

EEG V PREDIKCI ODPOVĚDI NA ANTIDEPRESIVA U PACIENTŮ S DEPRESIVNÍ PORUCHOU: PŘEHLED A ROZŠÍŘENÁ PILOTNÍ DATA

EEG IN PREDICTION OF ANTIDEPRESSANT RESPONSE IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDER: REVIEW AND EXTENDED PILOT DATA

MARTIN BAREŠ^{1,2,3}, MARTIN BRUNOVSKÝ^{1,2,3}, MILOSLAV KOPEČEK^{1,2,3},
PAVLA STOPKOVÁ^{1,2,3}, TOMÁŠ NOVÁK^{1,2,3}, JIRÍ KOŽENÝ^{1,2,3}, JAN ČERMÁK^{1,2,3},
PETR ŠOŠ^{1,2,3}, CYRIL HÖSCHL^{1,2,3}

¹ Psychiatrické centrum Praha, Praha 8

² 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha 10

³ Centrum neuropsychiatrických studií

SOUHRN

Úvod: Předchozí studie u pacientů s unipolární depresí ukázaly, že časný pokles EEG kordance (nová metoda kvantitativního EEG – QEEG) může predikovat odpověď na antidepressivní léčbu. Parametr kordance kombinuje komplementární informace absolutního a relativního výkonového EEG spektra. Současné studie prokázaly, že hodnota kordance koreluje s perfúzí mozku. Autoři diskutují vztah kordance a aktivity předního cingula. Cílem studie bylo prokázat, zda časný pokles EEG kordance představuje obecný fenomén, který souvisí s odpovědí na léčbu u pacientů s rezistentní depresí. **Metoda:** Do studie bylo zařazeno 24 pacientů trpících rezistentní depresí. Jedná se o doplněný soubor 17 pacientů, jehož analýza již byla publikována. Klinický stav a odpověď na léčbu byly hodnoceny před zahájením léčby, po jejím 1. a 4. týdnu. EEG kordance byla vypočtena ze 3 frontálních elektrod ve frekvenčním pásmu theta před zahájením a po 1. týdnu léčby. **Výsledky:** Všechny 24 pacientů dokončilo 4týdenní studii. U všech 6 respondérů byl zaznamenán pokles v prefrontální kordanci po 1. týdnu léčby. Ve skupině nonrespondérů to bylo pouze u 4 pacientů z 18. Pokles prefrontální kordance u respondérů, stejně jako její nárůst u nonrespondérů po 1. týdnu, byl statisticky významný ($p=0,03$ v obou skupinách) a rozdíl ve změně kordance se mezi oběma skupinami lišil ($p = 0,001$). **Závěr:** Naše výsledky naznačují, že QEEG kordance může být slibným nástrojem v predikci odpovědi na antidepressivní léčbu.

Klíčová slova: EEG, QEEG, kordance, deprese, antidepressiva, odpověď na léčbu, predikce

SUMMARY

Introduction: Previous studies of patients with unipolar depression have shown that early decreases of EEG cordance (a new quantitative EEG method) can predict clinical response. Cordance combines complementary informations, from absolute and relative power of EEG spectra. Recent studies have shown that cordance correlates with cortical perfusion. The authors discuss connection between cordance and activity of anterior cingulum. The aim of study was to examine whether early QEEG decrease represents a phenomenon associated with response to treatment with different antidepressants in patients with treatment resistant depression. **Method:** The subjects were 24 inpatients with treatment resistant depression. It is extended sample (17 inpatients) from our work, which was published previously. Clinical status and response to treatment were monitored at baseline and after 1 and 4 weeks on an antidepressant treatment. QEEG cordance was computed at 3 frontal electrodes in theta frequency band in baseline and after week 1. **Results:** All 24 patients completed the 4-week study. All six responders showed decreases in prefrontal cordance after the first week of treatment. Only 4 of the 18 nonresponders showed early prefrontal cordance decrease. The decrease of prefrontal QEEG cordance after week 1 in responders as well as the increase in nonresponders were both statistically significant (p -value 0.03 in both groups) and the changes of prefrontal cordance values were different between both groups (p -value 0.001). **Conclusion:** Our results suggest that QEEG cordance may become a useful tool in the prediction of response to antidepressants.

Key words: EEG, QEEG, cordance, depression, antidepressants, response to treatment, prediction

Bareš M, Brunovský M, Kopeček M, Stopková P, Novák T, Kožený J, Čermák J, Šoš P, Höschl C. EEG v predikci odpovědi na antidepressiva u pacientů s depresivní poruchou: přehled a rozšířená pilotní data. *Psychiatrie* 2006;10(4): 205–210

Úvod a přehled dosavadních poznatků

Elektroencefalografie (EEG) a kvantitativní elektroencefalografie (QEEG)

Elektroencefalografie (EEG) je funkční vyšetřovací metoda, jež s velkou časovou přesností (řádově milisekundy)

zaznamenává elektrickou aktivitu mozku. Záznam této aktivity (elektroencefalogram) je výsledkem prostorové a časové sumace postsynaptických potenciálů, které jsou generovány neurony. Závisí tudíž na cytoarchitektuře neuronálních populací, jejich konektivitě a na geometrii jejich extracelulárních elektromagnetických polí.

EEG se v podobě nových neurofyziologických metod v současné době připravuje na velký „comeback“, a to ze tří hlavních důvodů: 1. je spojeno s minimálními ekonomickými náklady ve srovnání s funkční magnetickou rezonancí (fMRI), pozitronovou emisní tomografií (PET) nebo jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (SPECT) a na rozdíl od nich nevyžaduje podání radioaktivních látek nebo generování silného magnetického pole. 2. nové techniky zpracování EEG signálů zlepšují prostorovou rozlišovací schopnost při nedostatečně časové rozlišovací schopnosti. 3. EEG je metodou neinvazivní, nevzbuzuje obavy z vyšetření a je snadno proveditelná a replikovatelná (Brunovský, 2004).

Vznik QEEG lze datovat do 50. let 20. století, kdy se objevila první generace (semi)automatických frekvenčních analyzátorů. Mnohem rychlejší vývoj byl pak nastartován zavedením „rychlé Fourierové transformace“ (Cooley a Tukey, 1965), matematického základu pro analýzu výkonových spekter. Nejběžnějším principem QEEG je vizuální selekce několika bezartefaktových úseků (v celkové délce 1–2 minuty) vícekanálového EEG (obvyčejně 19–21 elektrod v standardním rozložení), které jsou pak analyzovány pomocí rychlé Fourierové transformace. Jejím výsledkem je odhad zastoupení různých frekvencí (tzv. power spectral density) napříč celým frekvenčním spektrem (tzv. výkonové spektrum = power spectrum). Výsledek z každé elektrody pak může být vyjádřen jako absolutní výkon v každém frekvenčním pásmu (delta, theta, alfa a beta) nebo jako procentuální hodnota celkového výkonu v každém kanálu (relativní výkon).

EEG kordance

Novým nástrojem QEEG je metoda EEG kordance, kterou vyvinul Dr. Leuchter a spolupracovníci v University of California, Los Angeles (UCLA) a prvně byla publikována v roce 1994 (Leuchter et al., 1994). Počítačové stanovení EEG kordance představuje komplexní měření výkonových spekter každé z povrchových elektrod, tj. dává do vzájemného vztahu jejich normalizované absolutní ($\mu\text{V}/\text{Hz}$) i relativní (%) hodnoty. Metoda vzešla z častého pozorování, že u řady nemocných existují mozkové oblasti, které se v EEG projevují snížením absolutního, ale zvýšením relativního výkonového spektra. Později bylo i kvantitativně prokázáno, že kordance vykazuje korelaci s mozkovou perfuzí, měřenou pomocí PET (Leuchter et al., 1999) a SPECT (Cook et al., 1998). Podle autorů této metody, kordance připouští možnost zhodnotit celistvost aferentních vstupů v určité mozkové oblasti, kde regiony s deaferentací mozkové kůry typicky vykazují nízkou hodnotu absolutního spektra a současně vysokou hodnotu spektra relativního („diskordantní“ stav). Algoritmus pro výpočet kordance umožňuje výstupy ve formě dvou ukazatelů pro každou elektrodu v každém frekvenčním pásmu: kategoriální hodnotu (konkordantní nebo diskordantní stav, tj. pozitivní resp. negativní asociace absolutních a relativních hodnot výkonového spektra) a číselnou hodnotu kordance (Leuchter et al., 1994; Leuchter et al., 1999).

Depresivní porucha

Depresivní porucha je relativně časté onemocnění současné populace. Celoživotní prevalence činí 5–12 % u mužů a 9–26 % u žen. Výsledky klinických studií ukazují, že 30–40 % pacientů neodpoví (< 50 % redukce příznaků) na adekvátní léčbu prvním antidepresivem (AD) či ji netoleruje (Fava, 2000). Pouze mezi 30–40 % pacientů dosáhne remise po léčbě (bezpříznakový stav) jedním antidepresivem (O'Reardon a Amsterdam, 1998), jak to mimo jiné dokládají i vý-

stupy multicentrické studie STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, Rush et al., 2006, Trivedi; et al., 2006). Nedostatečná odpověď na léčbu (rezistence) představuje závažný zdravotní i ekonomický problém.

EEG kordance a deprese – výsledky předchozích studií

EEG kordance jako kategoriální hodnota byla v predikci odpovědi na fluoxetin poprvé použita v roce 1999 (Cook et al., 1999). U 13 pacientů léčených 8 týdnů fluoxetinem v rámci dvojité slepé studie bylo provedeno EEG před zahájením léčby. Po jejím ukončení byla analyzována skupina s globálním mozkovým diskordantním stavem v pásmu theta (diskordantní stav ve 30 % a více elektrodách nebo pacienti, u kterých byl detekován extrémně diskordantní stav ve více než 2 elektrodách) oproti skupině s konkordantním stavem v frekvenčním pásmu theta. V konkordantní skupině bylo 7 z 8 pacientů respondéry, zatímco v diskordantní skupině ($n = 5$) žádný subjekt na léčbu neodpověděl. Rozdíl v konečném skóre ve škále HAMD (Hamiltonova stupnice pro hodnocení deprese) byl mezi oběma skupinami statisticky významný ve prospěch konkordantní skupiny (8,0 vs 19,6, $p = 0,01$).

Další 2 práce Leuchterova a Cookova týmu používaly již numerické hodnoty kordance a *de facto* opakovaně analyzovaly výsledky dvou 8týdenních studií, které porovnávaly činnost fluoxetinu a venlafaxinu oproti placebo (celkový počet pacientů v obou studiích $n = 51$) (Leuchter et al., 2002; Cook et al., 2002).

V první z uvedených prací (Leuchter et al., 2002) byly prezentovány data EEG vyšetření před zahájením léčby po 2, 4 a 8 týdnech léčby. Analyzovány byly všechny oblasti (prefrontální, centrální, obě temporální a obě parietální) pro frekvenční pásmo theta. Na základě EEG záznamů v průběhu léčby nebyla detekována žádná změna oproti úvodnímu EEG v hodnotách absolutního či relativního výkonového spektra mezi jednotlivými oblastmi. U kordance byl prokázán významný skupinový efekt pro prefrontální oblast. Při zahájení léčby nebyl prokázán signifikantní rozdíl v hodnotách prefrontální kordance mezi všemi analyzovanými skupinami (respondéři na medikaci, respondéři na placebo, nonrespondéři na medikaci a nonrespondéři na placebo). Po 2 týdnech léčby byl patrný významný pokles kordance u respondérů na medikaci. U dalších 3 skupin došlo k nárůstu hodnoty kordance. Ten však nebyl statisticky významný oproti zahájení léčby. Ve skupině placebo respondérů byl po 4 týdnech nárůst hodnoty kordance statisticky významný oproti jejich hodnotám při zahájení léčby a placebo respondéři byli jedinou skupinou, jejichž prefrontální aktivita (kordance) významně vzrostla po 8 týdnech oproti hodnotě při zahájení léčby. Výsledky studie tedy předpokládaly, že placebo odpověď je sdružena s funkčními změnami mozku, které jsou odlišné od změn spojených s odpovědí na antidepresivum.

Druhá práce z roku 2002 analyzovala též soubor pacientů, u kterého byly použity výsledky EEG vyšetření při zahájení léčby, po 48 hodinách léčby a po 1 týdnu léčby. Analyzovaný soubor pacientů byl rozdělen na stejnou skupinu jako v předchozí studii. Ve skupině respondérů na medikaci došlo k signifikantnímu poklesu frontální kordance v pásmu theta oproti vstupní hodnotě již po 48 hodinách ($p = 0,017$) a také po 1 týdnu léčby ($p = 0,019$). V ostatních skupinách nedošlo k významnému poklesu kordance. Změna prefrontální kordance v pásmu theta (respondéři na medikaci) korelovala s výsledným skórem v HAMD v ($r = 0,51$, $p = 0,02$). Kategoriální analýza vycházející z předpokladu, že pokles frontální

kordance predikuje odpověď na léčbu a absence poklesu predikuje absenci odpovědi, určila senzitivitu testu 69 %, specificitu 75 %, pozitivní prediktivní hodnotu 75 % a negativní prediktivní hodnotu 69 %. V obou výše popsaných studiích se jednalo o nerezistentní, ambulantní pacienty a vstupnímu EEG vyšetření předcházela 1týdenní očišťovací perioda.

Pilotní data od 12 pacientů neodpovídajících na léčbu selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) s následnou různorodou antidepresivní léčbou umožnila ověření použití metody bez očišťovací periody (Cook et al., 2005). Při použití stejné kategoriální analýzy a stejného uspořádání EEG vyšetření jako v předchozí studii bylo dosaženo senzitivity 83 %, specificity 67 %.

Tyto povzbuzující výsledky byly důvodem pilotní studie u pacientů Psychiatrického centra Praha (Bareš et al., 2006), jejíž doplněné výsledky nyní přinášíme. Cílem studie bylo ověřit, zda časný pokles EEG kordance (po 1 týdnu) ve frekvenčním pásmu theta je spojen s odpovědí na antidepresivní léčbu u pacientů s rezistentní depresí. Hlavním důvodem pro doplnění dat do naší pilotní studie (Bareš et al., 2006) byl slabý průkaz ($p = 0,06$) shodnosti skupiny respondérů a nonrespondérů v hodnotě kordance před zahájením léčby oproti studiím Cook et al., 2002 a Leuchter et al., 2002, který v nás vzbuzoval obavu, že soubor našich pacientů před léčbou není homogenní, a to může mít následný vliv na interpretaci a validitu našich výsledků.

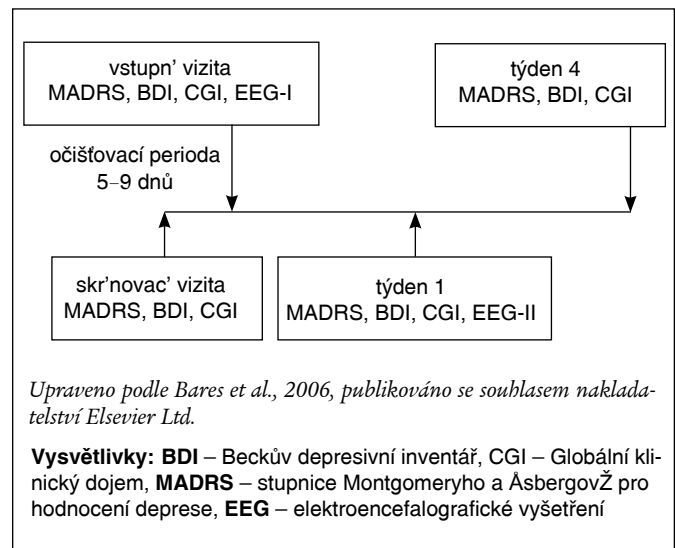
Metoda

Subjekty hodnocení

Studovaný soubor sestával ze 24 pacientů (10 mužů, 14 žen, věkový průměr $45,9 \pm 12,7$ roku) hospitalizovaných na 2. oddělení kliniky Psychiatrického centra Praha od listopadu 2004 do dubna 2006, kteří trpěli depresivní poruchou (rekurentní či jediná epizoda) dle DSM IV, ověřenou škálou Mini - International Neuropsychiatric Interview - M.I. N. I., Czech version 5.0.0. (Sheehan et al., 1998). Všichni pacienti absolvovali alespoň 1 neúspěšnou adekvátní antidepresivní léčbu současné depresivní epizody - stupeň rezistence I podle Thase a Rushe (Thase a Rush, 1997). Zařazeni byli pacienti, kteří dosáhli nejméně skóru 25 v stupnici Montgomeryho a Åsbergové pro hodnocení deprese (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979) a skóru 4 v škále Globálního klinického dojmu (CGI) (Guy, 1976). Do studie nebyli zařazeni pacienti s rizikem suicidia, současné psychiatrické komorbidity a pacienti s neurologickými abnormitami, které mohly ovlivnit EEG. Provedení studie schválila EK Psychiatrického centra Praha a Psychiatrické léčebny Bohnice. Všichni pacienti zařazení do studie podepsali Informovaný souhlas s účastí ve studii.

Uspořádání studie a hodnocení psychopatologie

Nová antidepresivní léčba trvající 4 týdny (SSRI $n = 5$; selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu $n = 14$; inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu $n = 2$; tricyklická antidepresiva $n = 2$; noradrenergická a specificky serotoninergní antidepresiva $n = 1$) byla zvolena na základě anamnézy předchozích léčeb. Depresivní symptomatika a klinický stav pacientů byly hodnoceny škálami CGI, MADRS a zkrácenou verzí Beckova depresivního inventáře (BDI) (Beck et al., 1974) při skrínigové vizitě, zahájení léčby, po 1. týdnu léčby a po 4 týdnech léčby. Schéma studie uvádí obrázek 1. Odpověď na léčbu byla definována jako redukce skóru v MADRS ≥ 50 %. Hodnotitelé byli slepí vůči výsledkům EEG vyšetření.



Obrázek 1: Uspořádání studie.

EEG vyšetření a výpočet kordance

EEG vyšetření bylo provedeno podobně jako při rutinním vyšetření (21 elektrod umístěných dle mezinárodního systému 10/20, relaxovaný stav, zavřené oči) pomocí nahrávacího systému BrainScope (unimedis, Praha) před zahájením léčby a po 1. týdnu léčby. Pacient byl ponechán v klidu, bez akustických či jiných podnětů. Kvantitativní analýza a výpočet EEG kordance, tj. kvantifikace vzájemného vztahu normalizovaných hodnot absolutního a relativního spektra byla provedena pro každou elektrodu ve čtyřech základních frekvenčních pásmech (delta, theta, alfa, beta). Algoritmus výpočtu zahrnoval tři následné kroky (Leuchter et al., 1994): 1. Určení hodnot absolutního spektra pro každou danou elektrodu zprůměrněním spektrálních hodnot ze všech bipolárních svodů, jenž danou elektrodu zahrnují. Poté byly vypočteny odpovídající hodnoty relativních spekter (vydělením absolutního spektra celkovým výkonovým spektrem pro každou elektrodu (s) v každém pásmu (f)). 2. Určení normalizovaného absolutního spektra (ANORM (s,f)) a normalizovaného relativního spektra (RNORM (s,f)) (absolutní a relativní spektrum každé elektrody v každém pásmu je děleno maximální hodnotou daného spektra). 3. Výpočet hodnoty kordance pomocí součtu hodnot (ANORM-0,5) + (RNORM-0,5). Pro statistickou analýzu byly na základě dřívějších studií použity průměrné hodnoty EEG kordance ze třech frontálních elektrod (Fp1, Fp2 a Fz) ve frekvenčním pásmu theta (4-8 Hz) (Cook et al., 2002; Cook et al., 2005; Leuchter et al., 2002).

Statistické metody

Vzhledem k velikosti souboru a rozložení dat, které nebylo normální, bylo k vyhodnocení výsledků použito neparametrických statistických metod (Wilcoxonův párový test, Mann-Whitneyův U test, Fischer Exact Test, oboustranné testy a Spearmanova korelace) na 5% hladině významnosti. K výpočtu konfidenčních intervalů byla použita Wilsonova metoda (Wilson, 1927).

Výsledky

Po 4týdenní léčbě byl vyhodnocen stav 24 zařazených pacientů. Šest pacientů (25 %) bylo hodnoceno jako respondéři. Mezi skupinou respondérů a nonrespondérů nebylo statis-

Tabulka 1: Charakteristiky subjektů hodnocení.

	Respondéři (n = 6) medián (IQR)	Nonrespondéři (n = 18) medián (IQR)	hladina statistické významnosti p < 0,05
Věk	48 (37–54)	46,5 (43–55)	NS ¹
Pohlaví (Ž:M)	4 : 2	10 : 8	NS ²
Počet předchozích depresivních epizod	2 (2–3)	2 (1–3)	NS ¹
Délka aktuální depresivní epizody před zařazením do studie (týdny)	29 (8–44)	29 (18–50)	NS ¹
Počet předchozích antidepresivních léčeb aktuální epizody	1 (1–2)	2 (1–3)	NS ¹

Vysvětlivky: IQR – interkvartilový rozsah, ¹ – Mann-Whitney U test, ² – Fischer Exact test, NS – nesignifikantní

ticky významného rozdílu ve věku, délce depresivní poruchy, počtu předešlých epizod, délce indexové depresivní epizody a počtu předchozích antidepresivních léčeb (viz tab. 1).

Skóry klinických hodnotících škál v průběhu studie u respondérů a nonrespondérů a jejich léčbu ve studii zachycuje tabulka 2. Nebyl zjištěn rozdíl ve skórech MADRS před zahájením léčby a po 1. týdnu léčby ve skupině respondérů (Wilcoxon Sign Rank test, Z 1,28, p = 0,20) ani nonrespondérů (Wilcoxon Sign Rank test, Z 1,8, p = 0,08).

Změny kordance a výsledek léčby

Hodnoty prefrontální kordance a jejich změny ve skupině respondérů a nonrespondérů zachycuje tabulka 3. Hodnoty frontální kordance mezi respondéry a nonrespondéry se nelišily před zahájením léčby (Mann-Whitney U test, U = 44, p = 0,53) ani po jejím 1. týdnu (Mann-Whitney U test, U = 30,5 p = 0,12). U všech respondérů byl zjištěn pokles frontální kordance v pásmu theta po 1. týdnu nové léčby, který byl statisticky významný (Wilcoxon Sign Rank test, Z = 2,20, p = 0,03). Pouze u 4 z 18 nonrespondérů se objevil pokles frontální kordance po 1. týdnu léčby. Celkově u nonrespondérů došlo k signifikantnímu nárůstu frontální kordance (Wilcoxon Sign Rank test, Z = 2,15, p = 0,03). Statisticky významný byl rozdíl ve změně prefrontální kordance po 1 týdnu léčby mezi skupinou respondérů a nonrespondérů (Mann-Whitney U test, U = 8,0, p = 0,001). Dalším nálezem byla pozitivní korelace mezi redukcí kordance po 1. týdnu léčby a závěrečným skórem MADRS (Spearmanova korelace, r = 0,55, p = 0,005). Nebyl zjištěn vztah mezi vstupní hodnotou prefrontální kordance resp. hodnotou kordance po 1. týdnu léčby a závěrečným skórem MADRS (Spearmanova korelace, r = -0,2, p = 0,35, resp. r = 0,24, p = 0,27).

Při použití kategoriálního rozdělení (redukce prefrontální kordance predikuje odpověď na léčbu, absence redukce predikuje nedostatečnou odpověď na léčbu) lze sestavit kontingenční tabulku (viz tab. 4). Senzitivita prefrontální kordance v predikci odpovědi na léčbu je v našem souboru 1,0 (95 % CI 0,61–1,0), specifická 0,78 (95 % CI 0,55–0,91), pozitivní prediktivní hodnota 0,6 (95 % CI 0,31–0,83), nega-

Tabulka 2: Výsledky klinických hodnotících škál a léčba ve studii.

	Respondéři (n = 6) medián (IQR)	Nonrespondéři (n = 18) medián (IQR)	Hladina statistické významnosti p < 0,05 ¹
MADRS vstupní	28 (25–28)	29,5 (23–35)	NS
MADRS po 1 týdnu	24,5 (23–28)	25,5 (22–31)	NS
MADRS po 4 týdnech	10,5 (7–12)	21 (18–25)	0,00002
CGI vstupní	4,5 (4–5)	5 (4–5)	NS
CGI po 1 týdnu	4 (3–5)	4,5 (4–5)	NS
CGI po 4 týdnech	2 (2–3)	4 (3–4)	0,001
BDI vstupní	19,5 (16–24)	20,5 (14–26)	NS
BDI po 1 týdnu	17 (13–20)	20,5 (19–29)	NS
BDI po 4 týdnech	9,5 (7–10)	17 (13–25)	0,007
léčba ve studii	SNRI 3×, SRI 2×, NDRI 1×	SNRI 11×, SRI 5×, NDRI 1×, NaSSA 1×	NA

Vysvětlivky: IQR – interkvartilový rozsah, ¹ – Mann-Whitney U test, NS – nesignifikantní, BDI – Beckova sebeopuzovací škála deprese, CGI – Globální klinický dojem, MADRS – stupnice Montgomeryho a Asbergové pro hodnocení deprese, SRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI a klomipramin), SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, NDRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu, NaSSA – noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresiva, NA – nelze aplikovat

tivní prediktivní hodnota 1,0 (CI 95 % 0,79–1,0) a správnost testu (overall test accuracy) 0,83.

Diskuze

Prokázali jsme, že u respondérů dochází již po 1 týdnu antidepresivní léčby k poklesu prefrontální kordance, ačkoli se skupina respondérů neliší od nonrespondérů v intenzitě depresivních symptomů a intenzita depresivních příznaků ani v jedné skupině není významně odlišná od vstupní. Tento výsledek je v souladu s výsledky předchozích studií (Cook et al., 2002; Cook et al., 2005). Redukce prefrontální kordance je tedy časným neurobiologickým fenoménem a možným prediktorem odpovědi na léčbu v době, kdy nelze pozorovat klinické změny.

Na rozdíl od Cookových a Leuchterových studií, které demonstrovaly prediktivní hodnotu redukce frontální kordance pouze pro fluoxetin a venlafaxin u ambulantních, nerezistentních pacientů (Cook et al., 2002; Leuchter et al., 2002) naše studie zahrnuje rezistentní, hospitalizované pacienty léčené širší paletou antidepresiv, ačkoli nejčastěji použitými antidepresivy byla také SNRI. To ale není překvapivé ve světle důkazů o účinnosti venlafaxinu v léčbě rezistentní deprese (Thase et al., 2006; Rush et al., 2006). Detekovali jsme rozdíl mezi změnami prefrontální kordance po 1. týdnu léčby, mezi respondéry a nonrespondéry (respondéři pokles, nonrespondéři absence poklesu) a nikoliv mezi hodnotami prefrontální

Tabulka 3: Hodnoty prefrontální kordance a jejich změna po 1 týdnu léčby.

	Respondéři (n = 6) medián (IQR)	Nonrespondéři (n = 18) medián (IQR)	Hladina statistické významnosti p < 0,05 ¹
prefrontální kordance vstupní	0,57 (0,50 – 0,75)	0,54 (0,43 – 0,7)	NS
prefrontální kordance po 1 týdnu	0,48 (0,42 – 0,54)	0,64 (0,48 – 0,74)	NS
změna v prefrontál- ní kordance po 1 týdnu	-0,11 (-0,14 – -0,06)	0,04 (0 – 0,15)	0,001

Vysvětlivky: IQR – interkvantilový rozsah, ¹ – Mann-Whitney U test, NS – nesignifikantní

kordance. Předpokládáme, že odpověď na léčbu je predikována změnou (poklesem) prefrontální kordance spíše než samotnou hodnotou prefrontální kordance. Nedetekovali jsme také vztah mezi hodnotami kordance před zahájením léčby a po 1. týdnu a závěrečným skórem MADRS, ale vztah mezi změnou kordance a závěrečným skórem MADRS.

Není zcela jasné, které mozkové procesy jsou základem pro pokles prefrontální kordance. Hodnoty kordance ve frekvenčním pásmu theta pozitivně korelovaly s kortikální perfúzí simultánně vyšetřovanou metodou PET (Leuchter et al., 1999). U savců je theta rytmus asociován s činností septo-hipokampální formace, ale i s jinými oblastmi včetně přední cingulární kůry. Předchozí studie na lidských subjektech naznačují, že frekvenční pásmo theta odráží aktivitu předního cingula (Asada et al., 1999; Pizzagalli et al., 2003). U pacientů s lepší odpovědí na imipramin byla přítomna vyšší theta aktivita v rostrálním předním cingulu (Brodmanova area – BA 24/32) před léčbou (Pizzagalli et al., 2001). Stav metabolismu rostrálního předního cingula odlišoval respondéry na léčbu od nonrespondérů. Při porovnání s kontrolami byl u respondérů zjištěn hypermetabolismus na rozdíl od nonrespondérů, kde byl detekován hypometabolismus (Mayberg et al., 1997). PET studie demonstrovaly snížený metabolismus subgenuálního cingula, který souvisel s úspěšnou antidepressivní léčbou (Mayberg et al., 2000). V pilotní studii s hlubokou mozkovou stimulací (deep brain stimulation) předního cingula (Cg25) dosáhly antidepressivní odpovědi 4 z 6 rezistentních depresivních pacientů a zároveň byl u nich pomocí PET detekován pokles hyperaktivity v stimulované oblasti (Mayberg et al. 2005). Změna prefrontální kordance tak může být korelátem časných změn aktivity předního cingula.

Ve studii jsme použili krátkou očišťovací periodu analogicky ke studii Cook et al., 2002 k redukci vlivu předchozí medikace. V recentní studii však Cook demonstroval, že očišťovací období není nezbytné k detekci změn prefrontální kordance u respondérů na antidepressivní léčbu (Cook et al., 2005). Aplikace metody při vyloučení očišťovací periody by jí dále přibližovala klinické praxi.

Naše studie sebou nese několik omezení. Za prvé, studie byla 4týdenní. Doba 4 týdnů může být krátká k zjištění od-

Tabulka 4: Změna kordance a odpověď na léčbu

	Respondéři	Nonrespondéři	Celkem
Redukce kordance	6	4	10
Absence redukce kordance	0	14	14
Celkem	6	18	24

povědi na léčbu. Oproti tomu současná metaanalýza ukázala, že pouze 10 % odpovědi v 6týdenních studiích se objeví po 4. týdnu léčby (Posternak a Zimmerman, 2005). Nelze vyloučit nástup odpovědi u našich pacientů při delší léčbě, podle našeho názoru a ve shodě s některými dalšími autory je období 4 týdnů léčby bez známek odpovědi dostatečné pro změnu léčebné strategie (Pridmore & Turnier-Shea, 2004; Sackeim et al., 2005), a to zvláště u hospitalizovaných pacientů, kde je možnost rychlé titrace dávky antidepressiv. Za druhé, hodnotitelé klinického stavu nebyli „slepí“ k medikaci, avšak byli slepí k výsledkům EEG vyšetření. Třetím omezením naší studie je poměrně malý soubor pacientů.

Možnost predikovat odpověď resp. absenci odpovědi na léčbu pomocí změny kordance po 1. týdnu by teoreticky umožnila zkrátit dobu neefektivní léčby na 1 týden. Na druhou stranu by přibýly nezbytné náklady na dvě EEG vyšetření a kalkulaci kordance, která by musela být provedena bezprostředně po realizaci EEG. To činí tuto metodu prakticky méně dostupnou zvláště pro ambulantní praxi.

Doplnění údajů dalších 7 pacientů k našemu předchozímu souboru (Bareš et al, 2006), nevedlo mimo jasného průkazu homogenity studované populace z pohledu hodnoty prefrontální kordance před léčbou (p = 0,53), k dalším zjištěním, která by vedla ke korekci našich předchozích závěrů.

Závěr

Předběžné výsledky naznačují, že QEEG kordance může být slibným nástrojem v predikci odpovědi na antidepressivní léčbu.

Práce byla ve zkrácené verzi prezentována na VI. sjezdu české psychiatrické společnosti ČLS JEP v Špindlerově Mlýně v červenci 2006 v rámci sympozia Depresivní porucha – QEEG v predikci léčebné odpovědi na antidepressiva a hodnocení léčby z pohledu pacientů. Vznik práce byl podpořen projektem MŠMT 1M0517 a MZČR MZ0PCP2005.

MUDr. Martin Bareš
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, Praha 8 – Bohnice, 181 03
Tel.: 266003330, fax: 266003337
E-mail: bares@pcp.lf3.cuni.cz

Do redakce došlo: 20. 6. 2006
K publikaci přijato: 27. 9. 2006

LITERATURA

- Asada H, Fukuda Y, Tsunoda S, Yamaguchi M, Tonoike M. Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neuroscience Letters* 1999; 274:29-32.
- Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Stopkova P, Novak T, Kozeny J, Höschl C. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: A pilot study. *J Psych Res*, August 2, 2006 (Epub ahead of print).
- Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychological Reports* 1974; 34:1184-1186.
- Brunovský M. Kvantitativní elektroencefalografie v psychiatrii. *Psychiatrie*. 2004;8(Suppl. 3):57-63.
- Cook IA, Leuchter AF, Morgan M, Witte E, Stubbeman WF, Abrams M, Rosenberg S, Uijtdehaage SH. Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:120-131.
- Cook IA, Leuchter AF, Morgan ML, Stubbeman W, Siegman B, Abrams M. Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *Psych Res* 2005; 39:461-466.
- Cook IA, Leuchter AF, Witte E, Abrams M, Uijtdehaage SH, Stubbeman W, Rosenberg-Thompson S, Anderson-Hanley C, Dunkin JJ. Neurophysiologic predictors of treatment response to fluoxetine in major depression. *Psych Res* 1999;85:263-73.
- Cook IA, O`Hara R, Uijtdehaage SHJ, Mandelkern M, Leuchter AF. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:408-14.
- Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for the machine calculations of complex Fourier series. *Math Comp* 1965; 19:267-301.
- Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl.1): 26-32.
- Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised 1976. Rockville, MD: National Institutes of Mental Health; 1976.
- Leuchter AF, Cook IA, Lufkin RB, et al. Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage* 1994;1:208-19.
- Leuchter AF, Cook IA, Witte E, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002;159:122-129.
- Leuchter AF, Uijtdehaage SHJ, Cook IA, O`Hara R, Mandelkern M. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res Neuroimaging Sect* 1999; 90:125-40.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickan JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997; 8: 1057-1061.
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 48:830-843.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651-660.
- Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389.
- O`Reardon JP, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: progress and limitations. *Psychol Ann* 1998; 28: 633-640.
- Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Koger JV, Benca RM, Davidson RJ. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 2001;158:405-415.
- Pizzagalli DA, Oakes TR, Davidson RJ. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* 2003; 40:939-949.
- Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66:148-158.
- Pridmore S, Turnier-Shea Y. Medication options in the treatment of treatment-resistant depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2004; 38:219-225.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-1242.
- Sackeim HA, Roose SP, Burt. Optimal length of antidepressant trials in late-life depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(Suppl 1): S34-37.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 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.
- Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment of SSRI nonresponders with venlafaxine extended release: a randomized comparison of standard and higher dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 250-258.
- Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed. Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl.13): 23-29.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28-40.
- Wilson, EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *Journal of American Statistical Association* 1927; 22:209-212.