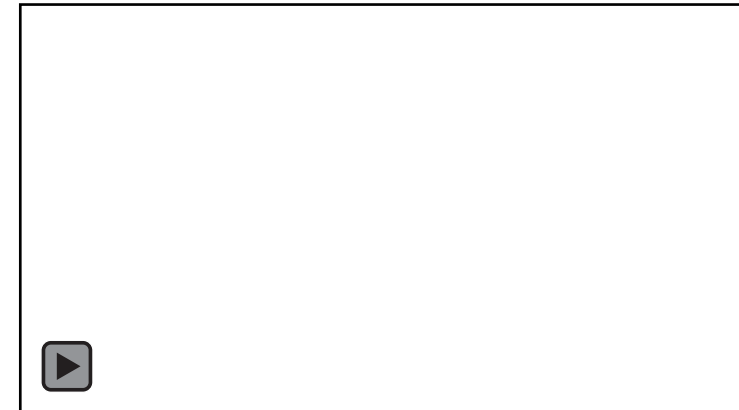


# *EEG und Psychiatrie: Von Hirnwellen und künstlicher Intelligenz*

Sebastian Olbrich

PUK Zürich

23.10.2024



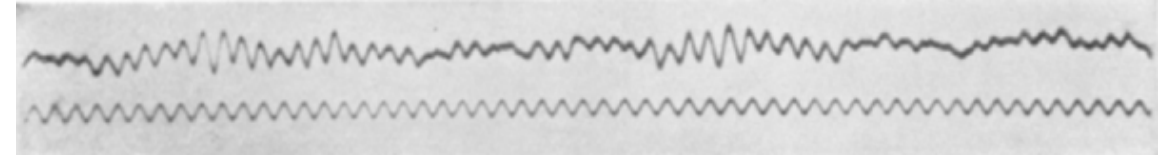


# Inhalt

- Etwas Geschichte
- Pharmako-EEG
- EEG, Schlaf und die Vigilanz
- EEG in der Psychiatrie
- EEG und Prädiktion
- Etwas Zukunft

# EEG und Hans Berger

- Erste Ableitungen eine „EEG“ am Menschen 1924
- „Berger-Reaktion“ mit Alpha Wellen
- Erste vermutete Korrelation zwischen Alpha Wellen und affektiven Symptomen
- Bereits 1941 konkrete Hypothesen für Korrelationen EEG und Depressionen



## 6. EEG Findings in Depression

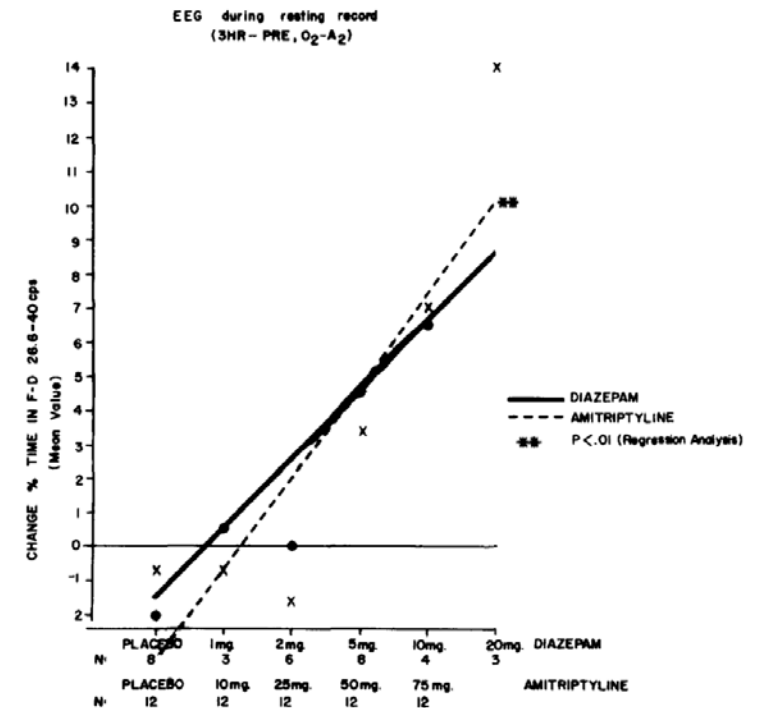
Lemere (1941) was the first to report that manic-depressive patients tend to have a large amplitude, strongly dominant alpha rhythm. Davis (1941, 1942) confirmed Lemere's finding showing that manic-depressed individuals have more alpha-type EEGs compared with schizophrenics, and that predominantly depressed patients have more alpha-type and mixed alpha and slow activity EEGs; whereas predominantly manic patients have more mixed alpha and fast activity EEGs. Greenblatt *et al.* (1944) further discriminated the manic patients, based on the large amount of fast activity found in his manic group. Hurst *et al.*, 1954, also found that manic patients have higher alpha frequencies than the depressed patients, but they did not show a shift in alpha frequency accompanying a phase change, whenever a manic-depressive patient shifted from mania to depression or from depression to mania. On the contrary, some others observed an increase in alpha frequency during manic episodes of two manic-depressive patients.

Through visual analysis of the EEGs of 73 schizophrenics and 100 endogenous depressed patients, it was shown that there is a significant relationship between alpha dominance and depression, and beta dominance and schizophrenia (Itil, 1964). Brezinova *et al.*, 1966, reported a greater abundance of alpha rhythm in patients with endogenous depression. Volavka *et al.*, 1967, compared the EEGs of five depressed patients during the episodes of depression and during remission. The patients showed significantly more alpha and beta activities during the depressive phase.



# Das Pharmako-EEG

- Bereits 1937 postulierte H. Berger, dass einen engen Zusammenhang zwischen Verhaltensänderung und EEG-Mustern
- 1957 berichtete Max Fink von engen Zusammenhängen zwischen Besserung nach EKT und EEG Veränderungen
- 1954 berichteten Itil und Bente von EEG Veränderungen unter Chlorpromazin





# Das Pharmako-EEG

- 1964 berichtet Itil davon, dass antidepressive Medikamente eine Verminderung der EEG Alpha Aktivität bewirken

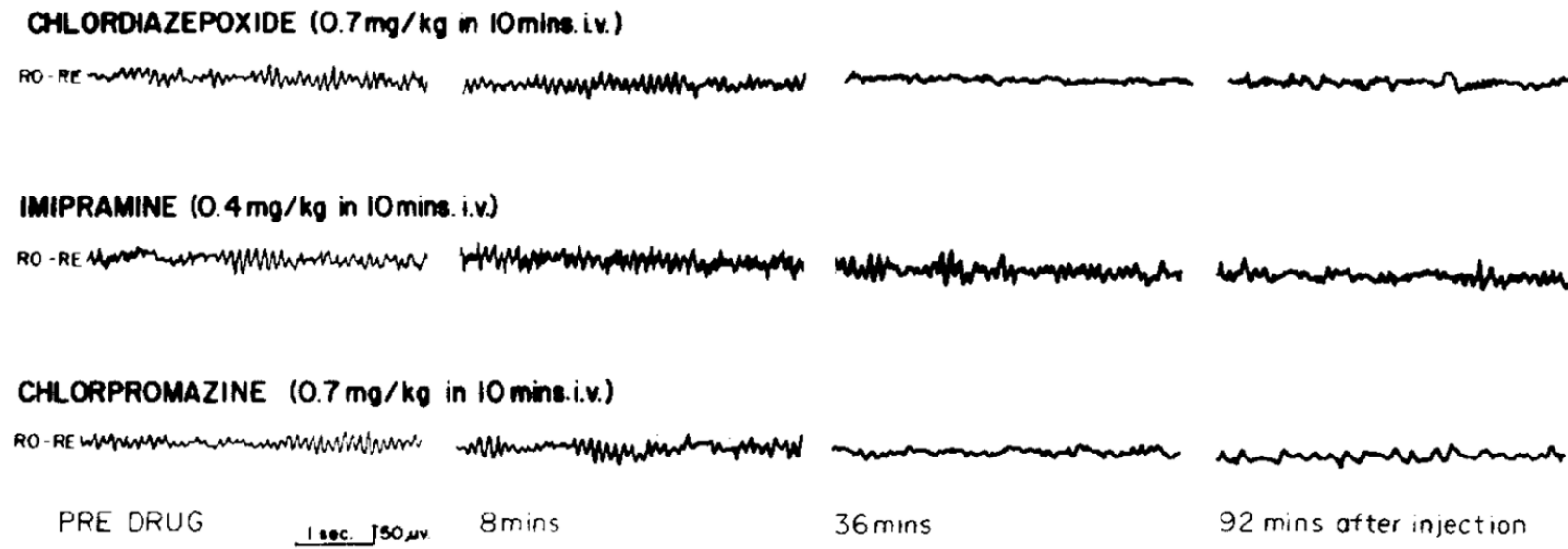


FIG. 5. EEG classification of psychotropic drugs.

# Das „Key-Lock“ Prinzip

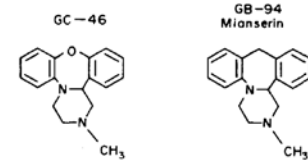


FIG. 17. Chemical structures of GB-94 (Mianserin) and GC-46.

- Entdeckung der antidepressiven Wirkung des Mianserin durch Itil aufgrund des EEG-Profiles 1972

*Progress in Neurobiology*, Vol. 20, pp. 185 to 249 1983  
Printed in Great Britain. All rights reserved

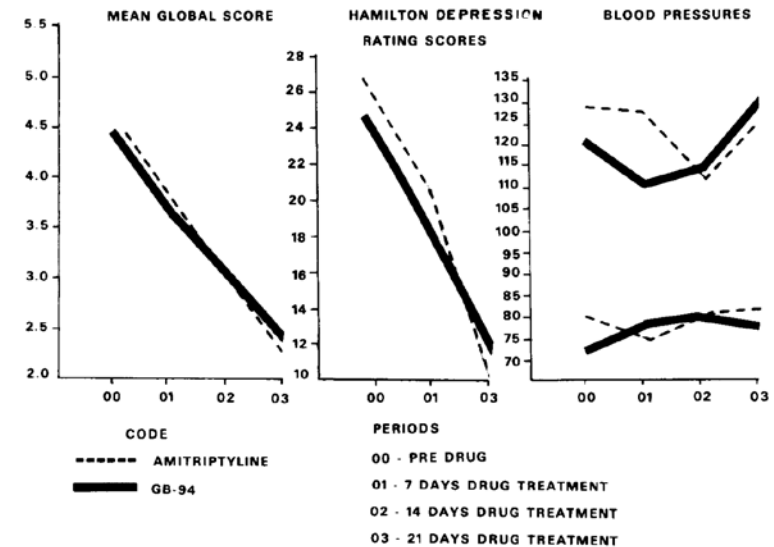
0301-0082/83/\$0.00 + .50  
Copyright © 1983 Pergamon Press Ltd.

## THE DISCOVERY OF ANTIDEPRESSANT DRUGS BY COMPUTER-ANALYZED HUMAN CEREBRAL BIO-ELECTRICAL POTENTIALS (CEEG)

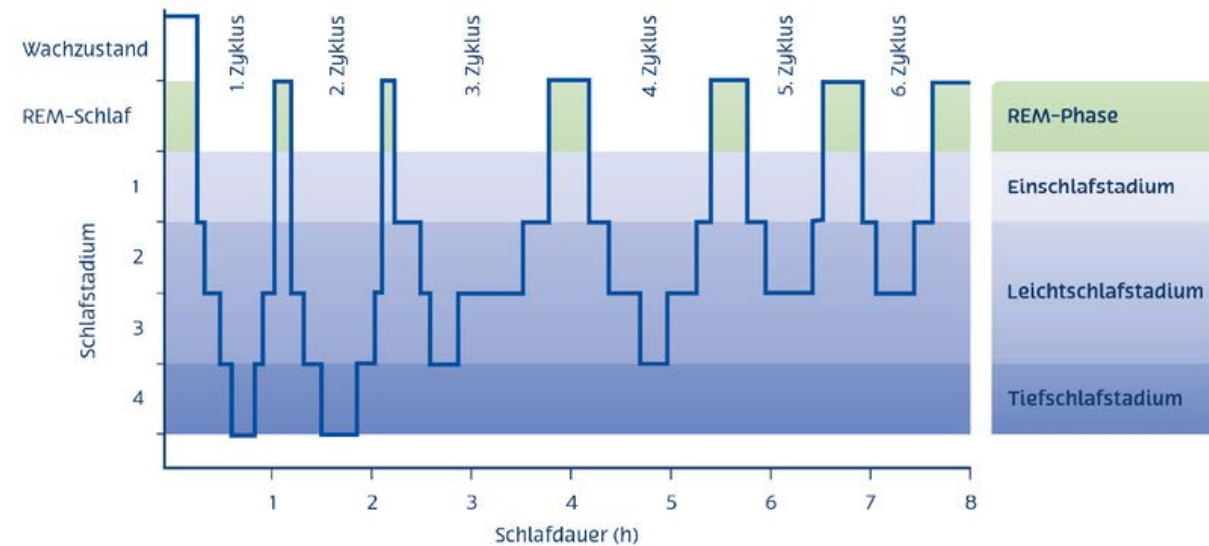
TURAN M. ITIL

*Division of Biological Psychiatry, Department of Psychiatry,  
New York Medical College, Valhalla, NY 10595, U.S.A.  
and HZI Research Center, Tarrytown, NY, U.S.A.*

(Received 14 September 1982)



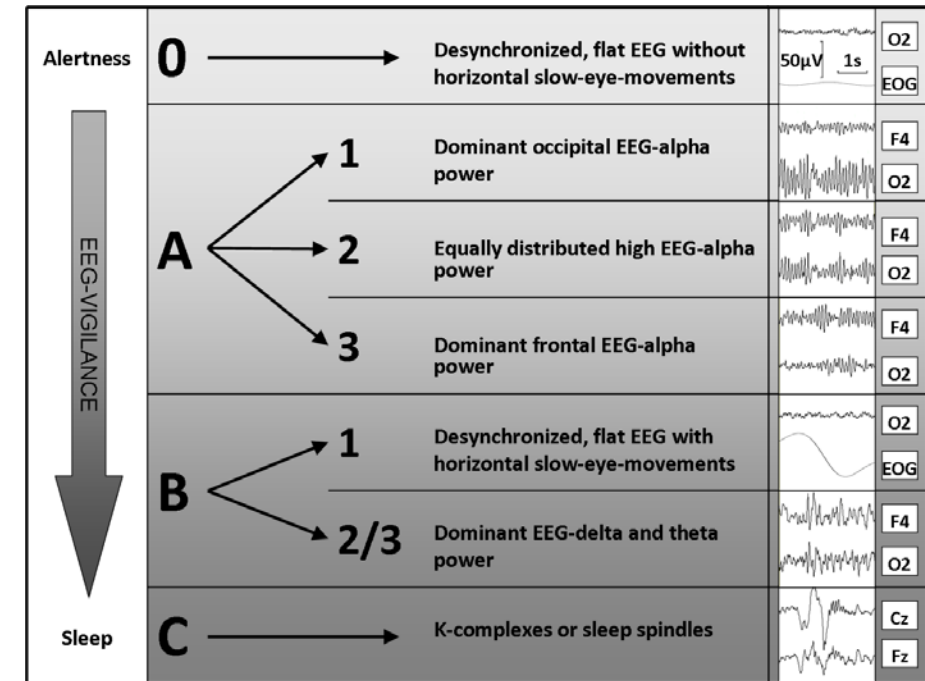
- 
- EEG traces showing a focal sharp wave in the Fz-Cz lead. The traces are labeled on the left: FP1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1, Fz-Cz, Cz-Pz, FP2-F4, F4-C4, C4-P4, and P4-O2. A blue star marks the onset of the sharp wave in the Fz-Cz lead, and two red arrows point to the peak of the sharp wave. A scale bar at the bottom right indicates 50 uV and 1 sec.





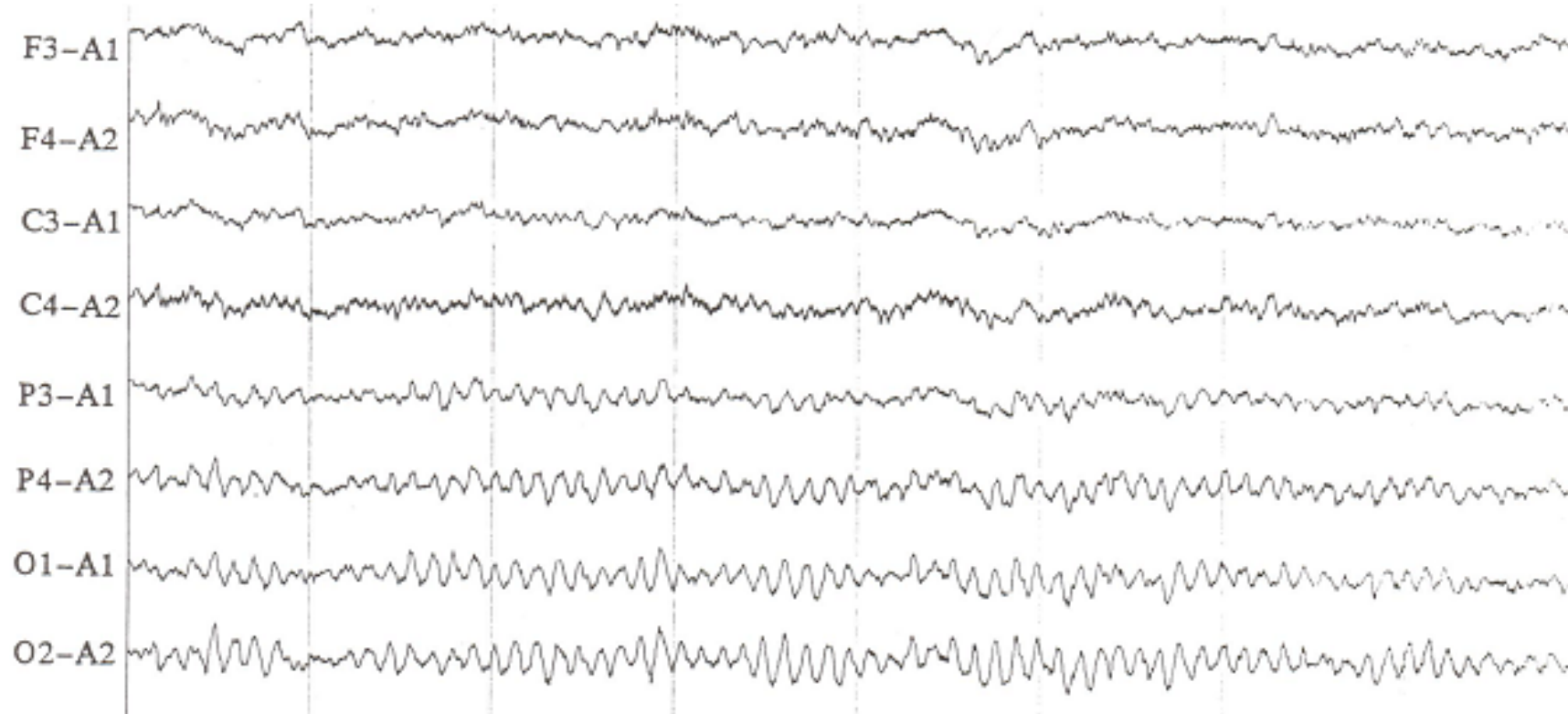
# Das EEG Vigilanzmodell

- Die Vigilanz als globaler Hirn-Funktionszustand: Reaktion auf Stimuli (Head 1923)
- Operationalisierung der EEG-Vigilanz (Loomis 1937, Bente, Roth 1967)
- Psychiatrische Syndrome und EEG-Vigilanz (Ulrich 1988)
- Das EEG-Vigilanzmodell bei psychiatrischen Erkrankungen (Hegerl 2014)

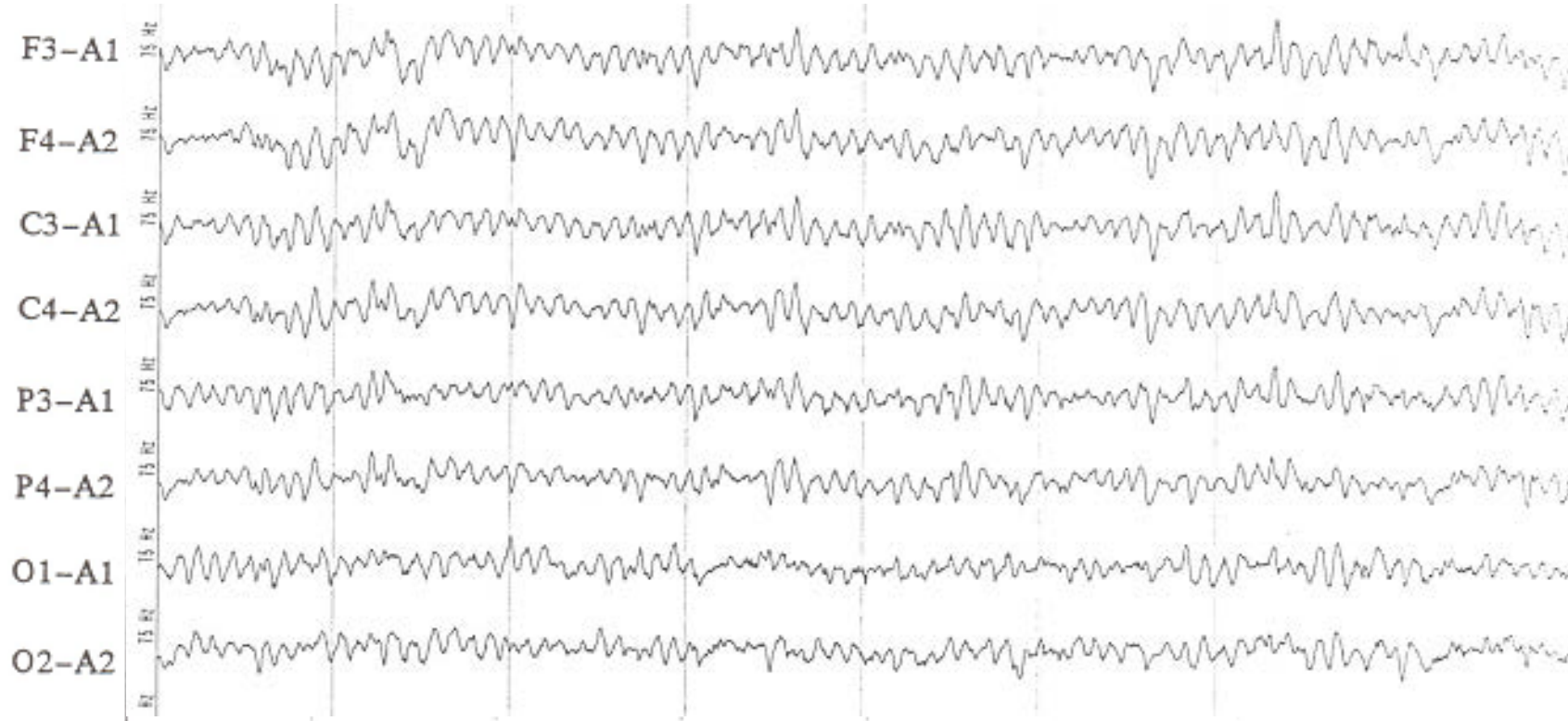




# Vigilance stage A1

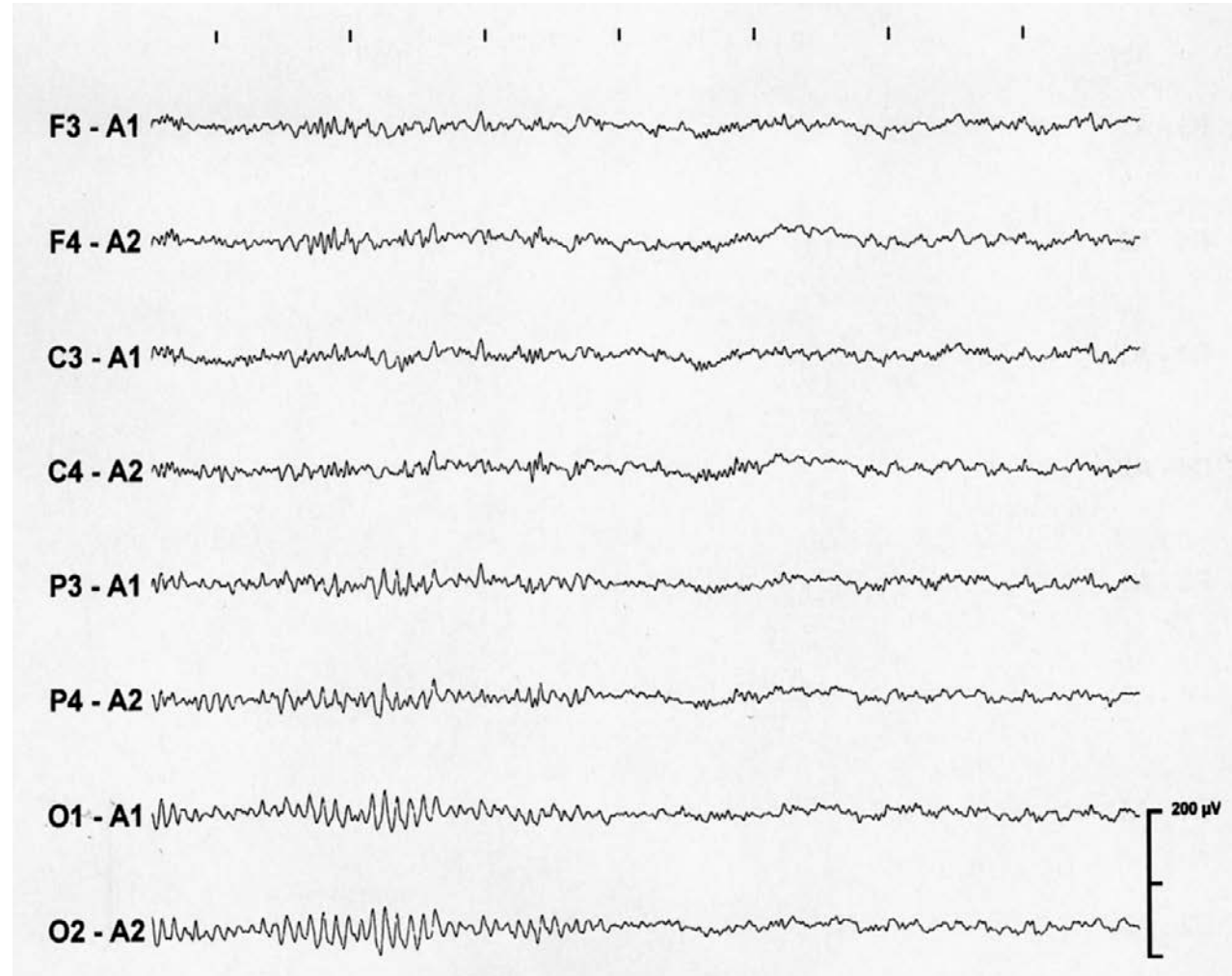


# Vigilance stage A2/3

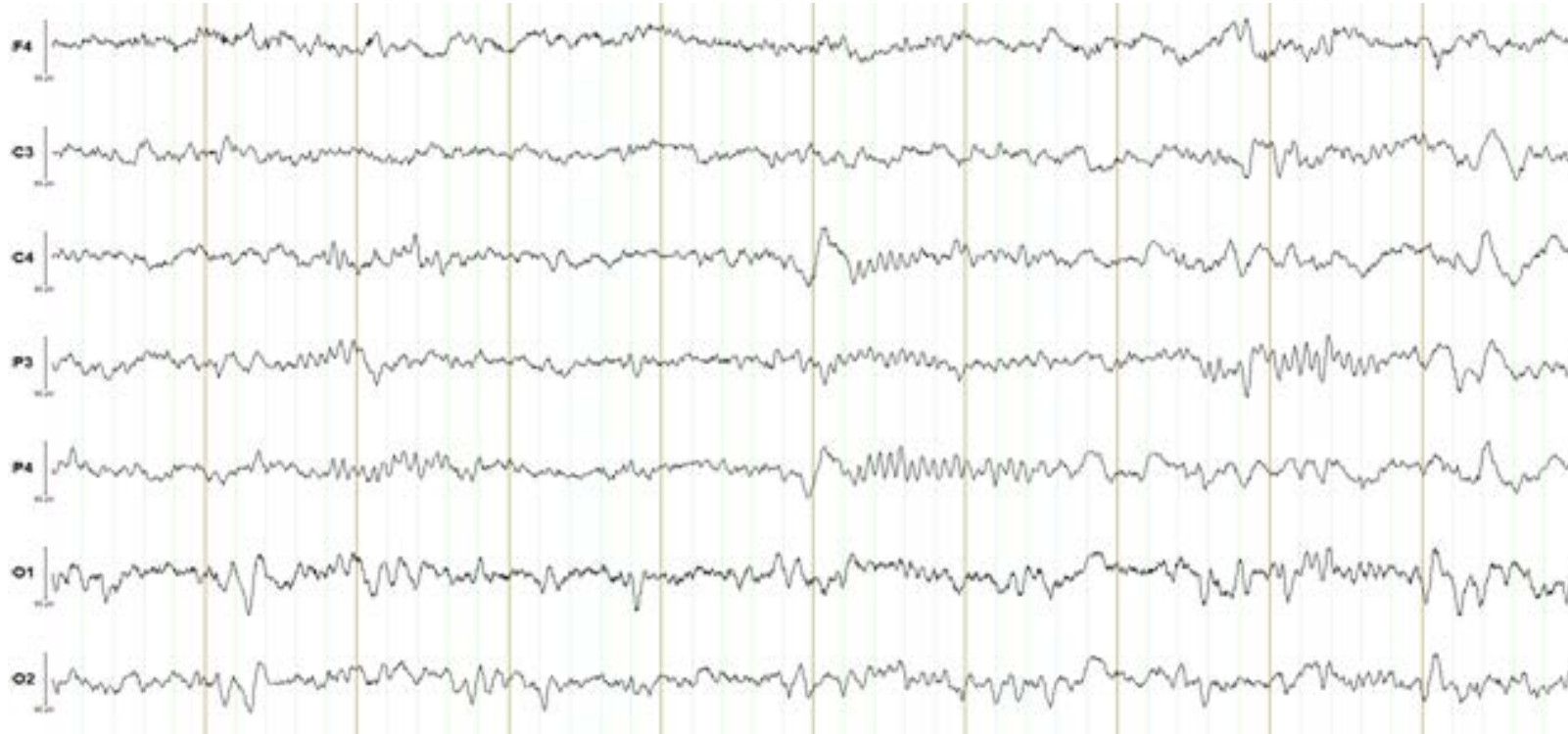




# Vigilance stage A/B1

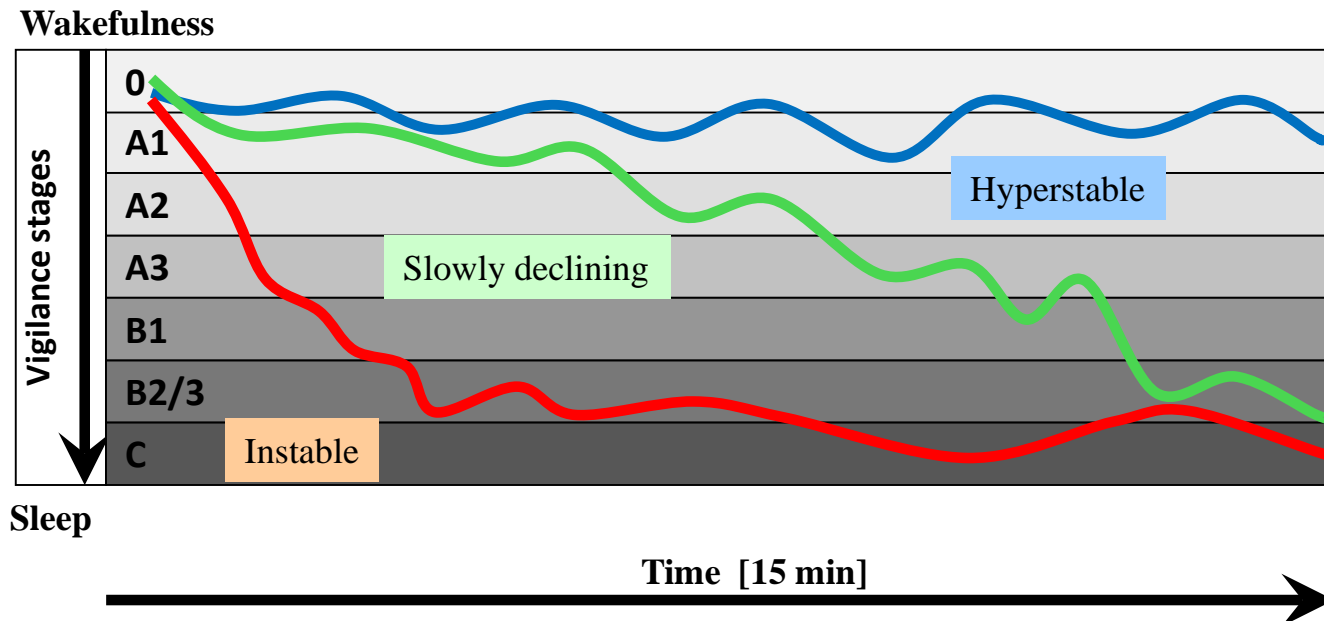


# Vigilance stage C

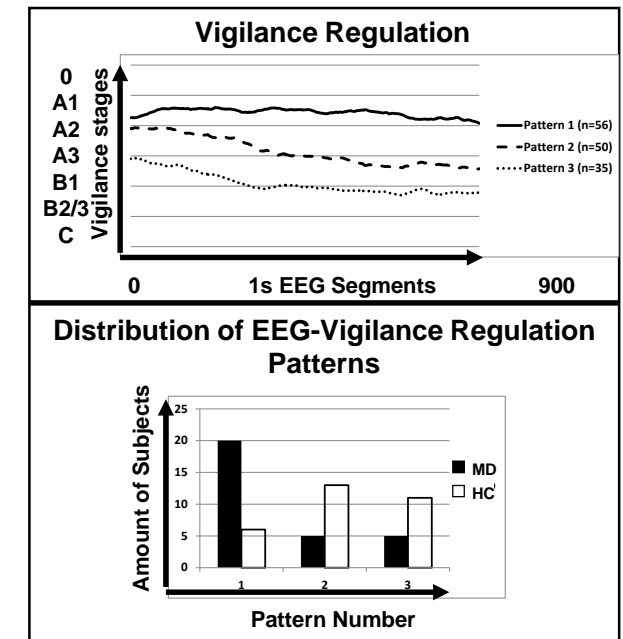


# EEG-Vigilanz-Framework (Hensch&Hegerl 2014)

- Affektive Symptome als Kompensation der Vigilanzregulation



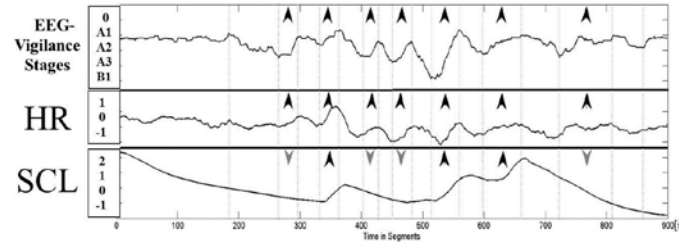
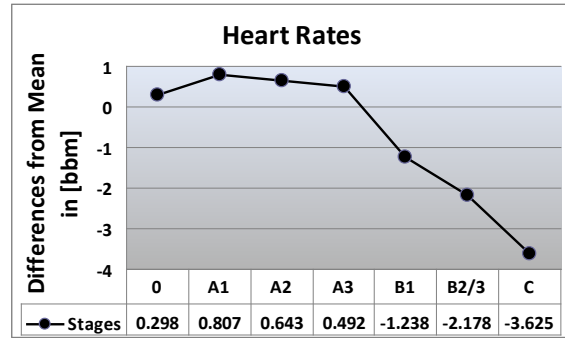
Olbrich et al. 2012



- Hyperstabile Vigilanzregulation bei Depression
- Instabile Regulation bei manischen Symptomen, ADHS und emotional instabiler PKS



# Validierung EEG - Vigilanz



Olbrich et al. 2011 Journal of  
Psychophysiology

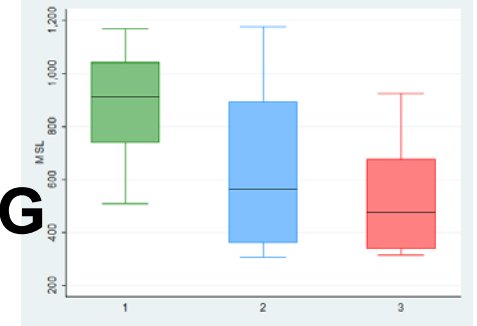
**ECG&EEG**

Stable Cluster  
910s (n= 13)

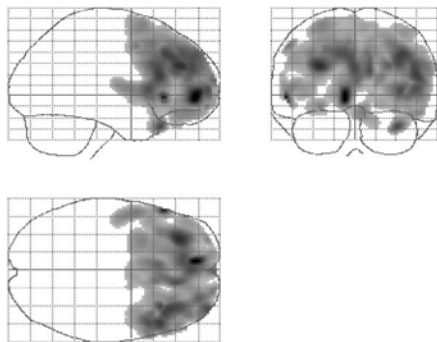
Unstable Cluster  
540s (n= 12)

**MSLT&EEG**

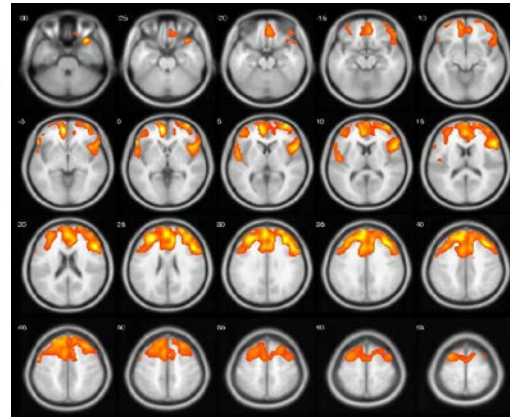
Olbrich et al. 2012



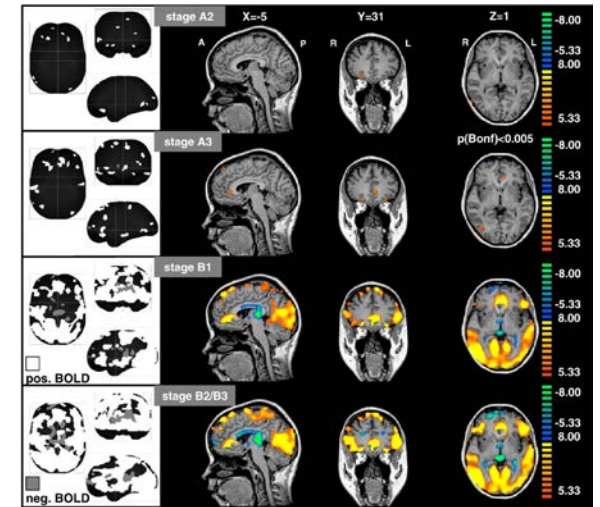
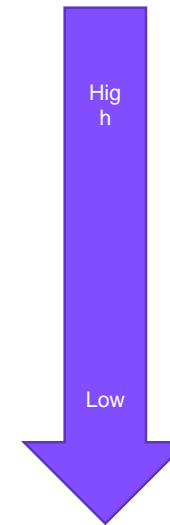
**SnPM{T}**



Günther et al. 2010  
Neuroimage



**PET&EEG**



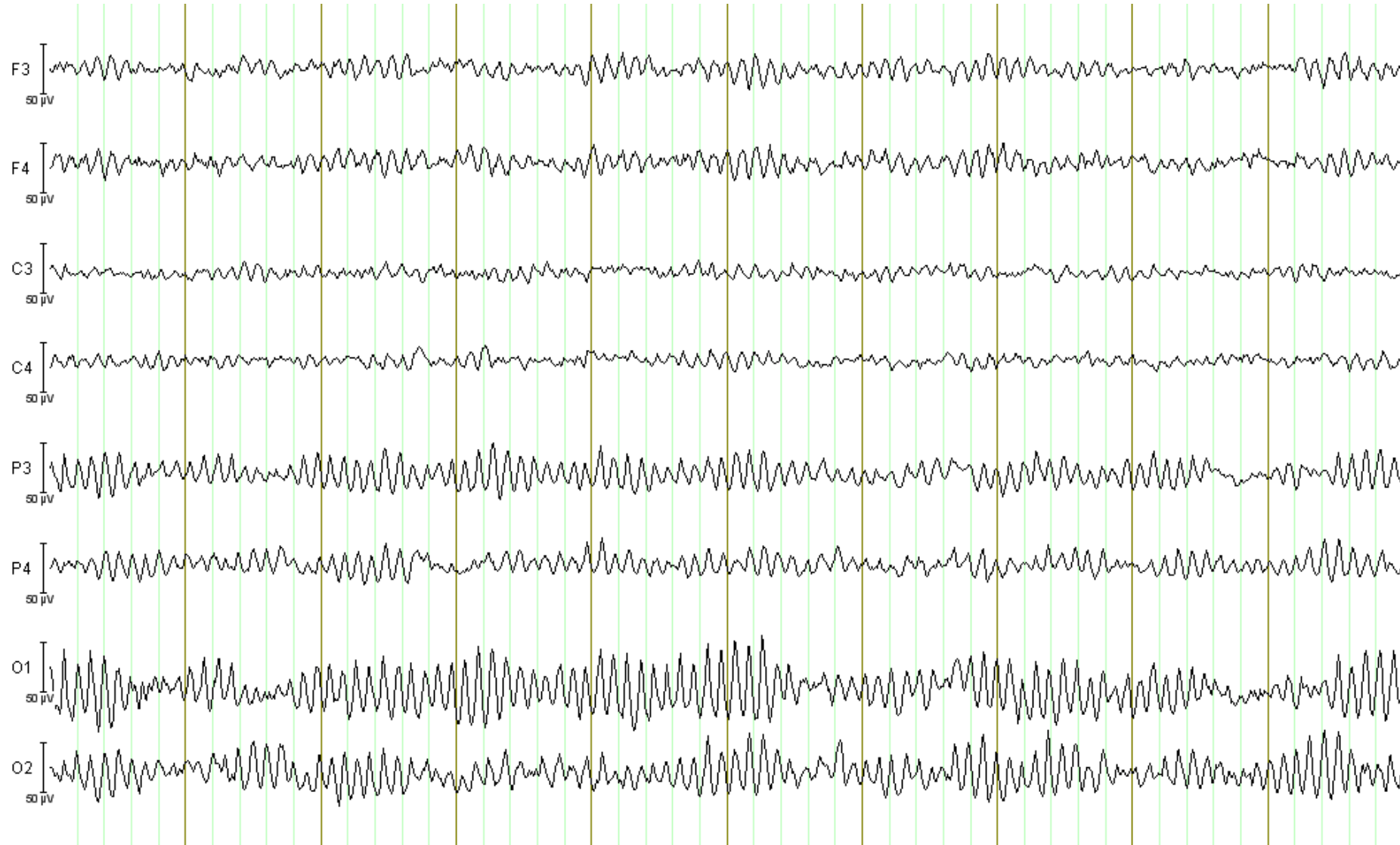
**fMRI&EEG**

Olbrich et al. 2009 Neuroimage

# Wann EEG in der Psychiatrie?

- Medikation Baseline: Lithium und Clozapin
- Differentialdiagnostik Panikattacken vs. Anfälle vs. Dissoziation
- Differentialdiagnostik Depression (Pseudodemenz) versus Demenz
- Klinik für Anfälle (Alkoholentzug, Status epilepticus, etc)
- Ausschluss organischer Ursachen der Symptome, z.B. Erstmanifestation Psychose
- Delirante Zustandsbilder
- Ausschluss organischer Ursachen bei atypischer Präsentation oder Therapieresistenz
- Im Rahmen der individualisierten Medizin: EEG Biomarker zur Identifikation der besten Behandlungsschemata

# Demenz vs. Pseudodemenz







Pogarell et al. DGKN 2018

## I. EEG in der Psychiatrie: Believers

# Conventional and Quantitative Electroencephalography in Psychiatry

John R. Hughes, M.D., Ph.D.  
E. Roy John, Ph.D.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci 11:2, Spring 1999

### SUMMARY

Both conventional EEG and QEEG studies provide valuable information to the psychiatrist regarding diagnosis and treatment responsiveness.

Conventional EEG is most useful in the following:

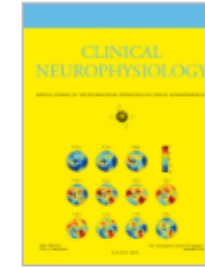
1. Identifying paroxysmal activity.
2. Identifying gross alterations in the background frequencies of the EEG.
3. Identifying intermixed slow activity that may be related to delirium or dementia.
4. Evaluating sleep disorders.

Conventional EEG assessments should be included in the diagnostic workup for the following:

1. An acute confusional state.
2. The first presentation of schizophrenia.
3. A major mood disorder or mania.
4. Refractory behavioral problems such as obsessions, violence, or panic.





Clinical Neurophysiology  
Volume 127, Issue 1, January 2016, Pages 17-18



Psychiatrische  
Universitätsklinik  
Zürich

Editorial

# Future of clinical EEG in psychiatric disorders: Shifting the focus from diagnosis to the choice of optimal treatment

Sebastian Olbrich  , Jan Conradi

# Jahr 2024

- Objektive Untersuchungen führen zu den richtigen Entscheidungen in der somatischen Medizin

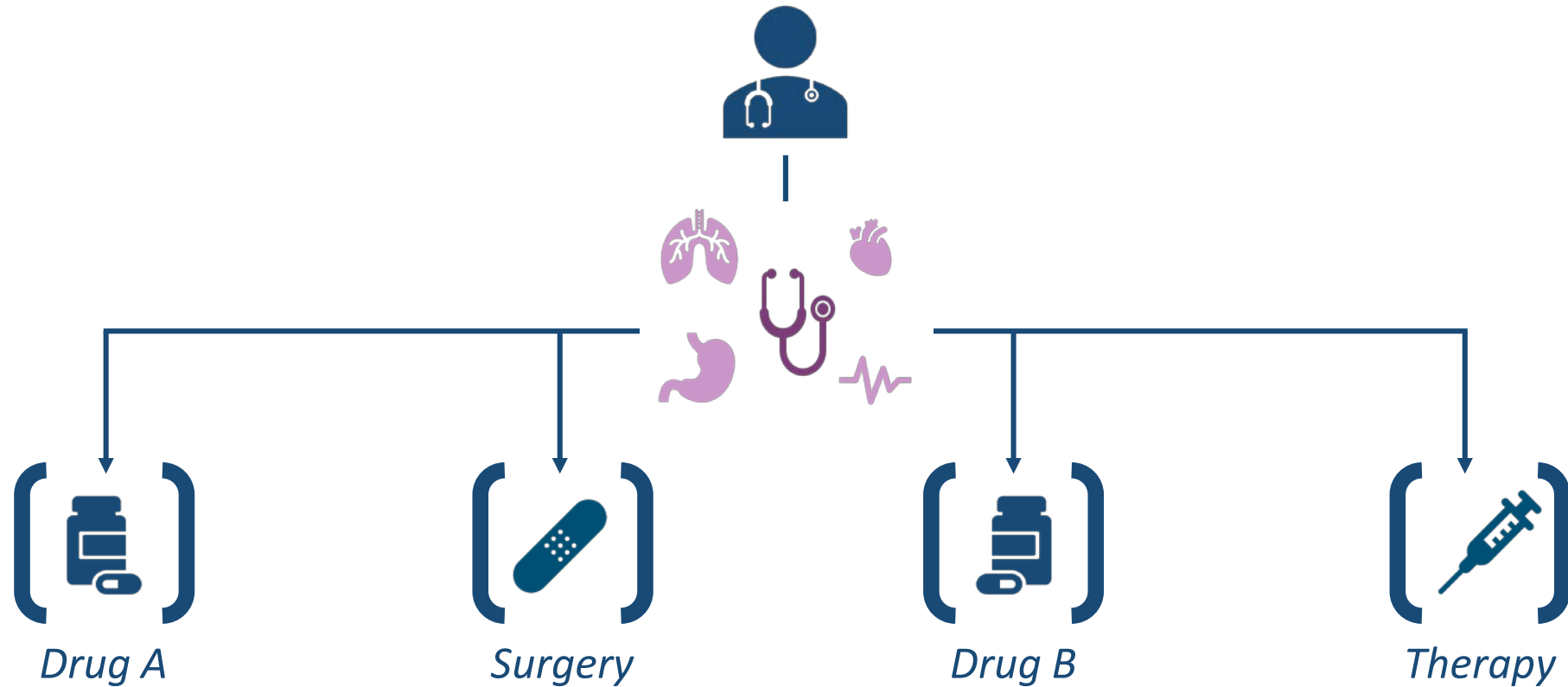


# Jahr 2024

- In der Psychiatrie sind weiterhin persönliche Meinungen und subjektive Wahrnehmung entscheidend für wichtige Therapieentscheidungen

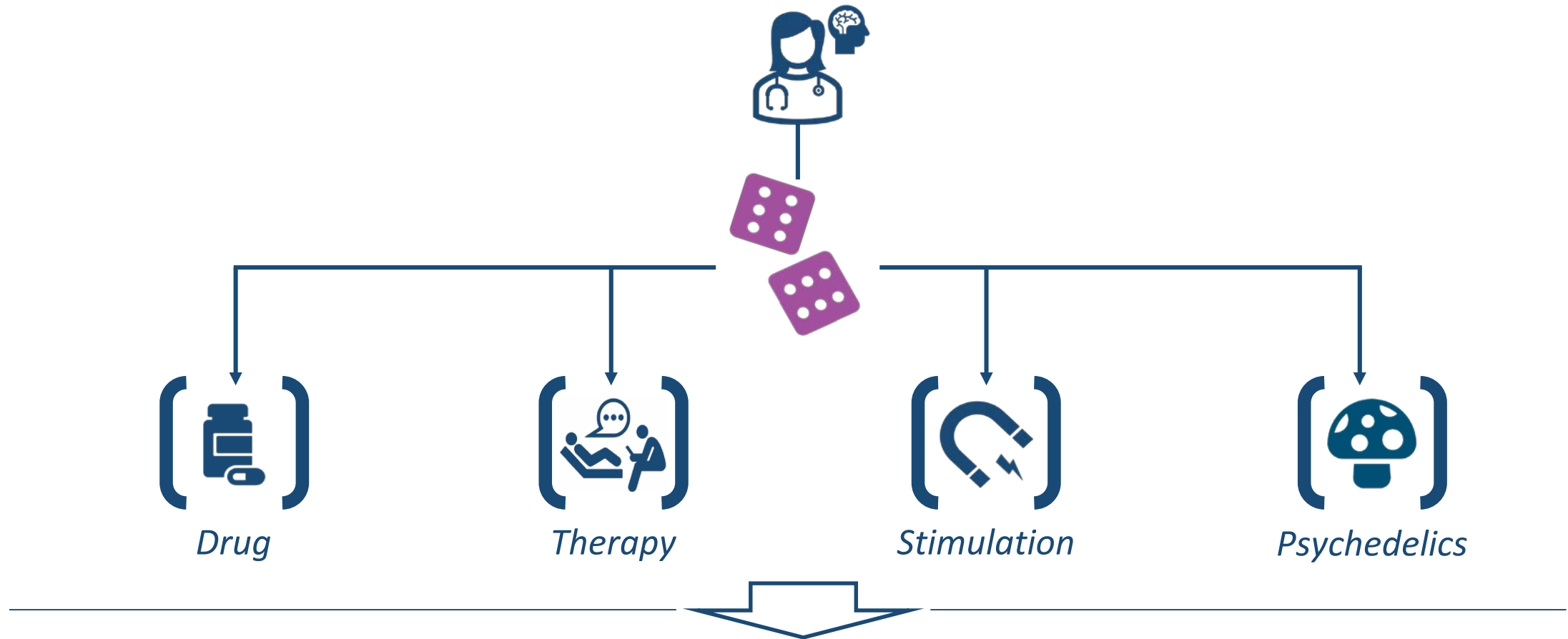


# Somatische Erkrankungen werden behandelt auf Basis objektiver Informationen





# “Trial-and-error” in der psychiatrischen Praxis?



**Häufige Non-Response und Non-Remission: schwer zu behandelnde Depressionen**

# 2024

## Stratifizierte Psychiatrie



[www.nature.com/npp](http://www.nature.com/npp)

PERSPECTIVE OPEN

### Electronic health records and stratified psychiatry: bridge to precision treatment?

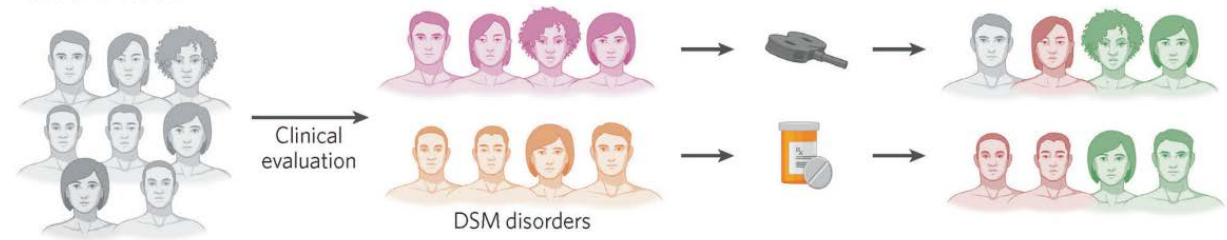
Adrienne Grzenda<sup>1,2</sup> and Alik S. Widge<sup>3</sup>

© The Author(s) 2023

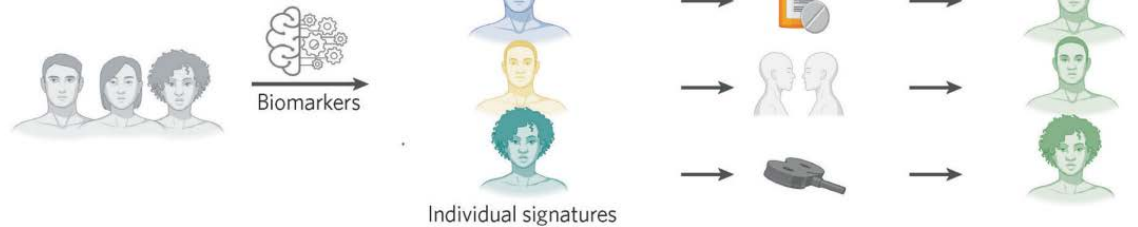
The use of a stratified psychiatry approach that combines electronic health records (EHR) data with machine learning (ML) is one potentially fruitful path toward rapidly improving precision treatment in clinical practice. This strategy, however, requires confronting pervasive methodological flaws as well as deficiencies in transparency and reporting in the current conduct of ML-based studies for treatment prediction. EHR data shares many of the same data quality issues as other types of data used in ML prediction, plus some unique challenges. To fully leverage EHR data's power for patient stratification, increased attention to data quality and collection of patient-reported outcome data is needed.

*Neuropsychopharmacology*; <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01724-y>

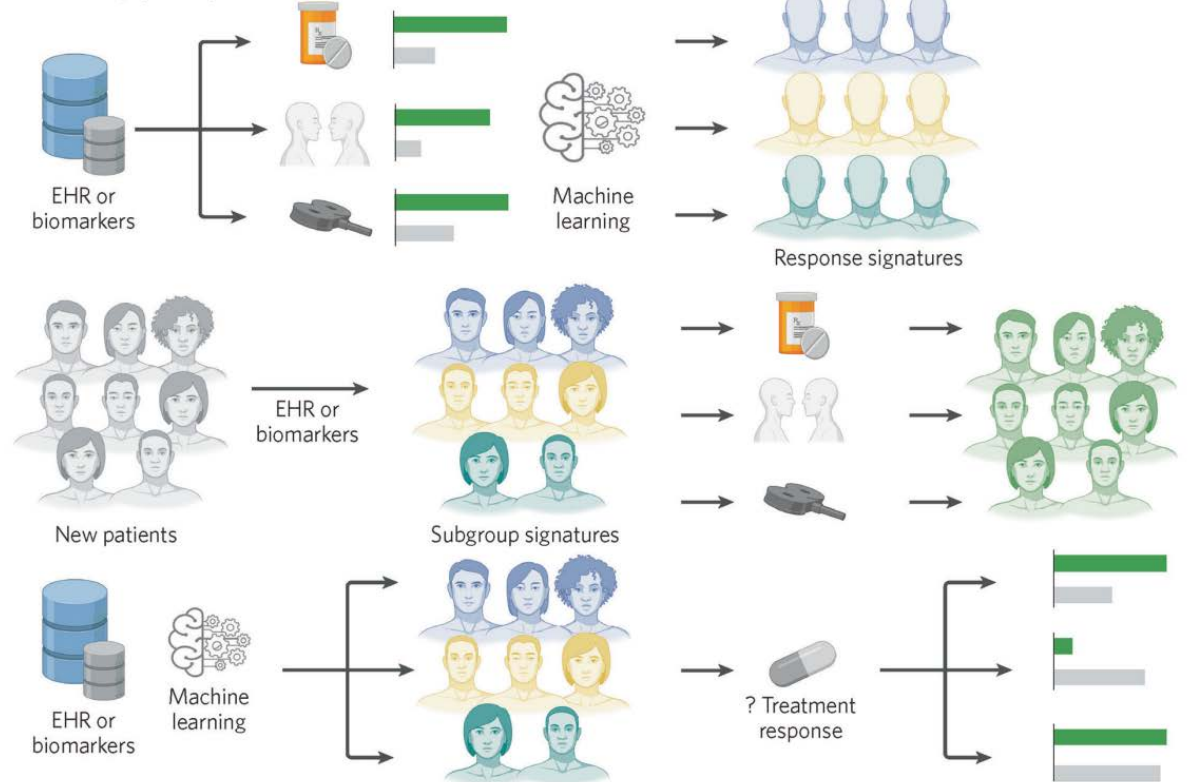
#### One-size-fits-all



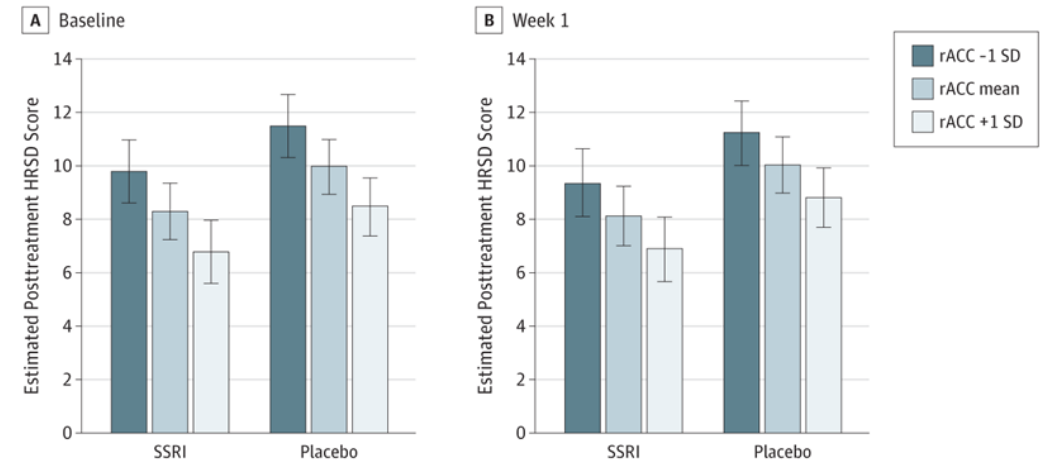
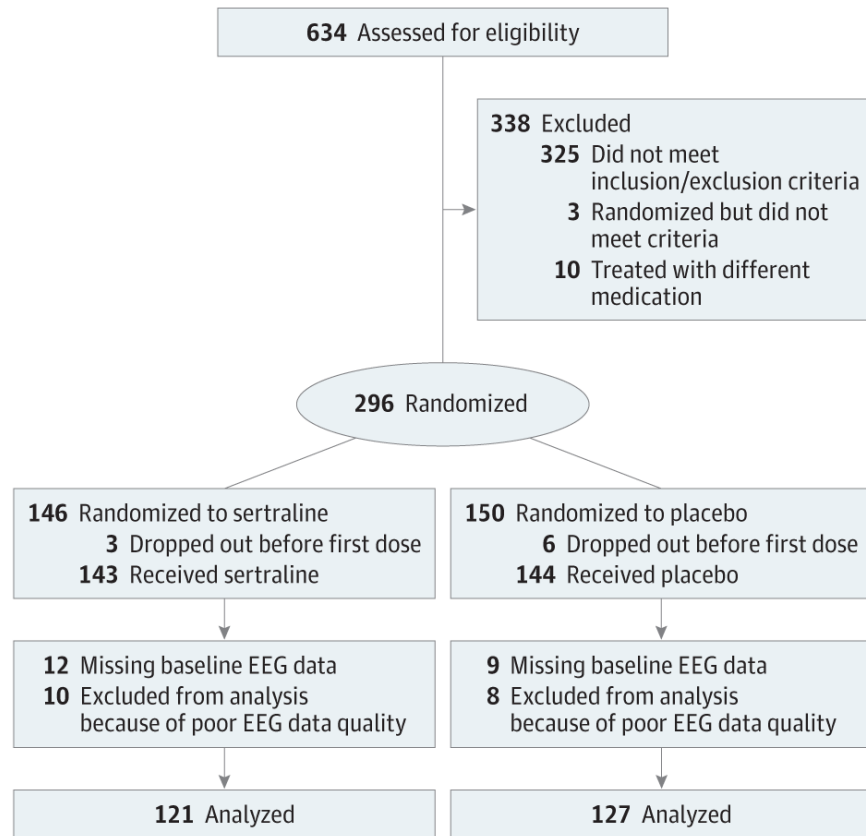
#### Precision psychiatry



#### Stratified psychiatry



# Embarc



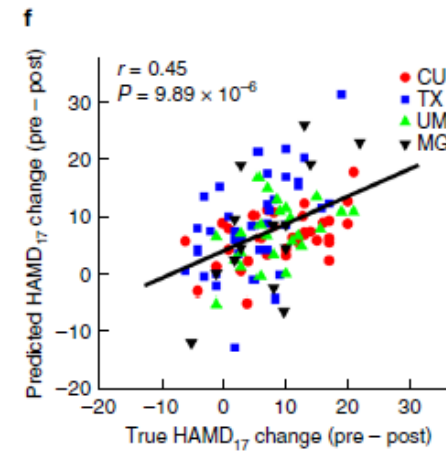
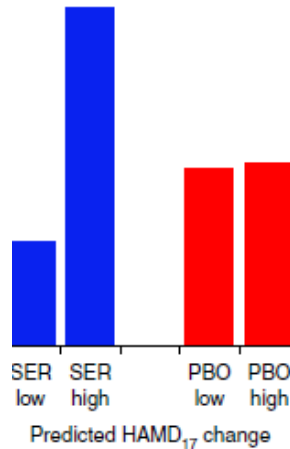
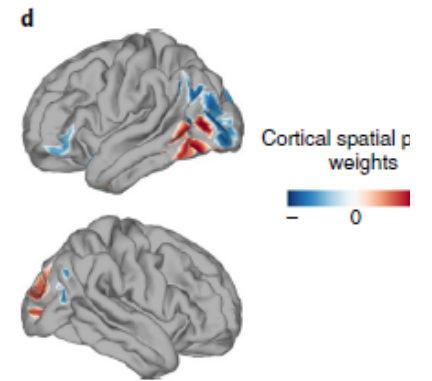
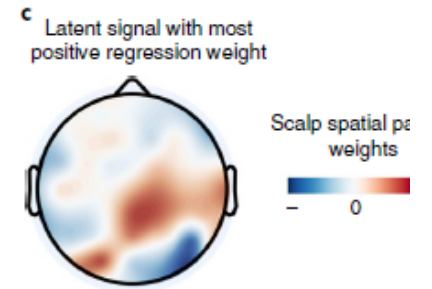
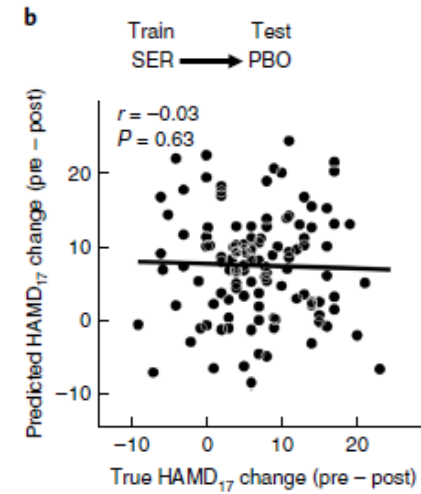
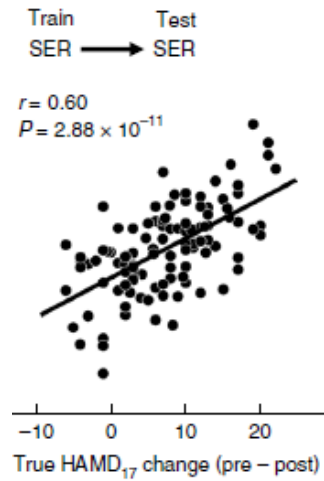
## Estimated Week 8 Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) Scores for the Sertraline and Placebo Groups

Three values of baseline (A) and week 1 (B) rACC theta activity shown: 1 SD below the mean, the mean, and 1 SD above the mean. Error bars represent  $\pm 1$  SE. rACC indicates rostral anterior cingulate cortex; SSRI, selective-serotonin reuptake inhibitor.

# Behandlungsspezifisch:

Vorhersage Response auf SSRIs  
Keine Vorhersage Placebo

## RE BIOTECHNOLOGY



# i-SPOT – EEG -Alpha-Asymmetry geschlechterspezifisch



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Neurophysiology

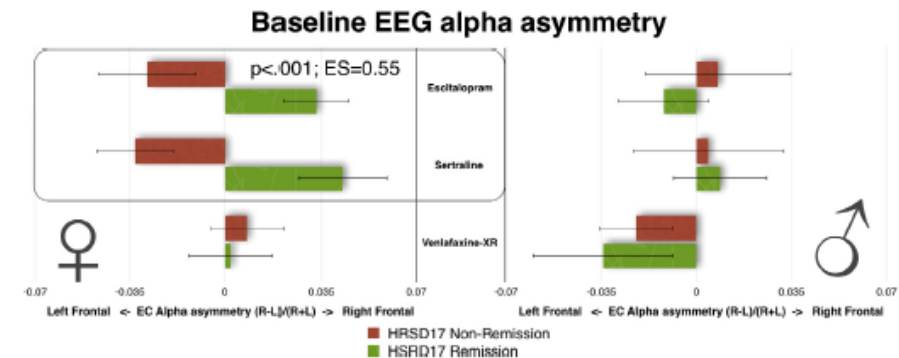
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clinph](https://www.elsevier.com/locate/clinph)



EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study

Martijn Arns<sup>a,b,\*</sup>, Gerard Bruder<sup>c</sup>, Ulrich Hegerl<sup>d</sup>, Chris Spooner<sup>e,f</sup>, Donna M. Palmer<sup>e,f,g</sup>, Amit Etkin<sup>h,i</sup>, Kamran Fallahpour<sup>c,j</sup>, Justine M Gatt<sup>g,k,l</sup>, Laurence Hirshberg<sup>m</sup>, Evian Gordon<sup>e,f</sup>

- Vorhersage Behandlungserfolg durch „frontale Alpha Asymmetrie“
- Nur für SSRIs, nicht bei SNRIs
- Nur bei Frauen, nicht bei Männern



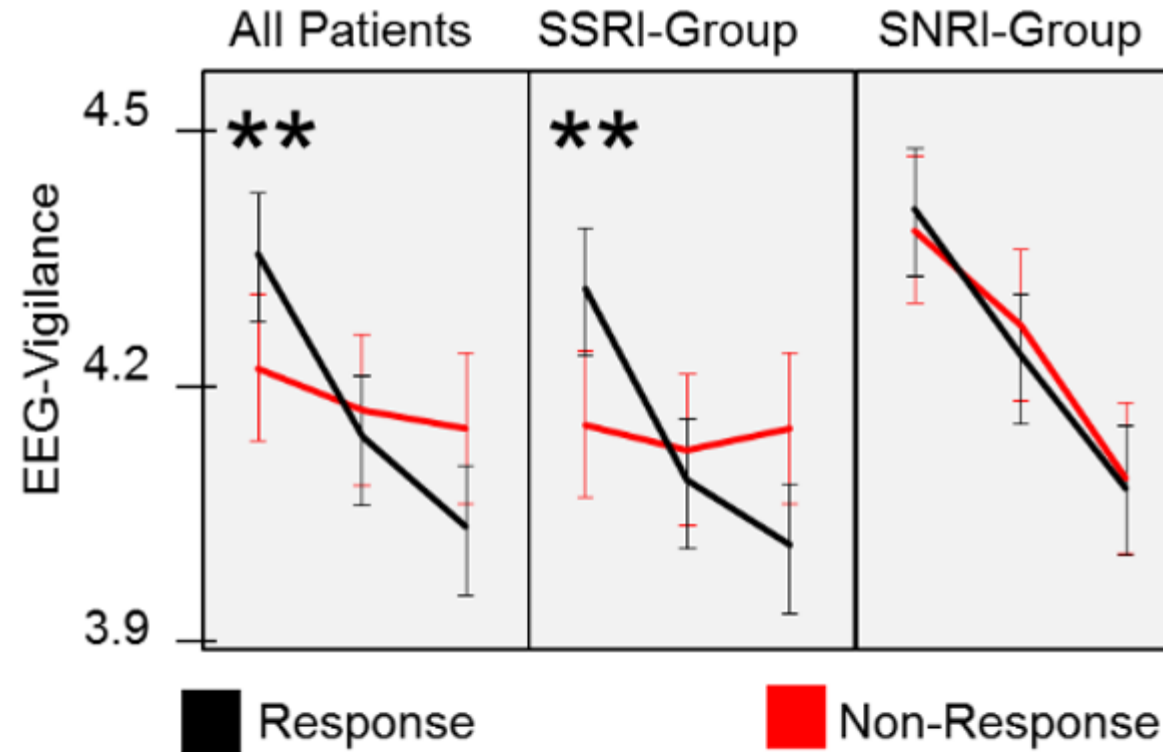


# Prediction: iSPOT-D

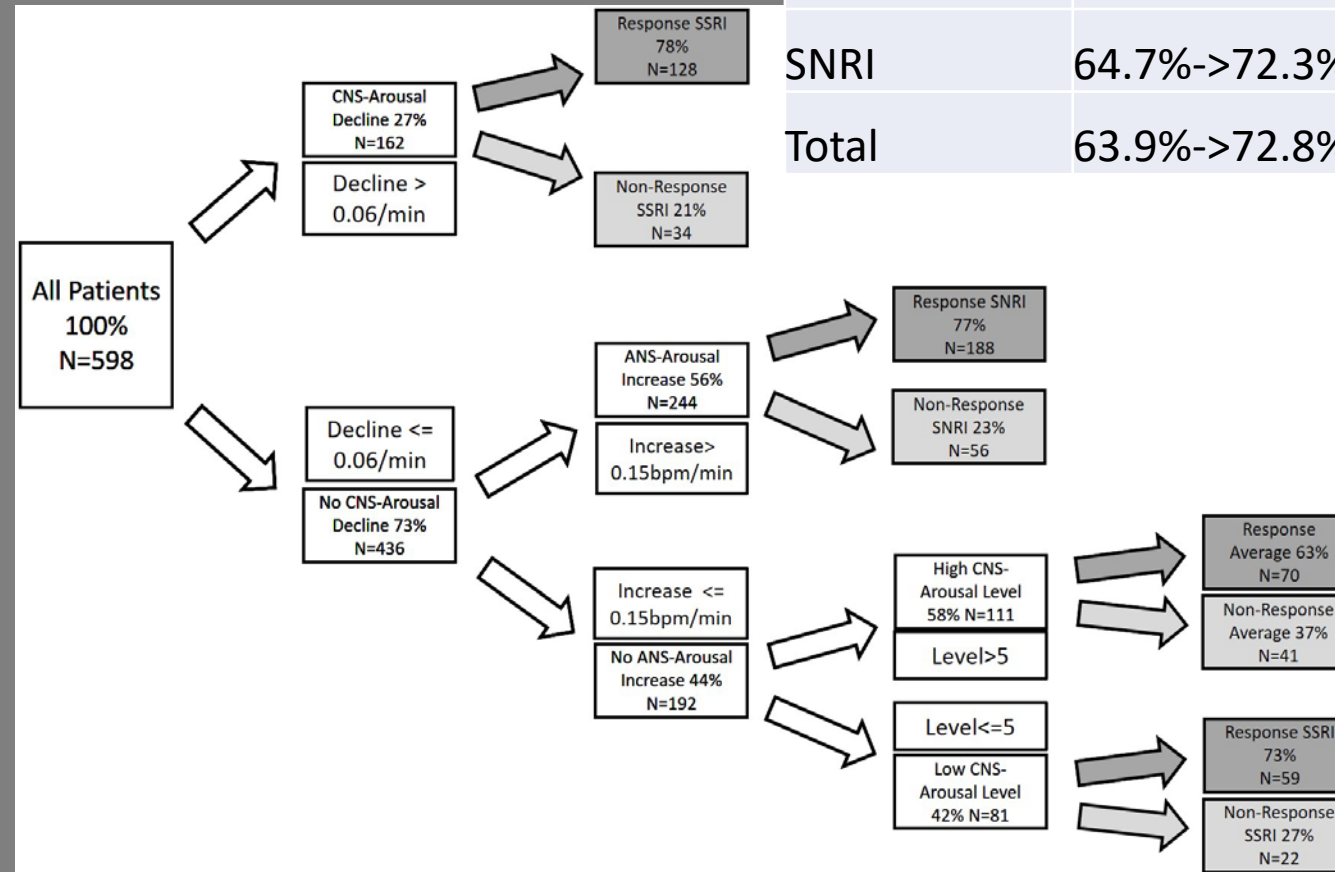
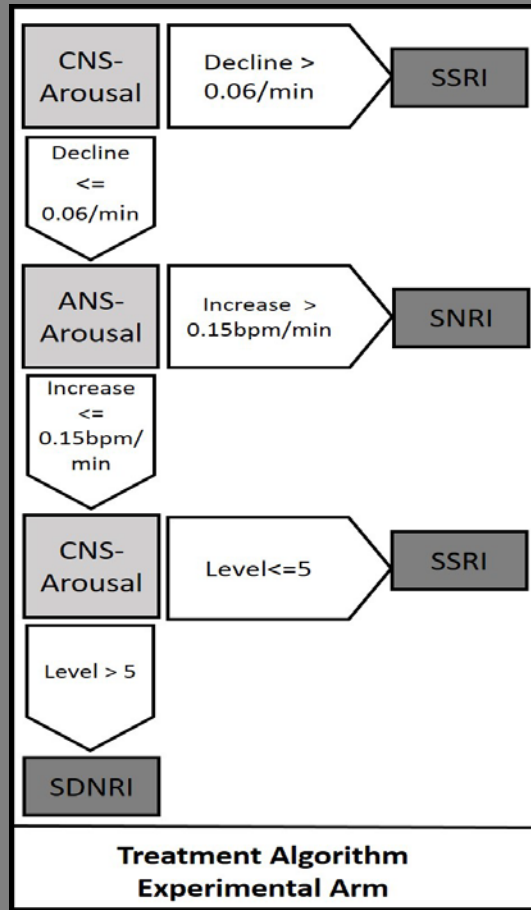
- International Study to Predict Optimal Treatment – in Depression
- Multicentre, international, prospective, randomized, open-label effectiveness trial
- 22 sites involved
- 2016 MDD subjects, 1008 included



# CNS-Wakefulness Regulation



# Prädiktion iSPOT-D: Algorithmus

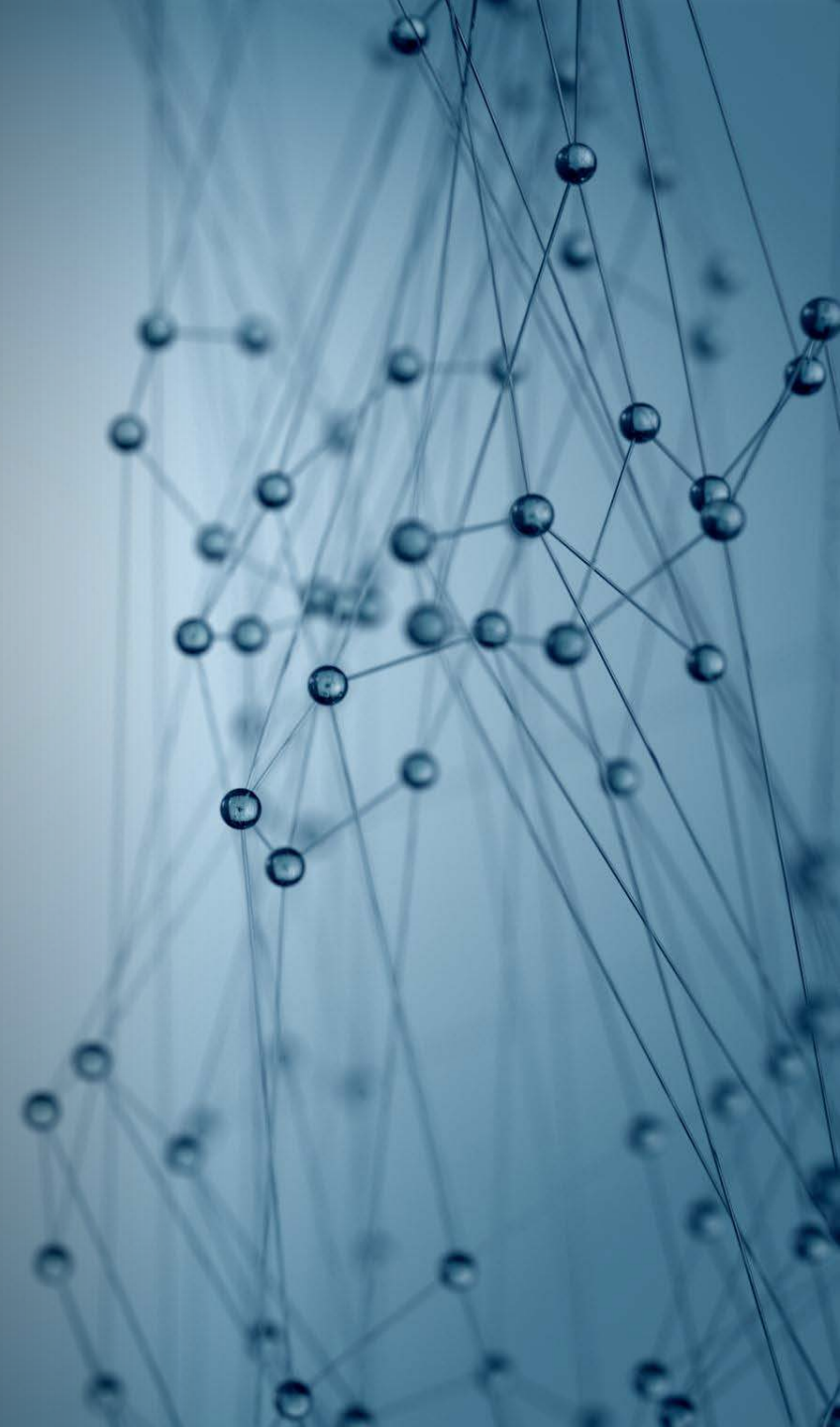


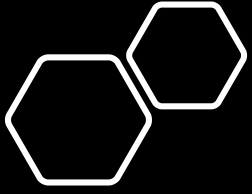
	Response	Remission
SSRI	63.5%->73.3%	47.1%->58.4%
SNRI	64.7%->72.3%	43.2%->46.8%
Total	63.9%->72.8%	46.3%->52.5%



# REPLIKATION

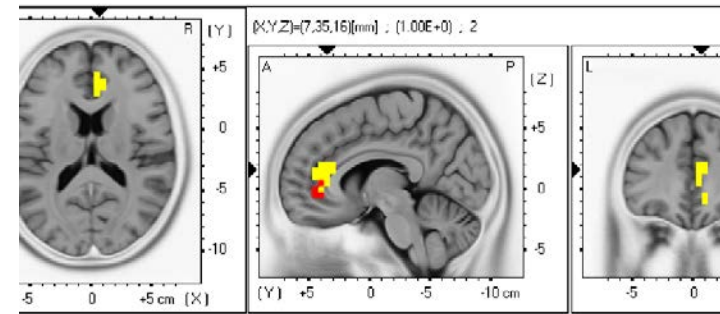
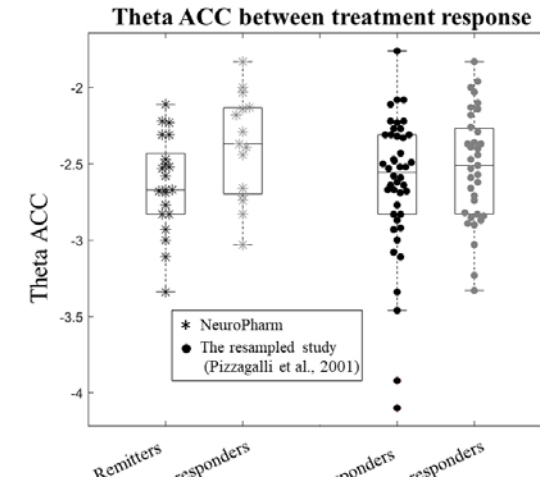
---



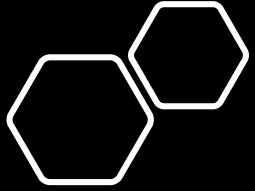


# The Neuropharm Study - theta

- Keine Replikation des sogenannten "Frontalen Theta" als Prädiktionsmarker

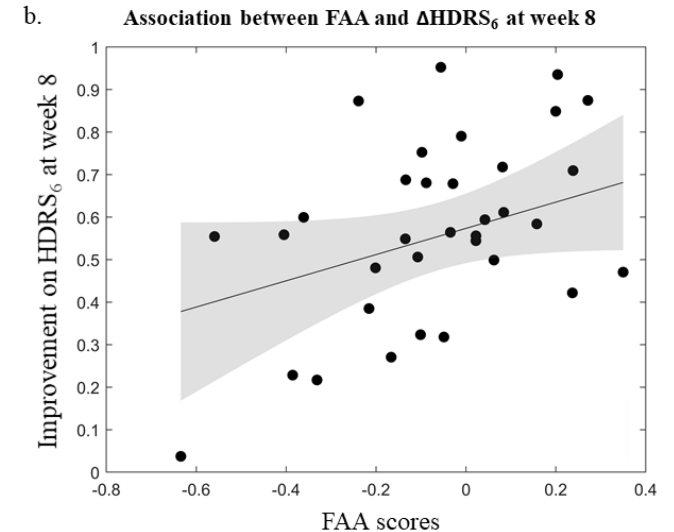
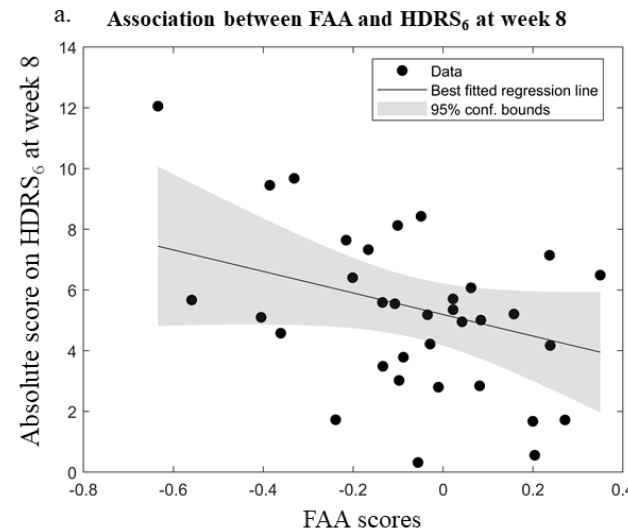






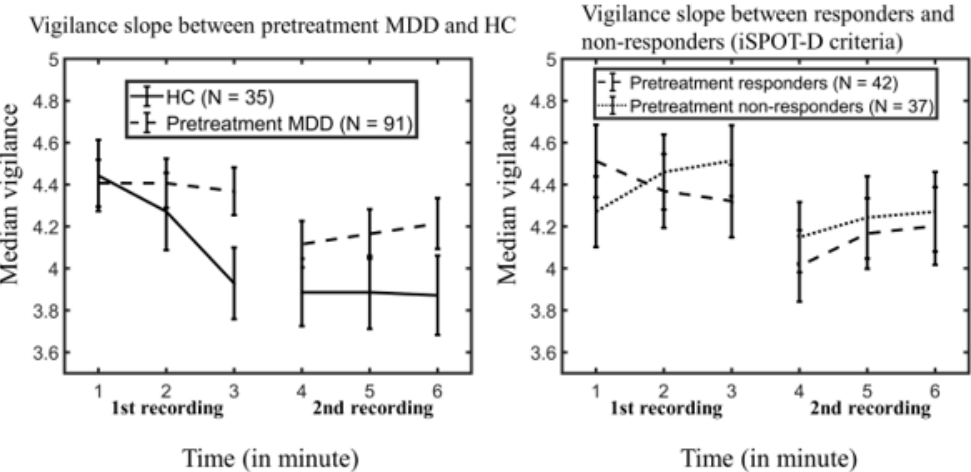
# The Neuropharm study – alpha asymmetry

- Replikation der Alpha Asymmetrie als Prädiktionsmarker
- Ebenfalls nur bei Frauen
- ➔ Rechtsfrontale Alpha Aktivität sagt Response auf SSRIs voraus



# The Neuropharm Study – Vigilance

- Cheng et al. 2021, Replikation Wachheitsregulation
- Schneller Abfall der EEG-Vigilanz sagt Response auf SSRIs voraus

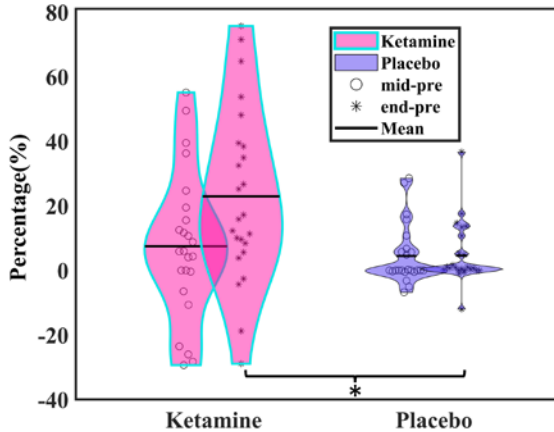


	PRETREATMENT VISIT		CLINICAL OUTCOME AT WEEK 8			
	Healthy controls	MDD	NeuroPharm <sup>1</sup>		iSPOT-D <sup>2</sup>	
			Remitters	Non-responders	Responders	Non-responders
Stage 0 (% , Mean±SD)	13.7±3.3	15.3±2.1	14.2±5.1	22.6±6.0	16.2±3.4	15.3±3.6
Stage A1	32.6±5.7	36.3±3.5	36.1±7.7	35.4±9.2	35.2±5.3	37.0±5.7
Stage A23	10.1±3.2	14.1±2.0	14.1±3.9	6.1±4.6	13.0±3.3	17.1±3.5
Stage B1	34.8±4.4	26.4±2.7	23.2±5.5	23.6±6.6	27.7±3.9	22.0±4.1
Stage B23	8.8±2.4	7.8±1.5	12.4±4.8	12.4±5.7	7.9±2.4	8.5±2.6
Median vigilance (Mean±SD)	4.07±0.15	4.27±0.93	4.24±0.25	4.31±0.30	4.28±0.15	4.30±0.16
Vigilance slope at 1 <sup>st</sup> recording (Mean±SD)	-0.17±0.05	-0.25±0.03*	-0.09±0.12	0.03±0.14	-0.11±0.08	0.13±0.08*
Vigilance slope at 2 <sup>nd</sup> recording (Mean±SD)	0.04±0.05	0.03±0.03*	0.10±0.09	0.16±0.11	0.10±0.06	0.06±0.07

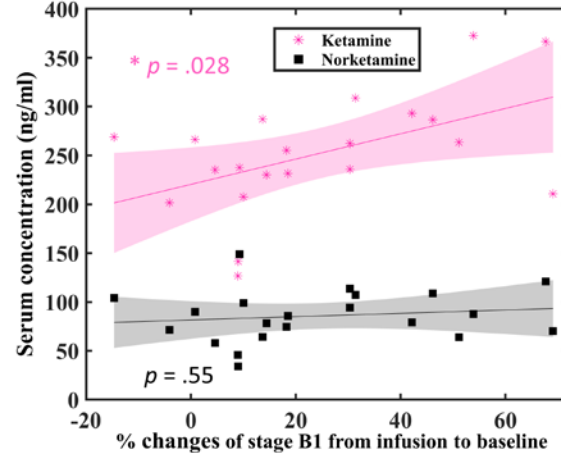
# Ketamin und Prädiktion

- 2x25 Patienten, iv. Ketamine, EEG-Vigilance (Cheng et al. 2024)
- A1 Vigilanzstadien sagen Ketaminresponse voraus

A. Ketamine increases the amount of low vigilance stage B1

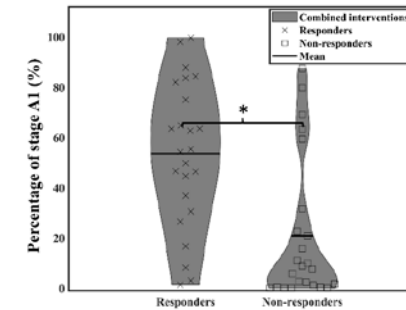


B. Association between the changes of stage B1 from infusion to baseline and serum concentration

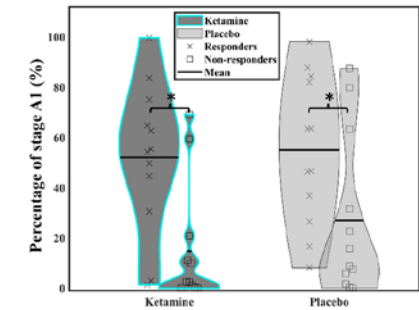


Vigilance stage A1 serves as predictive biomarker for treatment response and non-response

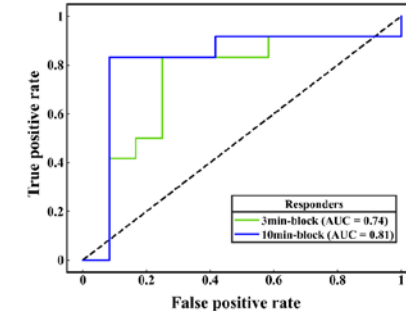
A. Combined ketamine and placebo interventions



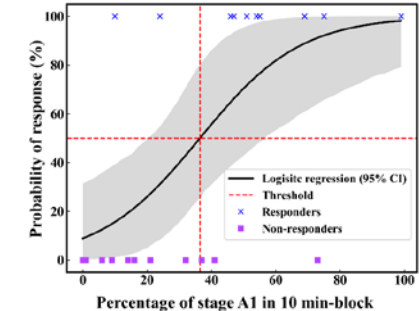
B. Split ketamine and placebo interventions



C. ROC classification for treatment responders

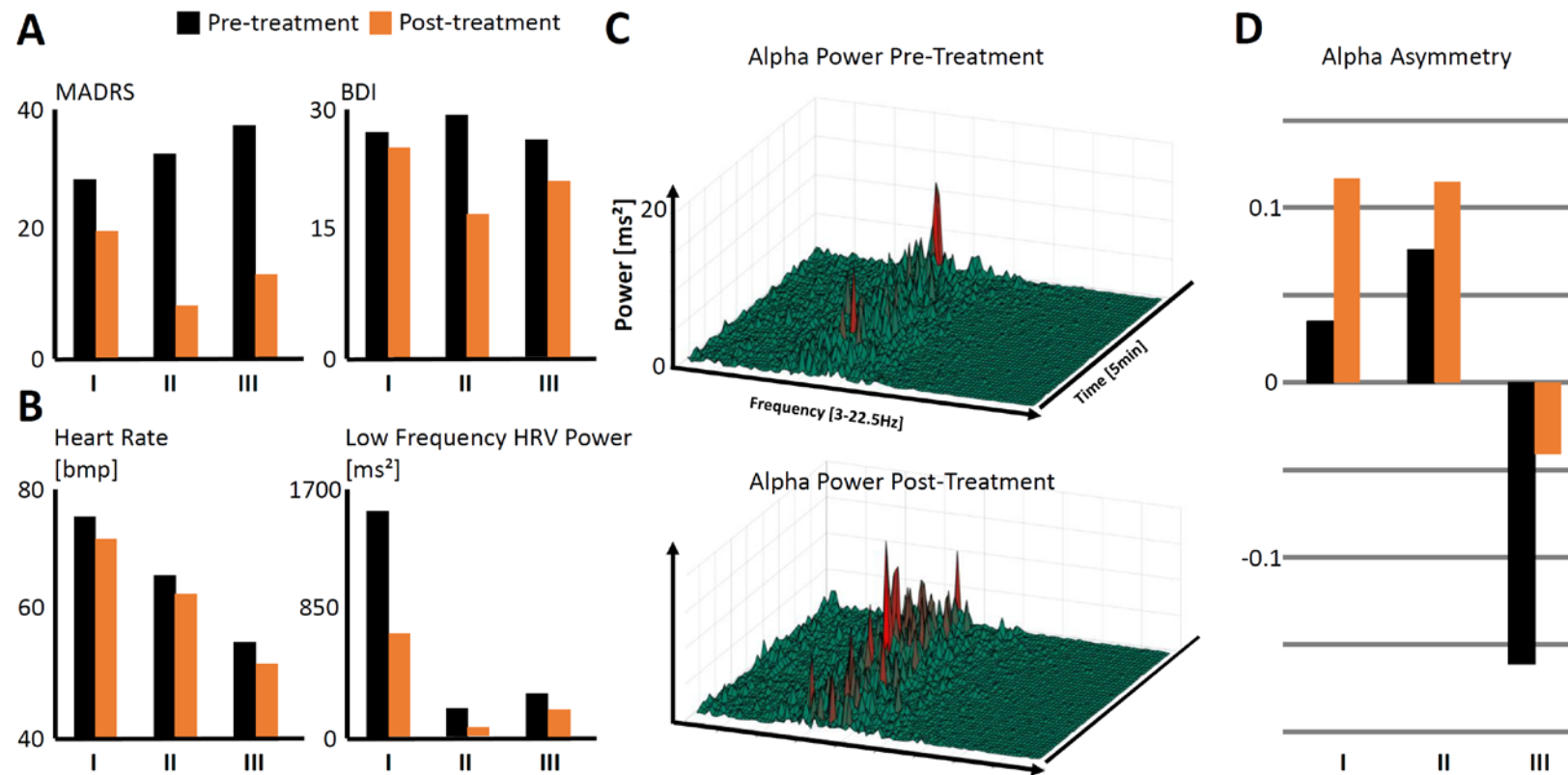


D. Logistic decision function



# Ketamin und N2O (Lachgas)

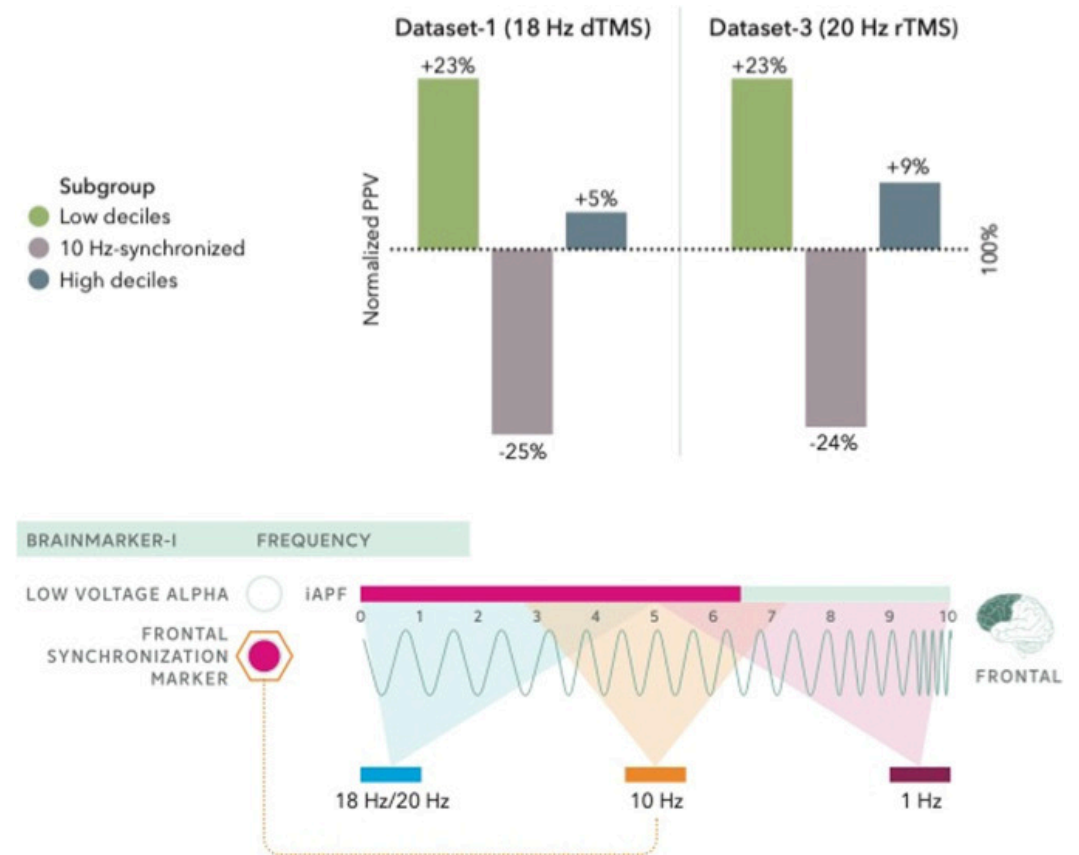
- Entgegengesetzte Effekte des Ketamin und N2O auf das ZNS und ANS (Kronenberg et al. 2022)



# Verwendung eines Markers für verschiedene Behandlungen

## Alpha Peak Frequenz :

- EEG mit Abnormalitäten: Sertralin
- EEG mit  $APF \ll 10\text{Hz}$ : EKT oder 18/20Hz TMS
- EEG mit  $APF = 10\text{Hz}$ : 10Hz TMS
- EEG mit  $APF \gg 10\text{Hz}$ : 1 Hz TMS



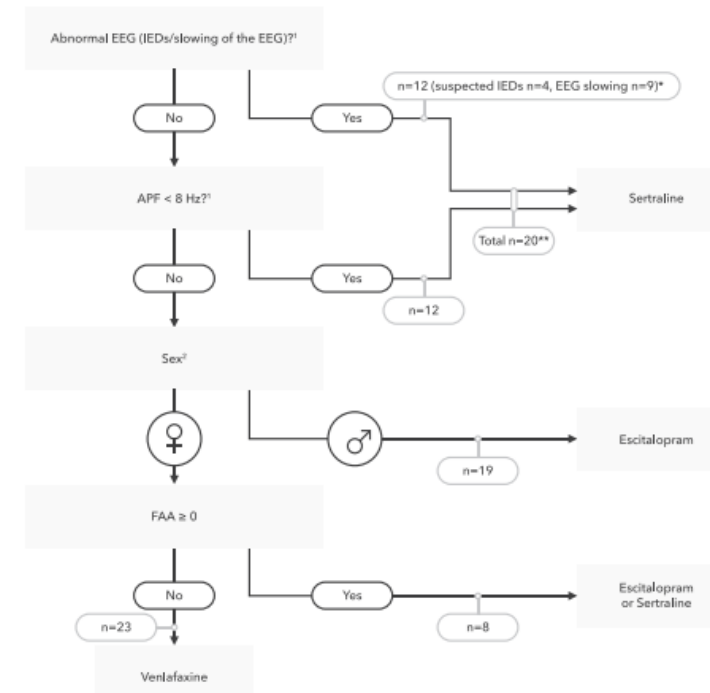


# Prospektive Studie

## EEG biomarker informed prescription of antidepressants in MDD: a feasibility trial



Nikita van der Vinne<sup>a,b,c,\*</sup>, Madelon A. Vollebregt<sup>b</sup>,  
A. John Rush<sup>d,e,f</sup>, Michiel Eebes<sup>a</sup>, Michel J.A.M. van  
Putten<sup>c,g,1</sup>, Martijn Arns<sup>b,h,i,1</sup>



**Table 3** Treatment outcomes for the two patient groups.

	TAU	EEG-informed	Total
<i>n</i>	52	70	122
BDI-II baseline to week 8	35.4-27.1	31.7-20.2	33.3-23.1
% BDI-II change (below per medication and per sex (in italic))	23.9%*	36.8%*	31.3%
<i>Escitalopram</i>	34.3% (n = 20)	35.1% (n = 24)	
<i>Sertraline</i>	23.5% (n = 8)	38.5% (n = 24)	
<i>Venlafaxine</i>	18.1% (n = 8)	36.7% (n = 22)	
<i>Duloxetine</i>	10.2% (n = 6)	—	
<i>Bupropion</i>	1.0% (n = 2)	—	
<i>Fluoxetine</i>	25.5% (n = 2)	—	
<i>Nortriptyline addition</i>	10.0% (n = 2)	—	
<i>Vortioxetine</i>	36.0% (n = 2)	—	
<i>Mirtazapine addition</i>	26.0% (n = 1)	—	
<i>Paroxetine</i>	-7.0% (n = 1)	—	
<i>Female/Male</i>	28.7%/ 19.4%	38.3%/34.3%	
<i>Normal EEG</i>	—	37.9%/36.1%	
<i>Abnormal EEG</i>	—	39.2%/29.3%	
Remission	17%	29%	24%
Female/Male	16%/19%	32%/23%	
Response	27%	39%	34%
Female/Male	28%/26%	39%/38%	

# Verwendung in der Psychiatrie

- DeepPsy Report für EEG/EKG in Neuropsychiatrie (Michael Fischer) „Early Adapter“
- Implementierung in der PUK Oktober 2023
- Hinweise über Behandlungsstrategien basierend auf Hirnwellen und Herzaktivität



Name:  
Patienten-ID:  
Alter: 38  
Geschlecht: Weiblich

Fall-ID:  
Bericht ID: 2147-625-9630898  
Datum der Analyse: 17.10.2024  
Erstellungsdatum: 17.10.2024

## EEG- und EKG-Biomarker-Bericht

- Dieser Bericht darf nur von qualifizierten Mediziner/innen verwendet werden.
- Dieser Bericht hat den Zweck, die Entscheidungsfindung im Rahmen der für einen/eine Patient/in bereits indizierten Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern.

- Dieser Bericht soll nicht verwendet werden, um zu entscheiden, ob sich ein/e Patient/in einer Behandlung unterziehen sollte. Er soll auch nicht verwendet werden, um festzustellen, ob eine Behandlung für einen/eine Patient/in indiziert oder kontraindiziert ist.
- Dieser Bericht soll nicht bei neurologischen Pathologien, Kopfhautanomalien, Kopfverletzungen (im EEG) oder kardialen Pathologien (im EKG) verwendet werden.
- Dieser Bericht soll nicht zur Beurteilung von Diagnosen, zur Überwachung der Vitalparameter oder in Situationen verwendet werden, in denen die gemessenen Parameter eine unmittelbare Gefahr für den/die Patient/in darstellen könnten.

## Zusammenfassung der Korrelationen von Biomarkern

### Diagnose

#### MDD

### Behandlung Korrelation

- |                     |   |
|---------------------|---|
| SSRI                | Schlechtere Wirksamkeit als SNRI<br>Frontale Alpha Asymmetrie (FAA), Herzratenregulation (BPM Steigung), Vigilanz-Regulierung |
| SNRI                | Bessere Wirksamkeit als SSRI<br>Frontale Alpha Asymmetrie (FAA), Herzratenregulation (BPM Steigung), Vigilanz-Regulierung     |
| rTMS                | 10Hz über linkem DLPFC hat bessere Wirksamkeit als 1Hz über rechtem DLPFC<br>Alpha Peak Frequenz                              |
| Ketamin (oral/i.v.) | Schlechtere Wirksamkeit für Ketamin<br>Herzrate (BPM)   |
| EKT                 | Normale Wirksamkeit<br>Alpha Peak Frequenz  |

#### OCD

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| Kombination aus SSRI und KVT | Erhöhte Wirksamkeit bei Kombination aus SSRI und KVT<br>Vigilanz Regulation Stadium 0 |
|------------------------------|---|

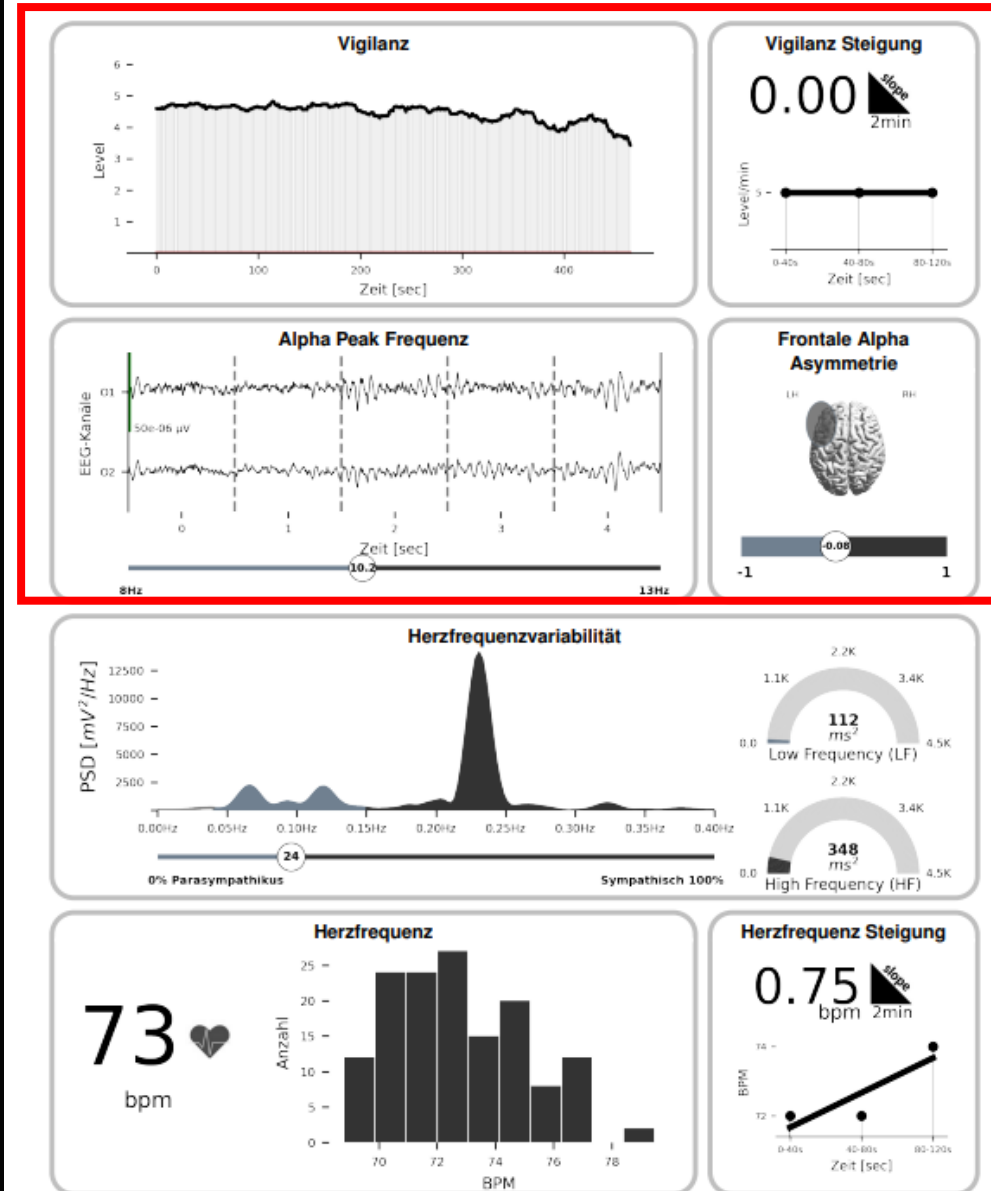
# Verwendung in der Psychiatrie

- DeepPsy Report für EEG/EKG in Neuropsychiatrie (Michael Fischer) „Early Adapter“
- Implementierung in der PUK Oktober 2023
- Hinweise über Behandlungsstrategien basierend auf Hirnwellen und Herzaktivität



Name:  
Patienten-ID:  
Alter: 38  
Geschlecht: Weiblich

Fall-ID:  
Bericht ID: 2147-625-9630898  
Datum der Analyse: 17.10.2024  
Erstellungsdatum: 17.10.2024





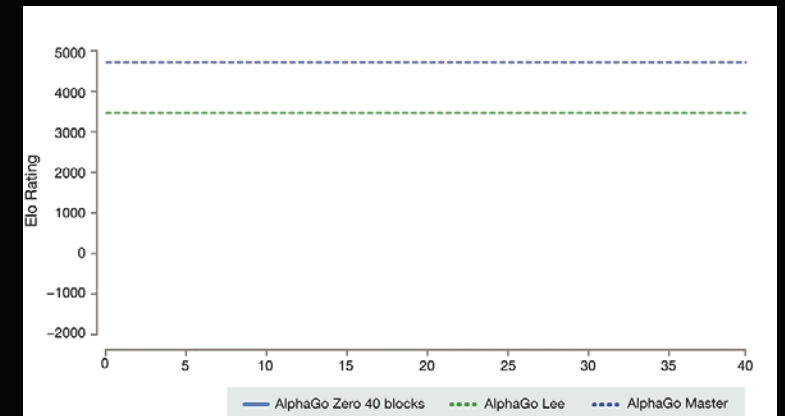
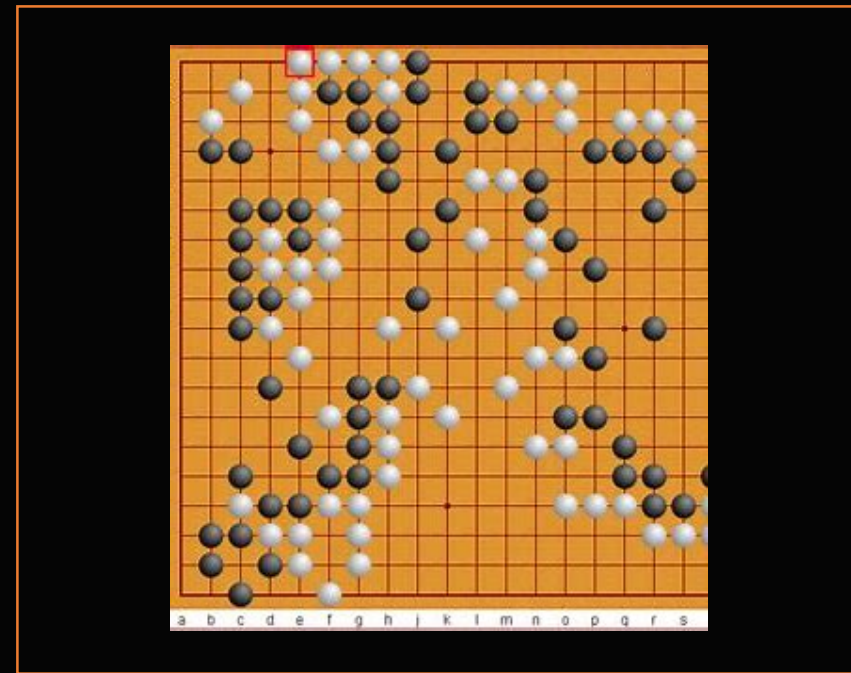


# Die Zukunft mit künstlicher Intelligenz?

---

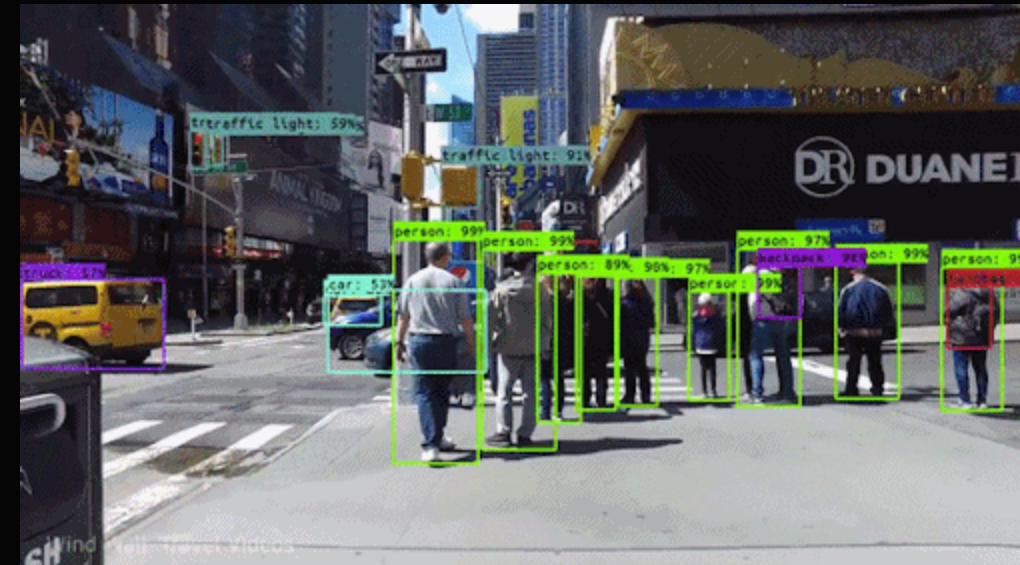
# Google Alpha Go

- Wins over humans in complex games
- Learns fastest when playing against itself
- Discover new patterns that have been unknown before



# Autonomous driving

- Sensors stream data
- AI integrates data online
- AI makes decisions
- Moral questions unanswered (Who's fault is an accident?)





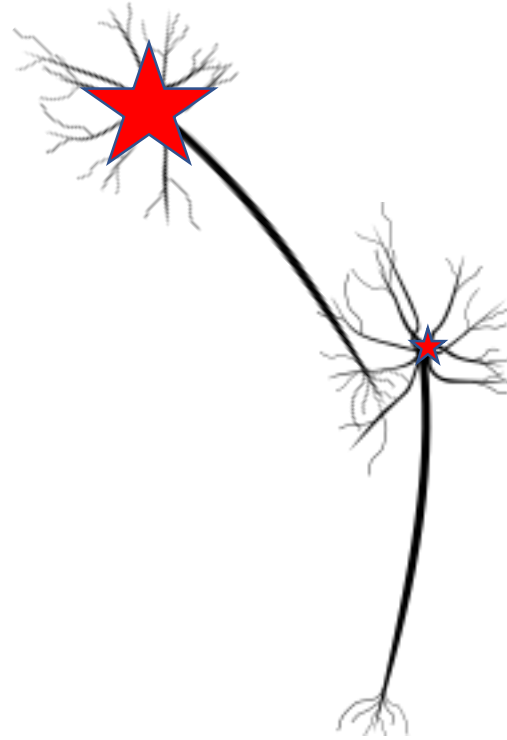
# Deep Learning

- Text  
Generierung
  - Video  
Generierung
  - Stimmen  
Generierung
- Deep Learning

Was ist das?




# Hebb`s Rule 1949




# Filters

Input Data



1x1	1x0	1x1	0	0
0x0	1x1	1x0	1	0
0x1	0x0	1x1	1	1
0	0	1	1	0
0	1	1	0	0

Output Data

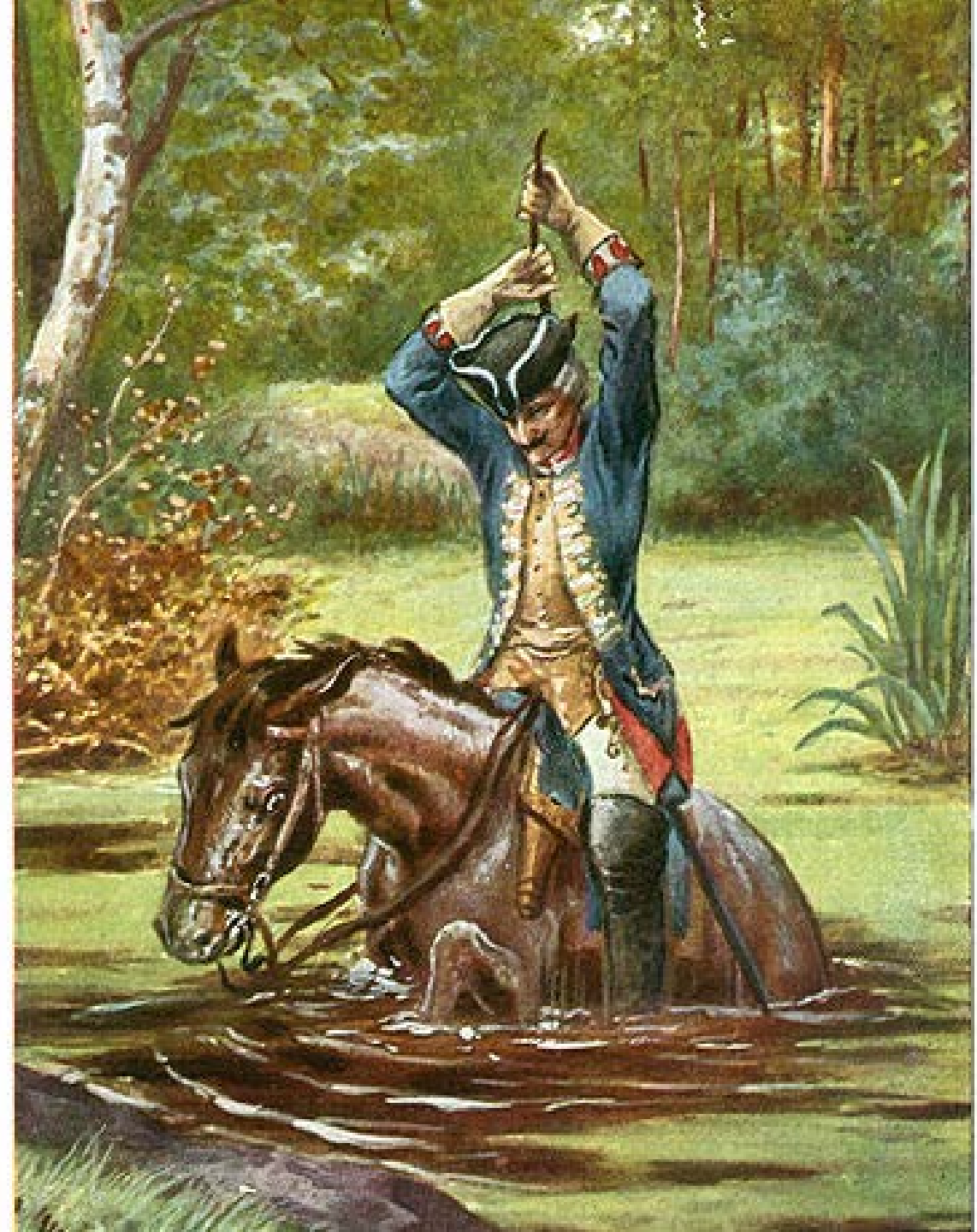


4		

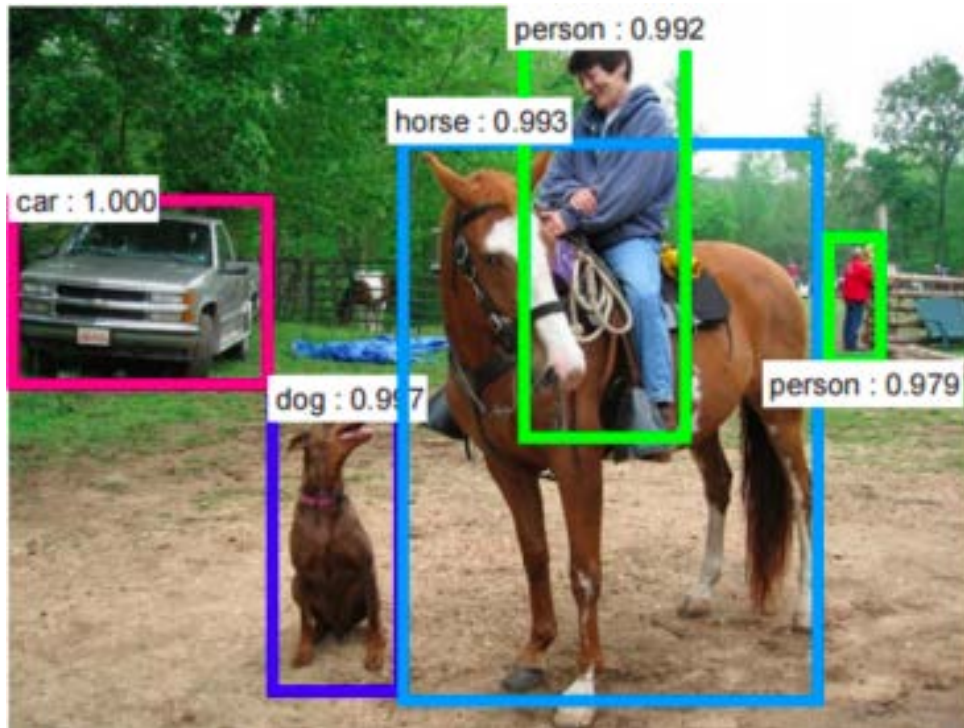
# Paradoxon

---

- „Deep Learning“ verwendet ähnliche Methoden wie unser Nervensystem
  - Im Psychiatrischen Kontext: Kann uns so eine Methode somit überhaupt weiterbringen?
- 

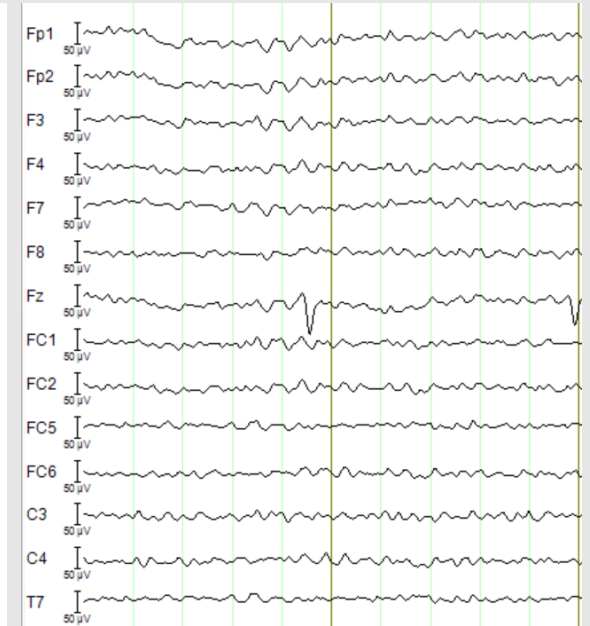
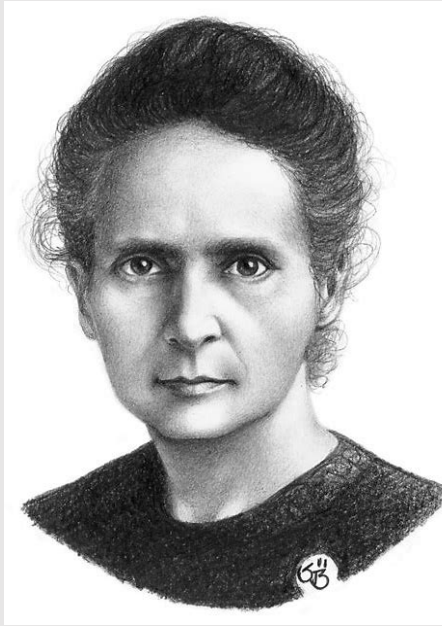
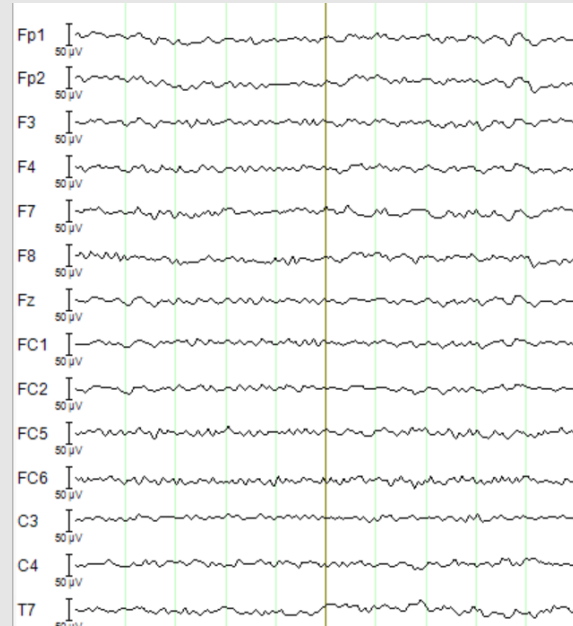


Was soll das mit dem  
EEG zu tun haben?



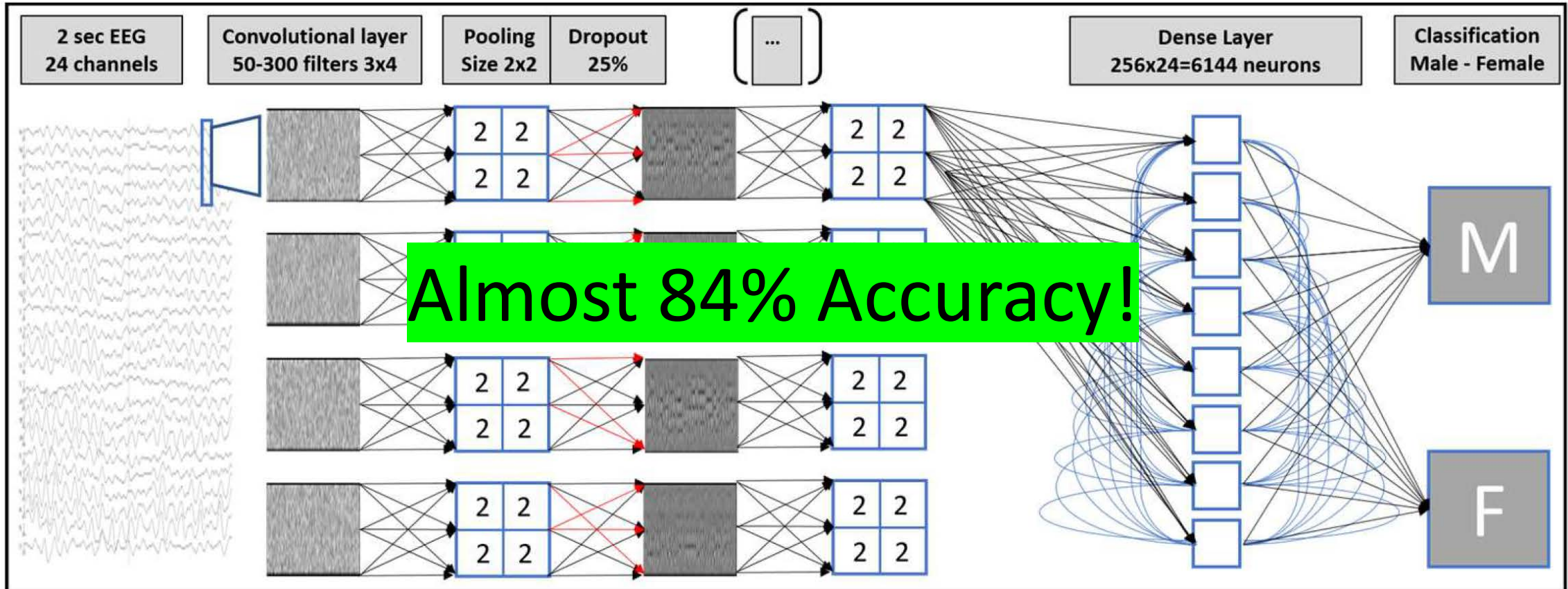


# „Ground Truth“ MANN FRAU?





# Deep Learning zur Bestimmung des biologischen Geschlechts



---

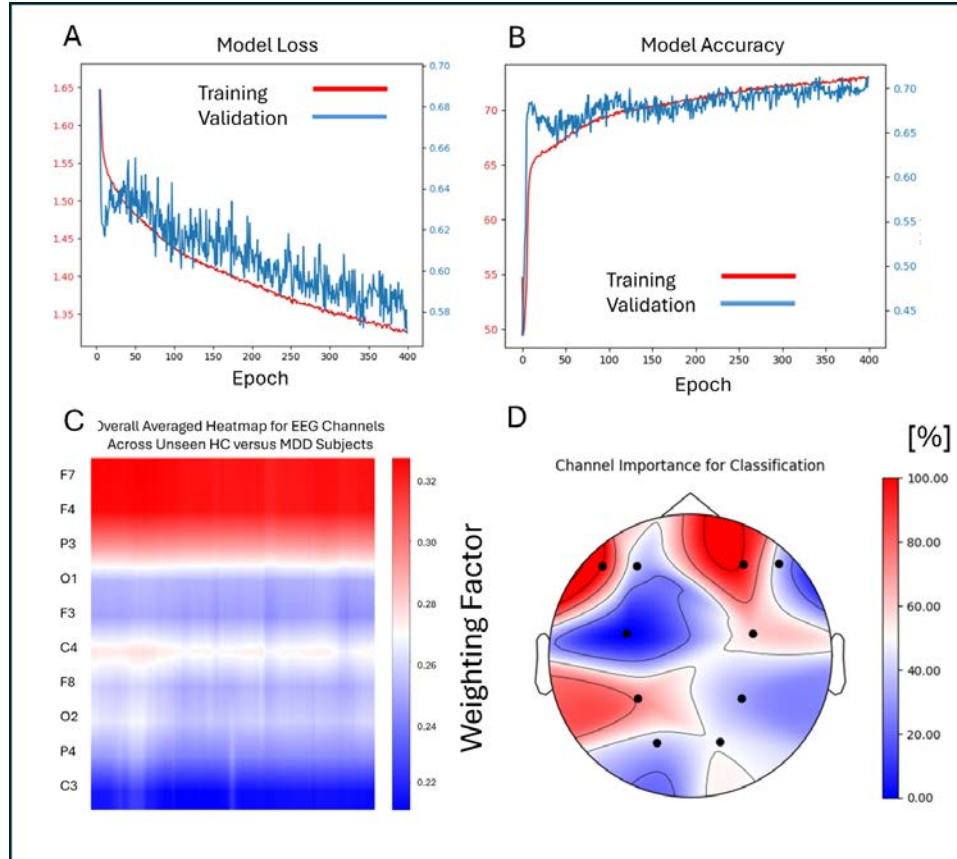
Klinische  
Verwendung?

---

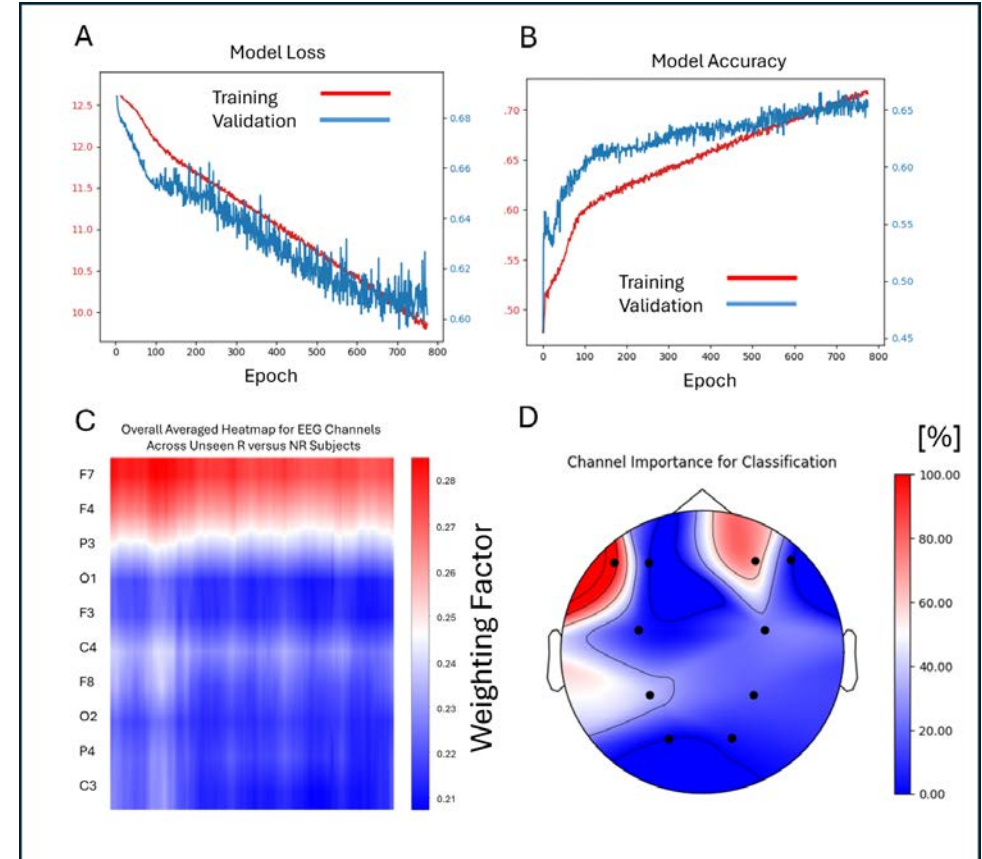
# MDD around the world

- EEG datasets from 2x Canada (including Canbind), 2x Leipzig, 2 x Praha with > 250 MDD and >200 HC
  - All Patients treated with (es) citalopram
  - Outcome Data (MADRS or HDRS) available
  - Unification of EEG recordings across sites in preprocessing
- 
- 1. Diagnostic Value of Deep Learning
  - 2. Prognostic Value of Deep Learning

# Depression, EEG und Deep Learning



67% diagnostische Genauigkeit bei MDD versus HC



80% prädiktive Vorhersage für SSRI

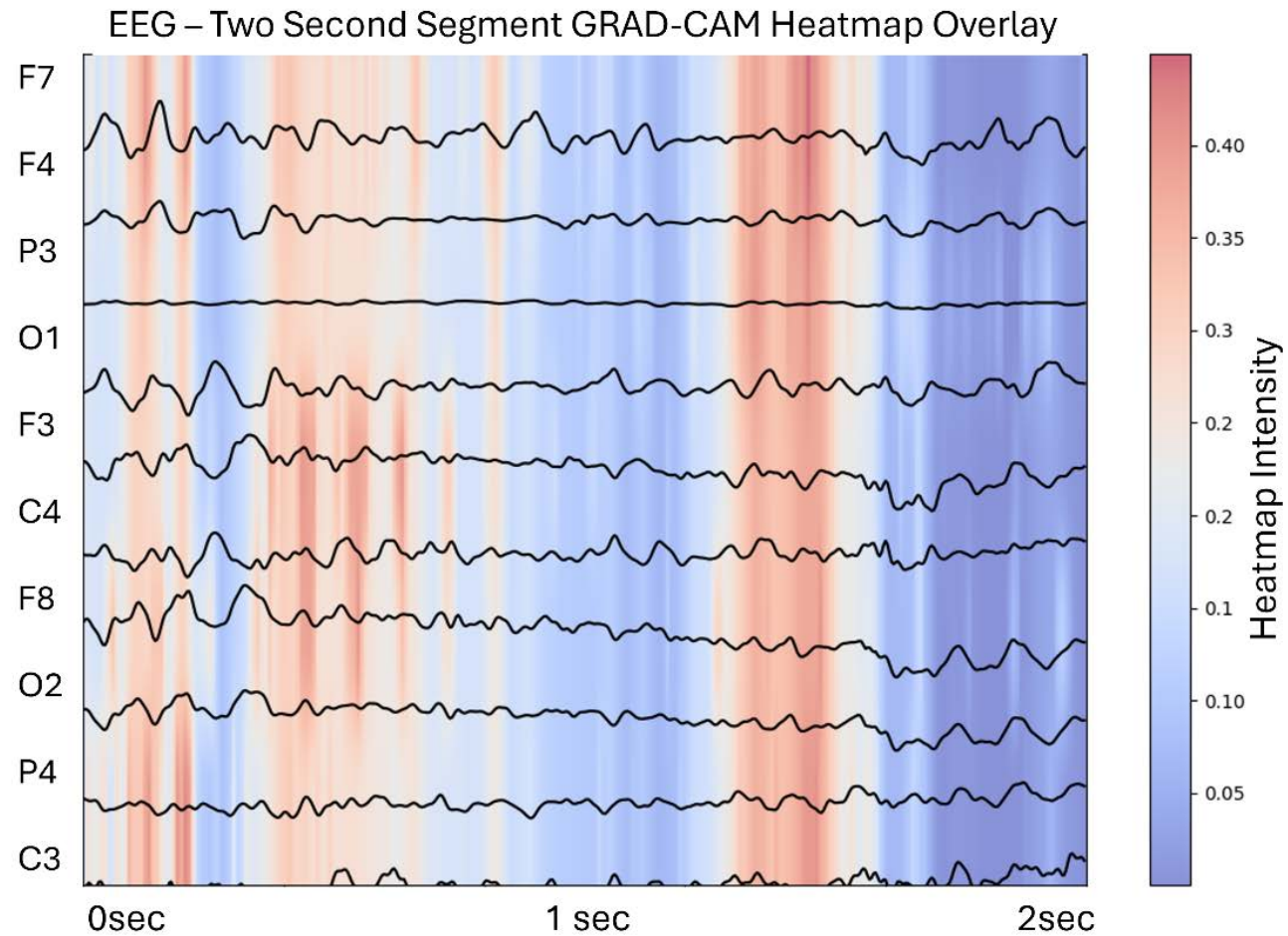




Was sieht das  
Netzwerk?

- „GRAD-CAM Methode“

# Lernen von Deep Learning





# Take Home

---

- Das EEG hat einen wichtigen Stellenwert in der Ausschlussdiagnostik in der Psychiatrie
  - Das EEG hat einen wichtigen Stellenwert beim Monitoring in der Psychiatrie (Medikamente, EKT)
  - Die EEG-Vigilanz korreliert mit psychopathologischen Syndromen
  - Das EEG bietet die Möglichkeit prädiktiver Marker, die eine Verbesserung der Behandlungseffizienz ermöglichen
  - Das EEG und Deep Learning bieten neue Möglichkeiten der Analyse neuronaler Aktivität
- 



# Merci!

Fragen?