



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta

Autoreferát doktorské dizertační práce

**Měření, sledování a vyhodnocení
nových neurofyzilogických indikátorů
u vybraných psychiatrických onemocnění**

MUDr. Ing. Peter Šoš
Psychiatrické centrum Praha

Praha 2013

Doktorské studijní programy v biomedicíně
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Autoreferát doktorské dizertační práce

**Měření, sledování a vyhodnocení
nových neurofyzilogických indikátorů
u vybraných psychiatrických onemocnění**

**New Neurophysiological Indicators
Measuring, Monitoring and Evaluating
in Selected Psychiatric Disorders**

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Psychiatrické centrum Praha, Ústavní 91, 181 03 Praha 8

Autor: MUDr. Ing. Peter Šóš

Školitel: Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc. FRCPsych.

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

Obsah

Souhrn	4
Summary	5
1. Úvod a formulace cílů práce	6
2. Metodika QEEG	8
2.1. <i>Nálezy zobrazovacích a QEEG studií u panické poruchy.....</i>	<i>9</i>
2.2. <i>Nálezy zobrazovacích studií a QEEG u depresivní poruchy</i>	<i>10</i>
2.3. <i>Predikce antidpresivní odpovědi</i>	<i>11</i>
3. Speciální část – soubor 5 původních vědeckých prací.....	13
3.1. Souhrn studie 1	14
<i>Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou.</i>	<i>14</i>
3.2. Souhrn studie 2	15
<i>Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy. Kazuistika.</i>	<i>15</i>
3.3. Souhrn studie 3	16
<i>Změna prefrontální QEEG theta kordance jako prediktor odpovědi na léčbu bupropionem u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepressivní léčbu.</i>	<i>16</i>
3.4. Souhrn studie 4	17
<i>Změny QEEG během přesmyku z deprese do hypománie/mánie. Kazuistika.</i>	<i>17</i>
3.5. Souhrn studie 5	18
<i>Změny QEEG kordance a sLORETA po podání subanestetické dávky ketaminu u pacientů s depresivní poruchou.</i>	<i>18</i>
4. Společná diskuse a zhodnocení cílů práce	19
5. Seznam použité literatury	21

Souhrn

Ke vzrůstajícímu počtu nových poznatků v neuropsychiatrickém výzkumu do značné míry přispívá využití nových metod kvantitativní elektroencefalografie (QEEG). Ve srovnání s jinými zobrazovacími metodami mají metody QEEG vysoké časové rozlišení a nejsou invazivní ani finančně nákladné. Úvod teoretické části předkládané práce je věnován principům a metodice QEEG, především EEG koherencím, QEEG kordancím a elektromagnetické mozkové tomografii s nízkým rozlišením (LORETA). Další kapitola obsahuje základní informace o panické a depresivní poruše a s nimi spojenými nálezy funkčně zobrazovacích studií. Samostatný oddíl je věnován problematice predikce antidepresivní odpovědi. Vlastní empirická část práce je tvořena souborem pěti původních publikací (Bareš et al., 2010; Kopeček et al., 2008; Kopřivová, Šoš, & Praško, 2009; Šoš, Brunovský, Horáček, Bareš, & Kopeček, 2008; Šoš et al., 2013) s uplatněním QEEG metod v populaci psychiatrických pacientů. Studie 1, sleduje lokalizaci zdrojů EEG pomocí elektromagnetické mozkové tomografie s nízkým rozlišením (LORETA) u pacientů s panickou poruchou ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Pacienti s panickou poruchou vykazovali vyšší aktivitu ve frekvenčním pásmu beta (12,5 – 21,5 Hz) v laterální prefrontální kůře s výraznou pravostrannou převahou. Studie 2 je kauzistikou depresivní pacientky, u které byla odpověď na léčbu zaznamenána poklesem prefrontální QEEG theta kordance již po týdnu léčby (v čase kdy nebyly zjevné klinické známky zlepšení) a stálost odpovědi na léčbu potvrzoval se trend zvyšování a rozšiřování proudové hustoty theta aktivity (4-8 Hz) v zadním cingulu dle LORETA. Výsledky studie 2 jsme následně ověřili ve studii 3, v kohortě 18 farmakorezistentních depresivních pacientů. Primárním nálezem této studie byl pokles prefrontální QEEG kordance ve frekvenčním pásmu theta, po jednom týdnu léčby antidepresivem ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (bupropionem). Pokles kordance predikoval klinickou odpověď po čtyřech týdnech léčby se spolehlivostí 71 % dle pozitivní prediktivní hodnoty. Studie 4 je kauzistikou, která potvrzuje prediktivní význam poklesu prefrontální theta QEEG kordance rovněž v případě bipolární depresivní poruchy a přesmyku do hypománie/mánie. Ve studii 5 jsme v randomizovaném, dvojité slepém, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení sledovali změnu prefrontální theta QEEG kordance po jednorázové intravenózní aplikaci subanestetické dávky ketaminu. Pokles kordance po 24 hodinách koreloval s klinickou antidepresivní odpovědí ($\geq 50\%$ pokles v MADRS) po čtyřech dnech od aplikace ketaminu.

Naše studie přinášejí slibné výsledky, které mohou přispět ke zvýšení efektivity péče o psychiatrického pacienta zkvalitněním diagnostického procesu a/nebo zpřesněním predikce odpovědi na léčbu. Použití nových neurofyziologických metod v běžné klinické praxi však vyžaduje jejich testování a validizaci v rámci větších multicentrických studií.

Šoš, P., Horáček, J., Brunovský, M., Tišlerová, B., Novák, T., Klířová, M., Krajča, V. Využití kvantitativní elektroencefalografie při sledování antidepresivního efektu ketaminu - připravovaný projekt. In *55.společný sjezd české a slovenské společnosti klinické neurofyziologie*, Hradec Králové. Praha : Česká a slovenská společnost klinické neurofyziologie, 2008, s. 46.

Šoš, P., Horáček, J., Brunovský, M., Tišlerová, B., Novák, T., Klířová, M., Krajča, V. Změny QEEG kordance a EEG konektivity po podání subanestetické dávky ketaminu u pacientů s depresivní poruchou. *Psychiatrie*, 2009, roč. 13, č. Suppl. 1, s. 31. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Šoš, P., Kopřivová, J., Brunovský, M., Praško, J. Panická porucha prizmatem nových elektrofyziologických metod. *Psychiatrie*, 2010, roč. 14, č. Suppl. 1, s. 39. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Šoš, P., Klířová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Tišlerová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. Prefrontální qEEG kordance v predikci antidepresivního efektu hydrochloridu ketaminu u pacientů s depresivní poruchou - předběžné výsledky randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studie. *Psychiatrie*, 2011, roč. 15, č. Suppl. 1, s. 36. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Šoš, P., Klířová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Verébová, K., Krajča, V. Lze predikovat antidepresivní efekt ketaminu pomocí QEEG?. In *15. česko-slovenský psychiatrický sjezd: Společně na cestě k moderní psychiatrii*. Brno: Tribun EU, 2011, s. 145-148. ISBN/ISSN: 978-80-263-0039-7.

Šoš, P., Klířová, M., Horáček, J., Novák, T., Brunovský, M., Höschl, C. EEG v predikci antidepresivního efektu ketaminu. *Lekársky obzor*, 2012, roč. LXI, č. Suppl. 1, s. 16-17. ISBN/ISSN: 0457-4212.

Šoš, P., Klířová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Krajča, V. Antidepresivní působení ketaminu: klinická evidence a predikce léčebné odpovědi. *Psychiatrie*, 2013, roč. 17, č. Suppl. 1, s. 30. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Souhrnné bibliografické údaje	Web of Science	SCOPUS
Počet publikací od roku 2008 včetně	34	26
Počet citací	114	156
Počet citací bez autocitací	111	116
H- index	6	7

Hydrochloride Antidepressant-like Effect in Depressive Disorder Patients - Preliminary Outcome of Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. In *Programme & Abstract Book, 16th Biennial IPEG Congress*. 2010, s. nečíslováno.

Šóš, P., Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Tišlerová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. Prediction of anti-depressive response to NMDA-Antagonist by means of QEEG. In *15th World Congress of Psychiatry. Buenos Aires: WPA*, 2011, s. nečíslováno.

Šóš, P., Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. Prediction of the ketamine antidepressant effect by utilizing QEEG data. In *10th World Congress of Biological Psychiatry*. Prague, Czech Republic: World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2011, s. P-27-006.

Šóš, P., Klírová, M., Novák, T., Brunovský, M., Horáček, J., Kohútová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. QEEG Cordance in the Prediction of Response to Ketamine in Depressive Patients - Interim Analysis of Randomized Controlled Trial. *European Psychiatry*, 2011, roč. 26, č. Suppl. 1, s. 695-696. ISBN/ISSN: 0924-9338. (IF 2011: 2,766)

Šóš, P., Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Kohútová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. How ketamine changes the neurophysiology of depressive patients' brains: a randomised controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 2011, roč. 21, č. Suppl. 1, s. S75. ISBN/ISSN: 0924-977X. (IF 2011: 4,046)

Šóš, P., Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Páleníček, T., Kohútová, B., Krajča, V. Early prefrontal theta cordance changes anticipate the antidepressant response to ketamine infusion in patients with unipolar depressive disorder. In *28th CINP World Congress of neuropsychopharmacology*. Stockholm : CINP, 2012, s. 226-227.

Vybraná abstrakta publikovaná v domácích časopisech

Šóš, P., Závěšická, L., Brunovský, M., Matoušek, M. Subjektivní hodnocení kvality spánku. In *VIII. český a III. česko-slovenský sjezd spánkového lékařství. Sborník abstrakt*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2006, s. 45. ISBN/ISSN: 80-87009-12-6

Šóš, P., Brunovský, M., Praško, J. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors on EEG coherence in patients with panic disorder. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. Suppl. 1, s. 40. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Summary

There is increasing amount of new knowledges in neuropsychiatric research, partially as a result of application of new neurophysiological methods of quantitative electroencephalography. This is because these techniques have good temporal resolution, are relatively noninvasive and economical. Different experimental paradigms and electroencephalographical analytical techniques are reviewed, with their potential applications in the assessment of psychiatric disorders. In the theoretical part the principles of some methods of quantitative electroencephalography, especially are described: EEG coherences, QEEG cordance and Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA). Next chapter contains basic information about panic disorder and major depressive disorder followed by findings in functional imaging studies which are associated with the selected psychiatric disorders. Separate section is devoted to the prediction of antidepressant response. The empirical part of the thesis consists of a set of the five original papers about application of QEEG methods in a population of psychiatric patients (Bareš et al., 2010; Kopeček et al., 2008; Koprivová, Šóš, & Praško, 2009; Šóš, Brunovský, Horáček, Bareš, & Kopeček, 2008; Šóš et al., 2013). In Study 1, we followed the localization of EEG sources by means of brain electromagnetic tomography with low resolution (LORETA) in patients with panic disorder compared to healthy volunteers. Patients with panic disorder showed higher activity in the beta frequency band (12.5 to 21.5 Hz) in the lateral prefrontal cortex with a strong right-sided predominance. Study 2 is case-study of depressed patient whose decrease in prefrontal theta QEEG cordance after week of treatment (at a time when there were no overt signs of clinical improvement) was followed by the clinical response. Durability of the response was confirmed by the trend of increasing and expanding theta activity (4-8 Hz) power in the dorsal cingulate according to LORETA. The results of the Study 2 were subsequently verified in the study 3 within the cohort of 18 treatment-resistant depressive patients. The primary finding of the study was a decrease in prefrontal QEEG cordance in the theta frequency band after one week of treatment with norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (bupropion). Cordance decline predicted clinical response after four weeks of treatment with the 71% of positive predictive value. Study 4 is a case study that confirms the predictive value of decline in prefrontal theta QEEG cordance in bipolar depressive disorder patient during the switch to hypomania/mania. We detected changes in prefrontal theta QEEG cordance after a single subanesthetic dose of ketamine in the study 5 (randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial). Cordance decrease after 24 hours correlated with clinical antidepressant response ($\geq 50\%$ decrease in MADRS) after four days of the ketamine application.

Our preliminary studies with the application of QEEG techniques hold the promise of improving psychiatric patient care by means of improving diagnostic precision and/or predicting treatment response. Large multicentric studies are needed to retest and validate our results for their application in clinical practise.

1. Úvod a formulace cílů práce

Kvantitativní EEG analýza (QEEG)

Rozvoj počítačové techniky znamenal obrovský přínos pro registraci a analýzu EEG, jelikož umožnil převést kontinuální analogový signál snímaný z povrchu lbi do formy digitalizované (tj. do diskontinuální číselné řady). Použití číslicového zpracování signálu umožňuje extrahovat informace, které nejsou postižitelné prostou vizuální inspekci EEG křivky a oproti dřívějším papírovým EEG systémům umožňuje úpravu dat a aplikaci rozličných metod numerické analýzy po jakékoliv době od prvotního naměření. Nejčastěji používanými metodami počítačové analýzy jsou frekvenční analýza (spektrogram), EEG koherence a fáze, nověji pak také metody pro řešení inverzního problému (Brunovský, 2004).

EEG koherence

EEG koherence udává míru synchronizace dvou signálů snímaných z různých míst skalpu a je interpretována jako vyjádření jejich funkční interakce (Shaw, O'Connor, & Ongley, 1977; Sklar, Hanley, & Simmons, 1972) nebo jako míra funkční konektivity neuronálních populací dvou různých mozkových oblastí (Shaw, 1984; Thatcher, Krause, & Hrybyk, 1986). Matematickým podkladem této metody je výpočet křížového výkonového spektra. EEG koherence lze definovat jako normalizované křížové výkonové spektrum podle frekvence dvou simultánně nahrávaných signálů na odlišných místech skalpu. Hodnota EEG koherence se pohybuje v intervalu 0 – 1 a informuje nás o míře podobnosti dvou EEG signálů (1 = identický signál; 0 = různý signál).

QEEG kordance

QEEG kordance představuje relativně nový nástroj QEEG analýzy, který může najít široké praktické uplatnění nejenom v psychiatrii. Metoda byla vyvinuta Dr. Andrew Leuchterem a spolupracovníky v University of California, Los Angeles (UCLA). Kordance je komplexním měřením výkonových spekter každé z povrchových elektrod, které dává do vzájemného vztahu jejich obě normalizované charakteristiky tj. absolutní i relativní EEG spektra. Zatímco např. EEG koherence umožňují hodnotit pouze integritu vzájemného propojení dvou mozkových regionů, kordance připouští možnost zhodnotit celistvost aferentních vstupů v jediné mozkové oblasti. Při podrobnějším vyšetřování pomocí jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) a pozitronové emisní tomografie (PET) pak bylo zjištěno, že hodnota kordance koreluje s kortikální aktivitou a významně se odlišuje od normy v místech s abnormální aferentací, přičemž hodnota kordance koreluje s mozkovou perfuzí, měřenou pomocí SPECT (Cook, Leuchter, et al., 1998), či mozkovým metabolismem měřeným pomocí PET (Leuchter, Uijtdehaage, Cook, O'Hara, & Mandelkern, 1999), mnohem lépe než jakýkoliv jiný EEG/QEEG indikátor.

Preiss, M., Kučerová, H., Dočkalová, E., Štěpánková, H., Šůš, P., Holubová, M. Kognitivní funkce u pacientů s unipolární depresivní poruchou v remisi. *Psychiatrie*, 2008, roč. 12, č. Suppl. 3, s. 63-67. ISSN: 1211-7579.

Kopeček, M., Brunovský, M., Bareš, M., Kožený, J., Novák, T., Stopková, P., Šůš, P., Krajča, V., Höschl, C. Můžeme predikovat efekt rTMS podle prefrontální EEG kordance?. *Psychiatrie*, 2009, roč. 13, č. Suppl. 2, s. 53-54. ISSN: 1211-7579.

Vybraná abstrakta publikovaná v zahraničních časopisech

Šůš, P., Brunovský, M., Praško, J., Novák, T. Brain functional connectivity in patients with panic disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2007, roč. 8, č. Suppl. 1, s. 162-163. ISBN/ISSN: 1562-2975. (IF 2007: 1,691)

Šůš, P., Brunovský, M., Praško, J. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors on EEG coherence in patients with panic disorder. In *International Medical Postgraduate Conference. 3rd Meeting. New Frontiers in the Research of PhD Students*. Hradec Králové: Charles University Prague, 2007, s. 174-176.

Šůš, P., Brunovský, M., Praško, J., Kopřivová, J., Tišlerová, B., Krajča, V. Low resolution brain electromagnetic tomography findings in panic disorder. *European Psychiatry*, 2008, roč. 23, č. Suppl. 2, s. S356-S357. ISBN/ISSN: 0924-9338. (IF 2008: 2,433)

Šůš, P., Brunovský, M., Bareš, M., Kopeček, M., Novák, T., Tišlerová, B., Krajča, V. Prefrontal theta QEEG cordance value in resistant depressive disorder patients - one year follow up. In 15. International Pharmacology-EEG Society meeting, Rouffach, 2008, s. 34-35.

Šůš, P., Klířová, M., Tišlerová, B., Horáček, J., Brunovský, M., Novák, T. Quantitative EEG changes after administration subanesthetic doses of ketamine hydrochloride in depressive disorder patients - new study introduction. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010, roč. 13, č. Suppl.1, s. 161. ISBN/ISSN: 1461-1457. (IF 2010: 4,699)

Šůš, P., Kopřivová, J., Praško, J. EEG Source Analysis Using Standardized Electromagnetic Tomography (sLORETA) in Panic Disorder Patients. In *18th European Congress of Psychiatry - Final Programme*. Strasbourg, France: EPA European Psychiatric Association, 2010, s. 234.

Šůš, P., Klířová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Tišlerová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. Prefrontal QEEG Cordance in the Prediction of Ketamine

Bareš, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P., Šóš, P. Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant depression? A retrospective study. *Neuroendocrinology Letters*, 2009, roč. 30, č. 6, s. 723-728. ISSN: 0172-780X. (IF 2009: 1,047)

Preiss, M., Kučerová, H., Lukavský, J., Štěpánková, H., Šóš, P., Kawaciuková, R. Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Research*, 2009, roč. 169, č. 3, s. 235-239. ISSN: 0165-1781. (IF 2009: 2,373)

Preiss, M., Kučerová, H., Lukavský, J., Šóš, P., Štěpánková, H., Čermáková, R. Cognitive deficits in hospitalized and never hospitalized remitted unipolar depressive patients. *The European Journal of Psychiatry*, 2010, roč. 24, č. 3, s. 129-135. ISSN: 0213-6163. (IF 2010: 0,0541)

Páleníček, T., Fujáková, M., Brunovský, M., Balíková, M., Horáček, J., Gorman, I., Tylš, F., Tišlerová, B., Šóš, P., Bubeníková-Valešová, V., Höschl, C., Krajča, V., Electroencephalographic spectral and coherence analysis of ketamine in rats: correlation with behavioral effects and pharmacokinetics. *Neuropsychobiology*, 2011, roč. 63, č. 4, s. 202-218. ISSN: 0302-282X. (IF 2011: 2,675)

b) bez IF

Praško, J., Brunovský, M., Herman, E., Horáček, J., Hovorka, J., Kopřivová, J., Raszka, M., Šóš, P. Diskonekce u úzkostných poruch a obsedantně kompulzivní poruchy. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. Suppl. 2, s. 70-72. ISSN: 1211-7579.

Bareš, M., Novák, T., Stopková, P., Šóš, P. Pravostranná, prefrontální, nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. Suppl. 3, s. 84-88. ISSN: 1211-7579.

Preiss, M., Kučerová, H., Štěpánková, H., Šóš, P., Lukavský, J., Kawaciuková, R. Cognitive deficits in unipolar depression during remission - Auditory Verbal Learning Test findings. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. 3, s. 79-83. ISSN: 1211-7579.

Preiss, M., Kučerová, H., Štěpánková, H., Šóš, P., Lukavský, J., Kawaciuková, R. Cognitive deficits in unipolar depression during remission - auditory verbal learning test findings. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. Suppl. 3, s. 79-83. ISSN: 1211-7579.

Bareš, M., Kopeček, M., Šóš, P., Novák, T., Brunovský, M., Stopková, P. Dvojitě slepá, paralelní, randomizovaná studie porovnávající účinnost 1 Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) a venlafaxinu ER v léčbě rezistentní deprese: Diskuse k protokolu. *Psychiatrie*, 2008, roč. 12, č. Suppl. 3, s. 4-6. ISSN: 1211-7579.

QEEG kordance (Leuchter, Cook, Lufkin, et al., 1994; Leuchter, Cook, Mena, et al., 1994) reprezentuje číselné vyjádření vzájemné shody mezi rozdíly absolutního a relativního spektra od jejich normalizovaných hodnot. Kategorická hodnota (+/-) informuje o tom, zda jsou rozdíly ve stejném nebo opačném směru (plus "konkordance" a mínus "diskordance"), číselná hodnota kordance pak reprezentuje sumaci obou rozdílů. Bylo prokázáno, že hodnoty EEG kordance (zejména ve frekvenčních pásmech theta a beta) korelují s mozkovým metabolismem/perfuzí podstatně lépe, než jakýkoliv jiný QEEG indikátor.

LORETA, sLORETA a eLORETA

Mozková elektromagnetická tomografie s nízkým rozlišením (*Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA*) představuje moderní funkční zobrazovací metodu QEEG, která je založena na elektrofyziologických a neuroanatomických předpokladech a omezeních tzv. inverzního, zpětného problému (viz výše). Je schopna z hodnot povrchového EEG vyřešit inverzní problém tak, že ve 3D modelu mozku nachází distribuci neuronální elektrické aktivity, která má maximální podobnost (synchronizaci) z pohledu orientace a síly mezi sousedními neuronálními populacemi (reprezentovanými přilehlými voxely). Tato metoda je zatížena minimální prostorovou chybou (prům. 1 voxel).

LORETA stanovuje distribuci aktuální neuronální elektrické aktivity mozku (proudové hustoty) v trojrozměrném prostoru, který je omezen na oblast kortikální šedé hmoty a hipokampu. Subkortikální struktury, jako jsou bazální ganglia a jádra mozkového kmene, totiž představují uzavřené dipóly, jejichž elektrické potenciály nedosahují povrchu hlavy, a tudíž je nelze snímat povrchovými EEG elektrodami. Prostorové objemové jednotky (voxely), ve kterých je distribuce proudových hustot počítána, jsou definované za použití Talairachova atlasu a korespondujícího digitálního pravděpodobnostního atlasu mozku (Brain Imaging Center, Montreal Neurologic Institute; Talairach and Tournoux (1988)). Při splnění podmínek determinujících sounáležitost voxelu k šedé hmotě mozkové kůry a hipokampu stanovuje LORETA proudové hustoty v celkem 2394 voxelích s prostorovým rozlišením 7x7x7 mm (Pascual-Marqui, Esslen, Kochi, & Lehmann, 2002; Pascual-Marqui, Michel, & Lehmann, 1994).

Formulace cílů práce

Cíle dizertační práce byly stanoveny následovně:

- Studium neurofyziologického korelátu panické poruchy a její léčby pomocí QEEG;
- Zhodnocení využitelnosti metod QEEG ve studiu deprese a antidepressivní terapie;
- Uplatnění kordanční analýzy v predikci odpovědi na antidepressivní léčbu a individuální monitorace změny psychopatie v průběhu léčby.

2. Metodika QEEG

Předzpracování (preprocessing) signálu

Před každou analýzou EEG dat jsou vizuálně detekovány artefakty a vyloučeny všechny epochy kontaminované očními pohyby nebo pohyby hlavy, svalovými artefakty a úseky s poklesem vigility. Po digitální filtraci signálu v rozsahu 0,5 – 30 Hz a přepočtení k průměrné referenci, byla provedena spektrální analýza (rychlá Fourierova transformace - FFT) selektovaných bezartefaktových epoch v celkové délce nejméně 30 sekund pro sedm frekvenčních pásem: delta (1,5 – 6 Hz), theta (6,5 – 8 Hz), alfa1 (8,5 – 10 Hz), alfa2 (10,5 – 12 Hz), beta1 (12,5 – 18 Hz), beta2 (18,5 – 21 Hz) a beta3 (21,5 – 30 Hz) (Kubicki, Herrmann, Fichte, & Freund, 1979) v případě metody LORETA a QEEG koherenci anebo čtyř překrývajících se frekvenčních pásem: delta (0,5 – 4 Hz), theta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz) a beta (12 – 20 Hz) (Nuwer et al., 1999) v případě QEEG kordancí.

Metodika výpočtu QEEG kordancí

QEEG kordance byly vypočítány pomocí našeho softwaru (WaveFinder v.1.70, Unimedis, Praha) s využitím algoritmu dostupného pro vědecké účely. Algoritmus výpočtu QEEG kordance zahrnuje tři konsektivní kroky:

1. Určení hodnot absolutního spektra pro každou danou elektrodu zprůměrněním spektrálních hodnot ze všech bipolárních svodů, jež danou elektrodu zahrnují. Postup zprůměrování spektrálních hodnot je podobný Hjorthově transformaci (Hjorth, 1975) až na zahrnutí průměru sousedních elektrodových párů. Tento průměr poskytuje silnější asociaci, mezi povrchovým EEG signálem a perfúzí mozkové tkáně ležící pod elektrodou, než ušní reference nebo konvenční Hjorthova transformace (Cook, O'Hara, Uijtdehaage, Mandelkern, & Leuchter, 1998). Poté jsou vypočteny odpovídající hodnoty relativních spekter (dělením absolutního spektra celkovým výkonovým spektrem pro každou elektrodu [s] v každém frekvenčním pásmu [f]).
2. Určení normalizovaného absolutního spektra ($A_{NORM(s,f)}$) a normalizovaného relativního spektra ($R_{NORM(s,f)}$) tj. absolutní a relativní spektrum každé elektrody [s] v každém frekvenčním pásmu [f] je děleno maximální hodnotou daného spektra ($A_{MAX(f)}$ a $R_{MAX(f)}$).
3. Hodnoty kordance pro každou elektrodu [s] v každém frekvenčním pásmu [f] jsou vypočteny součtem hodnot A_{NORM} a R_{NORM} po odečtení poloviny maximální hodnoty (tj. 0,5 na normalizované škále):

$$CORDANCE_{(s,f)} = (A_{NORM(s,f)} - 0,5) + (R_{NORM(s,f)} - 0,5).$$

Přesný algoritmus výpočtu kordance byl publikován (Leuchter, Cook, Lufkin, et al., 1994). Pro statistickou analýzu jsme na základě dřívějších studií (Cook et al., 2002; Leuchter et

Brunovský, M., Horáček, J., Kopeček, M., Tišlerová, B., Šóš, P. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) - pokrok ve funkční morfologii. *Psychiatrie*, 2006, roč. 10, č. Suppl. 2, s. 24-27. ISSN: 1211-7579.

Šóš, P., Brunovský, M., Horáček, J., Bareš, M., Kopeček, M. Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 2008, roč. 12, č. Suppl. 3, s. 167-171. ISSN: 1211-7579.

Kopřivová, J., Šóš, P., Praško, J. Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou. *Psychiatrie*, 2009, roč. 13, č. 4, s. 1-4. ISSN: 1211-7579.

Kopeček, M., Kohútová, B., Bareš, M., Novák, T., Šóš, P., Brunovský, M., Stopková, P. Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci pravostranné prefrontální 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 2011, roč. 15, č. Suppl. 2, s. 65-69. ISSN: 1211-7579.

Kopřivová, J., Raszka, M., Šóš, P., Praško, J., Brunovský, M., Horáček, J. Analýza zdrojů EEG u pacientů s úzkostnými poruchami a obsedantně-kompulzivní poruchou. *Psychiatrie*, 2011, roč. 15, č. Suppl. 2, s. 49-53. ISSN: 1211-7579.

Publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertační práce

a) s IF

Závěšická, L., Brunovský, M., Horáček, J., Matoušek, M., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients. *Neuroendocrinology Letters*, 2008, roč. 29, č. 6, s. 102-107. ISSN: 0172-780X. (IF 2008: 1,359)

Závěšická, L., Brunovský, M., Matoušek, M., Šóš, P. Discontinuation of hypnotics during cognitive behavioural therapy for insomnia. *BMC Psychiatry*, 2008, roč. 8, č. 80, s. 1-7. (IF 2009: 1,832)

Bareš, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Šóš, P., Kožený, J., Brunovský, M., Höschl, C. 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. *Journal of Affective Disorders*, 2009, roč. 118, č. 1-3, s. 94-100. ISSN: 0165-0327. (IF 2009: 3,763)

Seznam publikací doktoranda

Publikace in extenso ve vztahu k tématu dizertační práce

a) s IF

Kopeček, M., Šóš, P., Brunovský, M., Bareš, M., Stopková, P., Krajča, V. Can prefrontal theta cordance differentiate between depression recovery and dissimulation?. *Neuroendocrinology Letters*, 2007, roč. 28, č. 4, s. 524-526. ISSN: 0172-780X. (IF 2007: 1,443)

Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Kožený, J., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *European Psychiatry*, 2008, roč. 23, č. 5, s. 350-355. ISSN: 0924-9338. (IF 2008: 2,433)

Kopeček, M., Tišlerová, B., Šóš, P., Bareš, M., Novák, T., Krajča, V., Brunovský, M. QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuroendocrinology Letters*, 2008, roč. 29, č. 3, s. 295-302. ISSN: 0172-780X. (IF 2008: 1,359)

Bareš, M., Brunovský, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. 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. *European Neuropsychopharmacology*, 2010, roč. 20, č. 7, s. 459-466. ISSN: 0924-977X. (IF 2010: 4,201)

V recenzním řízení *Journal of Psychopharmacology* (2013)

Šóš P, Klírová M, Novák T, Kohútová B, Horáček J, Páleníček T, Hložek T, Höschl C. *Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression.*

b) bez IF

Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Stopková, P., Novák, T., Kožený, J., Čermák, J., Šóš, P., Höschl, C. EEG v predikci odpovědi na antidepressiva u pacientů s depresivní poruchou: přehled a rozšířená pilotní data. *Psychiatrie*, 2006, roč. 10, č. 4, s. 205-210. ISSN: 1211-7579.

al., 2010) použili průměrné hodnoty QEEG kordance ze třech frontálních elektrod (Fp1, Fp2 a Fz) ve frekvenčním pásmu theta (4 - 8 Hz).

Metodika LORETA / sLORETA

Hodnocení 3D distribuce proudových hustot bylo provedeno pomocí software LORETA (Pascual-Marqui, 2002; Pascual-Marqui et al., 2002; Pascual-Marqui et al., 1994). LORETA počítá proudovou hustotu v každém kortikálním voxelu jako lineární, vážený součet skalpových elektrických potenciálů. Výsledkem je tedy vypočtení hodnot proudových hustot v každém pásmu pro celkově 2394 voxelů mozkové kůry (Pascual-Marqui, 1999; Pascual-Marqui et al., 1994).

Skupinová statistická analýza individuálních LORETA dat a lokalizace změn v elektrické aktivitě byla provedena za pomoci voxel-by-voxel párových a nepárových t-testů LORETA obrazů, založeném na srovnání log-transformovaných výkonových spekter. Výsledky byly podrobeny korekci pro mnohočetná srovnání za použití tzv. nonparametrického single-treshold testu, vytvořeného na základě teorie randomizace a permutace (Holmes, Blair, Watson, & Ford, 1996). Nulová hypotéza (žádná aktivace) byla zamítnuta, pokud alespoň jedna hodnota t (voxel, t_{MAX}) překračovala kritický práh (t_{CRIT}) pro $p=0.05$, přičemž hodnota t_{CRIT} byla stanovena po provedení 5000 randomizací. Voxely s nejvýznamnějším rozdílem proudových hustot v jednotlivých frekvenčních pásmech (ve srovnání s kontrolami) pak byly charakterizovány x , y , z koordinátami v Talairachově prostoru.

2.1. Nález z zobrazovacích a QEEG studií u panické poruchy

První funkční zobrazovací nálezy u panické poruchy ukazovaly na aktivaci hipokampu a předních temporálních oblastí. Později se ukázalo, že velkou část aktivace tvoří tonus kraniálních svalů. Obsah šumu v datech z tehdejších PET zařízení byl natolik vysoký, že neumožňoval dostatečnou anatomickou lokalizaci abnormního metabolismu mozku. Výsledky byly následně přehodnoceny superponováním odpovídajících snímků z PET a magnetické rezonance (MR). Od té doby řada studií potvrdila asymetrii metabolismu hipokampu a parieto-temporální hypofunkci v klidu jako nejvíce reprodukovatelné nálezy.

Úzkostné poruchy se mohou projevit v EEG záznamu desynchronizovanou, plochou křivkou s převahou rychlých vln. Tento nález však není nijak specifický, bývá běžně popisován i u zdravé populace a má malý diagnostický význam. Podobně jako u depresivní poruchy se může u panické poruchy objevit narušení spánkové aktivity (Cervena, Matousek, Prasko, Brunovsky, & Paskova, 2005). Směs snížené a zvýšené

aktivity vede k ospalosti během dne a excitaci v noci. U pacientů s panickou poruchou byl zjištěn zvýšený výskyt epileptiformních EEG abnormit, což bylo 4× častěji než ve skupině pacientů s depresivní poruchou (Jabourian, Erlich, Desvignes, El Hadjam, & Bitton, 1992). Ve vyšetření mapování elektrické mozkové aktivity (BEAM) byly nalezeny abnormity v EEG nad temporálními oblastmi. Jinými autory však nálezy epileptiformních abnormit nebyly u pacientů s panickou poruchou potvrzeny. U 24,3% pacientů s panickou poruchou byl zjištěn zvýšený výskyt intermitentních pomalých vln z pásma theta (Hayashi, Makino, Hashizume, Nakano, & Tsuboi, 2010). Stein and Uhde (1989) zjistili EEG abnormity jen u 14 % pacientů. Žádná z těchto abnormit nesvědčila pro přítomnost epilepsie, nálezy měly nespecifickou povahu. Zarate Jr et al. (2005) sledovali 54 pacientů trpících panickou poruchou s využitím extenzivního EEG záznamu a CT. Z těchto osob bylo 28% v minulosti léčeno pro temporální epilepsii nebo jinou neurologickou poruchu. U většiny byly zjištěny normální EEG nálezy. Pouze u 23 % byla zjištěna abnormita v pásmu pomalých vln. Naproti tomu Jabourian et al. (1992) nalézají při 24 hodinovém monitorování u 150 nemocných s panickými atakami EEG abnormity až u 63 % nemocných, přičemž až 3/4 z nich mělo abnormity epileptiformní. Dantendorfer et al. (1996) našel ne-epileptické EEG abnormity u 29,2% pacientů s panickou poruchou, ze kterých 60,7 % mělo rovněž abnormní MR nález v septo-hipokampální oblasti.

Asymetrii ve frontálním alfa pásmu pomocí QEEG u pacientů s panickou poruchou zjistili Wiedemann et al. (1999). Pacienti s panickou poruchou jeví nižší stupeň interhemisferální funkční konektivity ve frontálních oblastech a intra-hemisferické funkční konektivity v obou temporálních oblastech (Hanaoka et al., 2005). Podobně PET studie většinou detekovaly levo-pravou asymetrii v oblasti hipokampální (pravostranná hyperaktivita), parahipokampální a dolního prefrontálního kortexu (Bisaga et al., 1998; De Cristofaro, Sessarego, Pupi, Biondi, & Faravelli, 1993; Reiman et al., 1986). Stejnému trendu odpovídají výsledky PET studie Praška et al., kde léčba SSRI i KBT vedla ke změně rozdílu pravo-levého vychytávání 18FDG PET v prefrontálních a temporálních lalocích (Prasko et al., 2004).

2.2. Nálezy zobrazovacích studií a QEEG u depresivní poruchy

V nejnovější studii Leuchter, Cook, Hunter, Cai, and Horvath (2012) byla pomocí QEEG sledována klidová funkční konektivita u 121 nemedikovaných depresivních jedinců a 37 zdravých kontrol, cílem studie bylo potvrdit předchozí nálezy funkčně-zobrazovacích studií v oblasti narušení konektivity. U depresivních pacientů v porovnání s kontrolami bylo zjištěno signifikantní navýšení koherencí v pásmech delta, theta, alfa i beta, s nejvýznamnějšími změnami ve frontální oblasti. U depresivních pacientů bylo nalezeno v pásmech theta a alfa zvýšení koherencí mezi frontálními a temporálními či parieto-

- Nuwer, M., Lehmann, D., Da Silva, F., Matsuoka, S., Sutherling, W., & Vibert, J. (1999). IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 52, 15.
- Pascual-Marqui, R. D. (1999). Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International journal of bioelectromagnetism*, 1(1), 75-86.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24(Suppl D), 5-12.
- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K., & Lehmann, D. (2002). Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 Suppl C(suppl C), 91-95.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 18(1), 49-65.
- Pizzagalli, D., Oakes, T., & Davidson, R. (2003). Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology*, 40(6), 939.
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R. D., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., . . . Davidson, R. J. (2001). Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: Evidence from brain electrical tomography analysis. *American Journal of Psychiatry*, 158(3), 405-415.
- Prasko, J., Horacek, J., Zalesky, R., Kopecek, M., Novak, T., Paskova, B., . . . Hoschl, C. (2004). The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuroendocrinology Letters*, 5, 340-348.
- Reiman, E. M., Raichle, M. E., Robins, E., Butler, F. K., Herscovitch, P., Fox, P., & Perlmutter, J. (1986). The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 143(4), 469.
- Saxena, S., Brody, A., Ho, M., Alborzian, S., Maidment, K., Zohrabi, N., . . . Baxter Jr, L. (2002). Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Archives of general psychiatry*, 59(3), 250.
- Shaw, J. C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *Int J Psychophysiol*, 1(3), 255-266.
- Shaw, J. C., O'Connor, K. P., & Ongley, C. (1977). The EEG as a measure of cerebral functional organization. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 130, 260.
- Sklar, B., Hanley, J., & Simmons, W. W. (1972). An EEG experiment aimed toward identifying dyslexic children. *Nature*, 240(5381), 414-416.
- Stein, M. B., & Uhde, T. W. (1989). Infrequent occurrence of EEG abnormalities in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 146(4), 517.
- Šoš, P., Brunovský, M., Horáček, J., Bareš, M., & Kopeček, M. (2008). Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 12(3), 167-171.
- Šoš, P., Klířová, M., Novák, T., Kohútová, B., Horáček, J., Páleníček, T., . . . Höschl, C. (2013). Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *J Psychopharm*, (in review).
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme.
- Thatcher, R. W., Krause, P. J., & Hrybyk, M. (1986). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 64(2), 123-143.
- Trullas, R., & Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol*, 185(1), 1-10.
- Ulrich, G., Haug, H. J., & Fährdich, E. (1994). Acute vs. chronic EEG effects in maprotiline-and in clomipramine-treated depressive inpatients and the prediction of therapeutic outcome. *J Affect Disord*, 32(3), 213-217.
- Videbech, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*, 101(1), 11.
- von Stein, A., & Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol*, 38(3), 301-313.
- Wiedemann, G., Pauli, P., Dengler, W., Lutzenberger, W., Birbaumer, N., & Buchkremer, G. (1999). Frontal Brain Asymmetry as a Biological Substrate of Emotions in Patients With Panic Disorders (Vol. 56, pp. 78-84): Am Med Assoc.
- Zarate Jr, C. A., Quiroz, J. A., Singh, J. B., Denicoff, K. D., De Jesus, G., Luckenbaugh, D. A., . . . Manji, H. K. (2005). An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*, 57(4), 430-432.

Hanaoka, A., Kikuchi, M., Komuro, R., Oka, H., Kidani, T., & Ichikawa, S. (2005). EEG coherence analysis in never-medicated patients with panic disorder. *Clin EEG Neurosci*, 36(1), 42-48.

Hayashi, K., Makino, M., Hashizume, M., Nakano, K., & Tsuboi, K. (2010). Electroencephalogram abnormalities in panic disorder patients: a study of symptom characteristics and pathology. *BioPsychoSocial Medicine*, 4, 9.

Heller, W., Nitschke, J. B., Etienne, M. A., & Miller, G. A. (1997). Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. *Journal of abnormal psychology*(1965), 106(3), 376-385.

Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol*, 99(1), 22.

Hjorth, B. (1975). An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 39(5), 526-530.

Holmes, A. P., Blair, R. C., Watson, J. D., & Ford, I. (1996). Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(1), 7-22.

Hunter, A. M., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2007). The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 30(1), 105-124. doi: 10.1016/j.psc.2006.12.002

Jabourian, A. P., Erlich, M., Desvignes, C., El Hadjam, M., & Bitton, R. (1992). Panic attacks and 24-hour ambulatory EEG monitoring. *Annales m@dico-psychologiques*, 150(2-3), 240.

Kennedy, S., Javanmard, M., & Vaccarino, F. (1997). A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry*, 42(5), 467.

Knott, V. J., Telner, J. I., Lapierre, Y. D., Browne, M., & Horn, E. R. (1996). Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *J Affect Disord*, 39(3), 175-184.

Kopeček, M., Tišlerová, B., Šoš, P., Bareš, M., Novák, T., Krajšča, V., & Brunovský, M. (2008). QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuro Endocrinol Lett*, 29(3), 295-302.

Kopřivová, J., Šoš, P., & Praško, J. (2009). Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou. *Psychiatrie*, 13(4), 165-168.

Kubicki, S., Herrmann, W. M., Fichte, K., & Freund, G. (1979). Reflections on the topics: EEG frequency bands and regulation of vigilance. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, 12(2), 237-245. doi: 10.1055/s-0028-1094615

Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hamilton, S. P., Narr, K. L., Toga, A., Hunter, A. M., . . . Lebowitz, B. D. (2010). Biomarkers to predict antidepressant response. *Curr Psychiatry Rep*, 12(6), 553-562.

Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., Cai, C., & Horvath, S. (2012). Resting-State Quantitative Electroencephalography Reveals Increased Neurophysiologic Connectivity in Depression. *PLoS one*, 7(2). Retrieved from

Leuchter, A. F., Cook, I. A., Lufkin, R. B., Dunkin, J., Newton, T. F., Cummings, J. L., . . . Walter, D. O. (1994). Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage*, 1(3), 208-219.

Leuchter, A. F., Cook, I. A., Mena, I., Dunkin, J. J., Cummings, J. L., Newton, T. F., . . . Lachenbruch, P. A. (1994). Assessment of cerebral perfusion using quantitative EEG cordance. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 55(3), 141-152.

Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., & Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*, 159(1), 122-129.

Leuchter, A. F., Uijtdehaage, S. H. J., Cook, I. A., O'Hara, R., & Mandelkern, M. (1999). Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 90(2), 125-140.

Mayberg, H. S. (2003a). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull*, 65(1), 193-207.

Mayberg, H. S. (2003b). Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am*, 13(4), 805-815.

Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Silva, J. A., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*, 48(8), 830-843.

Mulert, C., Juckel, G., Brunmeier, M., Karch, S., Leicht, G., Mergl, R., . . . Pogarell, O. (2007). Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clin EEG Neurosci*, 38(2), 78-81.

Nobler, M., Sackeim, H., Prohovnik, I., Moeller, J., Mukherjee, S., Schnur, D., . . . Devanand, D. (1994). Regional cerebral blood flow in mood disorders, III. Treatment and clinical response. *Archives of general psychiatry*, 51(11), 884.

okcipitálními oblastmi, v pásmu beta pak zvýšení koherencí mezi oblastí dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) a temporálními oblastmi. Autoři interpretují své nálezy jako snížení selektivity v klidové funkční konektivité u deprese, poukazují ve světle svých nálezů na nový kontext interpretace předchozích nálezů změn ve frontálním alfa výkonovém spektru u deprese (Bruder et al., 1997; Debener et al., 2000; Henriques & Davidson, 1990; von Stein & Sarnthein, 2000).

Předchozí PET a SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) studie u depresivních nemocných prokázaly změny metabolismu u depresivních pacientů převážně v oblasti prefrontální kůry (PFC), v cingulu a hippokampu (W. Drevets, 2000; W. C. Drevets, 1998; Kennedy, Javanmard, & Vaccarino, 1997; Mayberg, 2003b; Videbeck, 2000). V několika studiích bylo po léčbě antidepresivy potvrzeno snížení prefrontální kortikální perfuze (Brody et al., 2001; Mayberg et al., 2000; Nobler et al., 1994; Saxena et al., 2002). Ve studii Baxter Jr et al. (1989) korelovalo snížení vychytávání ¹⁸FDG (18-fluoro-deoxyglukóza) v oblasti levého anterolaterálního prefrontálního kortexu (Antero-Lateral Prefrontal Cortex, ALPFC) s mírou depresivity hodnocené pomocí Hamiltonovy škály deprese (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D) a po užívání antidepresiv došlo opět k jeho navýšení.

Na základě těchto nálezů převažuje hypotéza, že depresivní symptomy jsou důsledkem dysfunkce limbických a frontálních oblastí, a pozitivní odpověď na léčbu je doprovázena recipročními změnami mozkového metabolismu v těchto oblastech.

2.3. Predikce antidepresivní odpovědi

Značná část výzkumu podporuje tvrzení, že účinky antidepresivní medikace jsou fyziologicky detekovatelné v EEG (Hunter, Cook, & Leuchter, 2007). Využití EEG v predikci antidepresivní odpovědi je založeno na dřívějších studiích, které identifikovaly řadu EEG parametrů (např. levostrannou převahu proudové hustoty v pásmu alfa nebo celkově nižší proudovou hustotu v pásmu theta před léčbou, apod.) spojených s odpovědí na terapii (Bruder et al., 2001; Knott, Telner, Lapierre, Browne, & Horn, 1996; Ulrich, Haug, & Fähndrich, 1994). Tyto studie nabídl první evidenci potenciálu kvantitativní EEG predikovat antidepresivní odpověď. Podle Hunterové et al. vede ke zdůvodnění výzkumu frontální EEG aktivity v pásmu theta ve vztahu k antidepresivní odpovědi několik myšlenkových linií. Konzistentním nálezem zobrazovacích studií u depresivních pacientů je odlišný metabolismus nebo perfuze dorsolaterálního prefrontálního kortexu a/nebo předního cingulárního kortexu (W. C. Drevets, 2007; Frangou, 2006; Mayberg, 2003a). Obě mozkové struktury jsou jak neuroanatomicky tak i funkčně propojené. Theta aktivita (4–8 Hz), zachycena z prefrontálních EEG elektrod, pravděpodobně odráží

současně aktivitu dorsolaterálního prefrontálního kortexu a projekci rytmu generovaného předním cingulárním kortexem (Asada, Fukuda, Tsunoda, Yamaguchi, & Tonoike, 1999; DA Pizzagalli, Oakes, & Davidson, 2003). Zvýšený metabolismus glukózy v rostrální části předního cingula (Brodmannova area 24/32) před léčbou predikuje odpověď a hyperaktivita (vyšší proudová hustota v theta pásmu) v téže oblasti souvisí s mírou odpovědi na léčbu depresivních pacientů (Mulert et al., 2007; D. Pizzagalli et al., 2001).

Recentní evidence naznačuje, že změna hodnoty QEEG kordance by mohla být užitečná v predikci antidepresivní odpovědi (Hunter et al., 2007). Studie výzkumného týmu prof. Cooka a prof. Leuchtera ukázaly, že snížení prefrontální QEEG theta kordance u depresivních pacientů, po 1 nebo 2 týdnech užívání antidepresiva ze skupiny SSRI nebo SNRI, může predikovat klinickou odpověď po osmi týdnech léčby (Cook et al., 2002). Na rozdíl od odpovědi na léčbu antidepresivem, při odpovědi na placebo má změna prefrontální QEEG theta kordance obrácený směr, tj. dochází k její zvýšení (Leuchter, Cook, Witte, Morgan, & Abrams, 2002). Řada studií demonstrovala prediktivní potenciál snížení prefrontální QEEG kordance u léčebné odpovědi na různé skupiny antidepresiv (Cook et al., 2005). Náš výzkumný tým v uplynulých letech replikoval tyto nálezy a potvrdil, že redukce prefrontální QEEG theta kordance po 1 týdnu antidepresivní léčby (tj. v době kdy nejsou patrné žádné klinické změny) u farmakorezistentních pacientů predikuje klinicky projevenou léčebnou odpověď po 4 týdnech (Bares et al., 2007). Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV) redukce frontální kordance v naší studii byla stanovena na 0,71 resp. 1,0 (Bares et al., 2007).

5. Seznam použité literatury

- Asada, H., Fukuda, Y., Tsunoda, S., Yamaguchi, M., & Tonoike, M. (1999). Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neurosci Lett*, 274(1), 29-32.
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopeček, M., Stopkova, P., Novak, T., Kozeny, J., & Hoschl, C. (2007). 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*, 41(3-4), 319-325.
- Bareš, M., Brunovsky, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P., Šoš, P., . . . Höschl, C. (2010). 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*, 20(7), 459-466.
- Baxter Jr, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., . . . Sumida, R. M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of general psychiatry*, 46(3), 243.
- Bisaga, A., Katz, J. L., Antonini, A., Wright, C. E., Margoulef, C., Gorman, J. M., & Eidelberg, D. (1998). Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 155(9), 1178.
- Brody, A., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L., Fairbanks, L., Alborzian, S., . . . Ho, M. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 58(7), 631-640.
- Bruder, G. E., Fong, R., Tenke, C. E., Leite, P., Towey, J. P., Stewart, J. E., . . . Quitkin, F. M. (1997). Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: A quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry*, 41(9), 939-948.
- Bruder, G. E., Stewart, J. W., Tenke, C. E., McGrath, P. J., Leite, P., Bhattacharya, N., & Quitkin, F. M. (2001). Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biological Psychiatry*, 49(5), 416-425.
- Brunovsky, M. (2004). Kvantitativní elektroencefalografie v psychiatrii. *Psychiatrie*, 8(Suppl. 3), 57-63.
- Cervena, K., Matousek, M., Prasko, J., Brunovsky, M., & Paskova, B. (2005). Sleep disturbances in patients treated for panic disorder. *Sleep Medicine*, 6(2), 149-153.
- Cook, I. A., Leuchter, A. F., Morgan, M., Witte, E., Stubbeman, W. F., Abrams, M., . . . Uijtdehaage, S. H. (2002). Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 27(1), 120-131. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00294-4
- Cook, I. A., Leuchter, A. F., Morgan, M. L., Stubbeman, W., Siegman, B., & Abrams, M. (2005). Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J Psychiatr Res*, 39(5), 461-466. doi: 10.1016/j.jpsychires.2004.12.002
- Cook, I. A., Leuchter, A. F., Uijtdehaage, S. H., Osato, S., Holschneider, D. H., Abrams, M., & Rosenberg-Thompson, S. (1998). Altered cerebral energy utilization in late life depression. *J Affect Disord*, 49(2), 89-99.
- Cook, I. A., O'Hara, R., Uijtdehaage, S. H., Mandelkern, M., & Leuchter, A. F. (1998). Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 107(6), 408-414.
- Dantendorfer, K., Prayer, D., Kramer, J., Amering, M., Baischer, W., Berger, P., . . . Imhof, H. (1996). High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 68(1), 41-53.
- Davidson, R. J. (2002). Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry*, 51(1), 68-80.
- De Cristofaro, M. T. R., Sessarego, A., Pupi, A., Biondi, F., & Faravelli, C. (1993). Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry*, 33(7), 505-512.
- Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H., & Kayser, J. (2000). Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology*, 41(1), 31.
- Drevets, W. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48(8), 813.
- Drevets, W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med*, 49, 341-361. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.341
- Drevets, W. C. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci*, 1121, 499-527. doi: 10.1196/annals.1401.029
- Frangou, S. (2006). Functional neuroimaging in mood disorders. *Psychiatry*, 5(5), 176-179.

asociováno s poklesem metabolismu glukózy v subgenuálním cingulu (BA 25) a se vzestupem metabolismu mozkového kmene a dorsálních kortikálních oblastí.

Studie 3 je prvním případem, kdy byla prefrontální theta QEEG kordance použita jako časný prediktor odpovědi na antidepresivum s mechanismem účinku, který nezahrnuje inhibici zpětného vychytávání serotoninu. QEEG kordance po jednom týdnu terapie antidepresivem ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (bupropionem) predikovala klinickou odpověď na 4týdenní léčbu u hospitalizovaných pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepresivní léčbu. Dále byla stanovena pozitivní a negativní prediktivní hodnota poklesu kordance pro predikci odpovědi na léčbu. Podobně jako u jiných antidepresiv, pokles prefrontální QEEG kordance pomáhá v predikci odpovědi na léčbu bupropionem.

Kazuistická studie 4 je příkladem individuálního využití QEEG v klinické praxi. Sledovala změny v QEEG prefrontální kordanci a změny detekované pomocí LORETA u pacienta s bipolární depresivní poruchou před a po opakovaném přesmyku z deprese do hypománie/mánie. Studie potvrzuje prediktivní význam poklesu prefrontální theta kordance rovněž v případě bipolární depresivní poruchy. Studie prokázala senzitivitu obou užitých QEEG nástrojů vůči změnám v elektrické mozkové aktivitě souvisejících s klinickou změnou nálady.

Ve studii 5 jsme v randomizovaném, dvojitě slepém, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení se zkříženým designem sledovali změnu prefrontální theta QEEG kordance po jednorázové intravenózní aplikaci subanestetické dávky ketaminu. Pokles kordance po 24 hodinách koreloval s klinickou antidepresivní odpovědí ($\geq 50\%$ pokles v MADRS) po čtyřech dnech od aplikace ketaminu. Hlavním zjištěním je skutečnost, že u respondérů na rozdíl od non-respondérů byl zjištěn nárůst v pomalých vlnových pásmech delta a theta v oblasti prefrontálního kortexu a předního cingula během infuze a následně pokles v rychlých pásmech beta 3 a gamma v oblasti levého temporálního laloku 3. a 7. den po infuzi ketaminu. Tento nálezní svědčí pro korelaci neurofyziologických změn spojených s antidepresivní odpovědí na ketamin, které jsou obdobné s oblastmi spojenými s antidepresivní odpovědí na klasická antidepresiva.

Měření mozkové aktivity (EEG) a její sofistikovaným vyhodnocením (kordance) jsme schopni již po týdnu užívání antidepresiva, tedy v čase bez prokazatelných klinických změn, s 80 % pravděpodobností stanovit, jestli pacient na danou léčbu odpoví. Tato dosud výzkumná metoda by v budoucnosti mohla umožnit tzv. sekvenční strategii léčby. Pacient by již nečekal měsíc na nástup účinku léku, vyhodnocení jeho mozkové aktivity by ukázalo, zda má smysl pokračovat v užívání antidepresiva nebo je potřebná jeho výměna. Tímto postupem by se léčba deprese zefektivnila, zkrátilo by se čekání depresivních pacientů na nástup účinku a urychlil by se tak jejich návrat do společenského a pracovního života. Výzkumná data nejenom z našeho pracoviště (Psychiatrické centrum Praha) potvrzují potenciál QEEG kordance pro využití v léčebné praxi.

3. Speciální část – soubor 5 původních vědeckých prací

Š6š P, Brunovský M, Horáček J, Bareš M, Kopeček M.

Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy.

Psychiatrie 2008;12(3):167-171.

Kopřivová J, Š6š P, Praško J.

Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou.

Psychiatrie 2009;13(4):165-8.

Bareš M, Brunovský M, Novák T, Kopeček M, Stopková P, Š6š P, Krajča V, Höschl C.

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 Neuropsychopharm 2010;20(7):459-466. (IF 2010=4,201)

Kopeček M, Tišlerová B, Š6š P, Bareš M, Novák T, Krajča V, Brunovský M.

QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report.

Neuro Endocrinol Lett. 2008 Jun;29(3):295-302. (IF 2008: 1,359)

Š6š P, Klířová M, Novák T, Kohútová B, Horáček J, Páleníček T, Hložek T, Höschl C.

Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression.

J Psychopharm. 2013 (in review).

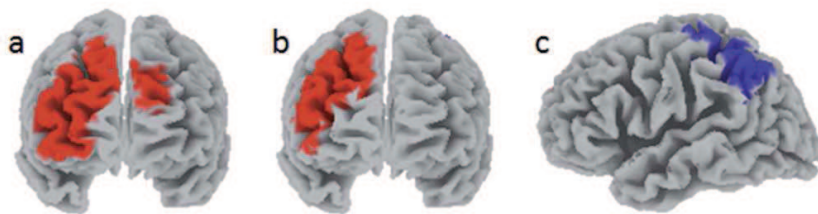
3.1. Souhrn studie 1

Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou.

U pacientů s panickou byla nalezena vyšší relativní pravostranná frontální EEG aktivita v porovnání se zdravými kontrolami, stejně jako abnormality v zastoupení frekvenčních pásem v EEG spektru. Dosud však chybí práce zaměřená na lokalizaci zdrojů EEG, a tedy i informace o tom, kde je abnormální EEG aktivita generována. Do studie bylo zařazeno 14 pacientů s panickou poruchou (F40.01 a F41.0 podle MKN-10) a 14 zdravých kontrol. Skupiny se nelišily vzhledem k věku, pohlaví a lateralitě. EEG bylo snímáno standardní metodikou v klidovém stavu a při zavřených očích z 19 lokalit na skalpu. Pomocí modelu sLORETA (standardizovaná elektromagnetická tomografie s nízkým rozlišením) byla u každého jednotlivce spočítána absolutní a relativní proudová hustota v 2394 voxelech mozkové kůry a 8 frekvenčních pásmech. Skupiny byly porovnány pomocí randomizačně-permutační statistiky a výsledky byly korigovány na mnohočetná srovnávání. Za signifikantní byly považovány clustery obsahující minimálně 50 signifikantních voxelů. Pacienti s panickou poruchou vykazovali vyšší aktivitu v pásmu absolutní beta1 (12,5 – 16 Hz) a beta2 (16,5 – 21,5 Hz) v laterální prefrontální kůře a výraznou převahou vpravo. Beta2 byla u pacientů navíc snížena v levé dolní parietální kůře (Obrázek 1). Nálezy ukazují na hyperaktivitu pravé frontální kůry u pacientů s panickou poruchou.

Obrázek 1

Lokalizace clusterů s výrazně odlišnou proudovou hustotou u pacientů s panickou poruchou ve srovnání s kontrolami ($p < 0,05$) v pásmu beta1 (a) a beta2 (b, c).



a – pohled zepředu; b – pohled zepředu; c – pohled zleva

4. Společná diskuse a zhodnocení cílů práce

Předkládaná dizertační práce je souborem pěti původních publikací, z toho dvou kazuistických studií, věnovaných studiu patofyziologie a léčby panické a depresivní poruchy a mechanismu predikce antidepressivní odpovědi.

Dizertační práce sleduje tři hlavní cíle: 1) studium neurofyziologického korelátu panické poruchy a její léčby v podobě elektromagnetické tomografické analýzy zdrojů EEG, 2) zhodnocení využitelnosti metod QEEG kordance a LORETA/sLORETA ve studiu deprese a antidepressivní terapie a 3) možnosti kordanční analýzy v predikci odpovědi na léčbu (venlafaxinem, bupropionem, ketaminem) a individuální monitorace změny psychopatologie (přesmyku do hypománie/mánie) v průběhu léčby.

Studie 1 je první práci svého druhu zaměřenou na lokalizaci zdrojů EEG u panické poruchy pomocí elektromagnetické mozkové tomografie s nízkým rozlišením (LORETA). Populaci nemedikovaných pacientů s panickou poruchou jsme porovnali se zdravými kontrolami a určili, ze kterých mozkových oblastí je abnormální EEG aktivita generována. Potvrdili jsme naši apriori hypotézu, že u panické poruchy dochází ke zvýšení aktivity excitačních frekvencí z pásma beta v oblasti pravého frontálního kortexu. Zvýšená aktivace pravé prefrontální kůry i amygdaly byla zjištěna u různých typů úzkostných poruch a zdá se, že redukce aktivity pravé prefrontální kůry souvisí se zlepšením klinických symptomů (Davidson, 2002). Překvapivým nálezem naší studie bylo snížení aktivity z frekvenčního pásma beta v levé dolní parietální kůře u panické poruchy. Kromě frontální asymetrie se u pacientů s panickou poruchou může vyskytovat asymetrie parietální aktivity, opět s pravostrannou převahou, tedy s relativní levostrannou hypoaktivací a relativní pravostrannou hyperaktivací (Wiedemann et al., 1999). Podle Heller, Nitschke, Etienne, and Miller (1997) je zvýšená aktivita pravé parietální kůry spojena s 'úzkostným nabuzením', zatímco aktivita levé parietální kůry se účastní 'úzkostných obav'. Naše studie tak přispívá k hledání kandidátních oblastí pro nefarmakologickou léčbu panické poruchy, jako je např. repetitivní transkraniální magnetická stimulace nebo neurofeedback.

Ve studii 2 jsou na příkladu kazuistického, 3,5 měsíců trvajícího, sledování pacientky s depresivní poruchou demonstrovány možnosti využití individuálního vyhodnocení QEEG. Kordanční analýza byla uplatněna v predikci odpovědi na léčbu a standardizovaná elektromagnetická mozková tomografie (sLORETA) v predikci udržení této odpovědi. Pacientce byly v průběhu léčby natočeny celkem tři klidové EEG záznamy, po 1, 4 a 14 týdnech od nasazení antidepressivní medikace (venlafaxinu). Pokles prefrontální QEEG theta kordance již po prvním týdnu léčby (v čase bez klinických změn) predikoval klinickou odpověď pacientky po čtyřech týdnech léčby. sLORETA odhalila korelaci mezi stálostí remise (udrženou odpovědí na léčbu) pacientky a zvyšováním a rozšiřováním proudové hustoty z pásma theta (4-8 Hz) v oblasti zadního cingulárního kortexu. Ve studii Mayberg et al. (2000) bylo klinické zlepšení u deprese jednoznačně

3.5. Souhrn studie 5

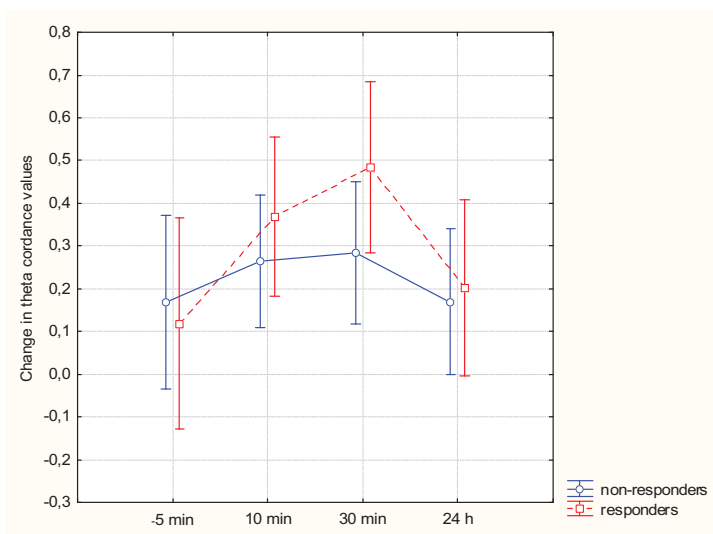
Změny QEEG kordance a sLORETA po podání subanestetické dávky ketaminu u pacientů s depresivní poruchou.

Jedním z hlavních omezení současné antidepresivní medikace je, kromě nežádoucích účinků, poměrně dlouhá doba nástupu účinku. Nástup plného účinku antidepresiv trvá řádově týdny. Pacienti trpící depresivní poruchou jsou ohroženi sebepoškozením, stejně jako poškozením svých osobních a profesních životů.

Hlavním ionotropním glutamátovým receptorem v mozku je (NMDA) receptor. Antagonisté NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptoru vykazují antidepresivní účinky v řadě animálních modelů deprese (Trullas & Skolnick, 1990). V klinických studiích vedlo jednorázové podání nekompetitivního antagonisty NMDA receptorů anestetika ketaminu k rychle nastupujícímu (hodiny), ale relativně krátce detekovatelnému (dny) antidepresivnímu efektu (Berman et al., 2000; Zarate Jr et al., 2006). Maximum zlepšení nálady bylo zachyceno v intervalu od 2 hodin do 3 dnů po jednorázové aplikaci.

Předchozí studie ověřili prediktivní hodnotu redukce QEEG kordance po 1 týdnu od nasazení monoaminoergního antidepresiva (Leuchter et al., 1994; Bares et al., 2010). Předpokládali jsme, že pokles kordance 24 hodin po infuzi ketaminu bude predikovat klinickou antidepresivní odpověď třetí den po podání. Naše výsledky ukazují na potenciál využití prefrontální theta QEEG kordance k predikci antidepresivního efektu, i v případě jeho navození glutamatergním antagonistem (Graf 2).

Graf 2 Změna kordance po podání ketaminu u respondérů resp. non-respondérů. $PPV=0.63$ (95% CI, 0.44–0.68); $NPV=0.91$ (95% CI, 0.64–1.00); ($p<0,008$).

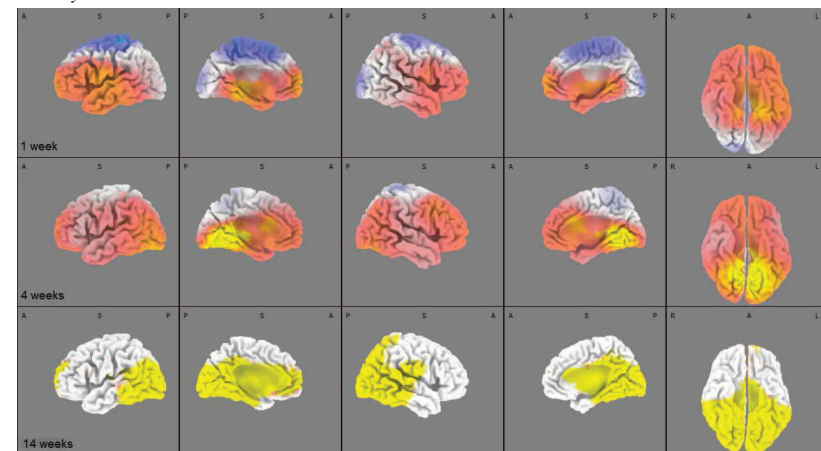


3.2. Souhrn studie 2

Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy. Kazuistika.

Na kazuistické studii pacientky s depresivní poruchou jsou demonstrovány možnosti využití informace o elektrické aktivitě mozku (EEG) při predikci odpovědi na léčbu a příp. predikci udržení této odpovědi. Klidový EEG záznam depresivní pacientky, která odpověděla na novou antidepresivní léčbu (venlafaxin), byl analyzován po 1, 4 a 14 týdnech, pomocí metod kvantitativní elektroencefalografie (qEEG): kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie (sLORETA - standardized Low-Resolution Electromagnetic Tomography). Byl zaznamenán pokles prefrontální EEG theta kordance již po prvním týdnu léčby (v čase, kdy nebyly zjevné klinické známky zlepšení) a stálost remise korelovala se zvyšujícím a rozšiřujícím se trendem proudové hustoty theta aktivity (4-8 Hz) v zadním cingulu (Obrázek 2).

Obrázek 2 Distribuce proudové hustoty theta aktivity srovnáním po 1, 4 a 14 týdnech vs. baseline. Zvýšení aktivity je znázorněno červenou, výraznější zvýšení žlutou a snížení modrou barvou.



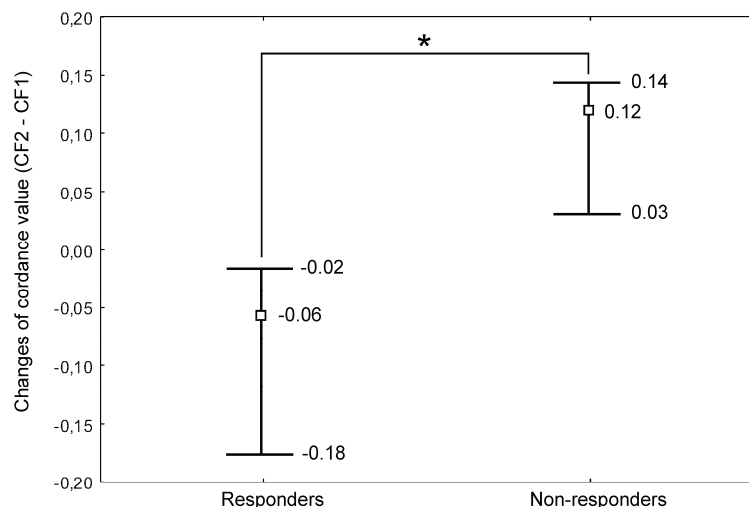
1 week – 1.týden; 4 weeks – 4.týden; 14 weeks – 14.týden; L – vlevo; R – vpravo; A – vpředu; P – vzadu; S – nahore, 1.sloupec – pohled zleva; 2.sloupec – sagitální řez levá hemisféra; 3.sloupec – pohled zprava; 4.sloupec – sagitální řez pravá hemisféra; 5.sloupec – pohled zdola

3.3. Souhrn studie 3

Změna prefrontální QEEG theta kordance jako prediktor odpovědi na léčbu bupropionem u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepressivní léčbu.

Cílem studie bylo zjistit, zda pokles hodnoty prefrontální QEEG kordance po jednom týdnu terapie bupropionem predikuje klinickou odpověď na 4týdenní léčbu u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepressivní léčbu. Analyzovali jsme 18 hospitalizovaných depresivních pacientů, kteří dokončili čtyřtýdenní terapii bupropionem. EEG data byla monitorována na začátku (baseline) a po týdnu léčby. QEEG kordance ve frekvenčním pásmu theta byla počítána ze tří frontálních elektrod (Fp1, Fp2, Fz). Depresivní příznaky a klinický stav byly hodnoceny pomocí škály deprese Montgomeryho a Åsbergové (MADRS), zkrácené verze Beckovho dotazníku deprese (BDI-S) a škály celkového klinického dojmu (CGI). Odpověď na léčbu byla definována jako $\geq 50\%$ pokles ve skóre MADRS. Devět z 11 respondérů a jenom 1 ze 7 non-respondérů snížilo prefrontální QEEG kordanci po prvním týdnu léčby ($p=0,01$). Pokles prefrontální kordance po jednom týdnu byl u respondérů statisticky významný ($p=0,03$) (Graf 1). Pozitivní a negativní prediktivní hodnoty poklesu kordance pro predikci odpovědi na léčbu byly 0,9 respektive 0,75.

Graf 3 Změny QEEG kordance po jednom týdnu: srovnání respondérů a non-respondérů



Zkratky: * -- $p = 0,03$ (Mann-Whitneyho U test), □ -- medián, krajní hodnoty -- mezikvartilové rozpětí
 CF1 – hodnota kordance na začátku (baseline), CF2 – hodnota kordance po týdnu
 responders – respondéři, non-responders – non-respondéři

3.4. Souhrn studie 4

Změny QEEG během přesmyku z deprese do hypománie/mánie. Kazuistika.

QEEG kordance a LORETA jsou metodami QEEG. Předchozí studie potvrdily, že pokles QEEG prefrontální theta kordance po prvním týdnu léčby novým antidepressivem u unipolární deprese predikuje klinickou odpověď. U 54-letého depresivního muže jsme opakovaně spočetli prefrontální theta kordanci a změny v 3D distribuci elektrické aktivity za použití LORETA.

Po týdnu nové léčby antidepressivy jsme nezaznamenali pokles prefrontální theta kordance a pacient na léčbu neodpověděl ani po čtyřech týdnech jejího trvání. Po zahájení nové léčby klomipraminem jsme pak zaznamenali pokles theta kordance po 1 týdnu léčby, po dvou týdnech léčby se objevily manické symptomy. V průběhu další depresivní epizody se pak situace opakovala, pokles prefrontální theta kordance rovněž předcházel klomipraminem indukovanému přesmyku do mánie. LORETA před a během léčby klomipraminem detekovala signifikantní nárůst theta aktivity v pravém postcentrálním gyru v parietální oblasti a hraniční nárůst alfa2 v pravém středním frontálním gyru (Obrázek 3).

U pacienta s bipolární poruchou jsme tedy našli obdobné změny prefrontální theta kordance jako u pacientů s unipolární depresí, kteří odpověděli na antidepressivní léčbu. LORETA změny v elektrické aktivitě spekulativně přisuzujeme anticholinergní aktivitě klomipraminu a specifickému vlivu přesmyku nálad.

Obrázek 8 Porovnáním LORETA pacienta před a týden po zahájení léčby klomipraminem. Nárůst proudových hustot po klomipraminu je zobrazen červenou barvou.

