

Praca poglądowa Review

MARIA RADZIWON-ZALESKA, HALINA MATSUMOTO, MICHAŁ SKALSKI,
AGATA BIERNACKA-BAZYLUK

Stosowanie technik monitorujących w leczeniu depresji. Część I: Ocena stanu klinicznego i badania farmako – EEG

*Application of monitoring techniques into pharmacotherapy of depression
Part I: Assessment of clinical state and pharmaco – EEG*

Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

W dwu-częściowej pracy autorzy przedstawiają współcześnie stosowane techniki monitorujące leczenie depresji.

Zastosowanie technik monitorujących, takich jak: dokładna ocena stanu klinicznego, pomiar stężenia leku przeciwdepresyjnego we krwi oraz ocena badania farmakoelektroencefalograficznego umożliwiają optymalizację terapii w odniesieniu do konkretnego pacjenta.

Słowa kluczowe: terapia monitorowana stężeniem leku, stan kliniczny, farmako - EEG

Summary

In this paper, comprising two parts, authors present some techniques which are contemporarily used for monitoring the process of pharmacotherapy of depression.

The application of monitoring techniques such as: precise clinical efficacy assessment, determination of drug concentration in blood (TDM) and evaluation of pharmaco – EEG studies, enables the optimization of antidepressive treatment in case of an individual patient.

Key words: therapeutic drug monitoring, clinical state, pharmaco – EEG

WSTĘP

Depresja obecnie zajmuje czwarte miejsce na liście chorób o ciężkim przebiegu, wywołujących cierpienie i będących przyczyną przedwczesnej śmierci (Judd, 2000; Pałucha i wsp., 2005), jej skutki społeczne i ekonomiczne są porównywalne ze schorzeniami, którymi najczęściej zajmuje się współczesna medycyna (choroby nowotworowe i układu krążenia).

Według raportu WHO (WHO, 2008) zaburzenia depresyjne nawracające w 2030 roku osiągną pierwsze miejsce na liście chorób o najwyższym współczynniku ryzyka przedwczesnej śmierci oraz utraty zdol-

ności do pracy (ang.: *Daly's disability adjusted life years*) (WHO, 2008).

Szczególne cechy kliniczne: nawrotowość wynosząca 80 – 100%, wysokie ryzyko samobójstwa – około miliona ludzi rocznie skutecznie popełnia samobójstwo (Hawton i van Heeringen, 2009), ujemny wpływ na funkcjonowanie zawodowe oraz ryzyko współwystąpienia uzależnień – około 33% (Davis i wsp., 2008), powodują poważne następstwa społeczne i ekonomiczne.

Z każdym kolejnym epizodem depresji rosną koszty społeczne, wzrasta liczba osób otrzymujących renty, co sugeruje z jednej strony potrzebę lepszego rozpoznawania i optymalnego leczenia tej jednostki

chorobowej, a z drugiej – stosowania leczenia zapobiegawczego.

Po ustąpieniu depresji u około 25% chorych utrzymuje się stan subdepresji, u 12 – 30% osób zaburzenia afektywne mają charakter przewlekły (Pużyński, 2002).

Zastosowanie technik monitorujących w procesie leczenia depresji może zwiększyć skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej terapii.

OCENA EFEKTU LECZENIA I DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH – ZASTOSOWANIE WYBRANYCH SKAŁ PSYCHOMETRYCZNYCH

U znacznej liczby chorych obraz kliniczny depresji odbiega od typowego (Pużyński, 1996). Poszczególne objawy i cechy mogą wykazywać małe nasilenie, zdarza się, że obraz kliniczny jest „maskowany” przez wysuwający się na pierwszy plan objaw dominujący lub występują objawy, które „typowo” nie towarzyszą depresji. Problemy nasuwa także ocena stopnia „ciężkości” depresji oraz zaklasyfikowanie objawów somatycznych, stosunkowo często towarzyszących zespołowi depresyjnemu, jednocześnie mogących być przejawem niepożądanego działania leków.

Wiele kontrowersji budzi ocena stanu pełnej remisji oraz ocena uzyskanego efektu terapeutycznego.

Skale i inwentarze psychometryczne są cennym uzupełnieniem badania psychiatrycznego i obserwacji klinicznej, umożliwiają pomiar (ilościową ocenę) nasilenia zaburzeń psychicznych. Umożliwiają standaryzowanie zgromadzonych informacji, ich stosowanie zapewnia uzyskiwanie porównywalnych wyników pomiędzy poszczególnymi badającymi lub ośrodkami. Niektóre z nich są ponadto przydatne do celów diagnostycznych i umożliwiają stosowanie jednolitych zasad rozpoznawania zaburzeń psychicznych (Pużyński, 1996).

Skala Depresji Hamiltona (ang.: *Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS) (Hamilton, 1960), stosowana w trzech wersjach: 17 – to, 21 i 24 punktowej jest najpopularniejszym narzędziem oceny stopnia nasilenia depresji, wchodzi w skład większości zestawów testów do klinicznej oceny leków przeciwdepresyjnych (Pużyński, 1988). Umownie przyjęto, że zmniejszenie co najmniej o 50% wyjściowej liczby punktów oznacza uzyskanie dobrego efektu terapeutycznego. Odsetek osób, które po upływie 6 – 8 tygodniowej kuracji uzyskały taki efekt, ma podstawowe znaczenie dla oceny wartości terapeutycznej zastosowanego leku (Pużyński, 2006).

W najczęściej stosowanej wersji 17-to punktowej przyjmuje się następującą ocenę stopnia nasilenia

objawów: od 0 do 7 – bez zaburzeń depresyjnych, od 8 do 12 – łagodna depresja, od 13 do 17 – depresja o nasileniu umiarkowanym, 18 – 29 punktów – ciężka depresja, 30 – 52 – bardzo ciężka depresja (Hamilton, 1960).

W większości badań dotyczących depresji przyjmuje się na ogół, że remisja – to okres w pełni wolny od objawów choroby – bywa określana „nowym standardem” efektywności farmakoterapii depresji (Bakish, 2001; Kelsey, 2004; Pużyński, 2006; Robinson, 2006), który powinien zastąpić „wskaźnik 50 % poprawy”. Za stan remisji przyjmuje się uzyskanie 7 lub mniej punktów w 17 punktowej skali HDRS, 8 punktów lub mniej w 21 stopniowej HDRS (Fava i wsp., 2009).

U pacjentów, u których rozpoznaje się remisję przy obecności objawów resztkowych depresja może mieć bardziej przewlekły przebieg, przedziały czasu pomiędzy rzutami choroby są krótsze, większa jest liczba tygodni, w których występują objawy choroby (tygodnie objawowe), w okresie obserwacji po leczeniu oraz większy jest stopień upośledzenia funkcjonowania psychospołecznego. Obecność objawów resztkowych koreluje pozytywnie z większym prawdopodobieństwem nawrotu choroby i krótszym czasem do jego wystąpienia w porównaniu z chorymi, u których rozpoznaje się remisję bez objawów resztkowych.

Brak poprawy, definiowany jako 20 – 30 % spadek punktacji w HDRS, w stosunku do pomiaru wyjściowego, po 4 tygodniach od momentu wprowadzenia leku przeciwdepresyjnego, wiąże się z ryzykiem braku remisji po 8 – 12 tygodniach leczenia (Dudek, 2007).

Lęk jest jednym z podstawowych objawów występujących w depresji, jego szybkie rozpoznanie i leczenie w znaczący sposób przynosi ulgę choremu. Do oceny lęku jako zjawiska chorobowego najczęściej stosowana jest Skala Lęku Hamiltona (ang.: *Hamilton Anxiety Rating Scale* – HARS) (Hamilton, 1959; Hamilton, 1969).

Przy stosowaniu TLPD objawy niepożądane (objawy uboczne i powikłania) występują u ponad 50 % osób, u 10 % leczonych może nastąpić nasilenie powikłań (Bogdanowicz i Kalinowski, 1992; Pużyński, 1996). Można zaobserwować różne próby klasyfikacji tych objawów; dąży się do ich uszeregowania na podstawie patomechanizmów wynikających np. z bezpośredniej toksyczności, niepożądanych efektów farmakologicznych związanych z mechanizmem działania lub zaostrzeniem choroby towarzyszącej. Z drugiej strony klasyfikuje się je uwzględniając czas wystąpienia, np. wczesne, utrzymujące się przez całą kurację i późne (Bogdanowicz i Kalinowski, 1992; Mrozikiewicz, 1997).

Większość objawów ubocznych wiąże się z wpływem TLPD na autonomiczny układ nerwowy, a zwłaszcza z działaniem cholinolitycznym, noradrenergicznym i blokującym receptory adrenergiczne (Nierenberg, 1992; Pużyński, 1996).

Objawy niepożądane, związane z zastosowaniem SSRI wiążą się głównie z ich zasadniczym mechanizmem działania – nasileniem aktywności serotonergicznego w OUN, rdzeniu kręgowym i w przewodzie pokarmowym (Pużyński, 2003; Rzewuska, 2003; Pużyński, 2005).

Biorąc pod uwagę fakt, że objawy niepożądane, występujące po LPD, są tożsame z objawami klinicznymi depresji, ich obserwacja stanowi ważny aspekt pomiaru terapii depresji.

W dokumentacji lekarskiej zwyczajowo stosuje się opis działań niepożądanych lub inwentarze, które są konstruowane specjalnie do określonych badań przez firmy farmaceutyczne. Jedną z nielicznych, 11-to punktową Skalę Oceny Objawów Ubocznych (ang.: *Side Effects Rating Scale – SERS*) utworzoną przez Cronholm i Ottosson w 1960 roku, zastosowali Åsberg i współpracownicy, przy ocenie działań niepożądanych nortryptyliny (Åsberg i wsp., 1970; 1971).

Dla oceny postępu terapii powszechnie stosuje się Skalę Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang.: *Clinical Global Impression Scale – CGIS*) (Guy i wsp., 1976; Pużyński, 1996).

CGIS pozwala na orientacyjną ocenę nasilenia zaburzeń i porównanie osób i/lub dynamiki zaburzeń (Pużyński i Wciórka, 2002). Zdaniem niektórych autorów jest to narzędzie mało precyzyjne, zostawia dużą dowolność oceniającemu (Pużyński, 2006).

Kolejnym problemem w rzetelnej ocenie terapii depresji stanowi czas obserwacji. Stosunkowo często, głównie ze względów ekonomicznych jest on zbyt krótki (zwykle do 6 tygodni).

FARMAKOELEKTROENCEFALOGRAFIA

Farmakoelektroencefalografia – farmako-EEG (ang.: *pharmaco – EEG*) jest dziedziną elektroencefalografii (EEG), zajmującą się badaniem wpływu leków na czynność bioelektryczną mózgu (Ekiert i wsp., 1977; Ekiert, 1989; Itil i wsp., 1982; Itil i wsp., 1985; Jasper, 1958).

Pierwszych obserwacji, dotyczących wpływu leków na zapis EEG dokonał Hans Berger (Berger, 1934). Jego spostrzeżenia dotyczyły wpływu 50 mg kokainy (wzrost amplitudy rytmu alfa) oraz kombinacji 20 mg morfiny i 1 mg skopolaminy (spadek amplitudy rytmu alfa). Następne dotyczyły faktu, że wobec braku

efektu leczniczego – nie obserwowano zmian w EEG (Berger, 1934).

W latach pięćdziesiątych XX wieku, szybki rozwój farmakologii łączący się z wprowadzeniem wielu nowych leków psychotropowych wymagał wprowadzenia nowych systematykacji i klasyfikacji. Klasyfikacje te były oparte na strukturze chemicznej, efektach farmakologicznych, fizjologicznych lub testach biochemicznych. Wzorce zmian w zapisie EEG początkowo wydawały się unikalne dla poszczególnych leków, w początku lat sześćdziesiątych stwierdzono, że są specyficzne dla poszczególnych klas (Itil, 1974; Fink, 1990).

Rozwój technik, służących do ilościowej analizy EEG w znaczący sposób zautomatyzował proces oceny zapisu EEG (Walter, 1943; Drohocki, 1956; Goldstein i Beck, 1965; Cooley i Tukey, 1965). Analiza widmowa jest dzisiaj dominującą techniką w ocenie wpływu leków psychotropowych na zapis EEG (Herrmann, 1982; Szelenberger, 1989; Skubis, 1991).

W badaniach farmako-EEG najczęściej rejestruje się spoczynkowe EEG w czasie czuwania, gdyż metoda ta daje najlepsze wyniki przy klasyfikacji leków (Herrmann, 1981; Herrmann, 1982; Szelenberger, 1990; Skubis, 1991). Inne techniki rejestracji – badanie EEG podczas snu, badanie potencjałów wywołanych, czy badanie czynności napadowej, są rzadziej stosowane (Dummermuth i wsp., 1987; Skubis, 1991).

Wszystkie związki chemiczne, mające wpływ na zachowanie, modyfikują czynność EEG. Zazwyczaj te same zmiany stwierdza się u chorych i u zdrowych, po jednorazowej dawce i podczas długotrwałego leczenia (Itil, 1974; Fink, 1978; Fink, 1990; Skalski i wsp., 1995). Większość badań farmakoelektroencefalograficznych przeprowadzano na osobach zdrowych, po jednorazowym podaniu różnych dawek leków psychotropowych. W oparciu o taki model opracowano większość najczęściej stosowanych standardów. Dużo mniej badań farmako-EEG przeprowadzano na osobach z zaburzeniami psychicznymi i po dłuższym okresie stosowania leków (Szelenberger, 1990; Skubis, 1991; Skalski i wsp., 1995).

Przed rozpoczęciem badań nad zastosowaniem badań farmako-EEG w monitorowaniu leczenia depresji przyjęto dwa założenia (Künkel, 1982; Skalski i wsp., 1995; Szelenberger, 1995):

- zmiany w EEG pod wpływem leków są takie same u ludzi zdrowych i chorych,
- krótkotrwałe zmiany w EEG są prognostykiem dla zmian w terapii długotrwałej.

Przeprowadzone dotychczas badania w pełni potwierdziło prawdziwość powyższych założeń. Użytkiwane zmiany profili farmako-EEG (przynajmniej

dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych) u pacjentów z depresją w trakcie kilkutygodniowej terapii były podobne do wcześniej opracowanych standardów farmako-EEG (RadziwiŃ-Zaleska, 2010).

Kierunek zmian w czynności EEG zależy od klinicznego działania leku. Fizjologiczną miarą działania anksjolitycznego leków jest wzrost czynności beta (beta 1), natomiast działania przeciwpsychotycznego – nasilenie fal wolnych theta, oraz stłumienie fal alfa i beta. Działanie przeciwdepresyjne wyraża się w zapisie EEG stłumieniem fal alfa oraz wzrostem fal theta i szybkich fal beta (beta 2) (Szelenberger, 1990; Skalski i wsp., 1995).

Według Skubisa (Skubis, 1991), na podstawie meta-analizy przeglądu piśmiennictwa (od 1971 do 1989 roku), dotyczącego opisu profili zmian w EEG dla leków psychotropowych, stwierdzono, że najczęściej obserwowany profil leków przeciwdepresyjnych charakteryzuje się: wzrostem mocy fal beta; wzrostem mocy fal delta i theta; spadkiem mocy fal alfa; zwolnieniem rytmu alfa. Najczęściej obserwowane zmiany w zapisie EEG przy stosowaniu neuroleptyków to: wzrost mocy fal theta i delta, spadek mocy fal beta 1, zwolnienie i spadek mocy rytmu alfa. Dla leków anksjolitycznych obserwuje się następujące zmiany: wzrost mocy fal beta, spadek mocy fal alfa, wzrost mocy fal delta i theta. Według tego samego autora, najczęściej obserwowany profil środków psychostymulujących (typu amfetaminy) charakteryzuje się następującymi cechami: spadkiem mocy fal delta, wzrostem mocy fal alfa i beta, spadkiem mocy fal theta. Leki nootropowe powodują: spadek mocy fal delta i theta, wzrost mocy fal alfa. Natomiast najczęściej obserwowanym profilem leków normotymizującym (soli litu) jest: wzrost mocy fal delta, wzrost mocy theta, zwolnienie rytmu alfa.

Większość danych w badaniach farmako-EEG dotyczy leków psychotropowych. Przeprowadzono także badania dla innych leków, gdzie stwierdzono: dla

glikozydów nasercowych – przyspieszenie rytmu alfa (Skubis, 1991); dla leków rozszerzających naczynia mózgowe (cynaryzyny i izoksupryny) – wzrost mocy rytmu delta i theta, spadek beta 1 i beta 2 (Saletu i Grunberger, 1980, Skubis, 1991).

W Katedrze i Klinice Psychiatrycznej WUM w Warszawie, od kilkunastu lat prowadzone są badania dotyczące zastosowania farmako-EEG w praktyce klinicznej (Skalski i wsp., 1995; Matsumoto i wsp., 1998; RadziwiŃ-Zaleska i wsp., 2000; RadziwiŃ-Zaleska, 2010). W grupie pacjentów, leczonych z powodu depresji stwierdzono zmiany profilu zapisu EEG, charakterystyczne dla TLPD, po 2 tygodniach prowadzonej terapii. Zmiany te okazały się prognostycznymi dla skuteczności prowadzonej terapii (RadziwiŃ-Zaleska i wsp., 2000).

Należy zwrócić uwagę na fakt, że podstawowe profile zmian w EEG dla podstawowych grup leków psychotropowych zostały opracowane głównie dla TLPD.

Odkrycie w końcu lat 80. działania przeciwdepresyjnego fluoksaminy i fluoksetyny, a następnie pozostałych leków z grupy SSRI spowodowało wzrost zainteresowania ich wpływem na zapis farmako-EEG.

W badaniach podjęto próby poszukiwania zmian w zapisie EEG, charakterystycznych dla SSRI – dotychczasowe, nieliczne obserwacje wskazują na różnice w zakresie mocy fal alfa i theta (podczas stosowania SSRI), odmienne dla TLPD (wzrost fal beta), co może wynikać z różnic w mechanizmie działania obu grup leków. Zakres poszukiwań obejmuje różnicę w mocy poszczególnych fal zarówno pomiędzy półkulami mózgu, jak i w ich obrębie.

W badaniach prowadzonych w latach 80. i 90. przez Saletu, dokonano próby podziału SSRI (podobnie jak TLPD), na leki o profilu tymoleptycznym (typu imipraminy i amitryptyliny) – do tej grupy zaliczono fluoksaminę (Saletu, 1982; Saletu i wsp., 1983), wenlafaksynę (Saletu i wsp., 1992), sertralinę w dawce powyżej 100 mg (Saletu i Grunberger, 1988)

Tabela 1. Charakterystyczne profile zmian w EEG dla podstawowych grup leków psychotropowych (według Herrmanna i Schearera, 1986, zmodyfikowana)

Grupa leków	delta 1,5-5,5 Hz	theta 5,5-9,5 Hz	alfa 1 8,5-10,5 Hz	alfa 2 10,5-12,5 Hz	beta-1 12,0- 18,0 Hz	beta-2 21,0- 30,0 Hz
neuroleptyki	↑	↑↑↑	↓↑	↓↓↓	0	0
anksjolityki	↑	–	–	↓↓↓	↑↑↑	–
leki przeciw-depresyjne	–	↓	–	↓	↓	↑↑↑

↑ wzrost mocy

↓ spadek mocy

↑↑↑ wzrost mocy szczególnie charakterystyczny dla danej grupy

↓↓↓ spadek mocy szczególnie charakterystyczny dla danej grupy

0 brak zmian

– zmiany niecharakterystyczne

i tachytymoleptycznym (typu dezypraminy) – fluoksetynę (Saletu, 1982; Saletu i Grunberger, 1985) oraz sertralinę w dawce poniżej 100 mg (Saletu i Grunberger, 1988).

W 1994 roku, Leuchter i współpracownicy zaproponowali metodę obliczania wielkości „cordance”, która uwzględnia wartości mocy względnych i bezwzględnych w zakresie fal theta, oraz związana jest z perfuzją kory mózgowej i aktywnością mózgu w danym regionie (Leuchter i wsp., 1994). Kolejne badania wskazują na przydatność zastosowania tej metody w ocenie odpowiedzi na terapię SSRI.

Wczesny spadek wartości cordance (po jednym tygodniu od rozpoczęcia leczenia), w korze przedczołowej, był charakterystyczny dla pacjentów, którzy dobrze odpowiedzieli na leczenie SSRI (Cook i wsp., 1999; Cook i wsp., 2000; Cook i Leuchter, 2001; Cook i wsp., 2002; Leuchter i wsp., 2003; Cook i wsp., 2005; Bares i wsp., 2007).

Knott (Knott i wsp., 2002) wykazał spadek mocy fal alfa oraz wzrost fal theta i beta u mężczyzn leczonych przez okres 6 tygodni paroksetyną, z powodu depresji.

Bruder wykazał większą moc fal alfa w prawej półkuli mózgu oraz w okolicy potylicznej (przed zastosowanym leczeniem), związaną z lepszą odpowiedzią na leczenie fluoksetyną (Bruder i wsp., 2001; Bruder i wsp., 2008).

Wydaje się konieczne podjęcie dalszych badań, które pozwolą na powtórzenie tych wstępnych obserwacji.

Autorzy części I i II prezentowanej pracy oświadczają, że nie wystąpił konflikt interesów w związku z prezentowaną publikacją.

PIŚMIENNICTWO

1. Åsberg M., Cronholm B., Sjöqvist F., Tuck D.: Correlation of subjective side effects with plasma concentration of nortriptyline. *Brit Med J*, 1970; 4: 18 - 21.
2. Åsberg M., Cronholm B., Sjöqvist F., Tuck D.: Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Brit Med J*, 1971; 3: 331 - 334.
3. Bakish D.: New standard of depression treatment: remission and full recovery. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62: 26, 5 - 9.
4. 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 Psychiatr Res*, 2007; 41: 3 - 4, 319 - 325.
5. Berger H.: On the electroencephalogram of man. Eight report (1934). *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol*, 1969; 28: 209 - 223.
6. Bogdanowicz E., Kalinowski A.: Objawy niepożądane (objawy uboczne i powikłania) w czasie stosowania leków przeciwdepresyjnych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 1992; 1: 283 - 294.
7. Bruder G. E., Steward J. W., Tenke C. E., McGrath P. J., Leite P., Bhattacharya N., Quitkin F. M.: Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biol Psychiatry*, 2001; 49: 5, 416 - 425.
8. Bruder G. E., Sedoruk J. P., Stewart J. W., McGrath P. J., Quitkin F. M., Tenke C. E.: Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant: Pre- and post- treatment findings. *Biol Psychiatry*, 2008; 63: 1171 - 1177.
9. Cook I. A., Leuchter A. F., Witte E., Abrams M., Uijtdehaage S. H. J., Stubbeman W., Rosenberg - Thomson S., Anderson - Hanley C.: Neurophysiologic predictors of treatment response to fluoxetine in major depression. *Psychiatry Res*, 1999; 85: 263 - 273.
10. Cook I. A., Leuchter A. F., Witte E., Abrams M., Uijtdehaage S. H. J., Stubbeman W., Rosenberg - Thomson S., Anderson - Hanley C., Dunkin J. J.: Neurophysiologic predictors of treatment response to fluoxetine in major depression. *Psychiatry Res*, 2000; 24: 95, 1, 87.
11. Cook I. A., Leuchter A. F.: Prefrontal changes and treatment response prediction in depression. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2001; 6: 2, 113 - 120.
12. Cook I. A., Leuchter A. F., Morgan M., Witte E., Stubbeman W., Abrams M., Rosenberg S., Uijtdehaage S. H. J.: Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 2002; 27: 1, 120 - 131.
13. Cook I. A., Leuchter A. F., Morgan M., Stubbeman W., Siegan M., Abrams M.: Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J Psychiatr Res*, 2005; 39: 461 - 466.
14. Cooley J. W., Tukey J. W.: An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math Comp*, 1965; 19: 297 - 301.
15. Davis L., Uezato A., Newell J. M., Frazier E.: Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2008; 21: 14 - 18.
16. Drohocki Z.: An electric integrator for the automatic measurement of average tension in the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1956; 8: 706 - 707.
17. Dudek D.: Leczenie epizodu depresyjnego. W: Rybakowski J., Dudek D., Jaracz J., Jarema M., Koszewska I., Parnowski T., Pużyński S., Świącicki Ł.: Standardy leczenia chorób afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2007; 1: 7, 11 - 15.
18. Dumermuth G., Ferber G., Herrmann W.M., Hinrichs H., Kunkel H.: International Pharmacology - EEG Group (IPEG). Committee on standardization of data acquisition and analysis in pharmacology - EEG investigations. Recommendation for standardization of data acquisition and signal analysis in pharmacology - electroencephalography. *Neuropsychobiology*, 1987; 17: 213 - 218.
19. Ekiert H., Gogol Z., Welbel L., Kazubska M.: Zapis EEG a wynik leczenia fenotiazynami chorych na schizofrenię paranoidalną. *Psychiatr Pol*, 1977; 11: 325 - 333.
20. Ekiert H.: Zapis EEG podczas terapii lekami psychotropowymi. W: Majkowski J. (red) *Elektroencefalografia kliniczna*, PZWL, Warszawa, 1989; 305 - 315.
21. Fava M., Thase M. E., Nelson J. C., Trivedi M. H.: Easing the burden of treatment - resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70: 2, 273 - 280.
22. Fink M.: EEG and psychopharmacology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1978; (suppl 34): S41 - S56.
23. Fink M.: Pharmacology - electroencephalography: a forgotten science. *International Pharmacology - EEG Group Training Course Text Book*, Goteborg, 1990.

24. Goldstein L., Beck R.A.: Amplitude analysis of the electroencephalogram. *Int Rev Neurobiol*, 1965; 8: 265 - 312.
25. Gyu W.: Clinical Global Impression Scale. W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (red) U.S. Dep. Health, Education and Welfare, 1976; 218 - 222.
26. Hamilton M.: The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol*, 1959; 32: 50 - 55.
27. Hamilton M.: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960; 23: 56 - 62.
28. Hamilton M.: Diagnosis and rating of anxiety. *Brit J Psychiatry*, 1969; 76 - 79.
29. Hawton K., van Heeringen K.: Suicide. *Lancet*, 2009; 373: 1372 - 1381.
30. Herrmann W. M.: Some examples for the possibilities and limitation of pharmacoelectroencephalography as a method in clinical pharmacology. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1981; 3, (suppl 1): S55 - S76.
31. Herrmann W. M.: Development and critical evaluation of an objective procedure for the electroencephalography in drug research. *Gustav Fisher, Stuttgart*, 1982, 249 - 351.
32. Herrmann W. M., Schaerer E.: Pharmacoelectroencephalography: computer EEG analysis to describe the projection of drug effects on a functional cerebral level in humans. W: Lopes da Silva F. H., Storm van Leeuwen W., Remond A. (red) *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Clinical Applications of Computer Analysis of EEG and other Neurophysiological Signals*. Elsevier, Amsterdam, 1986; 385 - 445.
33. Itil T. M.: Qualitative pharmacoelectroencephalography. W: Itil T.M.: Psychotropic drug and the human EEG. Modern problems of pharmacopsychiatry. Basel - Karger, New York, 1974; 8: 43 - 75.
34. Itil T.M., Menon G.N., Itil K.Z.: Computer EEG drug data base in psychopharmacology and in drug development. *Psychopharmacol Bull*, 1982; 18: 165 - 172.
35. Itil T.M., Shapiro D., Eralp E., Akman A., Itil K.Z., Garbizu C.: A new brain function diagnostic unit, including the dynamic brain mapping of computer analyzed EEG, evoked potential and sleep (a new hardware / software system and its application in psychiatry and psychopharmacology). *New Trends Exp Clin Psychiatry*, 1985; 1: 101 - 177.
36. Jasper H.: Report of committee on methods of clinical exam in EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1958; 10: 370 - 375.
37. Judd L. L., Paulus M. J., Schettler P. J., Akiskal H. S., Endicott J., Leon A. C., Maser J. D., Mueller T., Solomon D. A., Keller M. B.: Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1501 - 1504.
38. Knott V., Mahoney C., Kennedy S., Evans K.: EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression. *J Affect Disord*, 2002; 69: 1, 3, 241 - 249.
39. Kelsey J. E.: Clinician perspective on achieving and maintaining remission in depression. *J Clin Psychiatry*, 2004; 62: 26, 16 - 20.
40. Kunkel H.: On some hypothesis underlying pharmacoelectroencephalography. W: Herrmann W. M. (red) *Electroencephalography in drug research*. Gustav Fisher, Stuttgart, 1982; 249 - 351.
41. Leuchter A. F., Cook I. A., Lufkin R. B., Dunkin J., Newton T. F., Cummings J. L., Mackey J. K., Walter D. O.: Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage*, 1994; 1: 3, 208 - 219.
42. Leuchter A. F., Cook I. A., Hunter A. M., Korab A. S.: A new paradigm for the prediction of antidepressant treatment response. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2003; 11: 435 - 446.
43. Matsumoto H., Radziwiń-Zaleska M., Skalski M., Androsiuk W., Dziklińska A., Dębicka M., Kunicki P.: Therapeutic drug monitoring of depression. *New Trends Exp Clin Psychiatry*, 1998; 14: 1, 7 - 14.
44. Mroczkiewicz A.: Działania niepożądane i zatrucia lekami. W: Chodera A., Herman Z. S. (red) *Farmakologia Kliniczna*, PZWL, Warszawa, 1997, 131 - 132.
45. Nierenberg A. A.: The medical consequences of the selection of an antidepressant. *J Clin Psychiatry*, 1992; 53: 9, 19 - 24.
46. Pałucha A., Nowak G., Pilc A.: Perspektywy badań nad lekami przeciwdepresyjnymi. W: Nowakowska E.: *Postępy Farmakoterapii - Nowe Leki Przeciwdepresyjne - część II*. Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 2005; 119 - 135.
47. Pużyński S.: Patogeneza depresji endogennej. W: Pużyński S.: *Depresje*, II wyd, PZWL, Warszawa, 1988; 65 - 177.
48. Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne. W: Kostowski W., Pużyński S. (red) *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Wyd III, PZWL, Warszawa, 1996; 390 - 429, 463 - 469.
49. Pużyński S., Jaroszyński J.: Farmakoterapia depresji i chorób afektywnych - zarys historyczny. *Lęk i Depresja*, 1996; 1: 3 - 12.
50. Pużyński S., Wciórka J.: Narzędzia oceny stanu psychicznego. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J., (red) *Psychiatria*, t. I, Wrocław, Urban & Partner, 2002; 453 - 526.
51. Pużyński S.: Choroby afektywne nawracające. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J., (red) *Psychiatria*, t. II, Wrocław, Urban & Partner, 2002; 343 - 416.
52. Pużyński S.: Farmakoterapia zaburzeń depresyjnych przy udziale nowych leków. 1. Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SSRI). W: Nowakowska E., (red) *Postępy farmakoterapii - nowe leki przeciwdepresyjne*. A. M. im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 2003; 35 - 63.
53. Pużyński S.: Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny. W: *Leki przeciwdepresyjne*. Biblioteka Psychiatrii, IPiN, 2005; 7: 5, 83 - 112.
54. Pużyński S.: Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny. W: *Leki przeciwdepresyjne*. Biblioteka Psychiatrii, IPiN, 2005; 7: 5, 83 - 112.
55. Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne - fakty i kontrowersje (refleksje w związku z półwieczem nowoczesnej farmakoterapii depresji). *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2006; 2: 69 - 78.
56. Radziwiń-Zaleska M., Matsumoto H., Skalski M., Androsiuk W., Dziklińska A., Kunicki P. K.: Therapeutic drug monitoring in depression. *Pol J Pharmacol*, 2000; 52: 255 - 266.
57. Radziwiń-Zaleska Maria: Terapia monitorowana depresji. Zastosowanie w praktyce klinicznej. Rozprawa na stopień doktora habilitowanego. Oficyna Wydawnicza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Wyd I, Warszawa, 2010.
58. Robinson S. D.: Możliwość uzyskania remisji w depresji: jak skuteczna są leki przeciwdepresyjne?. *Psychiatria po Dyplomie*, 2006; 3: 4, 62 - 64.
59. Rzewuska M.: Depresje w podeszłym wieku. W: *Rzewuska M.: Leczenie zaburzeń psychicznych*. Wyd. II, PZWL, Warszawa, 2003; 274 - 277.
60. Saletu B., Grunberger J.: Antihypoxidotic and nootropic drugs: proof of their encephalotropic and pharmacodynamic properties by quantitative EEG investigations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych*, 1980; 4: (4 - 5), 469 - 489.
61. Saletu B.: Pharmacoelectroencephalography profiles of typical and atypical antidepressants. W: *Typical and Atypical Antidepressants: Clinical Practice*. Eds. Costa E., Racagni G., Raven Press, 1982; 257 - 268.
62. Saletu B., Grunberger J., Rajna P.: Pharmacoelectroencephalography profiles of antidepressants. Pharmacodynamic studies with fluvoxamine. *British J Clin Pharmacol*, 1983; 15, (suppl 3): S369 - S383.
63. Saletu B., Grunberger J.: Classification and determination of cerebral bioavailability of fluoxetine: pharmacokinetic,

- pharmacology, and psychometric analyses. *J Clin Psychiatry*, 1985; 46: 3, 2, 45 – 52.
64. Saletu B., Grunberger J.: Drug profiling by computed electroencephalography and brain maps, with special consideration of sertraline and its psychometric effects. *J Clin Psychiatry*, 1988; (suppl): 49, 59 – 71.
65. Saletu B., Grunberger J., Anderer P., Linzmayer L., Semlitsch H. V., Magni G.: Pharmacodynamics of venlafaxine evaluated by EEG brain mapping, psychometry and psychophysiology. *Bri J of Clin Pharmacol*, 1992; 33: 6, 589 – 601.
66. Skalski M., Szelenberger W., Radziwoń-Zaleska M., Matsumoto H.: Zastosowanie metody farmakoelektroencefalografii (farmako - EEG) w monitorowaniu terapii depresji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1995: 4: 60 - 70.
67. Skubis K.: Ocena środków psychotropowych na podstawie analizy widmowej czynności bioelektrycznej mózgu. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Warszawie, 1991.
68. Szelenberger W.: Automatyczna analiza zapisu EEG. W: Majkowski J. *Elektroencefalografia kliniczna*, PZWL, Warszawa, 1989; 155 - 164.
69. Szelenberger W.: Farmakoelektroencefalografia: aktualny stan wiedzy i perspektywy. *Psychiatr Pol.*, 1990; 24: 52 - 57.
70. World Health Organization Library Cataloguing in Publication Data. *The Global burden of Disease: 2004 update*. World Health Organization, 2008.

Adres korespondencyjny:

Maria Radziwoń-Zaleska

Katedra Psychiatryczna WUM

ul. Nowowiejska 27

00-665 Warszawa

Tel. 22 825 12 36

E-mail: maria.radziwon@wum.edu.pl
