

Η χρήση των γνωστικών προκλητών δυναμικών ως μέθοδος διάγνωσης στις διαταραχές της διάθεσης (κατάθλιψη) σε παιδιά και εφήβους

KΑΡΑΠΕΤΣΑΣ Α.Β.¹, ΖΥΓΟΥΡΗΣ Ν.Χ.²

¹Καθηγητής Νευροψυχολογίας-Νευρογλωσσολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

²Υποψήφιος Διδάκτορας Κλινικής Νευροψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Η κατάθλιψη, στα παιδιά και τους εφήβους αποτελεί μια σημαντική διαταραχή συναισθήματος που άρχισε να διερευνάται με αντικειμενικές μεθόδους διάγνωσης τα τελευταία χρόνια. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει ως στόχο να παρουσιάσει όλες τις τελευταίες εξελίξεις στην πρόγνωση, διάγνωση και θεραπεία της συγκεκριμένης διαταραχής με τη μέθοδο των γνωστικών προκλητών δυναμικών. Συγκεκριμένα, παρουσιάζει όλες τις βασικές κυματομορφές της μεθόδου (MMN, LDN, P300, P200, N100, N200 και CNV) και πώς αυτές διαφοροποιούνται στη διάγνωση τόσο των μνημονικών δυσλειτουργιών όσο και της διαταραχής συναισθήματος. Πέρα, όμως, από αυτό στόχος μας ήταν και η αξιολόγηση της θεραπευτικής παρέμβασης είτε αυτή περιλαμβάνει φαρμακοθεραπεία είτε ψυχοθεραπεία, είτε αποτελεί συνδυασμό και των δύο. Τέλος, τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν σταθερό προσανατολιστικό άξονα για την έρευνα- πιλότο που διεξάγεται στο Εργαστήριο Νευροψυχολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Λέξεις κλειδιά: Γνωστικά προκλητά δυναμικά, P300, MMN, κατάθλιψη.

Εισαγωγή

Η κατάθλιψη έχει ήδη περιγραφεί από την αρχαιότητα, μέσα από τη μελέτη της συμπεριφοράς των σημαντικών ανδρών της κάθε εποχής, σε μια προσπάθεια των ιστορικών ή των ποιητών να υμνήσουν τις πράξεις τους. Έτσι, για παράδειγμα, η αυτοκτονία του Αίαντα στην Ιλιάδα περιγράφει σύνδρομο κατάθλιψης. Περίπου το 400 π.Χ. ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε τους όρους μανία και μελαγχολία προκειμένου να περιγράψει ψυχικές διαταραχές. Ωστόσο, τα περισσότερα από τα κριτήρια που χρησιμοποιούν οι σύγχρονοι επαγγελματίες ψυχικής υγείας για να θέσουν τη διάγνωση της διπολικής διαταραχής τέθηκαν το 1899 από τον Emil Kraepelin, ο οποίος περιέγραψε την έννοια της μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης. Μάλιστα, με βάση το γεγονός ότι η μανιοκαταθλιπτική ψύχωση δεν οδηγούσε σε άνοια και αποδιοργάνωση την διαφοροποίησε από την πρώιμη άνοια, δηλαδή τη σχιζοφρένεια. Ο Kraepelin περιέγραψε έναν ακόμα τύπο κατάθλιψης που τον εντόπιζε στις γυναίκες με την έναρξη της εμμηνόπαυσης και στους άνδρες κατά τη διάρκεια της όψιμης ενήλικης ζωής¹.

Η εκτίμηση της συχνότητας της κατάθλιψης στον πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων ποικίλλει σημαντικά, ανάλογα με τον τρόπο που ο κάθε ερευνητής χρησιμοποιεί τον όρο κατάθλιψη. Αυτό οφείλεται και στο γεγονός ότι η αποδοχή της κατάθλιψης ως πρόβλημα που μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά και εφήβους έγινε τα τελευταία χρόνια. Η λανθασμένη άποψη ότι η κατάθλιψη αφορά μόνο τους ενήλικες οφειλόταν σε μεγάλο βαθμό στην επικράτηση της ψυχαναλυτικής άποψης, σύμφωνα με την οποία η συγκεκριμένη διαταραχή της διάθεσης απορρέει από συναισθήματα θυμού ή εχθρότητας, τα οποία το άτομο στρέφει εναντίον του, συνήθως ως αποτέλεσμα βιωμάτων απώλειας κάποιου αγαπημένου προσώπου. Επειδή, όμως, η

διαδικασία αυτή απαιτεί την ανάπτυξη του υπερεγώ, η οποία δεν έχει ολοκληρωθεί στα παιδιά, υπήρχε η αντίληψη ότι αυτά δεν μπορούν να βιώσουν κατάθλιψη².

Η πρώτη έννοια που βιβλιογραφικά περιγράφεται ως κατάθλιψη είναι η ακραία αντίδραση του ατόμου σε οδυνηρές καταστάσεις και γεγονότα. Με βάση αυτόν τον ορισμό σε επιδημιολογική έρευνα στις Η.Π.Α. εκτιμάται ότι το 15-20% τόσο των αγοριών όσο και των κοριτσιών περνούν περιόδους στη ζωή τους, κατά τις οποίες κυριαρχεί η καταθλιπτική διάθεση, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στην εφηβεία διαφοροποιούνται και κυμαίνονται μεταξύ του 20-46% για τα αγόρια και 25-56% για τα κορίτσια³.

Ο όρος κατάθλιψη χρησιμοποιείται επίσης, για να περιγράψει το σύνδρομο, το οποίο συμπεριλαμβάνει ένα συνδυασμό συμπτωμάτων, όπως στενοχώρια, μοναξιά, νευρικότητα κ.α., τα οποία συχνά έπονται ενός οδυνηρού γεγονότος, αλλά υποχωρούν σε εύλογο χρονικό διάστημα. Τέλος, με τον όρο κατάθλιψη αποδίδεται η διαταραχή στην οποία τα προαναφερθέντα συμπτώματα είναι αυξημένα σε ένταση, επιμένουν σε χρονική διάρκεια και έχουν συγκεκριμένη αιτιολογία, πορεία και πρόγνωση⁴. Με αυτή την έννοια, η κατάθλιψη εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 1% σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, και αυξάνεται στο 2-3% σε παιδιά σχολικής ηλικίας ενώ κυμαίνεται μεταξύ του 3-8% στους εφήβους⁵.

Μέχρι την εφηβεία δεν παρατηρούνται διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης στα δύο φύλα. Από την ηλικία των 12 ετών, όμως, παρατηρείται μια σημαντική αύξηση τόσο στη συχνότητα της κατάθλιψης όσο και στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια⁶. Μέχρι την ηλικία των 16 ετών μάλιστα, ο αριθμός των κοριτσιών που λαμβάνουν τη διάγνωση της διαταραχής αυτής είναι διπλάσιος από τον αντίστοιχο των αγοριών⁷.

Εκτός από τη συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης στην εφηβεία, φαίνεται να διαφοροποιούνται και οι πρώιμες ενδείξεις της ανάλογα με το φύλο. Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα τα κορίτσια που εμφάνισαν κατάθλιψη στην ηλικία των 18 ετών, παρουσιάζονται πιο ευάλωτα, αγχώδη και ανήσυχα στην ηλικία των 14 ετών. Οι αρχικές ενδείξεις της κατάθλιψης, δηλαδή, σχετίζονται με εσωτερικευμένα συμπτώματα στα κορίτσια. Αντίθετα, οι αντίστοιχοι τρόποι εκδήλωσης στα αγόρια ήταν η επιθετική/αντιδραστική συμπεριφορά καθώς και ο ανταγωνισμός και η έλλειψη εμπιστοσύνης στους άλλους, συμπτώματα που περιγράφονται ως εξωτερικευμένα χαρακτηριστικά της συμπεριφοράς.

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί το γεγονός ότι τα είδη των επεισοδίων της διάθεσης στην παρουσία ή την απουσία των οποίων στηρίζεται η διάγνωση καθεμιάς από τις βασικές διαταραχές της διάθεσης, όπως αυτές αποτυπώνονται από το DSM-IV και το ICD-10, αποτέλεσαν σταθερό προσανατολιστικό άξονα για τα αποτελέσματα που θα παρουσιάσουμε παρακάτω.

Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό από τα παραπάνω, οι διαταραχές της διάθεσης και ιδιαίτερα η κατάθλιψη, περιλαμβάνουν πολλά συνοδά συμπτώματα που κρίνεται αναγκαίο να υποβάλλονται σε διαφοροδιάγνωση. Γι' αυτό απαραίτητη προϋπόθεση κρίνεται η χρήση όλων των σύγχρονων τεχνολογικών μέσων προκειμένου να καταστεί εφικτή η αντικειμενική αξιολόγηση των συμπτωμάτων. Μια αντικειμενική μέθοδος αξιολόγησης είναι και τα γνωστικά προκλητά δυναμικά.

Ενδογενή ή γνωστικά προκλητά δυναμικά

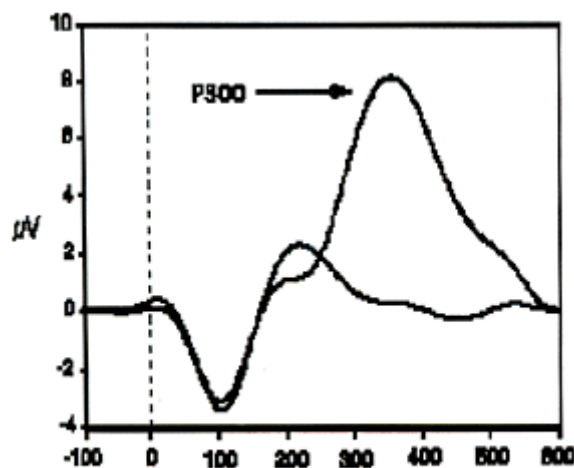
Με τον όρο ενδογενή ή γνωστικά προκλητά δυναμικά νοείται η καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας που παρατηρείται μετά τη χορήγηση συγκεκριμένου αισθητηριακού ερεθίσματος, όπως οπτικό, ακουστικό, ή σωματοαισθητικό και έχει ως στόχο την αξιολόγηση του συστήματος γνωστικών λειτουργιών. Το πλεονέκτημα της συγκεκριμένης νευροψυχολογικής - ηλεκτροφυσιολογικής μεθόδου σε σχέση με τις άλλες μεθόδους απεικόνισης του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στηρίζεται στο γεγονός ότι με τα προκλητά δυναμικά καταγράφουμε την επεξεργασία του συγκεκριμένου ερεθίσματος σε εύρος χρόνου που κυμαίνεται από χιλιοστά του δευτερολέπτου (ms) έως μερικά δευτερόλεπτα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να έχουμε μια πλήρη αξιολόγηση σε πραγματικό χρόνο για τις αλλαγές στη νευρωνική δραστηριότητα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των γνωστικών διεργασιών⁸. Τα Γνωστικά Προκλητά Δυναμικά αποτελούν μία νέα και αξιόπιστη μέθοδο για την αξιολόγηση νευρολογικών, μαθησιακών και ψυχικών διαταραχών ή/και διαταραχών της προσωπικότητας^{9,10}.

Τα προκλητά δυναμικά έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νευρολογικές διαταραχές (που εντοπίζονται συνήθως στον έλεγχο των αισθήσεων και κυρίως της όρασης και της ακοής) από τις αρχές της δεκαετίας του 1950. Στην κλινική πράξη, όμως, άρχισαν να χρησιμοποιούνται από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 οπότε καθορίστηκε και η διαγνωστική τους χρησιμότητα. Χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη γιατί παρέχουν αντικειμενικά αποτελέσματα και εκτιμήσεις για τη λειτουργία των αισθητηριακών συστημάτων και οδών. Η μεγάλη χρησιμότητα των προκλητών δυναμικών (Evoked Potentials-EPs) βασίζεται στην ικανότητά τους α) να περιγράφουν και να αποδεικνύουν τη μη φυσιολογική λειτουργία των αισθητηριακών συστημάτων όταν το ιστορικό του ατόμου ή οι νευρολογικές, νευροψυχολογικές, ακουστικές και οφθαλμολογικές εξετάσεις δεν είναι σαφείς, β) να αποκαλύπτουν τις δυσλειτουργίες στα αισθητηριακά συστήματα όταν τα πρόδρομα συμπτώματα μας οδηγούν στην υπόθεση κάποιας απομυελινωτικής νόσου και να αποκλείουν δυσλειτουργίες σε κάποια άλλη περιοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, γ) να διασαφηνίζουν την πορεία της νόσου σύμφωνα με τις ανατομικές βλάβες που έχει προκαλέσει και δ) να ελέγχουν με ακρίβεια και αντικειμενικότητα κάθε φορά τις αλλαγές στην κατάσταση του ασθενή. Τα προκλητά δυναμικά λειτουργούν πολλές φορές ως προέκταση μιας κλινικής εξέτασης παρέχοντας τα απαιτούμενα αριθμητικά δεδομένα του ποσοστού δυσλειτουργίας και απεικονίζοντας την πορεία της διαταραχής¹¹.

Γενικά στην κλινική πράξη για τη διάγνωση νευρολογικών παθήσεων, για την αξιολόγηση των αισθητηριακών διαταραχών καθώς και τη νευροψυχολογική αξιολόγηση ατόμων με μαθησιακές δυσκολίες, δυσλεξία, και ψυχιατρικές διαταραχές χρησιμοποιούνται τα προκλητά δυναμικά με χαμηλό εύρος και βραχεία διάρκεια όπως είναι τα οπτικά προκλητά δυναμικά (VEPs) και τα ακουστικά προκλητά δυναμικά (ABR και P300).

Οι πρώτες μελέτες με εφαρμογή Προκλητών Δυναμικών σε ασθενείς με ψυχικές διαταραχές πραγματοποιήθηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1960, και αρχικά χρησιμοποιήθηκε η χορήγηση σωματοαισθητικών ερεθισμάτων για την έκλυση των Γνωστικών Προκλητών Δυναμικών¹². Ωστόσο, τα Γνωστικά Προκλητά Δυναμικά χρησιμοποιήθηκαν στην αρχή, κυρίως, για την ανίχνευση αλλαγών που εμφανίζονται

σε γνωστικό επίπεδο στα άτομα με την πάροδο της ηλικίας. Μάλιστα, παρατηρήθηκε ότι η έκλυση της κυματομορφής P300 καθυστερεί, ενώ αντίθετα η κορυφή (έπαρμα) που σχηματίζεται είναι υψηλότερη, με την πάροδο του χρόνου σε φυσιολογικό πληθυσμό¹³. Πέρα, όμως, από αυτές τις εφαρμογές τα Προκλητά Δυναμικά και κυρίως ο χρόνος έκλυσης και το σχήμα της κυματομορφής P300 χρησιμοποιήθηκαν και για την ανίχνευση άλλων ψυχικών διαταραχών ή διαταραχών προσωπικότητας, όπως ο αλκοολισμός η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια⁸.



Σχήμα 1. Η κυματομορφή P300 όπως εκλύεται σε φυσιολογικό πληθυσμό.

Εγκεφαλικές δομές που επηρεάζονται από την κατάθλιψη

Οι κυριότερες εγκεφαλικές περιοχές που φαίνεται να επηρεάζονται και να ασκούν επιρροή στην εμφάνιση των συμπτωμάτων των διαταραχών της διάθεσης και ειδικότερα της κατάθλιψης έχει αποδειχθεί ότι εντοπίζονται κυρίως στο μεταιχμιακό σύστημα, τα βασικά γάγγλια και τον υποθάλαμο. Μάλιστα, έχει επισημανθεί ότι νευρολογικές διαταραχές στα βασικά γάγγλια και το μεταιχμιακό σύστημα και ειδικότερα βλάβες που προκαλούν διεγέρσεις στο μη επικρατούν εγκεφαλικό ημισφαίριο, φαίνεται να εμφανίζονται με καταθλιπτικά συμπτώματα. Βασισόμενη στις εγκεφαλικές δομές και στο γεγονός ότι τα παιδιά με κατάθλιψη παρουσιάζουν συχνά χαμηλή επίδοση στα μαθήματα ως αποτέλεσμα του γεγονότος ότι εμφανίζουν δυσλειτουργία στις γνωστικές τους λειτουργίες¹⁴ ξεκίνησε η προσπάθεια διάγνωσης της κατάθλιψης σε παιδιά και εφήβους με τη χρήση των Γνωστικών Προκλητών Δυναμικών και κυρίως με τη χορήγηση ακουστικών και οπτικών ερεθισμάτων. Άλλωστε, είχε ήδη εντοπιστεί το γεγονός ότι στους ενήλικες με κατάθλιψη η μακρόχρονη και η βραχύχρονη μνήμη καθώς και η προσοχή είναι οι πλέον επηρεασμένες από τις γνωστικές λειτουργίες^{15,16}. Δυσλειτουργία στην ικανότητα συγκέντρωσης κατά την εκτέλεση ενός έργου είναι ένα από τα βασικά προβλήματα τόσο στους ανήλικους όσο και στους ενήλικες καταθλιπτικούς^{17,18}. Πρόσφατες μελέτες^{19,20} με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων προτείνουν πιθανές ανατομικές βάσεις στη σχέση μεταξύ την κατάθλιψης και του ελέγχου της προσοχής. Συγκεκριμένα έχουν εντοπιστεί δυσλειτουργίες στον αριστερό ιππόκαμπο και σε περιοχές του μετωπιαίου λοβού, που είναι υπεύθυνες για την ρύθμιση τόσο του συναισθήματος όσο και της προσοχής^{21,22}.

Αξιολόγηση της μνημονικής λειτουργίας σε παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη με τη μέθοδο των γνωστικών προκλητών δυναμικών

Η ανασκόπηση δεν θα ήταν πλήρης αν δεν αναφέραμε το γεγονός ότι η αξιολόγηση της κατάθλιψης σε παιδιά και εφήβους άρχισε κυρίως λόγω της χαμηλής επίδοσης που σημείωναν στις σχολικές τους υποχρεώσεις. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να αξιολογηθούν αρχικά οι λειτουργίες της μνήμης προκειμένου να εντοπιστεί εάν η κατάθλιψη τις επηρέαζε, έχοντας ως αποτέλεσμα τη χαμηλή ακαδημαϊκή επίδοση¹⁴. Η συγκεκριμένη αξιολόγηση γίνεται, κυρίως, με την χρήση δύο κυματομορφών που είναι παρούσες κατά την καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας με τη μέθοδο των Γνωστικών Προκλητών Δυναμικών. Η πρώτη είναι η "mismatch negativity" (MMN), μη προσαρμοσμένη αρνητική κυματομορφή. Αυτή η κυματομορφή εκλύεται εξαιτίας του εντοπισμού από τον ασθενή μιας ευδιάκριτης αλλαγής σε μια σειρά από συγκεκριμένους επαναλαμβανόμενους ήχους, όταν το εισερχόμενο αισθητηριακό ερέθισμα δεν ταιριάζει με το μνημονικό ίχνος που έχει καταγραφεί από τους επαναλαμβανόμενους ήχους. Μετρώντας την MMN μέσα από διαφορετικά εισερχόμενα ερεθίσματα κάποιος μπορεί να αξιολογήσει τον τρόπο λειτουργίας της βραχύχρονης μνήμης για κάποιον επαναλαμβανόμενο ήχο. Η συγκεκριμένη κυματομορφή εκλύεται ακόμα και όταν το άτομο δεν παρακολουθεί το ερέθισμα, γεγονός που την καθιστά εξαιρετικά κατάλληλη για την αξιολόγηση κλινικών πληθυσμών¹⁰. Στα παιδιά η MMN ακολουθείται, συνήθως, από ένα αργό διακριτό αρνητικό δυναμικό ενέργειας την LDN (Late Discriminative Negativity)²³⁻²⁵.

Η δεύτερη κυματομορφή που είναι παρούσα κατά την καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας με την μέθοδο των Γνωστικών Προκλητών Δυναμικών είναι το P300. Πρόκειται για μία ευδιάκριτη θετική κυματομορφή που εκλύεται μετά τον εντοπισμό του διαφορετικού ακουστικού ή οπτικού ερεθίσματος από το άτομο. Η ονομασία της οφείλεται στο γεγονός ότι εκλύεται μετά την πάροδο κατά μέσο όρο 300 ms μετά την παρουσίαση του διαφορετικού ερεθίσματος στον φυσιολογικό πληθυσμό²⁶.

Η MMN και η LDN σε παιδιά με κατάθλιψη έχει μικρότερο χρόνο έκλυσης, καταδεικνύοντας ότι η νευρωνική διέγερση του ακουστικού συστήματος μπορεί να αλλάξει. Συγκεκριμένα, η κυματομορφή MMN εμφανίζεται στην ομάδα ελέγχου στα 363 με 364 ms, ενώ στα παιδιά με κατάθλιψη στα 285 με 286 ms. Αντίστοιχα, η κυματομορφή LDN έχει χρόνο έκλυσης από 600 έως 630 ms στο φυσιολογικό πληθυσμό, ενώ στα παιδιά με κατάθλιψη από 524 έως 528 ms²⁷. Σε αντίθεση με το μικρό χρόνο αποκωδικοποίησης του ερεθίσματος, όπως αποτυπώθηκε από τις καταγραφές της κυματομορφής MMN, ούτε η ακρίβεια ούτε η επιμονή της ακουστικής μνήμης για λεκτικούς ήχους των παιδιών και των εφήβων με κατάθλιψη παρουσίασε πρόβλημα. Βέβαια, ο μικρός χρόνος καθυστέρησης στην έκλυση της κυματομορφής MMN καταδεικνύει την παρουσία της αυξημένης ευερεθιστότητας, κλινική καταγραφή που καταδεικνύει την ύπαρξη της παιδικής κατάθλιψης κατά το DSM-IV²⁷.

Τα παιδιά με διαταραχές συναισθήματος παρουσίασαν ασυνήθιστα μεγάλο εύρος στην καταγραφή της κυματομορφής P300 (από 3 μ V που εμφάνισε η ομάδα ελέγχου τα παιδιά με κατάθλιψη εμφάνισαν 8,6 μ V). Η αλλαγή αυτή αποτελεί ένα αξιοσημείωτο νευρωνικό εύρημα που αντικατοπτρίζει την εμφάνιση της διαταραχής συναισθήματος στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Επιπλέον, πολλές μελέτες²⁸⁻³¹

καταδεικνύουν ότι η συγκεκριμένη αλλαγή στο εύρος της κυματομορφής P300 χαρακτηρίζει πολλές ομάδες ασθενών με διαταραχές συναισθήματος. Έχοντας αυτό ως δεδομένο σε συνδυασμό με το μεγάλο χρόνο που απαιτήθηκε για την έκλυση της κυματομορφής P300 σε παιδιά με κατάθλιψη συμπεραίνουμε, εύκολα, τις αντικειμενικές δυσλειτουργίες που εντοπίζονται στους μηχανισμούς συγκέντρωσης και προσοχής του συγκεκριμένου πληθυσμού^{18,32}.

Σε μία επιπλέον ανάλυση των ερευνητικών αποτελεσμάτων της καταγραφής με τη μέθοδο των Γνωστικών Προκλητών Δυναμικών σε ασθενείς με κατάθλιψη που είχε ως στόχο να εντοπίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις εγκεφαλικές περιοχές που δυσλειτουργούν κατά τη συγκεκριμένη ψυχολογική διαταραχή και χρησιμοποιήθηκε μέθοδος LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography)* βρέθηκε ότι ο κύριος εντοπισμός της δυσλειτουργίας εστιάζεται στις κατώτερες περιοχές του κροταφικού φλοιού, ακόμα και στον ιππόκαμπο, και των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων καθώς επίσης και στον προμετωπιαίο λοβό. Αντίθετα, καταγράφουμε αυξημένη εγκεφαλική δραστηριότητα στο δεξιό προμετωπιαίο φλοιό ασθενών με κατάθλιψη σε αντίθεση με τον αριστερό, ο οποίος φαίνεται να υπολειτουργεί. Από την παρουσίαση του παραπάνω ευρήματος καθίσταται ευδιάκριτη η ύπαρξη της ανισορροπίας αναφορικά με την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα που καταγράφεται μεταξύ των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων στον προμετωπιαίο λοβό στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Αυτή η ασυμμετρία στη δραστηριότητα του δεξιού και αριστερού προμετωπιαίου αντικατοπτρίζει και τις επηρεασμένες, μειωμένες με βάση το DSM-IV, προσδοκίες των καταθλιπτικών ασθενών. Τέλος, οι περισσότερες έρευνες εντοπίζουν τη δυσλειτουργία κυρίως στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο³³⁻³⁵. Συμπερασματικά, γίνεται εύκολα αντιληπτό το γεγονός ότι η έλλειψη συντονισμού στην λειτουργία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων αποτελεί σαφέστατη ένδειξη για τη συναισθηματική δυσλειτουργία των ασθενών³⁶.

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι μεγάλο μέρος της έρευνας που πραγματοποιείται για ανήλικους καταθλιπτικούς και χρησιμοποιεί ως εργαλείο αξιολόγησης τα Γνωστικά Προκλητά Δυναμικά έχει εστιαστεί στη διερεύνηση τόσο του Δείκτη Νοημοσύνης όσο και της λειτουργίας της μνήμης, εξαιτίας της χαμηλής επίδοσης που εντοπίζεται στα μαθήματα¹⁴. Έχει, λοιπόν, διαπιστωθεί το γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι μαθητές δεν παρουσιάζουν μειωμένο Δείκτη Νοημοσύνης ακόμα και κατά τη διάρκεια ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου, ανεξάρτητα της χρήσης ή μη αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής, καθώς επίσης δεν έχουν βρεθεί στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών και της ομάδας ελέγχου τόσο στο επίπεδο της βραχύχρονης όσο και σε αυτό της μακρόχρονης μνήμης, αν και τα καταθλιπτικά άτομα παρουσίασαν χαμηλότερα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, κατά τη χορήγηση του Wechsler Memory Scale τα αποτελέσματα στην κλίμακα της άμεσης ανάκλησης ήταν κατά μέσο όρο 9,7 στην ομάδα των καταθλιπτικών και 11,2 στην ομάδα ελέγχου και αντίστοιχα στην κλίμακα ανάκλησης μετά από κάποιο χρονικό διάστημα ήταν 7,5 για την πρώτη ομάδα και 8,8 για τη δεύτερη³⁷. Ωστόσο, η εξέταση του συστήματος της εργαζόμενης μνήμης, δηλαδή του μηχανισμού που είναι υπεύθυνος για την προσωρινή αποθήκευση και ανάκληση των πληροφοριών και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε ευρύ φάσμα γνωστικών λειτουργιών συμπεριλαμβανομένης της κατανόησης και της διαδικασίας της μάθησης παρουσίασε υψηλό επίπεδο δυσλειτουργίας. Οι αλλαγές που εντοπίστηκαν ήταν σχεδόν ίδιες τόσο κατά την παρουσίαση οπτικών όσο και ακουστικών ερεθισμάτων. Σημαντικές αλλαγές καταγράφηκαν ανάμεσα στα 157 και 210 ms^{39,40}. Από το γεγονός αυτό

μπορούμε να συμπεράνουμε το γεγονός ότι η συγκεκριμένη διαταραχή επηρεάζει την αισθητηριακή/αντιληπτική πρόσληψη πληροφοριών πιθανότατα στο επίπεδο του εγκεφαλικού φλοιού (Ο εντοπισμός στη συγκεκριμένη εγκεφαλική δομή λαμβάνει χώρα εξαιτίας του μικρού χρόνου έκλυσης κατά τη διάρκεια της καταγραφής της κυματομορφής P300). Καθώς το εύρος της αρνητικής δραστηριότητας σε αυτό το σημείο της κυματομορφής αντικατοπτρίζει το επίπεδο προσοχής, η μειωμένη αρνητικότητα στην καταγραφή των ακουστικών ή των οπτικών Γνωστικών Προκλητών Δυναμικών φανερώνει την αποτυχία τους να εστιάσουν την προσοχή τους στους συγκεκριμένους μηχανισμούς αισθητηριακής καταγραφής³⁷.

Η χρήση των γνωστικών προκλητών δυναμικών στη διάγνωση της καταθλιπτικής διαταραχής

Πέρα από τις διαταραχές που εμφανίζονται στη μνημονική λειτουργία και το επίπεδο προσοχής ως αποτέλεσμα της κατάθλιψης η χρήση των Γνωστικών Προκλητών Δυναμικών έχει εστιαστεί και στις άμεσες συνέπειες που εντοπίζονται στο επίπεδο της εγκεφαλικής λειτουργίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να καθίστανται ένα χρήσιμο και αντικειμενικό εργαλείο διάγνωσης της κατάθλιψης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο επικουρικά όσο και αυτόνομα στον ακριβή εντοπισμό της διαταραχής.

Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη και παρουσιάζονται αναλυτικά παρακάτω, έχει εντοπιστεί αξιόλογη μείωση στο χρόνο έκλυσης βασικών κυματομορφών των Προκλητών Δυναμικών (P300, P200, N100, CNV) καθώς επίσης και αλλοιώσεις που αφορούν το εύρος και τον σχηματισμό τους.

Αναφορικά με το χρόνο έκλυσης της κυματομορφής P300 υπάρχουν αντικρουόμενα ερευνητικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, σε παλαιότερες έρευνες δεν είχε παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στο χρόνο έκλυσης της κυματομορφής P300⁴¹. Το γεγονός αποδίδεται κυρίως στο ότι υπήρχε ευρύ φάσμα μεθοδολογικών παρεμβάσεων και στο ότι χρησιμοποίησαν ετερογενείς ερευνητικές ομάδες στις οποίες συμμετείχαν τόσο ασθενείς που λάμβαναν φαρμακευτική και ψυχοθεραπευτική παρέμβαση όσο και ασθενείς που δεν λάμβαναν καμία από τις δύο. Τέλος, δεν είχαν ευκρινώς εντοπιστεί οι διαφοροποιήσεις μεταξύ κατάθλιψης, δυσθυμικής διαταραχής και διπολικής διαταραχής⁴².

Ωστόσο, πλέον, έχει γίνει κατανοητό το γεγονός ότι οι ασθενείς που πάσχουν από καταθλιπτική διαταραχή έχουν σημαντική διαφοροποίηση τόσο στο χρόνο έκλυσης της κυματομορφής P300⁴³⁻⁴⁵ και N100 όσο και στο εύρος της κυματομορφής P200. Συγκεκριμένα, η κυματομορφή N100 είχε χρόνο έκλυσης 136 ms κατά μέσο όρο στην ομάδα ελέγχου, ενώ στην ομάδα των καταθλιπτικών 104 ms. Αντίστοιχα, η κυματομορφή P300 είχε χρόνο έκλυσης 306 ms στην ομάδα ελέγχου και 339 ms στους ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή. Αναφορικά με το εύρος της κυματομορφής P200 αξίζει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στο γεγονός ότι στην ομάδα ελέγχου καταγράφηκε στα 2.4 μ V, ενώ στους ασθενείς με κατάθλιψη στα 4.5 μ V. Συμπερασματικά, γίνεται εύκολα κατανοητό το ότι ο συνδυασμός της καθυστέρησης στο χρόνο έκλυσης της κυματομορφής P300 σε συνδυασμό με το μεγάλο εύρος στον τρόπο σχηματισμού της κυματομορφής P200 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το διαχωρισμό των παιδιών που πάσχουν από καταθλιπτική διαταραχή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μάλιστα, σε μία έρευνα που χρησιμοποιήθηκε αυτός ο τύπος αξιολόγησης κατέστη εφικτός ο εντοπισμός της διάγνωσης στο 79% των

συμμετεχόντων με ποσοστό ακρίβειας 91%⁴⁶. Πέρα, όμως από το εύρος της κυματομορφής P200, πολλές έρευνες παρουσιάζουν και μειωμένο εύρος στην καταγραφή της κυματομορφής P300 στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών^{42,44,47,48}. Τέλος, αξίζει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στα αποτελέσματα των καταγραφών της κυματομορφής CNV. Η συγκεκριμένη κυματομορφή σχετίζεται με το επίπεδο εγρήγορσης, τα αντανακλαστικά και τα κίνητρα⁴⁹. Σε μια έρευνα⁵⁰ στην οποία συγκρίθηκαν οι καταγραφές της συγκεκριμένης κυματομορφής μεταξύ ασθενών με κατάθλιψη που είχαν εκδηλώσει αυτοκτονική συμπεριφορά και καταθλιπτικών που δεν είχαν παρόμοιες καταγραφές στο ιατρικό τους ιστορικό βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο εύρος της CNV. Συγκεκριμένα, οι πρώτοι εμφάνισαν εύρος στο σχηματισμό της κυματομορφής στα 12.9 μV , ενώ οι δεύτεροι στα 17.9 μV κατά μέσο όρο. Αξίζει τέλος να τονιστεί το γεγονός ότι η ομάδα ελέγχου είχε 25.3 μV κατά μέσο όρο εύρος στην καταγραφή της κυματομορφής CNV.

Το θεωρητικό υπόβαθρο των συγκεκριμένων ευρημάτων στηρίζεται στην νευροχημική δυσλειτουργία που παρουσιάζεται στα άτομα που εμφανίζουν καταθλιπτική συμπτωματολογία. Συγκεκριμένα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι νευροδιαβιβαστές, όπως είναι, οι κατεχολαμίνες και πιο συγκεκριμένα η σεροτονίνη, το γ -αμινο-βουτυρικό οξύ (GABA) και η ντοπαμίνη⁵¹⁻⁵³ που ταυτόχρονα ευθύνονται και για τη γένεση των κυματομορφών P200 και P300 των Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών⁵⁴⁻⁵⁶. Είναι, λοιπόν, έκδηλο το γεγονός ότι αφού βασικό στοιχείο καταγραφής των Γνωστικών Προκλητών Δυναμικών είναι το επίπεδο εγρήγορσης και ο τρόπος λειτουργίας των εγκεφαλικών περιοχών, οι κυματομορφές που εκλύονται θα παρουσιάσουν και μεγαλύτερο λανθάνοντα χρόνο έκλυσης και μεγαλύτερο εύρος σε άτομα που η νευροχημεία του εγκεφάλου τους παρουσιάζει δυσλειτουργία σε αυτούς τους βασικούς νευροδιαβιβαστές.

Η ανασκόπησή μας δεν θα ήταν ολοκληρωμένη αν δεν αναφέραμε το γεγονός ότι ισχύουν βασικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των καταθλιπτικών που παρουσιάζουν γνωστικές δυσλειτουργίες και αυτών που δεν παρουσιάζουν. Αξίζει, λοιπόν, να τονιστεί το γεγονός ότι ο λανθάνων χρόνος έκλυσης της κυματομορφής P300 είναι σαφώς μικρότερος σε αυτούς που δεν παρουσιάζουν γνωστικές δυσλειτουργίες⁴⁶. Αξίζει, όμως, να τονιστεί το γεγονός ότι σημαντικό ρόλο για τη διαφοροδιάγνωση αυτή διαδραματίζει τόσο το σημείο από το οποίο γίνεται η καταγραφή όσο και το ποσοστό των παράδοξων ερεθισμάτων (oddball) που παρουσιάζεται στους ασθενείς. Έτσι, έχει προταθεί η καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε παιδιά και εφήβους με διαταραχές συναισθήματος από περιοχές όπως των προμετωπιαίων και κροταφικών λοβών καθώς επίσης και η χορήγηση πολλών παράδοξων ερεθισμάτων προκειμένου να καταστεί εφικτή και ασφαλέστερη η διάγνωση της συγκεκριμένης ψυχοπαθολογικής διαταραχής.

Τέλος, αξίζει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν σημαντικές τροποποιήσεις σε καμία κυματομορφή των ακουστικών ή οπτικών Προκλητών Δυναμικών τόσο στους ασθενείς που εμφανίζουν βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό χρήσης ή εθισμού ψυχοδραστικών ουσιών, όπως τα ναρκωτικά και το αλκοόλ, καθώς επίσης και ψυχιατρικό ιστορικό όσο και σε αυτούς που ακολουθούν αγωγή με αντικαταθλιπτικά για περίπου πέντε εβδομάδες, είτε η θεραπεία τους έχει μειώσει τα συμπτώματα της διαταραχής είτε όχι. Ωστόσο, οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στο θεραπευτικό σχεδιασμό με αντικαταθλιπτικά έχουν σαφώς μεγαλύτερο

λανθάνοντα χρόνο αντίδρασης στην κυματομορφή P300 καθώς επίσης και μεγαλύτερο εύρος στον σχηματισμό της κυματομορφής P200^{42,46}.

Συμπεράσματα

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτουν αξιοσημείωτα συμπεράσματα αναφορικά με την διάγνωση της κατάθλιψης σε παιδιά και εφήβους με τη μέθοδο των Γνωστικών Προκλητών Δυναμικών. Συγκεκριμένα, αξίζει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στο γεγονός ότι τα ερευνητικά αποτελέσματα που προκύπτουν από τη μελέτη παιδιών και εφήβων είναι πιο αξιόπιστα τόσο γιατί δεν έχει γίνει μακροχρόνια χρήση αντικαταθλιπτικών ή άλλων ψυχιατρικών φαρμάκων όσο και γιατί δεν έχουν εμπλακεί πολλές φορές στην ψυχοθεραπευτική διαδικασία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να έχουμε ελαχιστοποιήσει την πιθανότητα παρουσίας μιας ανεξάρτητης μεταβλητής την οποία δεν μπορούμε να ελέγξουμε με άλλο τρόπο. Για το λόγο αυτό όλες οι έρευνες που έχουν γίνει σε καταθλιπτικούς νεαρής ηλικίας είτε ανήκουν στην κατηγορία του καταθλιπτικού είτε σε αυτή του δυσθυμικού επεισοδίου παρουσιάζουν αύξηση στο λανθάνοντα χρόνο έκλυσης και στο εύρος της κυματομορφής P300, αύξηση στο εύρος της κυματομορφής P200, αύξηση στο χρόνο έκλυσης των κυματομορφών N100 και N200. Έχοντας, λοιπόν, όλα αυτά υπόψη μας μπορούμε εύκολα να διαγνώσουμε την κατάθλιψη ή την δυσθυμία σε παιδιά και εφήβους καθώς επίσης και να αξιολογήσουμε την θεραπευτική παρέμβαση που θα ακολουθήσουμε είτε αυτή περιλαμβάνει χρήση φαρμακευτικής αγωγής είτε είναι αποτέλεσμα ψυχοθεραπευτικής παρέμβασης είτε τέλος αποτελεί συνδυασμό και των δύο αυτών θεωρητικών προσεγγίσεων. Ταυτόχρονα, βέβαια, μπορούμε να ελέγχουμε κάθε φορά την ποιότητα της παρέμβασης και να την αλλάζουμε προκειμένου να φτάσουμε στην συγκεκριμένη, ευαίσθητη ηλικιακά ομάδα, να έχουμε καταγραφές που εμπίπτουν στα όρια του "φυσιολογικού πληθυσμού".

* Η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί πιο εξελιγμένη νευροαπεικονιστική καταγραφή και βασίζεται στο HEG (Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M. and Lehmann, D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. International Journal of Psychophysiology 18, pp. 49-65).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Ψυχιατρική. Β' Τόμος, 7η Έκδ. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2000.
2. Rochlin G. The loss complex. Journal of American Psychoanalytic Association, 1959, 7, 299-316.
3. Hemmen C, Ruddolf KD. Childhood depression. In: Mash, E.J., Barkley, R.A., (eds.), Child Psychopathology, 1996, 153-195, New York, Guilford.
4. Patersen AC, Compas BE, Brooks- Gunn J, Ey S, Grant KE. Depression in adolescence. American Psychologist, 1993, 48, 155-168.
5. Brent D A, Roth CM, Holder DP, Kolko DJ, Birmaher B, Johnson B A, Schweers JA. Psychosocial interventions for treating adolescent suicidal depression: a comparison of three psychosocial interventions. In: Hibbs E.D., Jensen P.S., (eds.), psychosocial treatments for children and adolescent disorders. 1997, 187-206, Washington D.C. American Psychological Association.

6. Compas BE, Oppedisano G, Connor JK, Gerhardt CA, Hinden BR, Achenbach TM, Hammen C. Gender differences in depressive symptoms in adolescent: Comparison of national samples of clinically referred and non-referred youths. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1997, 65, 617-626.
7. Hankin BL, Abramson LY, Moffit TE, Silva PA, Mcgee R, Angell KE. Development of depression from pre adolescence to young adulthood: Emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *Journal of Abnormal Psychology*, 1998, 107, 128-140.
8. Βαλλιανάτου ΝΓ. Ηλεκτροφυσιολογικές προσεγγίσεις στην κλινική νευροψυχολογία: Τα προκλητά δυναμικά. *Ψυχολογία*, 2002, 316-335.
9. Andreou G, Karapetsas A. Hemispheric asymmetries of visual ERPs in left handed bilinguals. *Cognitive Brain Research*, 2001, 12, 333-335.
10. Naatanen R. Mismatch negativity (MMN): Perspectives for application. *International Journal of Psychophysiology*, 2000, 37, 313-329.
11. Chiappa KH. Transcranial motor evoked potentials. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 1994, 34, 15-21.
12. Shagass C. A neuropsychological approach to perceptual psychopathology. *Proceedings of the Annual Meeting of American Psychopathological Association*, 1965, 53, 41-61.
13. Polich J. P300 in Clinical Applications. In: E. Niedermeyer and F Lopes da Silva, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, 4th Edition, Urban & Schwarzenberg, Munich, 1999.
14. Kovacs, M, Goldston D. Cognitive and social cognitive development of depressed children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child. and Adolescent Psychiatry*, 1991, 30, 388-392.
15. Adams RA, Stanczak DE, Leutzinger MR, Waters MD, Brown T. The impact of psychological disturbances on immediate memory. *Archives of clinical Neuropsychology*, 2001, 16, 605-618.
16. Williams RA, Hagerty BM, Cimprich B, Therrien B, Bay E, Oe H. Changes in directed attention and short-term memory in depression, *Journal of Psychiatry Research*, 2000, 34, 227-238.
17. American Psychiatric Association. *DSM- IV Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*. Washington, DC, 1994.
18. Sund AM, Larsson B, Wichstrom L. Depressive symptoms among young Norwegian adolescents as measured by The Mood and Feelings Questionnaire (MFQ), *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2001, 10, 230-239.
19. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157, 115-118.
20. Nolan CL, Moore GJ, Madden R, Farchione T, Bartoi M, Lorch E, Stewart CM, Rosenberg DR. Prefrontal cortical volume in childhood-onset major depression. *Archives of General Psychiatry*, 2000, 173-179.
21. Woods DL, Knight RT. Electrophysiologic evidence of increased distractibility after dorsolateral prefrontal lesions, *Neurology*, 1986, 36 212-216.
22. Starkstein SE, Robinson RG, Honig MA, Parikh RM, Joselyn J, Price TR. Mood changes after right hemisphere lesions. *British Journal of Psychiatry*, 1990, 79-85.

23. Naatanen R, Winkler I. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience, *Psychological Bulletin*, 1999, 125, 826-859.
24. Ceponiene R, Cheour M, Naatanen R. Interstimulus interval and auditory event related potentials in children: evidence for multiple generators. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1998, 108, 345-354.
25. Korpilahti P. Electrophysiological correlates of auditory perception in normal and language impaired children. *Painosalama*, 1996.
26. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review, *Biological Psychology*, 1995, 41, 103-146.
27. Lepisto T, Soininen M, Ceponiene R, Almqvist F, Naatanen R, Aronen TE. Auditory event-related potential indices of increased distractibility in children with major depression. *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115, 620-627.
28. Kaipio ML, Alho K, Winkler I, Escera C, Surma-aho O, Naatanen R. Event-related brain potentials reveal covert distractibility in closed head injuries. *Neuroreport*, 1999, 10, 2125-2129.
29. Kaipio ML, Cheour M, Ceponiene R, Ohman J, Alku P, Naatanen R. Increased Distractibility in closed head injury as revealed by event-related potentials. *Neuroreport*, 2000, 11, 1463-1468.
30. Kilpelainen R, Partanen J, Karhu J. What does the P300 brain response measure in children? New insight from stimulus sequence studies, *Neuroreport*, 1999, 10, 2625-2630.
31. Polo MD, Escera C, Yago E, Alho K, Gual A, Grau C. Electrophysiological evidence of abnormal activation of the cerebral network of involuntary attention in alcoholism. *Clinical Neurophysiology*, 2003, 114, 134-146.
32. Borchardt CM, Meller WH. Symptoms of affective disorder in pre-adolescent vs. adolescent inpatients. *Journal of Adolescence*, 1996, 19, 155-161.
33. Bech P. Rating scales for psychopathology. *Health Status and Quality of Life*, Springer Verlag, Berlin, 1993, 176-183.
34. Philpot MP, Banerjee S, Needham-Bennet H. 99mTc-HMPAO single photon emission tomography in depression: a pilot study of regional cerebral blood flow at rest and during verbal fluency task. *Journal of Affective Disorders*, 1993, 28, 233-240.
35. Okada F, Takahashi N, Tokumitsu Y. Dominance of "non-dominant" hemispheric in depression. *Journal of Affective Disorders*, 1996, 37, 13-21.
36. Kawasaki T, Hokama H, Tanaka S, Wang J, Hiramatsu K, Ogura C. Cortical current density of ERPs in unmedicated depressed patients. *International Congress Series*, 2002, 1232, 687-690.
37. Pelosi L, Slade T, Blumhardt LD, Sharma VK. Working memory dysfunction in major depression: an event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 111, 1531-1543.
38. Baddeley A. Working memory. *Science*, 1992, 556-559.
39. Mangun JR, Hillyard SA. Mechanisms and models of selected attention. In: Rugg, M.D., Coles, M.G.H., (Eds.), *Electrophysiology of mind: event-related brain potentials and cognition*. Oxford Science, 1995, 40-85.
40. Naatanen R. Processing negativity: An evoked-potential reflection of selective attention. *Psychological Bulletin*., 1982, 92, 605-640.
41. Sara G, Gordon E, Kraiuhin C, Coyle S, Howson A, Meares R. The P300 ERP component: an index of cognitive dysfunction in depression? *Journal of Affective Disorders*, 1994, 31, 29-38.

42. Houston JR, Bauer OL, Hesselbrock MV. Depression and Familial risk for substance dependence: a P300 study of young women, *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 2003, 124, 49-62.
43. Bruder GE, Towey JP, Stewart KW, Friedman D, Tenke C, Quitkin FM. Event related potentials in depression: influence of task, stimulus, hemifield and clinical features on P3 latency. *Biological Psychiatry*, 1991, 30, 233-246.
44. Pfefferbaum A, Wenegrat BC, Ford JH. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1984, 59, 104-124.
45. Kraiunhin C, Gordon E, Coyle S, Sara G, Rennie C, Howson A, Landau P, Meares R. Normal latency of the P300 event-related potential in depression. *Biological Psychiatry*, 1990, 28, 372-386.
46. Vandoolaeghe E, Hunsel F, Nuyten D, Maes M. Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *Journal of Affective Disorders*, 1998, 48, 105-113.
47. Gandaghar BN, Ancy J, Janakiramaiah N, Umamathy C. P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *Journal of Affective Disorders*, 1993, 28, 57-60.
48. Roschke J, Wagner P. A Confirmatory Study on the Mechanisms Behind Reduced P300 Waves in Depression. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28, S9-12.
49. Tecce JJ. Contingent negative variation and psychological processes in man. *Psychological Bulletin*, 1972, 77, 73-108.
50. Hansenne M, Pitchot W, Gonzalez AM, Zaldua IU, Ansseau M. Suicidal Behavior in depressive disorder: an event-related potential study. *Biological Psychiatry*, 1996, 40, 116-122.
51. Maes M, Meltzer HY, Suy E, Calabrese J, Minner B, Cosyns P. Sleep disorders and anxiety as symptom profiles of sympathoadrenal system hyperactivity in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 1993, 27, 197-207.
52. Maes M, Calabrese J. Mechanisms of action of valproate in affective disorders. In: Joffe, R.T., Calabrese, J.R., (Eds.), *Anticonvulsants in Mood Disorders*, Marcel Dekker, New York, 1994, 93-110.
53. Maes M, Melrzer HYM. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology, the Fourth Generation of Progress*, Raven Press, New York, 1995, 933-944.
54. Charles G, Hansenne M. Le potentiel lent P300. Interet clinique dans trois pathologies mentales et neurobiologie: une revue. *Encephale*, 1992, 225-236.
55. Hansenn M, Pitchot W, Gonzalez- Moreno A, Papart, P, Timsit- Berthier M, Ansseau M. Catecholaminergic functions and P300 amplitude in depressed patients. *Electroencephalography Clinical Journal*, 1995, 96, 194-196.
56. Juckel G, Molnar M, Hegerl U, Csepe V, Karmos G. Auditory-evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity: first evidence in behaving cats. *Biological Psychiatry*, 1997, 41, 1181-1195.