

Masterclass

EEG-biomarkers in de psychiatrie: klinische toepassing met antidepressiva en rTMS bij depressie

dr. Nikita van der Vinne
Hoofd wetenschap & GZ-psycholoog
Synaeda

&

dr. Martijn Arns
Brainclinics Foundation
Stanford University

Disclosures

Disclosure belangen spreker Nikita van der Vinne

**Geen (potentiële)
belangenverstrengeling** Nee

Disclosure belangen spreker Martijn Arns

**Geen (potentiële)
belangenverstrengeling** Ja

**Voor bijeenkomst mogelijk
relevante relaties**

- Sponsoring of onderzoeksgeld
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
- Aandeelhouder
- Andere relatie, namelijk ...

Bedrijfsnamen

- Adviser and shareholder at Sama Therapeutics, advisor Synaeda & Neumarker.
- Named inventor on 4 patent applications but no royalties.
- Brainclinics has received equipment support from Deymed Diagnostic and MagVenture.

Masterclass biomarkers in psychiatrie

- Gepersonaliseerde psychiatrie vs. gestratificeerde psychiatrie
- Hoe kan een EEG van toegevoegde waarde zijn?
- Hoe gebruik je biomarkers in de dagelijkse praktijk?

Synaeda

- Algemene GGz-instelling
- 9.000 patienten per jaar, 8 locaties
- Friesland & Papendal topsport
- Individuele en groepstherapie
- Synaeda Research & Expertisecentrum Depressie



Depressie en indicatiestelling

- Hoe voorspel je treatment response?
 - Ernst?
 - Leeftijd?
 - Welke rol speelt persoonlijkheid?
 - Comorbiditeit?

Oftewel: Hoe herken je complexiteit?

Casus – recent bevallen vrouw

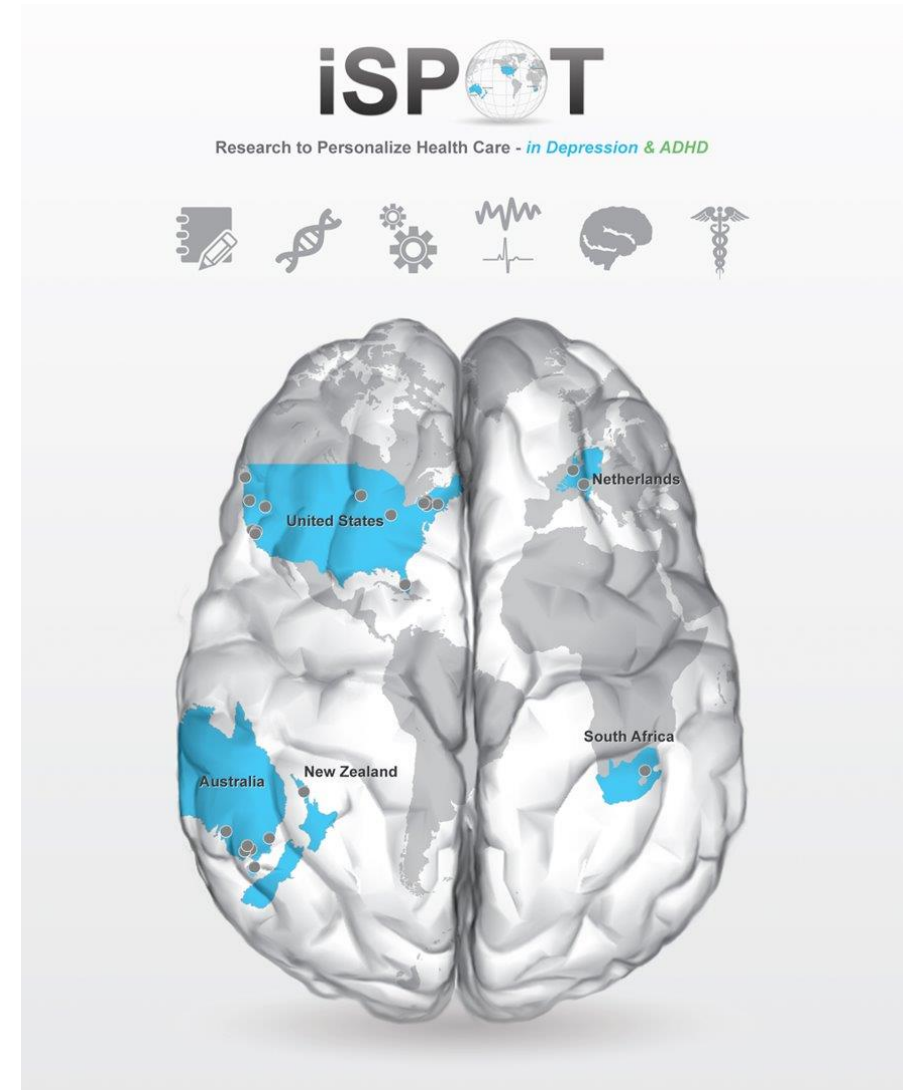
- Vrouw, 38 jaar
 - **Voorgeschiedenis:** sociale fobie en een ongespecificeerde depressieve stoornis
 - **Huidige klachten:** recidiverende depressie en angst
 - **Classificatie:** depressie, recidiverend met vitale kenmerken, met angstige spanning - matig van ernst
 - **Luxerend:** geboorte van dochtertje en veranderde gezinssituatie
 - **Predisponerende factoren:** een onzekere aard en gevoeligheid voor stemmingsklachten, waarschijnlijk dysthymie
 - **Onderhoudende factoren:** een passieve en vermijdende coping.
 - **Eerdere behandelingen:** CGT 2x, assertiviteitstraining adolescenten. Escitalopram had een goed effect op haar klachten
- Verwachting?
 - Gaat wel reageren, niet reageren? Moeilijk te behandelen depressie?

Casus – creatieve student

- Man, 24 jaar
 - **Voorgeschiedenis:** ADD werd vastgesteld
 - **Huidige klachten:** paniek, teleurstelling en somberheid als het niet lukt aan het werk te gaan zoals hij van zichzelf verwacht
 - **Classificatie:** matige depressie en een paniekstoornis met agorafobie
 - **Luxerend:** moeite met plannen van zijn schoolwerk en een belaste jeugd
 - **Onderhoudende factoren:** een gebrekkig zelfvertrouwen kan vanuit de mogelijke ADD en vanuit de negatieve opvoeding door zijn vader
 - Verwachting?
 - Gaat wel reageren, niet reageren? Moeilijk te behandelen depressie?

Klinische voorspellers?

- iSPOT-D
Klinische kenmerken geen
voorspellende waarde



Klinische voorspellers?

- iSPOT-D
Klinische kenmerken geen voorspellende waarde
- Krepel et al., 2020
 - Zelfde uitkomst: geen voorspellers
 - Hoge kans op false positives

Can psychological features predict antidepressant response to rTMS? A Discovery–Replication approach

Noralie Krepel^{1,2}, A. John Rush^{3,4,5}, Tabitha A. Iseger^{2,6}, Alexander T. Sack^{1,*}
and Martijn Arns^{2,6,7,*}

Klinische voorspellers?

- iSPOT-D
Klinische kenmerken geen voorspellende waarde
- Krepel et al., 2020
 - Zelfde uitkomst: geen voorspellers
 - Hoge kans op false positives
- Dijkstra et al., 2024
 - Ook slaap: geen voorspeller van effect TMS



European Neuropsychopharmacology

Volume 86, September 2024, Pages 14-15



Does the presence of sleep disorders predict response to TMS in depression?

Eva S.A. Dijkstra^{a b c}  , Alexander T. Sack^c, Martijn Arns^{b c}

Andere voorspellers?

fMRI

- Meer onderzocht, maar...
- Geen psychiatrisch diagnostische waarde

American Journal of Psychiatry

Psychiatry

FULL ACCESS | Articles | Published Online: 29 July 2019

No Alterations of Brain Structural Asymmetry in Major Depressive Disorder: An ENIGMA Consortium Analysis

Carolien G.F. de Kovel, Ph.D., Lyubomir Aftanas, M.D., Ph.D., André Aleman, Ph.D., Aaron F. Alexander-Bloch, M.D., Ph.D., Bernhard T. Baune, M.D., Ph.D., Ivan Brack, Ph.D., Robin Bülow, M.D., M.Sc., ... [SHOW ALL](#) ..., and Clyde Francks, D.Phil.  | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

Andere voorspellers?

fMRI

- Meer onderzocht, maar...
- Geen psychiatrisch diagnostische waarde

"...despite its high reliability, structural MRI has not demonstrated clinical utility in psychiatry, which may be due to its limited sensitivity to psychiatry-relevant neurophysiology."

New Online

Views **2,510** | Citations **1** | Altmetric **34** | Comments **2**

Special Communication

September 4, 2024

Bringing Imaging Biomarkers Into Clinical Reality in Psychiatry

Amit Etkin, MD, PhD^{1,2}; Daniel H. Mathalon, PhD, MD^{3,4}

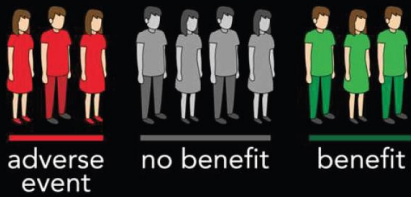
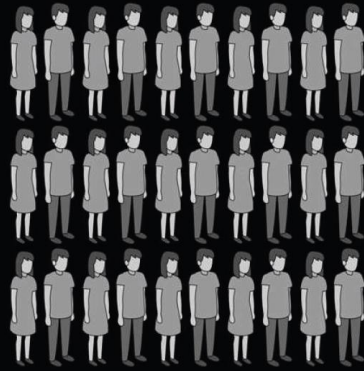
» [Author Affiliations](#)

JAMA Psychiatry. Published online September 4, 2024. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.2553

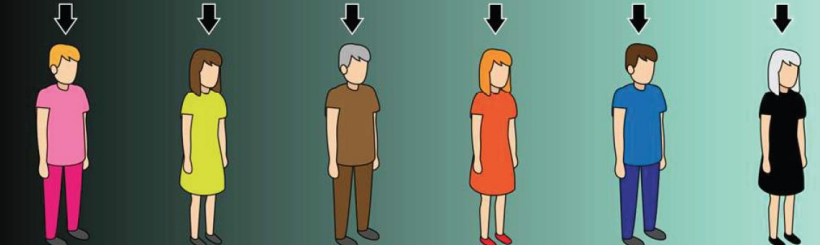
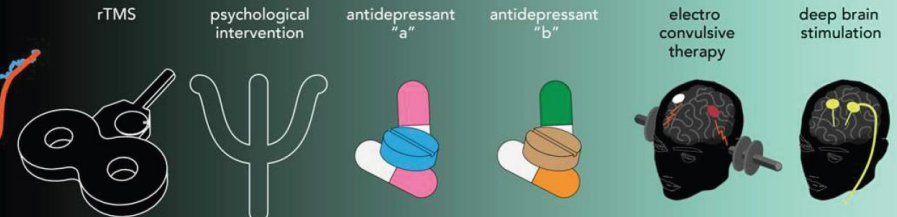
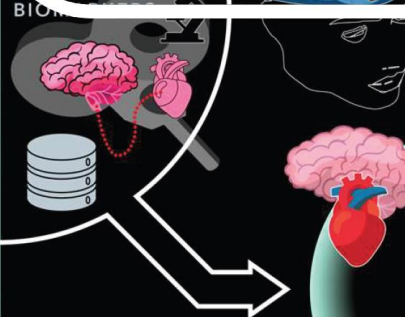
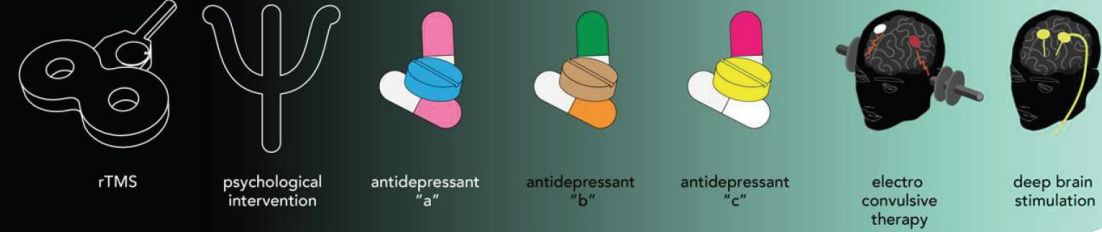
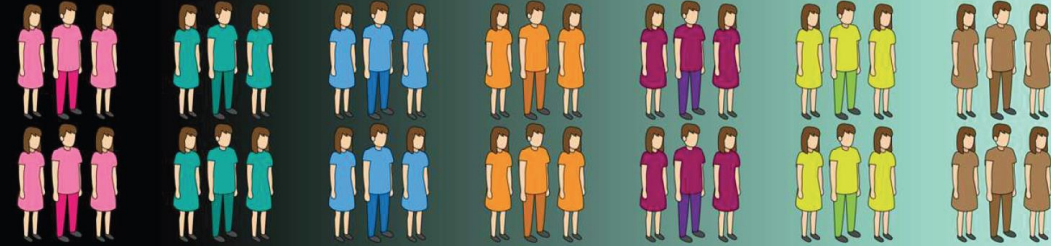
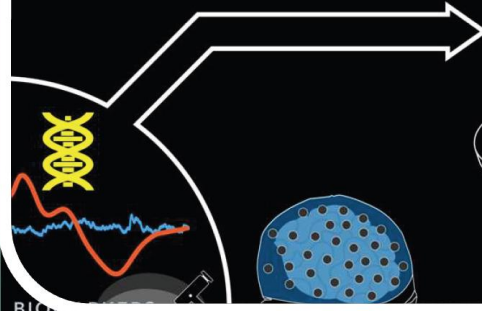
Stratified Psychiatry - EEG

diagnostic ← → prognostic

one-size-fits-all psychiatry



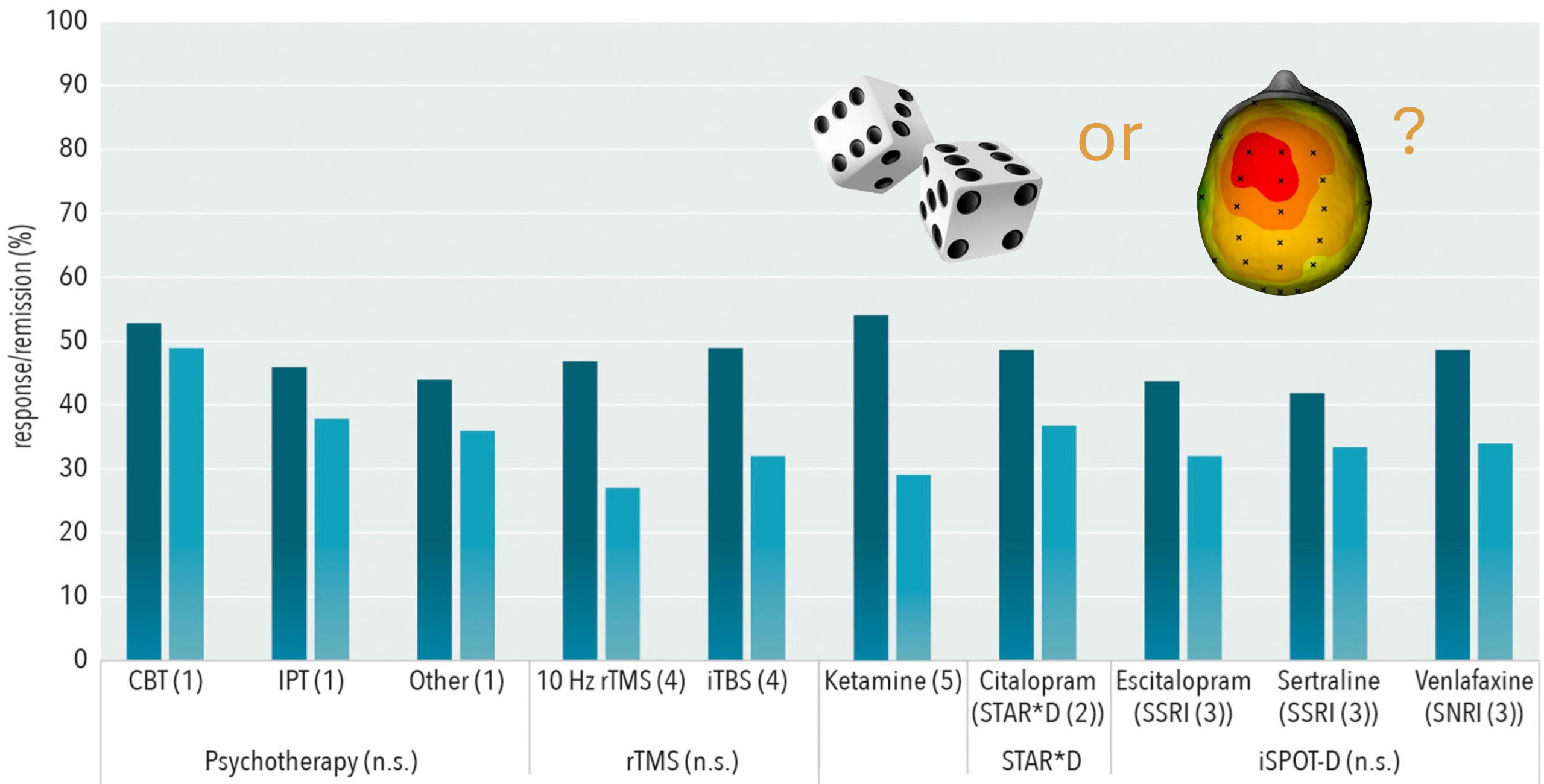
stratified psychiatry



precision psychiatry

DISORDER INDEPENDENT INDIVIDUALIZED THERAPY OR PREVENTION

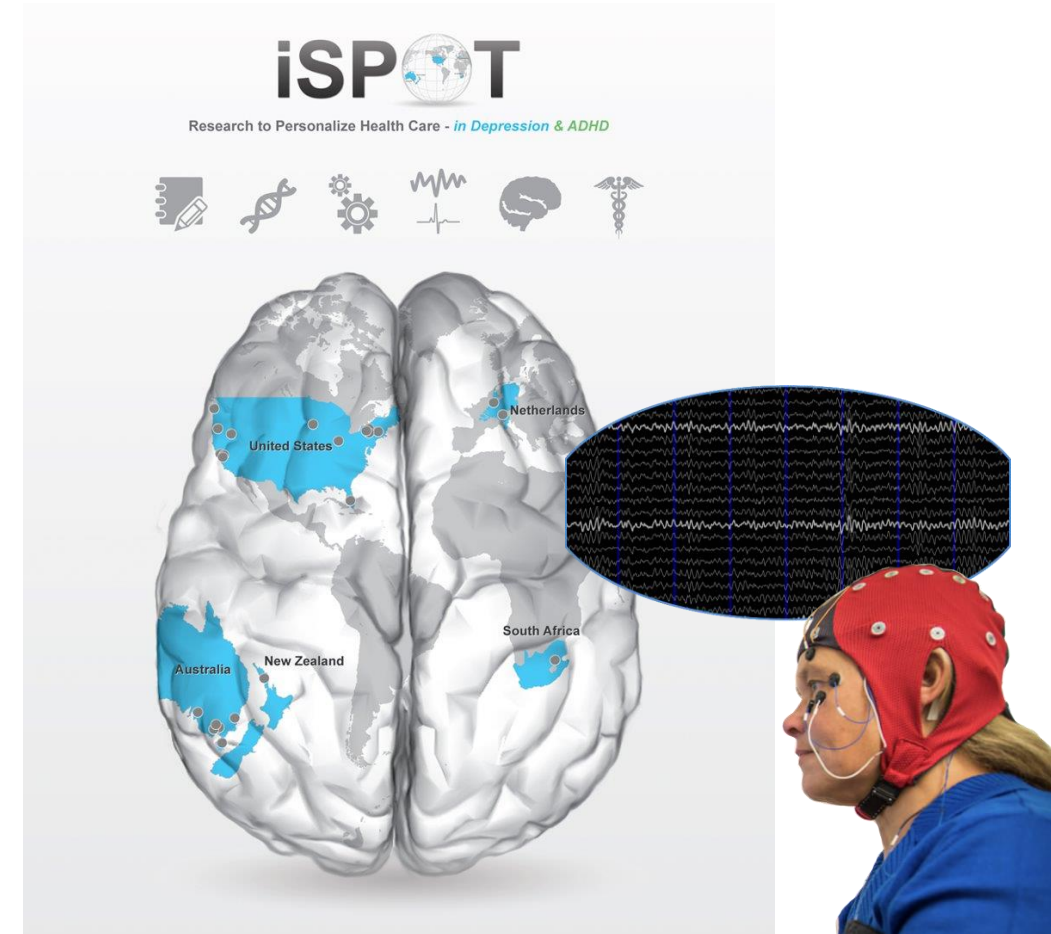




Eerste internationale biomarker studie: iSPOT-D

international Study to Predict Optimized Treatment
in Depression (2008-2012)

- Multi-center, randomized, prospective, open label trial
- Controles (N=336) en depressie (N=1008) gerandomiseerd naar:
 - Escitalopram (SSRI: ESC)
 - Sertraline (SSRI: SER)
 - Venlafaxine-XR (SNRI: VEN)
- Assessment: baseline (medicatievrij) en op week 8



Meest robuuste iSPOT-D biomarkers

Frontal alpha asymmetry



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

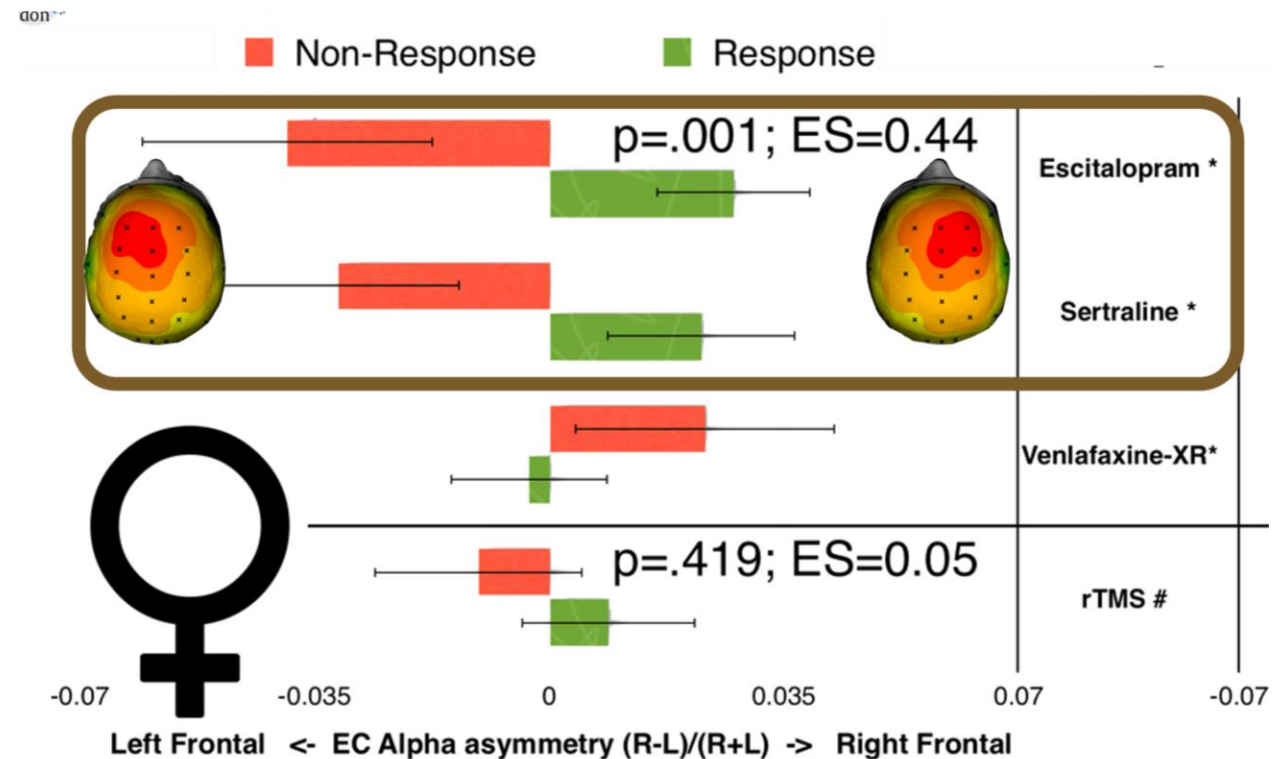
journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



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^{a,b,*}, Gerard Bruder^c, Ulrich Hegerl^d, Chris Spooner^{e,f}, Donna M. Palmer^{e,f,g,h}, Amit Etkin^{i,j}, Kamran Fallahpour^{c,k}, Justine M Gatt^{g,h,l,m}, Laurence Hirshbergⁿ, Evian Gordon^{e,f}

2016



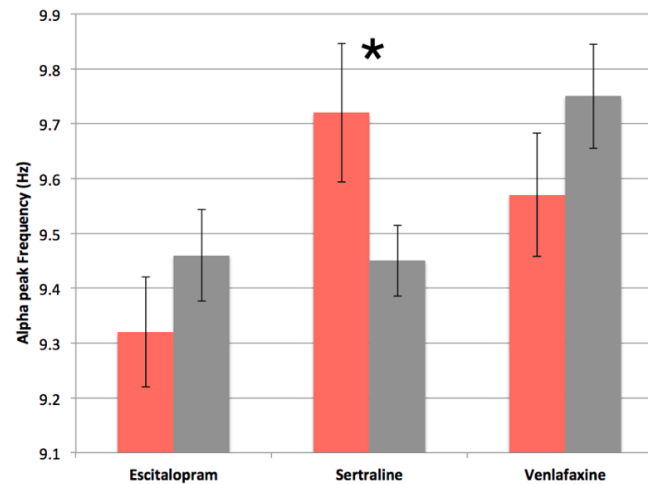
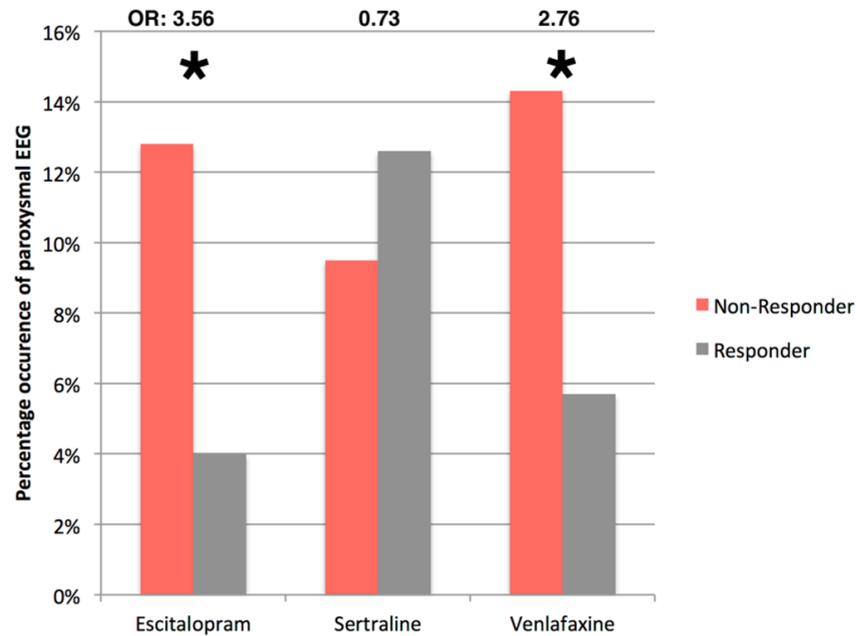
Meest robuuste iSPOT-D biomarkers

Alpha peak frequency

2015

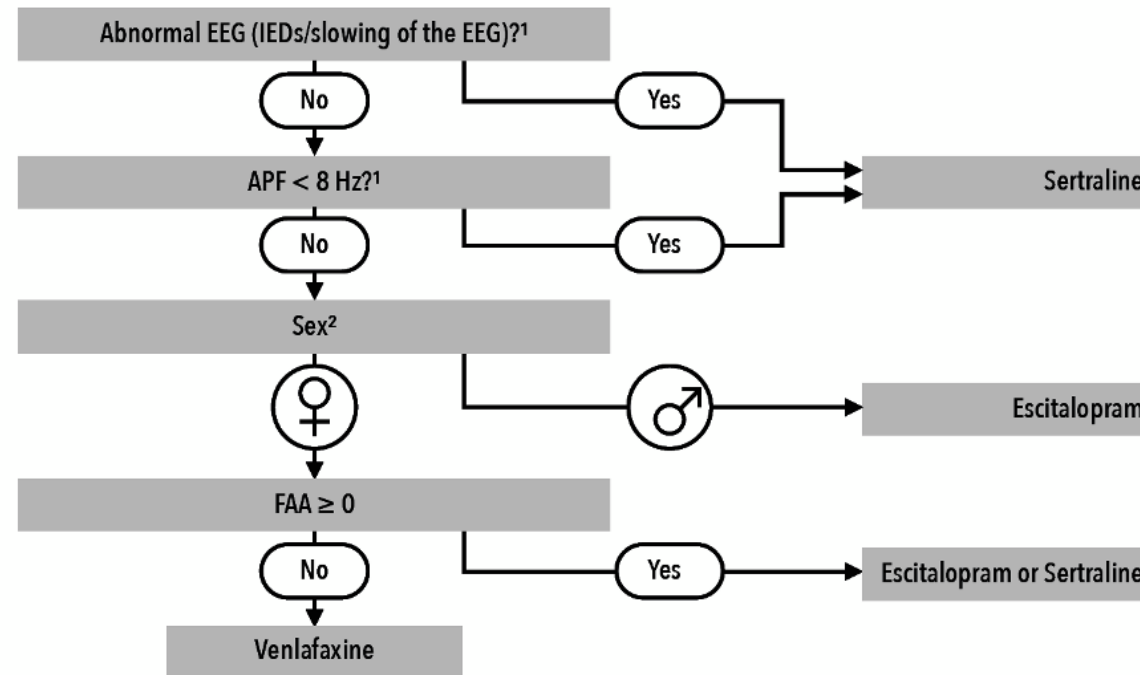
EEG Abnormalities Are Associated With Poorer Depressive Symptom Outcomes With Escitalopram and Venlafaxine-XR, but Not Sertraline: Results From the Multicenter Randomized iSPOT-D Study

Martijn Arns^{1,2,3}, Evian Gordon^{4,5}, and Nash N. Boutros⁶



Prognostisch testen biomarkers

Prognostische EEG-stratificatie met antidepressiva



¹Arns, M., Gordon, E., & Boutros, N. N. (2017)

²Arns, M., Bruder, G., Hegerl, U., Spooner, C., Palmer, D. M., Etkin, A., ...Gordon, E. (2016)

Van der Vinne, N., Vollebregt, M. A., Rush, A.J., Eebes, M., van Putten, M. J. A. M., & Arns, M. (2021). EEG biomarker informed prescription of antidepressants in MDD: a feasibility trial. *European Neuropsychopharmacology*, 44, 14-22 <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.12.005>

Prognostische EEG-stratificatie met antidepressiva



Table 6.2 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	23.9%*	36.8%*	31.3%
<i>Escitalopram (n = 24)</i>		35.1%	
<i>Sertraline (n = 24)</i>		38.5%	
<i>Venlafaxine (n = 22)</i>		36.7%	
Remission	17%	29%	34%
Response	27%	39%	24%

* $p < 0.05$

Doorontwikkeling biomarkers

Doorontwikkeling van Brainmarker-1

Alpha peak frequency

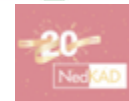
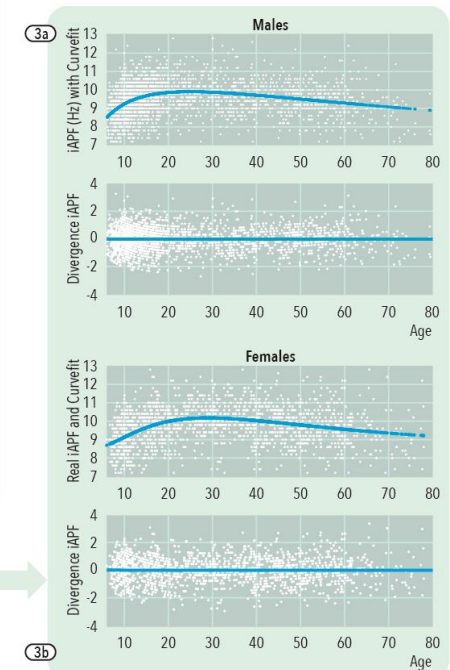
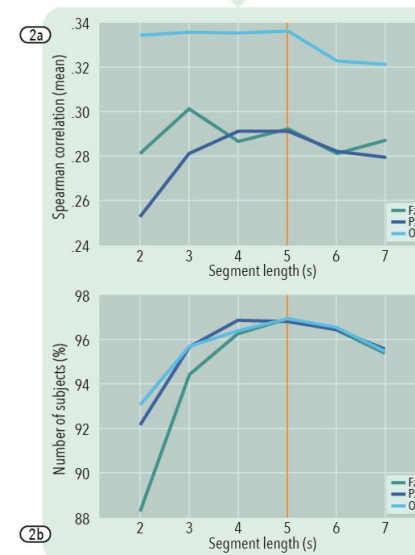
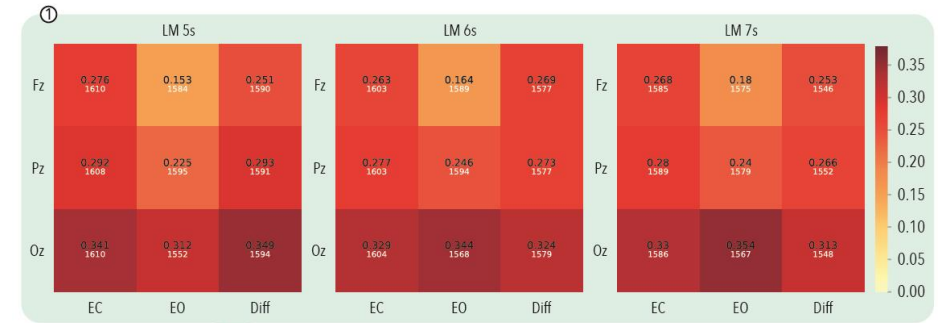
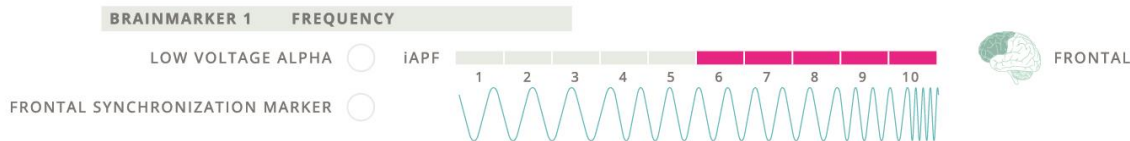


Archival Report

Brainmarker-1 Differentially Predicts Remission to Various Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatments: A Discovery, Transfer, and Blinded Validation Study

Helena Voetterl, Guido van Wingen, Giorgia Michelini, Kristi R. Griffiths, Evian Gordon, Roger DeBeus, Mayuresh S. Korgaonkar, Sandra K. Loo, Donna Palmer, Rien Breteler, Damiaan Denys, L. Eugene Arnold, Paul du Jour, Rosalinde van Ruth, Jeanine Jansen, Hanneke van Dijk, and Martijn Arns

- Alpha peak frequency
- Low-Voltage alpha (LVA)
- 108 different algorithm permutations
- Validated against 'ground-truth' of brain maturation in N=4249
- 'Flattening the curve': Age and sex-normalized scores
- Decile scores for interpretability



Validatie Brainmarkers

Validatie Brainmarker-I

Alpha peak frequency

nature mental health



Article

<https://doi.org/10.1038/s44220-023-00160-7>

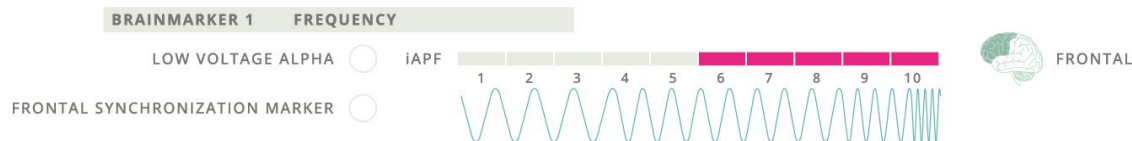
Alpha peak frequency-based Brainmarker-I as a method to stratify to pharmacotherapy and brain stimulation treatments in depression

Received: 5 April 2023

Accepted: 10 October 2023

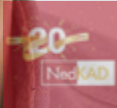
Published online: 16 November 2023

Helena T. S. Voetterl^{1,2}✉, Alexander T. Sack^{2,3}, Sebastian Olbrich⁴,
Sven Stuiver⁵, Renee Rouwhorst⁶, Amourie Prentice^{1,2,7},
Diego A. Pizzagalli^{8,9}, Nikita van der Vinne^{1,2,7}, Jeroen A. van Waarde⁵,
Martin Brunovsky^{10,11}, Iris van Oostrom¹², Ben Reitsma¹³, Johan Fekkes¹⁴,
Hanneke van Dijk^{1,2,15} & Martijn Arns^{1,2,15}✉



Brainmarker-I prediction performance tested in MDD:

- Sertraline
- Psychotherapy
- Ketamine
- Bupropion
- rTMS:
 - 1 Hz
 - 10 Hz
 - 18 Hz
 - 20 Hz
- ECT

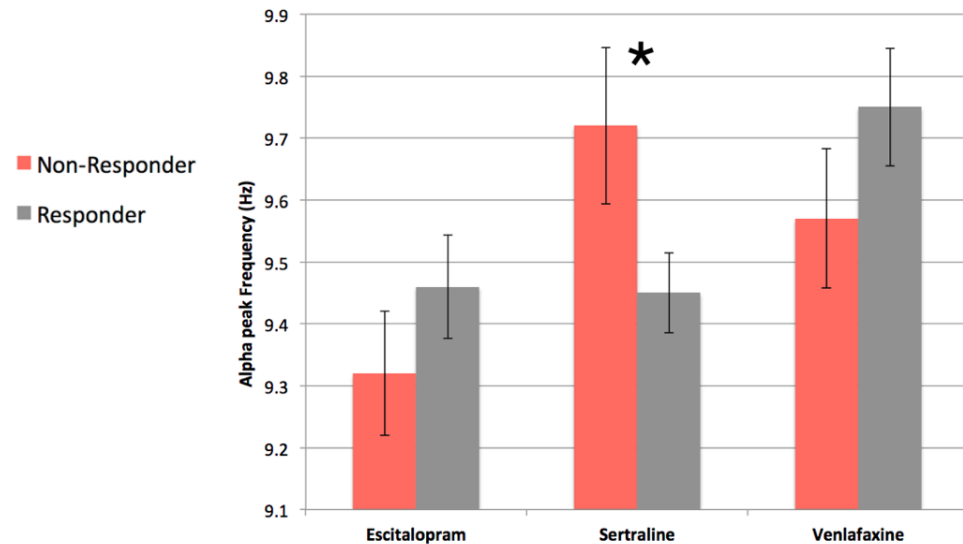


Validatie Brainmarker-I – Medicatie

Alpha peak frequency

EEG Abnormalities Are Associated With Poorer Depressive Symptom Outcomes With Escitalopram and Venlafaxine-XR, but Not Sertraline: Results From the Multicenter Randomized iSPOT-D Study

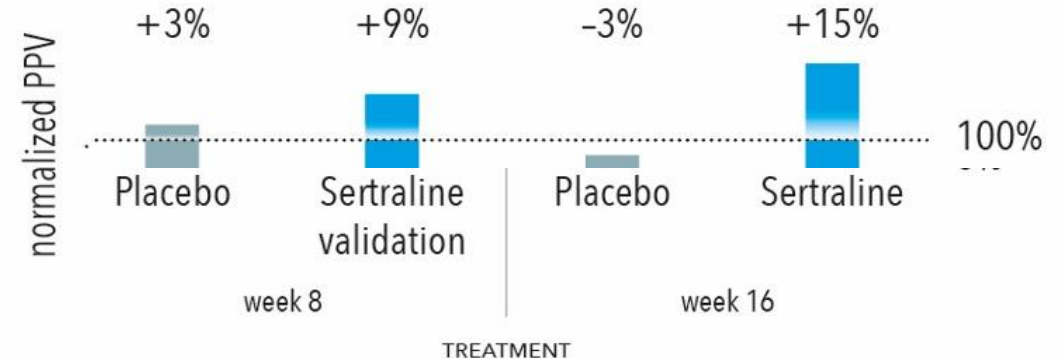
Martijn Arns^{1,2,3}, Evian Gordon^{4,5}, and Nash N. Boutros⁶



Out-of-sample validation in Double-Blind Placebo controlled EMBARC Study (N=296)

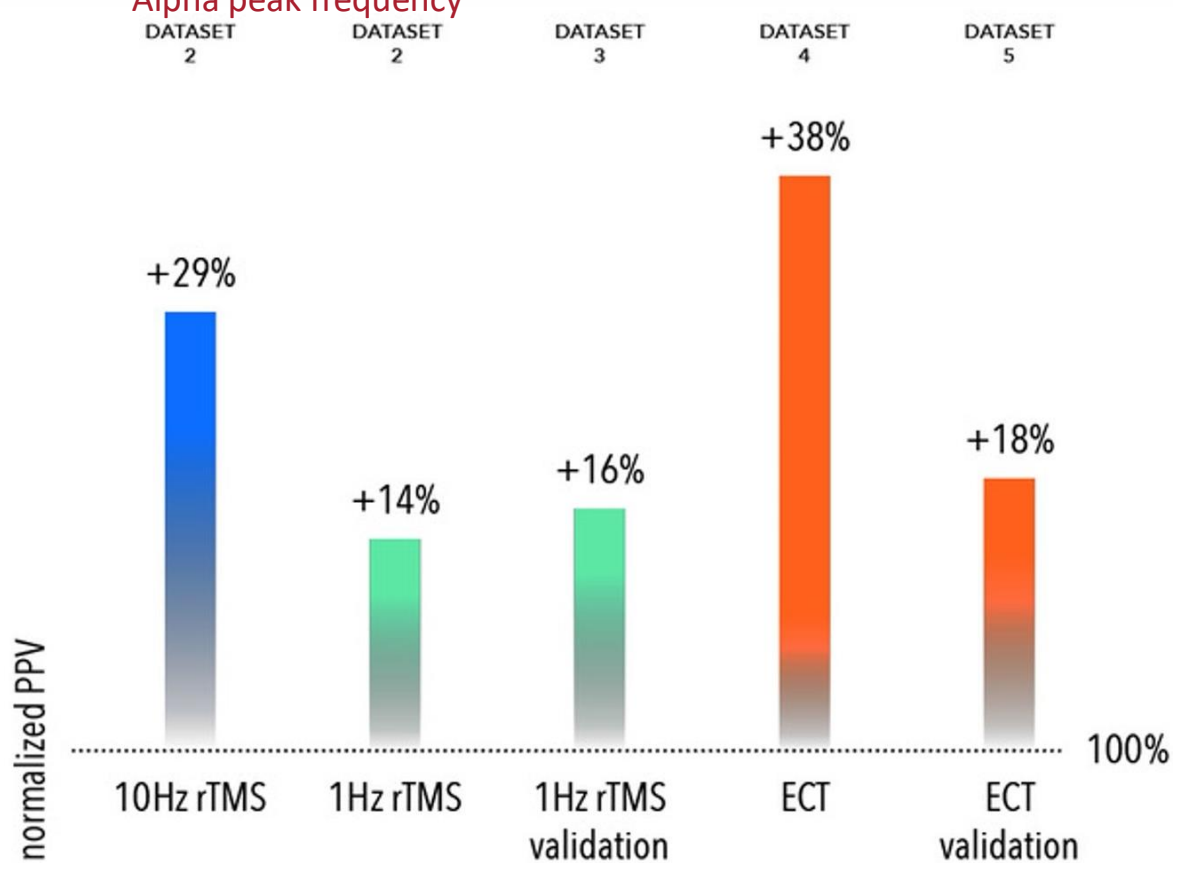
Sertraline and Sertraline extension +9 increased to +15% Remission!

No/opposite effect of placebo

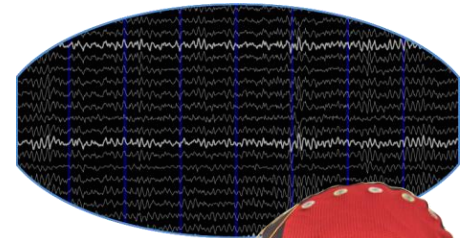


Validatie Brainmarker-I – TMS

Alpha peak frequency



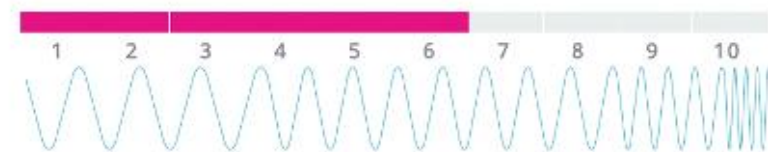
Simulation:
Stratification across all
treatments, all data:
+24% remission



BRAINMARKER I FREQUENCY

LOW VOLTAGE ALPHA ○ iAPF

FRONTAL SYNCHRONIZATION MARKER ●



Validatie Brainmarker-II

Frontal alpha asymmetry



Contents lists available at ScienceDirect

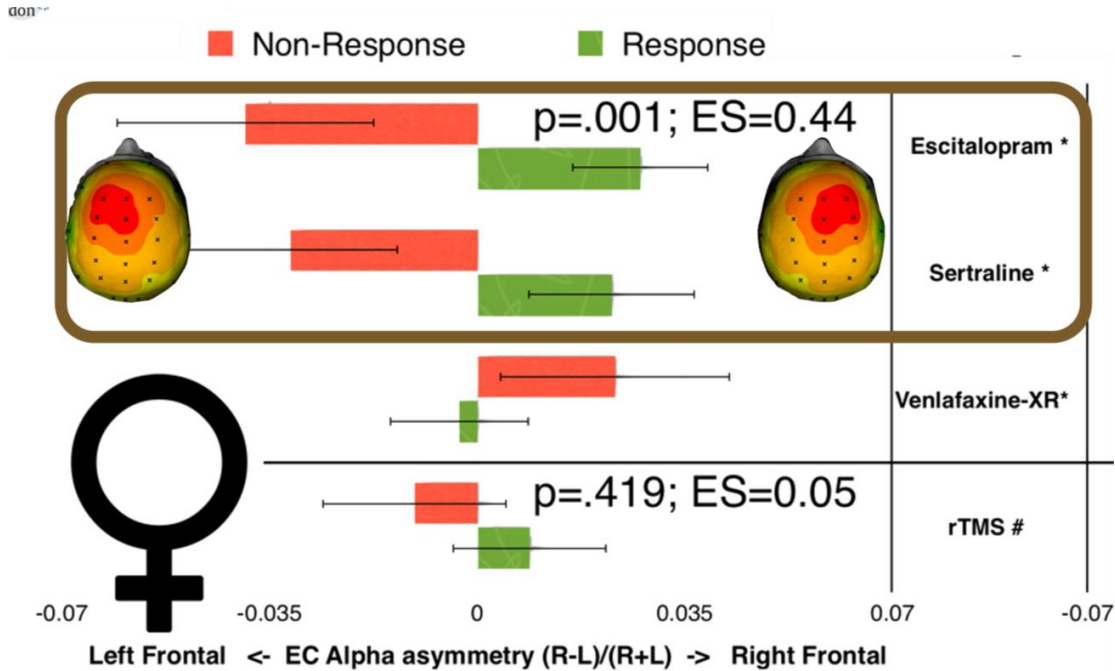
Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



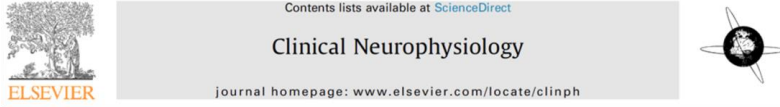
EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study

Martijn Arns^{a,b,*}, Gerard Bruder^c, Ulrich Hegerl^d, Chris Spooner^{e,f}, Donna M. Palmer^{e,f,g,h}, Amit Etkin^{i,j}, Kamran Fallahpour^{c,k}, Justine M Gatt^{g,h,l,m}, Laurence Hirshbergⁿ, Evian Gordon^{e,f}



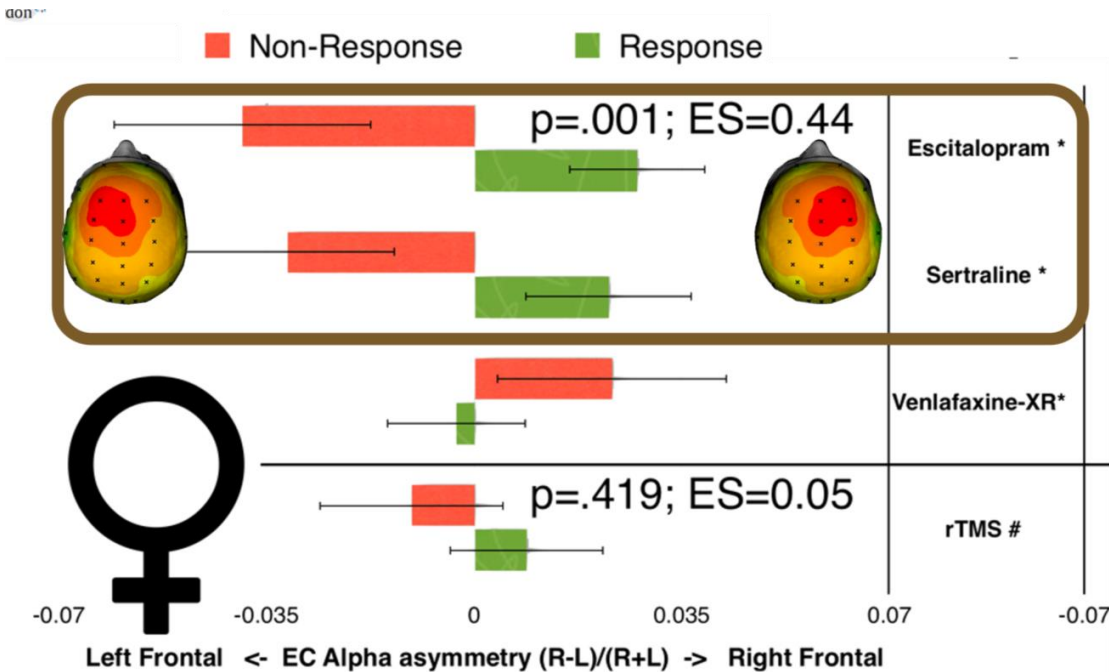
Validatie Brainmarker-II

Frontal alpha asymmetry



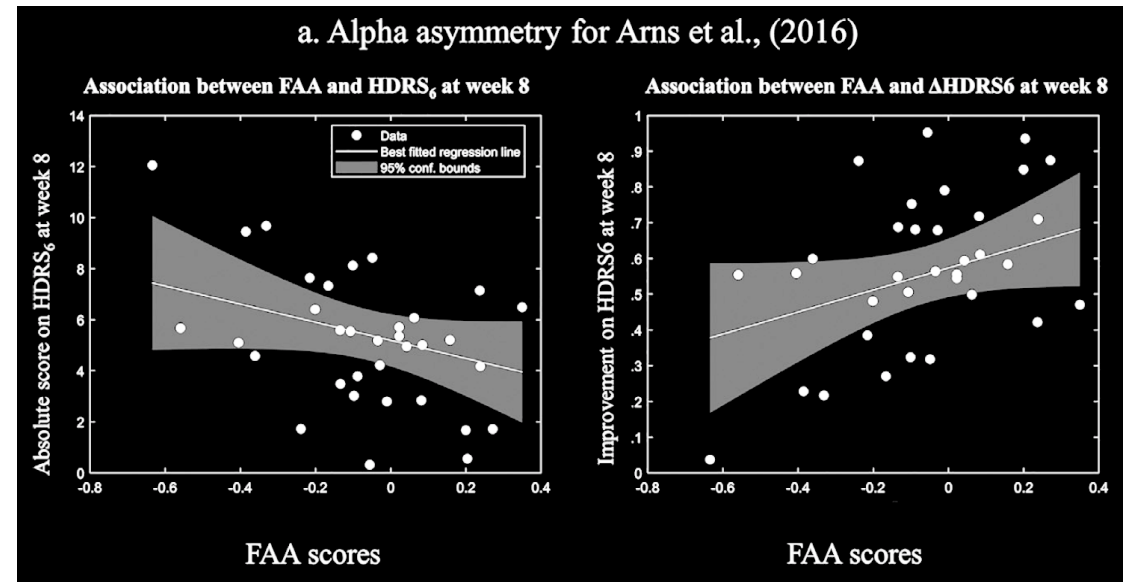
EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study

Martijn Arns^{a,b,*}, Gerard Bruder^c, Ulrich Hegerl^d, Chris Spooner^{e,f}, Donna M. Palmer^{e,f,g,h}, Amit Etkin^{i,j}, Kamran Fallahpour^{c,k}, Justine M Gatt^{g,h,l,m}, Laurence Hirshbergⁿ, Evian Gordon^{e,f}



Pretreatment qEEG biomarkers for predicting pharmacological treatment outcome in major depressive disorder: Independent validation from the NeuroPharm study

Cheng-Teng Ip^{a,b,c}, Sebastian Olbrich^d, Melanie Ganz^{b,e}, Brice Ozenne^{b,f}, Kristin Köhler-Forsberg^{b,c}, Vibeke H. Dam^{b,c}, Sándor Beniczky^{g,h,i}, Martin B. Jørgensen^{c,j}, Vibe G. Frokjaer^b, Birgitte Søgaard^a, Søren R. Christensen^a, Gitte M. Knudsen^{b,c,*}



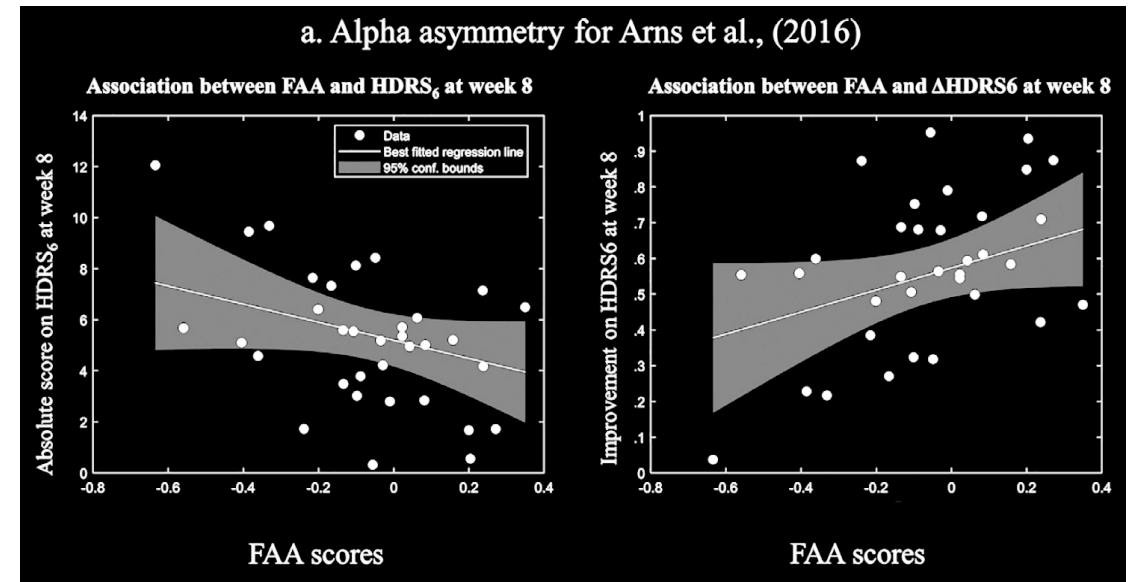
Validatie Brainmarker-II

Frontal alpha asymmetry

- N=79 treated with Escitalopram (SSRI)
- Independent out-of-sample replication
- Plans for normalization

Pretreatment qEEG biomarkers for predicting pharmacological treatment outcome in major depressive disorder: Independent validation from the NeuroPharm study

Cheng-Teng Ip^{a,b,c}, Sebastian Olbrich^d, Melanie Ganz^{b,e}, Brice Ozenne^{b,f}, Kristin Köhler-Forsberg^{b,c}, Vibeke H. Dam^{b,c}, Sándor Beniczky^{g,h,i}, Martin B. Jørgensen^{c,j}, Vibe G. Frokjaer^b, Birgitte Søgaard^a, Søren R. Christensen^a, Gitte M. Knudsen^{b,c,*}



Toepassing van biomarkers in de praktijk

SLEEP SCORE



AGE GROUP

- 3-4
- 5-9
- 10-13
- 14-18
- 19-25
- 26-49
- > 50

OPTIMAL HOURS OF SLEEP

- 10-13
- 10-12
- 9-10
- 8-10
- 8-9
- 7-9
- 6-8

- SLEEP ONSET LATENCY
- SLEEP TIME

- RECOMMENDED BEDTIMES
- OPTIONAL BEDTIMES

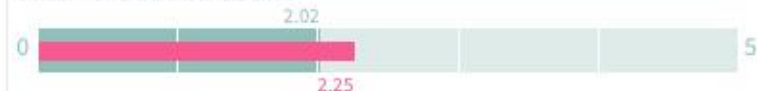
QUESTIONNAIRES

YOUR CUMULATIVE SLEEP DEBT IS:

OVERALL SLEEP QUALITY



SLEEP DISORDER SCORE



INSOMNIA



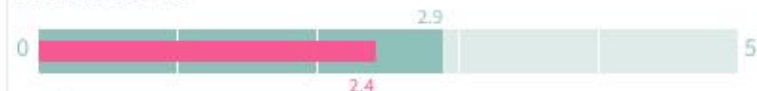
PARASOMNIA



CRSD



HYPERSOMNIA



RLS/PLMD



SBD



FOCUS



SUBJECTIVE OBJECTIVE

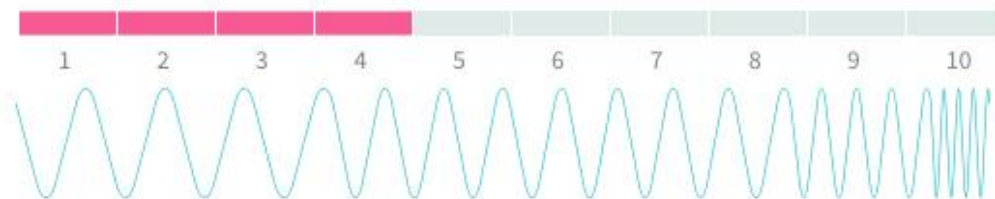
FEELING



BRAINMARKER I FREQUENCY

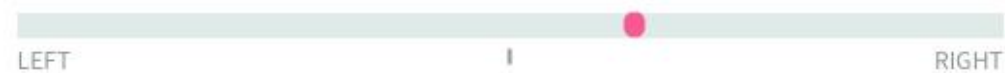
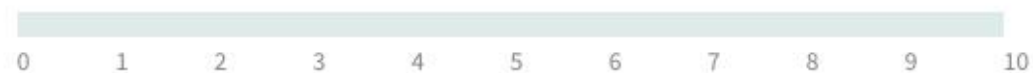
LOW VOLTAGE ALPHA FRONTAL SYNCHRONIZATION MARKER

iAPF

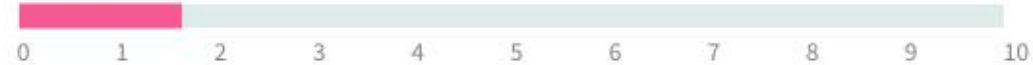
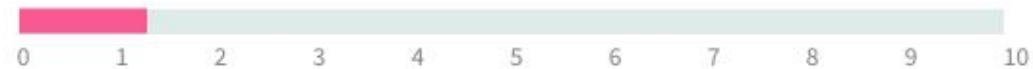


FRONTAL

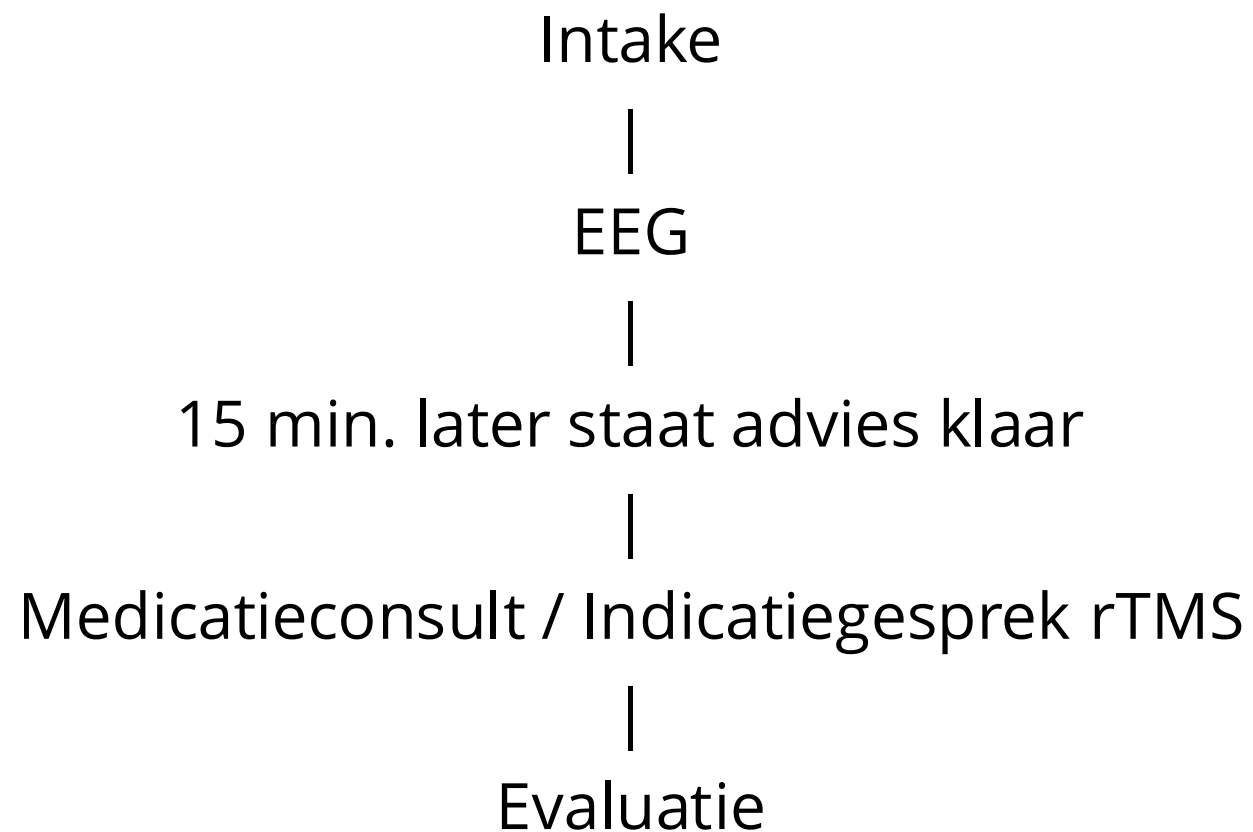
BRAINMARKER II ASYMMETRY

BRAINMARKER III β - SYNCHRONIZATION β -SYNC 

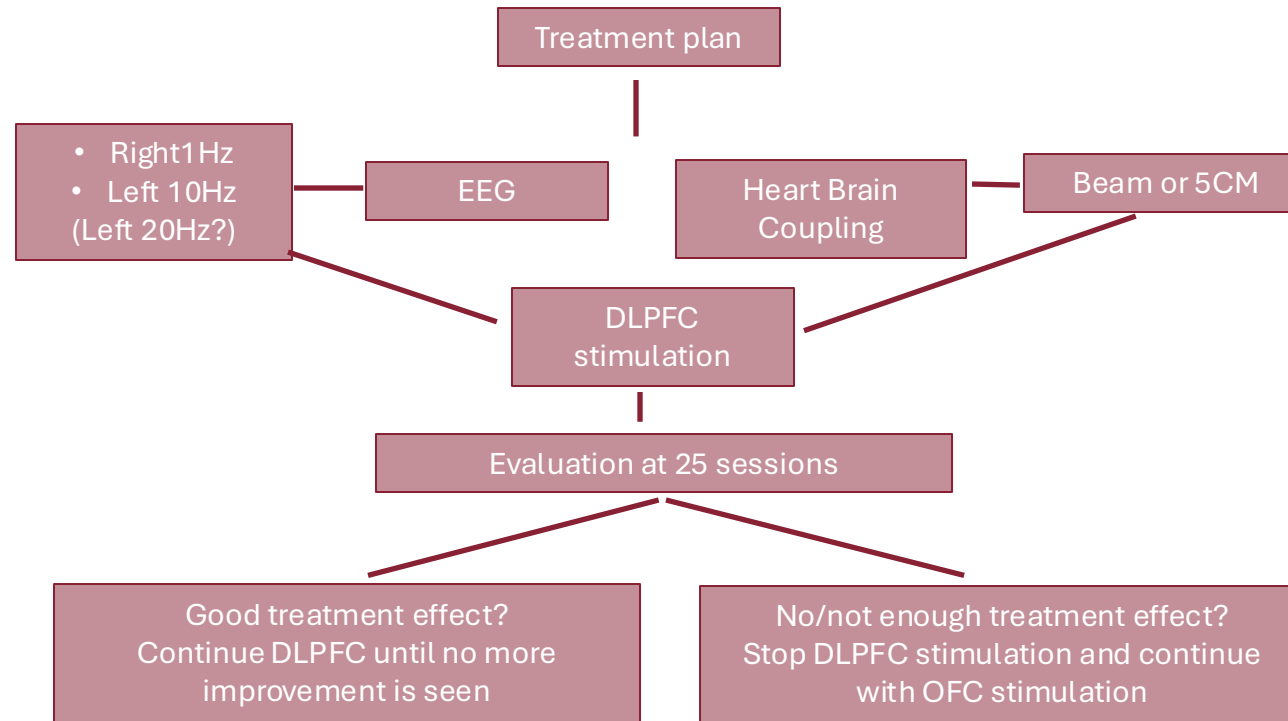
BRAINMARKER IV FRONTAL SYNCHRONIZATION

 α -SYNC θ -SYNC

Tijdspad



Brainmarker-I & Heart Brain Coupling for TMS



Klinische beslissing

Wanneer volg je een advies?

Wanneer niet?

Welke belemmeringen zijn er?

Welke voordelen levert het op?

Verantwoordelijkheid ligt altijd bij de psychiater / verpleegkundig specialist

Advies past bij de nieuwe richtlijnen

Over slaan bij ernstige suicidaliteit

Casus – recent bevallen vrouw

- Vrouw, 38 jaar
 - **Voorgeschiedenis:** sociale fobie en een ongespecificeerde depressieve stoornis
 - **Huidige klachten:** recidiverende depressie en angst
 - **Classificatie:** depressie, recidiverend met vitale kenmerken, met angstige spanning - matig van ernst
 - **Luxerend:** geboorte van dochtertje en veranderde gezinssituatie
 - **Predisponerende factoren:** een onzekere aard en gevoeligheid voor stemmingsklachten, waarschijnlijk dysthymie
 - **Onderhoudende factoren:** een passieve en vermijdende coping.
 - **Eerdere behandelingen:** CGT 2x, assertiviteitstraining adolescenten. Escitalopram had een goed effect op haar klachten

Casus – recent bevallen vrouw

- Vrouw, 38 jaar
 - **Voorgeschiedenis:** sociale fobie en een ongespecificeerde depressieve stoornis
 - **Huidige klachten:** recidiverende depressie en angst
 - **Classificatie:** depressie, recidiverend met vitale kenmerken, met angstige spanning - matig van ernst
 - **Luxerend:** geboorte van dochtertje en veranderde gezinssituatie
 - **Predisponerende factoren:** een onzekere aard en gevoeligheid voor stemmingsklachten, waarschijnlijk dysthymie
 - **Onderhoudende factoren:** een passieve en vermijdende coping.
 - **Eerdere behandelingen:** CGT 2x, assertiviteitstraining adolescenten. Escitalopram had een goed effect op haar klachten
- EEG-advies: venlafaxine
- Dosering: in een week naar 75mg
- Resultaat na 8 weken: BDI 21 – 10
Gaaf een stuk beter, voelt zich rustiger en stabiel

Casus – creatieve student

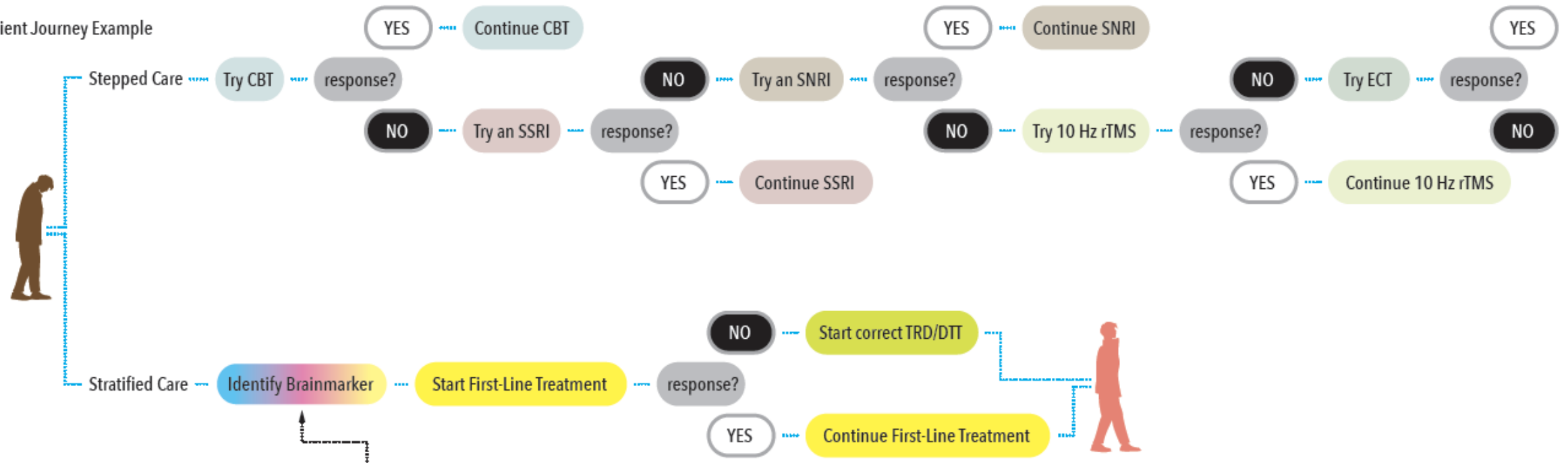
- Man, 24 jaar
 - **Voorgeschiedenis:** ADD werd vastgesteld
 - **Huidige klachten:** paniek, teleurstelling en somberheid als het niet lukt aan het werk te gaan zoals hij van zichzelf verwacht
 - **Classificatie:** matige depressie en een paniekstoornis met agorafobie
 - **Luxerend:** moeite met plannen van zijn schoolwerk en een belaste jeugd
 - **Onderhoudende factoren:** een gebrekkig zelfvertrouwen kan vanuit de mogelijke ADD en vanuit de negatieve opvoeding door zijn vader

Casus – creatieve student

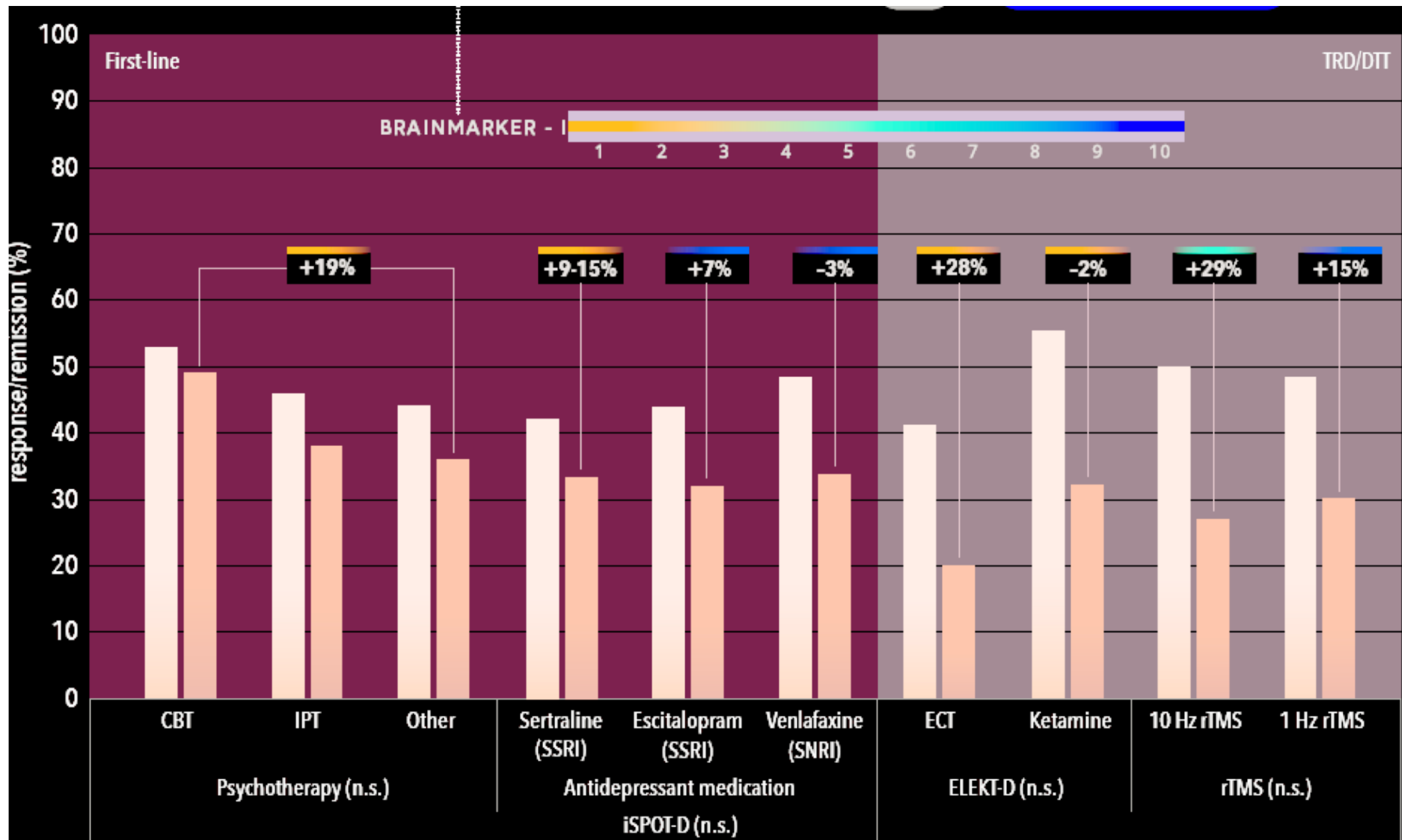
- Man, 24 jaar
 - **Voorgeschiedenis:** ADD werd vastgesteld
 - **Huidige klachten:** paniek, teleurstelling en somberheid als het niet lukt aan het werk te gaan zoals hij van zichzelf verwacht
 - **Classificatie:** matige depressie en een paniekstoornis met agorafobie
 - **Luxerend:** moeite met plannen van zijn schoolwerk en een belaste jeugd
 - **Onderhoudende factoren:** een gebrekkig zelfvertrouwen kan vanuit de mogelijke ADD en vanuit de negatieve opvoeding door zijn vader
- EEG-advies: escitalopram
- Dosering: Na 2 weken verhoging van 10 naar 20 mg
- Resultaat na 8 weken: BDI 42 – 35
Enige verbetering, komt er meer uit

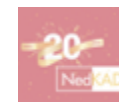
Stepped care and stratified psychiatry

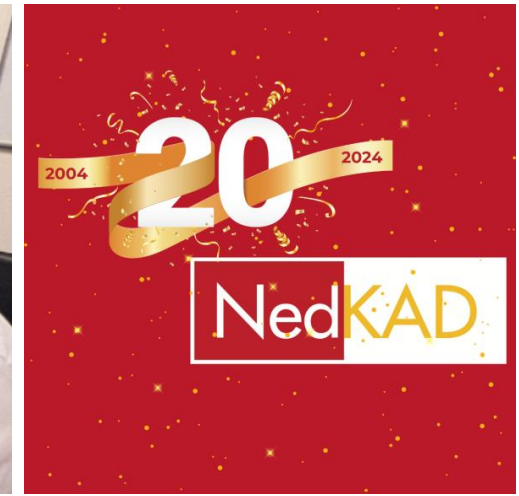
A Patient Journey Example



Arns, Olbrich & Sack, Nat. Mental Health, 2023







Synaeda Research

Head of research: Nikita van der Vinne

Senior researchers: Hanneke van Dijk, Sjoerd van Belkum

PhD Candidates: Lauren Zwienenberg, Meike Jodies, Maurits Nijenstein

Research assistants: Rand Younis, Jolanda Verspaget, Renske Miedema, Anelka Bouma

The Brainclinics Foundation

Research Director and Founder: Martijn Arns

PhD Candidates and Researchers: Helena Voetterl, Lauren Zwienenberg, Hannah Meijs, Amourie Prentice, Eva Dijkstra, Renee Rouwhorst

Other collaborators

Maastricht University
Alexander Sack
Teresa Schuhmann
Neurocare Group
Iris van Oostrom
Joris Nijenhof
Jonathan Downar