69-78.
727. SMOSKI, M. J., N. SALSAMAN, L. WANG, V. SMITH, et al. Functional imaging of emotion reactivity in opiate-dependent borderline personality disorder. *Personal Disord*, Jul 2011, 2(3), 230-241.
728. SOLIS-ORTIZ, S., E. PEREZ-LUQUE AND M. GUTIERREZ-MUNOZ Modulation of the COMT Val(158)Met polymorphism on resting-state EEG power. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9, 136.
729. SOLOMONOV, N., J. N. BRESS, J. A. SIREY, F. M. GUNNING, et al. Engagement in Socially and Interpersonally Rewarding Activities as a Predictor of Outcome in “Engage” Behavioral Activation Therapy for Late-Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2019, 27(6), 571-578.
730. SOUERY, D., P. OSWALD, I. MASSAT, U. BAILER, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*, Jul 2007, 68(7), 1062-1070.
731. SOUERY, D., A. SERRETTI, R. CALATI, P. OSWALD, et al. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study. *World J Biol Psychiatry*, Aug 2011, 12(5), 364-375.
732. SOUNDARA RAJAN, T., M. F. M. GHILARDI, H. Y. WANG, E. MAZZON, et al. Mechanism of Action for rTMS: A Working Hypothesis Based on Animal Studies. *Front Physiol*, 2017, 8, 457.
733. SOUTHWICK, S. M., J. D. BREMNER, A. RASMUSSEN, C. A. MORGAN, 3RD, et al. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, Nov 1 1999, 46(9), 1192-1204.
734. SPEDDING, M. AND P. GRESSENS Neurotrophins and cytokines in neuronal plasticity. *Novartis Found Symp*, 2008, 289, 222-233; discussion 233-240.
735. SPEER, A. M., B. E. BENSON, T. K. KIMBRELL, E. M. WASSERMANN, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET. *J Affect Disord*, Jun 2009, 115(3), 386-394.
736. SPOLETINI, M., S. TAURONE, M. TOMBOLINI, A. MINNI, et al. Trophic and neurotrophic factors in human pituitary adenomas (Review). *Int J Oncol*, Oct 2017, 51(4), 1014-1024.
737. SPRINGER, J. E. Nerve growth factor receptors in the central nervous system. *Exp Neurol*, Dec 1988, 102(3), 354-365.
738. SPRONK, D., M. ARNS, K. J. BARNETT, N. J. COOPER, 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*, Jan 2011, 128(1-2), 41-48.
739. SRIPADA, R. K., A. P. KING, R. C. WELSH, S. N. GARFINKEL, et al. Neural dysregulation in posttraumatic stress disorder: evidence for disrupted equilibrium between salience and default mode brain networks. *Psychosom Med*, Nov-Dec 2012, 74(9), 904-911.
740. STANCAK, A., Y. XIE, N. FALLON, P. BULSING, et al. Unpleasant odors increase aversion to monetary losses. *Biol Psychol*, Apr 2015, 107, 1-9.
741. STATHOPOULOU, M. G., A. BONNEFOND, N. C. NDIAYE, M. AZIMI-NEZHAD, et al. A common variant highly associated with plasma VEGFA levels also contributes to the variation of both LDL-C and HDL-C. *J Lipid Res*, Feb 2013, 54(2), 535-541.
742. STEINBERG, H. AND H. HIMMERICH Roland Kuhn-100th Birthday of an Innovator of Clinical Psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull*, Feb 15 2012, 45(1), 48-50.
743. STEINERT, T. AND W. FROSCHER Epileptic Seizures Under Antidepressive Drug Treatment: Systematic Review. *Pharmacopsychiatry*, Jul 2018, 51(4), 121-135.
744. STOLERMAN, I. *Encyclopedia of psychopharmacology*. Edition ed.: Springer Science & Business Media, 2010. ISBN 3540686983.

745. STOY, M., F. SCHLAGENHAUF, P. STERZER, F. BERMPHOHL, et al. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J Psychopharmacol*, May 2012, 26(5), 677-688.
746. STRATMANN, M., C. KONRAD, H. KUGEL, A. KRUG, et al. Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. *PLoS One*, 2014, 9(7), e102692.
747. STRELETS, V. B., V. GARAKH ZH AND V. Y. NOVOTOTSKII-VLASOV Comparative study of the gamma rhythm in normal conditions, during examination stress, and in patients with first depressive episode. *Neurosci Behav Physiol*, May 2007, 37(4), 387-394.
748. SU, L., Y. CAI, Y. XU, A. DUTT, et al. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. *BMC Psychiatry*, Nov 19 2014, 14, 321.
749. SUFFIN, S. C. AND W. H. EMORY Neurometric subgroups in attentional and affective disorders and their association with pharmacotherapeutic outcome. *Clin Electroencephalogr*, Apr 1995, 26(2), 76-83.
750. SULLIVAN, P. F., M. C. NEALE AND K. S. KENDLER Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, Oct 2000, 157(10), 1552-1562.
751. SULTAN, A., H. GASKELL, S. DERRY AND R. A. MOORE Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol*, Aug 1 2008, 8, 29.
752. SUN, Y., Y. LI, Y. ZHU, X. CHEN, et al. Electroencephalographic differences between depressed and control subjects: an aspect of interdependence analysis. *Brain Res Bull*, Aug 15 2008, 76(6), 559-564.
753. SUTOO, D., K. AKIYAMA AND K. YABE Quantitative maps of GABAergic and glutamatergic neuronal systems in the human brain. *Hum Brain Mapp*, Oct 2000, 11(2), 93-103.
754. SVESTKA, J. [Antidepressives of the 3rd, 4th and 5th generation]. *Cesk Psychiatr*, Feb 1994, 90(1), 3-19.
755. SZABO, S. T. AND P. BLIER Functional and pharmacological characterization of the modulatory role of serotonin on the firing activity of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Brain Res*, Dec 13 2001, 922(1), 9-20.
756. SZABO, S. T. AND P. BLIER Serotonin 1A receptor ligands act on norepinephrine neuron firing through excitatory amino acid and GABAA receptors: A microiontophoretic study in the rat locus coeruleus. *Synapse*, 2001, 42(4), 203-212.
757. SZABO, S. T. AND P. BLIER Effects of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) reuptake inhibition plus 5-HT(2A) receptor antagonism on the firing activity of norepinephrine neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, Sep 2002, 302(3), 983-991.
758. SZABO, S. T., C. DE MONTIGNY AND P. BLIER Modulation of noradrenergic neuronal firing by selective serotonin reuptake blockers. *Br J Pharmacol*, Feb 1999, 126(3), 568-571.
759. SZABO, S. T., C. DE MONTIGNY AND P. BLIER Progressive attenuation of the firing activity of locus coeruleus noradrenergic neurons by sustained administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol*, Mar 2000, 3(1), 1-11.
760. SZOT, P., A. FRANKLIN, D. P. FIGLEWICZ, T. P. BEUCA, et al. Multiple lipopolysaccharide (LPS) injections alter interleukin 6 (IL-6), IL-7, IL-10 and IL-6 and IL-7 receptor mRNA in CNS and spleen. *Neuroscience*, Jul 4 2017, 355, 9-21.
761. TADIC, A., S. WAGNER, K. F. SCHLICHT, D. PEETZ, et al. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Mar 30 2011, 35(2), 415-420.
762. TAIB, S., C. ARBUS, A. SAUVAGET, M. SPORER, et al. How Does Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Influence the Brain in Depressive Disorders?: A Review of Neuroimaging Magnetic Resonance Imaging Studies. *J ECT*, Jun 2018, 34(2), 79-86.
763. TALAIRACH, J. AND P. TOURNOUX *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging*. Edition ed. Stuttgart ; New York: Georg Thieme, 1988. 122 p. p. ISBN 0865772932

9780865772939

3137117011

9783137117018.

764. TALLEY, N. J., G. R. LOCKE, Y. A. SAITO, A. E. ALMAZAR, et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology*, Aug 2015, 149(2), 340-349 e342.
765. TANG, A., G. THICKBROOM AND J. RODGER Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Brain: Mechanisms from Animal and Experimental Models. *Neuroscientist*, Feb 2017, 23(1), 82-94.
766. TARANTINI, S., C. H. T. TRAN, G. R. GORDON, Z. UNGVARI, et al. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol*, Aug 2017, 94, 52-58.
767. TARANTINI, S., Z. TUCSEK, M. N. VALCARCEL-ARES, P. TOTH, et al. Circulating IGF-1 deficiency exacerbates hypertension-induced microvascular rarefaction in the mouse hippocampus and retrosplenial cortex: implications for cerebrovascular and brain aging. *Age (Dordr)*, Aug 2016, 38(4), 273-289.
768. TATHAM, E. L., R. RAMASUBBU, I. GAXIOLA-VALDEZ, F. CORTESE, et al. White matter integrity in major depressive disorder: Implications of childhood trauma, 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms. *Psychiatry Res Neuroimaging*, Jul 30 2016, 253, 15-25.
769. TAYLOR, M. J., S. SEN AND Z. BHAGWAGAR Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry*, Sep 15 2010, 68(6), 536-543.
770. TAYLOR, W. D., M. KUCHIBHATLA, M. E. PAYNE, J. R. MACFALL, et al. Frontal white matter anisotropy and antidepressant remission in late-life depression. *PLoS One*, Sep 24 2008, 3(9), e3267.
771. TEBARTZ VAN ELST, L., F. WOERMANN, L. LEMIEUX AND M. R. TRIMBLE Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, Mar 10 2000, 281(2-3), 103-106.
772. TENKE, C. E., J. KAYSER, C. G. MANNA, S. FEKRI, et al. Current source density measures of electroencephalographic alpha predict antidepressant treatment response. *Biol Psychiatry*, Aug 15 2011, 70(4), 388-394.
773. TERRON, J. A. Novel insights into the potential involvement of 5-HT7 receptors in endocrine dysregulation in stress-related disorders. *Rev Neurosci*, 2014, 25(3), 439-449.
774. THASE, M. E. Psychotherapy of refractory depressions. *Depress Anxiety*, 1997, 5(4), 190-201.
775. THASE, M. E. AND J. E. SHIPLEY Tricyclic antidepressants 1988.
776. THASE, M. E., M. H. TRIVEDI AND A. J. RUSH MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, May 1995, 12(3), 185-219.
777. THATCHER, R. W., D. M. NORTH AND C. J. BIVER Diffusion spectral imaging modules correlate with EEG LORETA neuroimaging modules. *Hum Brain Mapp*, May 2012, 33(5), 1062-1075.
778. THATCHER, R. W., D. M. NORTH AND C. J. BIVER LORETA EEG phase reset of the default mode network. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8, 529.
779. THIBODEAU, R., R. S. JORGENSEN AND S. KIM Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol*, Nov 2006, 115(4), 715-729.
780. THOMPSON, P. M., J. L. STEIN, S. E. MEDLAND, D. P. HIBAR, et al. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav*, Jun 2014, 8(2), 153-182.
781. TIAN, W., J. ZHANG, K. ZHANG, H. YANG, et al. A study of the functional significance of epidermal growth factor in major depressive disorder. *Psychiatr Genet*, Aug 2012, 22(4), 161-167.
782. TIAN, W. M., K. R. ZHANG, J. ZHANG, Y. SHEN, et al. Association between the epidermal growth factor gene and intelligence in major depression patients. *Chin Med Sci J*, Jun 2010, 25(2), 105-108.
783. TIGER, M., K. VARNAS, Y. OKUBO AND J. LUNDBERG The 5-HT1B receptor - a potential target for antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)*, May 2018, 235(5), 1317-1334.
784. TOMASETTI, C., C. MONTEMITRO, A. L. C. FIENGO, C. SANTONE, et al. Novel Pathways in the Treatment of Major Depression: Focus on the Glutamatergic System. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(4), 381-387.

785. TOMLINSON, A., O. EFTHIMIOU, K. BOADEN, E. NEW, et al. Side effect profile and comparative tolerability of 21 antidepressants in the acute treatment of major depression in adults: protocol for a network meta-analysis. *Evid Based Ment Health*, May 2019, 22(2), 61-66.
786. TONONI, G. AND C. CIRELLI Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, Feb 2006, 10(1), 49-62.
787. TORT, A. B., R. W. KOMOROWSKI, J. R. MANNS, N. J. KOPELL, et al. Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Dec 8 2009, 106(49), 20942-20947.
788. TORT, A. B., R. SCHEFFER-TEIXEIRA, B. C. SOUZA, A. DRAGUHN, et al. Theta-associated high-frequency oscillations (110-160Hz) in the hippocampus and neocortex. *Prog Neurobiol*, Jan 2013, 100, 1-14.
789. TOZZI, L., A. N. GOLDSTEIN-PIEKARSKI, M. S. KORGAONKAR AND L. M. WILLIAMS Connectivity of the Cognitive Control Network During Response Inhibition as a Predictive and Response Biomarker in Major Depression: Evidence From a Randomized Clinical Trial. *Biol Psychiatry*, Mar 1 2020, 87(5), 462-472.
790. TRITSCHLER, L., R. GAILLARD, A. M. GARDIER, D. J. DAVID, et al. [Consequences of the monoaminergic systems cross-talk in the antidepressant activity]. *Encephale*, Jun 2018, 44(3), 264-273.
791. TSANG, R. S., K. A. MATHER, P. S. SACHDEV AND S. REPPERMUND Systematic review and meta-analysis of genetic studies of late-life depression. *Neurosci Biobehav Rev*, Apr 2017, 75, 129-139.
792. TU, K. Y., M. K. WU, Y. W. CHEN, P. Y. LIN, et al. Significantly Higher Peripheral Insulin-Like Growth Factor-1 Levels in Patients With Major Depressive Disorder or Bipolar Disorder Than in Healthy Controls: A Meta-Analysis and Review Under Guideline of PRISMA. *Medicine (Baltimore)*, Jan 2016, 95(4), e2411.
793. TUNDO, A., R. DE FILIPPIS AND L. PROIETTI Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry*, Sep 22 2015, 5(3), 330-341.
794. TURNER, C. A., S. M. CLINTON, R. C. THOMPSON, S. J. WATSON, JR., et al. Fibroblast growth factor-2 (FGF2) augmentation early in life alters hippocampal development and rescues the anxiety phenotype in vulnerable animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, May 10 2011, 108(19), 8021-8025.
795. TURNER, C. A., E. L. GULA, L. P. TAYLOR, S. J. WATSON, et al. Antidepressant-like effects of intracerebroventricular FGF2 in rats. *Brain Res*, Aug 11 2008, 1224, 63-68.
796. TURNER, C. A., S. J. WATSON AND H. AKIL The fibroblast growth factor family: neuromodulation of affective behavior. *Neuron*, Oct 4 2012, 76(1), 160-174.
797. TUTKA, P., B. BARCZYNSKI AND M. WIELOSZ Convulsant and anticonvulsant effects of bupropion in mice. *Eur J Pharmacol*, Sep 19 2004, 499(1-2), 117-120.
798. UCCELLI, A., T. WOLFF, P. VALENTE, N. DI MAGGIO, et al. Vascular endothelial growth factor biology for regenerative angiogenesis. *Swiss Med Wkly*, Jan 14 2019, 149, w20011.
799. UIRICH, G., H.-J. HAUG, R.-D. STIEGLITZ AND E. FÄHNDRICH EEG characteristics of clinically defined on-drug-responders and non-responders-a comparison clomipramine vs. maprotiline. *Pharmacopsychiatry*, 1988, 21(06), 367-368.
800. UNDERWOOD, M. D., M. J. BAKALIAN, V. L. JOHNSON, S. A. KASSIR, et al. Less NMDA Receptor Binding in Dorsolateral Prefrontal Cortex and Anterior Cingulate Cortex Associated with Reported Early Life Adversity but Not Suicide. *Int J Neuropsychopharmacol*, Feb 15 2020.
801. VAIDYA, V. A., G. J. MAREK, G. K. AGHAJANIAN AND R. S. DUMAN 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci*, Apr 15 1997, 17(8), 2785-2795.
802. VAKILI, K., S. S. PILLAY, B. LAFER, M. FAVA, et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, Jun 15 2000, 47(12), 1087-1090.
803. VALIULIS, V., G. GERULSKIS, K. DAPSYS, G. VISTARTAITE, et al. Electrophysiological differences between high and low frequency rTMS protocols in depression treatment. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2012, 72(3), 283-295.

804. VALSASINA, P., M. HIDALGO DE LA CRUZ, M. FILIPPI AND M. A. ROCCA Characterizing Rapid Fluctuations of Resting State Functional Connectivity in Demyelinating, Neurodegenerative, and Psychiatric Conditions: From Static to Time-Varying Analysis. *Front Neurosci*, 2019, 13, 618.
805. VAN BOCHOVE, M. E., E. KETEL, M. WISCHNEWSKI, J. WEGMAN, et al. Posterior resting state EEG asymmetries are associated with hedonic valuation of food. *Int J Psychophysiol*, Dec 2016, 110, 40-46.
806. VAN CALKER, D., I. ZOBEL, P. DYKIEREK, C. M. DEIMEL, et al. Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. *J Affect Disord*, Apr 2009, 114(1-3), 243-253.
807. VAN DER VINNE, N., M. A. VOLLEBREGT, M. VAN PUTTEN AND M. ARNS Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *Neuroimage Clin*, 2017, 16, 79-87.
808. VAN DER VINNE, N., M. A. VOLLEBREGT, M. VAN PUTTEN AND M. ARNS Stability of frontal alpha asymmetry in depressed patients during antidepressant treatment. *Neuroimage Clin*, Oct 31 2019, 24, 102056.
809. VAN DINTEREN, R., M. ARNS, L. KENEMANS, M. L. JONGSMA, et al. Utility of event-related potentials in predicting antidepressant treatment response: An iSPOT-D report. *Eur Neuropsychopharmacol*, Nov 2015, 25(11), 1981-1990.
810. VAN EIJDHOVEN, P., G. VAN WINGEN, K. VAN OIJEN, M. RIJPKEMA, et al. Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biol Psychiatry*, May 1 2009, 65(9), 812-818.
811. VAN VELZEN, L. S., S. KELLY, D. ISAEV, A. ALEMAN, et al. White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group. *Mol Psychiatry*, Aug 30 2019.
812. VEITH, R. C., N. LEWIS, O. A. LINARES, R. F. BARNES, et al. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry*, May 1994, 51(5), 411-422.
813. VELDMAN, E. R., M. M. SVEDBERG, P. SVENNINGSSON AND J. LUNDBERG Distribution and levels of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in anterior cingulate cortex of patients with bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia - An autoradiography study. *Eur Neuropsychopharmacol*, May 2017, 27(5), 504-514.
814. VERGE, V. M., C. S. ANDREASSEN, T. G. ARNASON AND H. ANDERSEN Mechanisms of disease: role of neurotrophins in diabetes and diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*, 2014, 126, 443-460.
815. VIGNAU, J., L. KARILA, O. COSTISELLA AND V. CANVA [Hepatitis C, interferon a and depression: main physiopathologic hypothesis]. *Encephale*, May-Jun 2005, 31(3), 349-357.
816. VIKKI, M., S. ANTTILA, O. KAMPMAN, A. ILLI, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism is associated with treatment resistant depression. *Neurosci Lett*, Jun 25 2010, 477(3), 105-108.
817. VITACCO, D., D. BRANDEIS, R. PASCUAL-MARQUI AND E. MARTIN Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing. *Hum Brain Mapp*, Sep 2002, 17(1), 4-12.
818. VLCEK, P., M. BARES, T. NOVAK AND M. BRUNOVSKY Baseline Difference in Quantitative Electroencephalography Variables Between Responders and Non-Responders to Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Front Psychiatry*, 2020, 11, 83.
819. VOGEL, B. O., J. STASCH, H. WALTER AND A. H. NEUHAUS Emotional context restores cortical prediction error responses in schizophrenia. *Schizophr Res*, Jul 2018, 197, 434-440.
820. VOGELER, T., C. MCCLAIN AND K. E. EVOY Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse*, Mar 2016, 42(2), 129-139.
821. VOLPE, U., A. MUCCI, P. BUCCI, E. MERLOTTI, et al. The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study. *Brain Res Bull*, Jul 12 2007, 73(4-6), 220-230.
822. VUILLEUMIER, P. AND J. DRIVER Modulation of visual processing by attention and emotion: windows on causal interactions between human brain regions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, May 29 2007, 362(1481), 837-855.

823. WADE, E. C. AND D. V. IOSIFESCU Using Electroencephalography for Treatment Guidance in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, Sep 2016, 1(5), 411-422.
824. WAGNER, G., K. KOCH, C. SCHACHTZABEL, C. C. SCHULTZ, et al. Structural brain alterations in patients with major depressive disorder and high risk for suicide: evidence for a distinct neurobiological entity? *Neuroimage*, 2011, 54(2), 1607-1614.
825. WAGNER, G., C. SCHACHTZABEL, G. PEIKERT AND K. J. BAR The neural basis of the abnormal self-referential processing and its impact on cognitive control in depressed patients. *Hum Brain Mapp*, Jul 2015, 36(7), 2781-2794.
826. WALLENSTEN, J., M. ASBERG, A. NYGREN, R. SZULKIN, et al. Possible Biomarkers of Chronic Stress Induced Exhaustion - A Longitudinal Study. *PLoS One*, 2016, 11(5), e0153924.
827. WANG, B., Y. WANG, Q. WU, H. P. HUANG, et al. Effects of alpha2A Adrenoceptors on Norepinephrine Secretion from the Locus Coeruleus during Chronic Stress-Induced Depression. *Front Neurosci*, 2017, 11, 243.
828. WANG, D., X. WANG, P. LIU, S. JING, et al. Serotonergic afferents from the dorsal raphe decrease the excitability of pyramidal neurons in the anterior piriform cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Feb 11 2020, 117(6), 3239-3247.
829. WANG, H., B. LI, Y. FENG, B. CUI, et al. A Pilot Study of EEG Source Analysis Based Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Tinnitus. *PLoS One*, 2015, 10(10), e0139622.
830. WANG, L., D. F. HERMENS, I. B. HICKIE AND J. LAGOPOULOS A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. *J Affect Disord*, Dec 15 2012, 142(1-3), 6-12.
831. WANG, L., M. XIA, K. LI, Y. ZENG, et al. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder. *Hum Brain Mapp*, Feb 2015, 36(2), 768-778.
832. WANG, Q., S. TIAN, H. TANG, X. LIU, et al. Identification of major depressive disorder and prediction of treatment response using functional connectivity between the prefrontal cortices and subgenual anterior cingulate: A real-world study. *J Affect Disord*, Jun 1 2019, 252, 365-372.
833. WANG, T., B. ZHOU, T. GUO, M. BIDLINGMAIER, et al. A robust method for genome-wide association meta-analysis with the application to circulating insulin-like growth factor I concentrations. *Genet Epidemiol*, Feb 2014, 38(2), 162-171.
834. WANG, W. C., Y. F. CHIU, R. H. CHUNG, C. M. HWU, et al. IGF1 Gene Is Associated With Triglyceride Levels In Subjects With Family History Of Hypertension From The SAPPHIRe And TWB Projects. *Int J Med Sci*, 2018, 15(10), 1035-1042.
835. WANG, Z., J. FANG, J. LIU, P. RONG, et al. Frequency-dependent functional connectivity of the nucleus accumbens during continuous transcutaneous vagus nerve stimulation in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, Jul 2018, 102, 123-131.
836. WARD, M. J., H. T. KARIM, Z. F. JESSEN, A. S. GHUMAN, et al. Association between increased theta cordance and early response to ECT in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, Feb 2020, 35(2), 147-152.
837. WEBB, C. A., D. G. DILLON, P. PECHTEL, F. K. GOER, et al. Neural Correlates of Three Promising Endophenotypes of Depression: Evidence from the EMBARC Study. *Neuropsychopharmacology*, Jan 2016, 41(2), 454-463.
838. WEISS, J. M., M. K. DEMETRIKOPOULOS, C. H. WEST AND R. W. BONSALL Hypothesis linking the noradrenergic and dopaminergic systems in depression. *Depression*, 1995, 3(5), 225-245.
839. WEN, M. C., D. C. STEFFENS, M. K. CHEN AND N. H. ZAINAL Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, Dec 2014, 29(12), 1173-1184.
840. WERNER, H. AND D. LEROITH Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol*, Dec 2014, 24(12), 1947-1953.
841. WHITTINGSTALL, K., A. BARTELS, V. SINGH, S. KWON, et al. Integration of EEG source imaging and fMRI during continuous viewing of natural movies. *Magn Reson Imaging*, Oct 2010, 28(8), 1135-1142.

842. WHITTLE, S., R. LICHTER, M. DENNISON, N. VIJAYAKUMAR, et al. Structural brain development and depression onset during adolescence: a prospective longitudinal study. *Am J Psychiatry*, May 2014, 171(5), 564-571.
843. WHITTON, A. E., S. DECCY, M. L. IRONSIDE, P. KUMAR, et al. Electroencephalography Source Functional Connectivity Reveals Abnormal High-Frequency Communication Among Large-Scale Functional Networks in Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, Jan 2018, 3(1), 50-58.
844. WHITTON, A. E., J. M. REINEN, M. SLIFSTEIN, Y. S. ANG, et al. Baseline reward processing and ventrostriatal dopamine function are associated with pramipexole response in depression. *Brain*, Feb 1 2020, 143(2), 701-710.
845. WHITTON, A. E., C. A. WEBB, D. G. DILLON, J. KAYSER, et al. Pretreatment Rostral Anterior Cingulate Cortex Connectivity With Salience Network Predicts Depression Recovery: Findings From the EMBARC Randomized Clinical Trial. *Biol Psychiatry*, May 15 2019, 85(10), 872-880.
846. WIDGE, A. S., D. H. AVERY AND P. ZARKOWSKI Baseline and treatment-emergent EEG biomarkers of antidepressant medication response do not predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*, Nov 2013, 6(6), 929-931.
847. WIDGE, A. S., M. T. BILGE, R. MONTANA, W. CHANG, et al. Electroencephalographic Biomarkers for Treatment Response Prediction in Major Depressive Illness: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*, Jan 1 2019, 176(1), 44-56.
848. WIECK, A., R. GRASSI-OLIVEIRA, C. HARTMANN DO PRADO, A. L. TEIXEIRA, et al. Neuroimmunoendocrine interactions in post-traumatic stress disorder: focus on long-term implications of childhood maltreatment. *Neuroimmunomodulation*, 2014, 21(2-3), 145-151.
849. WILLIAMS, J. AND D. M. ZIEDONIS Naltrexone-bupropion combination therapy for protracted abstinence dysphoria. *Am J Addict*, May-Jun 2003, 12(3), 270-272.
850. WILSON, F. J. AND P. DANJOU Early Decision-Making in Drug Development: The Potential Role of Pharmaco-EEG and Pharmaco-Sleep. *Neuropsychobiology*, 2015, 72(3-4), 188-194.
851. WINKELMAN, J. W., D. T. PLANTE, L. SCHOERNING, K. BENSON, et al. Increased Rostral Anterior Cingulate Cortex Volume in Chronic Primary Insomnia. *Sleep*, Jul 1 2013, 36(7), 991-998.
852. WOLF, D., M. KLASSEN, P. EISNER, F. D. ZEPF, et al. Central serotonin modulates neural responses to virtual violent actions in emotion regulation networks. *Brain Struct Funct*, Sep 2018, 223(7), 3327-3345.
853. WON, E., S. CHOI, J. KANG, A. KIM, et al. Association between reduced white matter integrity in the corpus callosum and serotonin transporter gene DNA methylation in medication-naïve patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry*, Aug 9 2016, 6(8), e866.
854. WORKMAN, C. I., K. E. LYTHER, S. MCKIE, J. MOLL, et al. A novel resting-state functional magnetic resonance imaging signature of resilience to recurrent depression. *Psychol Med*, Mar 2017, 47(4), 597-607.
855. WORRELL, G. A., T. D. LAGERLUND, F. W. SHARBROUGH, B. H. BRINKMANN, et al. Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topogr*, Summer 2000, 12(4), 273-282.
856. WYSS, C., D. H. Y. TSE, F. BOERS, N. J. SHAH, et al. Association between Cortical GABA and Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials (LDAEP) in Humans. *Int J Neuropsychopharmacol*, Sep 1 2018, 21(9), 809-813.
857. XIE, H., D. JIANG AND D. ZHANG Individuals with depressive tendencies experience difficulty in forgetting negative material: two mechanisms revealed by ERP data in the directed forgetting paradigm. *Sci Rep*, Jan 18 2018, 8(1), 1113.
858. XIE, T., M. G. STATHOPOULOU, F. DE ANDRES, G. SIEST, et al. VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression. *Transl Psychiatry*, Mar 7 2017, 7(3), e1055.
859. YAMADA, K., M. KOBAYASHI, S. SHIOZAKI, T. OHTA, et al. Antidepressant activity of the adenosine A2A receptor antagonist, istradefylline (KW-6002) on learned helplessness in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, Jul 2014, 231(14), 2839-2849.

860. YAPICI-ESER, H., B. DONMEZ-DEMIR, K. KILIC, E. EREN-KOCAK, et al. Stress modulates cortical excitability via alpha-2 adrenergic and glucocorticoid receptors: As assessed by spreading depression. *Exp Neurol*, Sep 2018, 307, 45-51.
861. YEH, Y. W., P. S. HO, C. Y. CHEN, S. C. KUO, et al. Incongruent reduction of serotonin transporter associated with suicide attempts in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with 4-[18F]-ADAM. *Int J Neuropsychopharmacol*, Oct 31 2014, 18(3).
862. YEH, Y. W., P. S. HO, S. C. KUO, C. Y. CHEN, et al. Disproportionate Reduction of Serotonin Transporter May Predict the Response and Adherence to Antidepressants in Patients with Major Depressive Disorder: A Positron Emission Tomography Study with 4-[18F]-ADAM. *Int J Neuropsychopharmacol*, Jan 7 2015, 18(7), pyu120.
863. YEH, Y. W., S. C. KUO, C. Y. CHEN, C. S. LIANG, et al. Harm avoidance involved in mediating the association between nerve growth factor (NGF) gene polymorphisms and antidepressant efficacy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, Sep 1 2015, 183, 187-194.
864. YOHN, C. N., M. M. GERGUES AND B. A. SAMUELS The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain*, Jun 24 2017, 10(1), 28.
865. YOSHINO, K., Y. ODA, M. KIMURA, H. KIMURA, et al. The alterations of glutamate transporter 1 and glutamine synthetase in the rat brain of a learned helplessness model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, Aug 2020, 237(8), 2547-2553.
866. YUKIMASA, T., R. YOSHIMURA, A. TAMAGAWA, T. UOZUMI, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*, Mar 2006, 39(2), 52-59.
867. ZAABER, I., M. RANCIER, M. G. STATHOPOULOU, A. SALEH, et al. Plasma VEGF-related polymorphisms are implied in autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*, Jun 2016, 49(4), 229-235.
868. ZAŁUSKA, M. AND A. DYDUCH Bupropion in the treatment of depression in Parkinson's disease. *International psychogeriatrics*, 2011, 23(2), 325-327.
869. ZAVOROTNYI, M., R. ZOLLNER, H. REKATE, P. DIETSCH, et al. Intermittent theta-burst stimulation moderates interaction between increment of N-Acetyl-Aspartate in anterior cingulate and improvement of unipolar depression. *Brain Stimul*, Jul - Aug 2020, 13(4), 943-952.
870. ZEGARRA-VALDIVIA, J. A. Insulin-like growth factor type 1 and its relation with neuropsychiatric disorders. *Medwave*, Aug 28 2017, 17(7), e7031.
871. ZEISEL, S. H. Dietary influences on neurotransmission. *Adv Pediatr*, 1986, 33, 23-47.
872. ZHANG, D., Z. HE, Y. CHEN AND Z. WEI Deficits of unconscious emotional processing in patients with major depression: An ERP study. *J Affect Disord*, Jul 15 2016, 199, 13-20.
873. ZHANG, Y., J. SHI, J. LI, R. LIU, et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in the molecular neurobiology of major depressive disorder. *Transl Perioper Pain Med*, 2017, 4(1), 20-30.
874. ZHENG, H., K. ONODA, Y. WADA, S. MITAKI, et al. Serotonin-1A receptor C-1019G polymorphism affects brain functional networks. *Sci Rep*, Oct 2 2017, 7(1), 12536.
875. ZHENG, H., L. XU, F. XIE, X. GUO, et al. The Altered Triple Networks Interaction in Depression under Resting State Based on Graph Theory. *Biomed Res Int*, 2015, 2015, 386326.
876. ZHU, X., X. WANG, J. XIAO, J. LIAO, et al. Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients. *Biol Psychiatry*, Apr 1 2012, 71(7), 611-617.
877. ZIRAK, N., M. SHAFIEE, G. SOLTANI, M. MIRZAEI, et al. *Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *J Cell Physiol*, Jun 2019, 234(6), 8496-8508.
878. ZOON, H. F., C. P. VETH, M. ARNS, W. H. DRINKENBURG, et al. EEG alpha power as an intermediate measure between brain-derived neurotrophic factor Val66Met and depression severity in patients with major depressive disorder. *J Clin Neurophysiol*, Jun 2013, 30(3), 261-267.
879. ZOTEV, V., H. YUAN, M. MISAKI, R. PHILLIPS, et al. Correlation between amygdala BOLD activity and frontal EEG asymmetry during real-time fMRI neurofeedback training in patients with depression. *Neuroimage Clin*, 2016, 11, 224-238.

880. ZOU, K., W. DENG, T. LI, B. ZHANG, et al. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naive, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry*, Jan 15 2010, 67(2), 186-188.
881. ZUMSTEG, D., A. FRIEDMAN, H. G. WIESER AND R. A. WENNBERG Propagation of interictal discharges in temporal lobe epilepsy: correlation of spatiotemporal mapping with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clin Neurophysiol*, Dec 2006, 117(12), 2615-2626.
882. ZUMSTEG, D., A. M. LOZANO AND R. A. WENNBERG Depth electrode recorded cerebral responses with deep brain stimulation of the anterior thalamus for epilepsy. *Clin Neurophysiol*, Jul 2006, 117(7), 1602-1609.
883. ZUMSTEG, D., A. M. LOZANO, H. G. WIESER AND R. A. WENNBERG Cortical activation with deep brain stimulation of the anterior thalamus for epilepsy. *Clin Neurophysiol*, Jan 2006, 117(1), 192-207.
884. ZUMSTEG, D., R. A. WENNBERG, V. TREYER, A. BUCK, et al. H2(15)O or 13NH3 PET and electromagnetic tomography (LORETA) during partial status epilepticus. *Neurology*, Nov 22 2005, 65(10), 1657-1660.

## Seznam impaktovaných publikací doktoranda

Níže jsou uvedeny impaktované publikace zveřejněné za posledních pět let

### a) publikace, které jsou podkladem disertační práce

VLČEK, P., BAREŠ, M., NOVÁK, T., BRUNOVSKÝ, M. Baseline Difference in Quantitative Electroencephalography Variables Between Responders and Non-Responders to Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2020, 11(February), "Article 83". ISSN 1664-0640. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00083. IF 2.849.

BAREŠ, M., NOVÁK, T., VLČEK, P., HEJZLAR, M., BRUNOVSKÝ, M. Early change of prefrontal theta cordance and occipital alpha asymmetry in the prediction of responses to antidepressants. *International Journal of Psychophysiology*. 2019, 143(September), 1-8. ISSN 0167-8760. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.06.006. IF 2.631.

### b) ostatní publikace

JŮZA, R., VLČEK, P., MEZEIOVÁ, E., MUSÍLEK, K., SOUKUP, O., KORÁBEČNÝ, J. Recent advances with 5-HT3 modulators for neuropsychiatric and gastrointestinal disorders. *Medicinal Research Reviews*. 2020, 40(5), 1593-1678. ISSN 0198-6325. DOI: 10.1002/med.21666. IF 9.300

ŠMOTEK, M., VLČEK, P., SAIFUTDINOVA, E., KOPŘIVOVÁ, J. Objective and Subjective Characteristics of Vigilance under Different Narrow-Bandwidth Light Conditions: Do Shorter Wavelengths Have an Alertness-Enhancing Effect?. *Neuropsychobiology*. 2019, 2018/2019(78), 238-248. ISSN 0302-282X. DOI: 10.1159/000502962. IF 1.694.

BRAVERMANOVÁ, A., VIKTORINOVÁ, M., TYLŠ, F., NOVÁK, T., ANDROVIČOVÁ, R., KORČÁK, J., HORÁČEK, J., BALÍKOVÁ, M., GRIŠKOVA-BULANOVA, I., DANIELOVÁ, D., VLČEK, P., MOHR, P., BRUNOVSKÝ, M., KOUDELKA, V., PÁLENÍČEK, T. Psilocybin disrupts sensory and higher order cognitive processing but not pre-attentive cognitive processing-study on P300 and mismatch negativity in

healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2018, 235(2), 491-503. ISSN 0033-3158. DOI: 10.1007/s00213-017-4807-2. IF 3.424.

VLČEK, P., POLÁK, J., BRUNOVSKÝ, M., HORÁČEK, J. Role of glutamatergic system in obsessive-compulsive disorder with possible therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry*. 2018, 51(6), 229-242. ISSN 0176-3679. DOI: 10.1055/s-0043-118665. IF 2.738.