

*Michał Skalski, Waldemar Szelenberger,
Maria Radziwoń-Zaleska, Halina Matsumoto*

Zastosowanie metody farmakoelektroencefalografii (farmako-EEG) w monitorowaniu terapii depresji

I Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej

Streszczenie

Zadaniem farmako-EEG jest opis zmian polekowych w zapisie EEG, obiektywna klasyfikacja środków psychotropowych, przewidywanie działania nowych leków, oraz pomoc w planowaniu leczenia. Najczęściej stosowaną metodą w badaniach farmako-EEG jest badanie spoczynkowego EEG w czasie czuwania z odprowadzeń z okolic ciemieniowych i potylicznych.

Do badań włączono 15 pacjentów, 10 kobiet i 5 mężczyzn w wieku od 27 do 78 lat (średnia wieku 52), spełniających kryteria major depression wg DSM-III-R. Przed rozpoczęciem badań pacjenci przez okres co najmniej jednego tygodnia nie otrzymywali żadnych leków przeciwdepresyjnych. Wszyscy badani pacjenci otrzymywali trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. W okresie badań unikano podawania pacjentom leków, które mogły modyfikować poziom leku przeciwdepresyjnego lub wpływać na profil farmako-EEG. Ocenę pacjentów prowadzono 7-krotnie: przed rozpoczęciem terapii, 3 godz. po podaniu leku, 24 godz. po podaniu leku, oraz po 2, 4, 6 i 8 tygodniach kuracji. Każdego z pacjentów, u którego rejestrowano EEG, oceniano za pomocą skal klinicznych: skala depresji Hamiltona (HDRS), skal lęku Hamiltona (HARS), Global Impression Scale (GIS) i opracowanej przez autorów skali objawów ubocznych (SE); oznaczano poziom TLPD i jego metabolitów we krwi. U części pacjentów przed rozpoczęciem badań oceniono fenotyp hydroksylacji. Rejestrację EEG prowadzono z odprowadzeń P3-01 i P4-02 przez ok. 10 min. Następnie w oparciu o analizę wzrokową dokonano eliminacji artefaktów, obliczono względne moce widmowe dla poszczególnych rytmów EEG metodą szybkiej transformaty Fouriera (FFT). Wyniki ostateczne przygotowywano w postaci zmian względnego widma mocy w zakresie każdego z rytmów EEG w każdym kolejnym badaniu w stosunku do badania wyjściowego przed podaniem leku. Tak otrzymane profile farmako-EEG klasyfikował niezależny ekspert; jako główną cechę profilu przeciwdepresyjnego przyjmowano wzrost aktywności w zakresie beta 2.

W badaniach stwierdzono istotną pozytywną korelację między terapeutycznym poziomem TLPD a wystąpieniem przeciwdepresyjnego profilu EEG; istotny związek pomiędzy wzrostem w zakresie widma beta 2 a terapeutycznym poziomem TLPD we krwi; istotną dodatnią korelację między poziomem leku a mocą widma beta 2. Wystąpienie przeciwdepresyjnego profilu farmako-EEG istotnie ujemnie korelowało z wynikami skal klinicznych; wyniki skal klinicznych ujemnie korelowały z mocami widma beta 2. Brak było istotnego statystycznie związku między mocą widma beta 2 a wynikami skal HARS i SE. Analizując pojedyncze przypadki stwierdzono, że u 2 pacjentów, u których nie uzyskano poprawy stanu klinicznego w trakcie leczenia, nie stwierdzono także stałego utrzymywania się profili przeciwdepresyjnych w farmako-EEG, mimo wysokich terapeutycznych poziomów TLPD we krwi.

Badanie farmako-EEG pozwala uzyskać odpowiedź na pytanie, czy dawka leku jest dostateczna, czy lek jest właściwie wchłaniany, metabolizowany i czy rzeczywiście wywiera wpływ na OUN. Wyniki uzyskane u chorych nie są tak jednoznaczne, jak u zdrowych. Odgrywa tu rolę większa

heterogenność grup, występująca powszechnie polipragmazja i adaptacja do leków. Mimo przedstawionych powyżej ograniczeń farmako-EEG jest jak dotąd najczulszą fizjologiczną metodą oceny kierunku działania i skuteczności leków psychotropowych, a uzyskane wyniki pozwalają żywić nadzieję, że w niedalekiej przyszłości pozwoli także na przewidywanie indywidualnych wyników leczenia.

Summary

Drugs, which change human behavior, modify neurons' metabolism and bioelectric activity. This was the first notion that led to developing of pharmaco-EEG. Main objects of this method are: description of changes caused by various drugs, objective classification of psychotropic medications, foreseeing possible effect of new drugs on CNS and helping in therapy. Parietal and occipital leads are most frequently used in pharmaco-EEG studies.

Fifteen patients – 10 female, 5 male (mean age 52 years, 27–78 years), all meeting DSM-III-R criteria of major depression were included into this study. For one week before the study patients did not receive any antidepressive drugs. EEG recordings were made seven times during the study: before medication, 3 and 24 hours after the first dose and after 2, 4, 6, 8 weeks of therapy. Each patient was evaluated clinically according to the following scales: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Global Impression Scale (GIS) and authors' own Side Effects Scale (SE). Blood levels of TCA's and theirs metabolites were measured by means of FPIA method IDx Abott. In part of the patients hydroxylation phenotype was established before the study, using debrysoquine as a model drug. EEG was recorded from P3-01 and P4-02 for about ten minutes. Artifacts were eliminated visually. Relative Power spectra were obtained by Fast Fourier Transform (FFT) and were calculated for EEG bands. Final profiles were calculated as changes between relative power for each EEG rhythm in each recording in comparison with recording made prior to the study.

Following results were found: significant relationship between therapeutic blood level of TCA and antidepressive EEG profile ($\chi^2=15.8$, $p=0.00007$); significant correlation between an increase in beta 2 power and therapeutic blood level of TCA (for P4-02: Pearson $r=0.43$, $p<0.001$; for P3-01: Pearson $r=0.38$, $p<0.001$); significant correlation between beta 2 power and TCA's blood level (for P4-02: Pearson $r=0.33$, $p<0.01$; for P3-01: Pearson $r=0.42$, $p<0.001$); antidepressive profile of EEG correlated significantly negatively with scores in clinical scales; scores in HDRS and GIS scales correlated negatively with power spectra in beta 2 band in P4-02 (HDRS Pearson $r=0.31$, $p<0.01$; GIS $r=0.31$, $p<0.01$). There was no significant correlation between beta 2 power and HARS and SE scores. Analysis of individual cases revealed that 2 patients, which did not improve during treatment, despite therapeutic blood levels of TCA, did not show antidepressive profile of EEG.

Pharmaco-EEG is helpful in answering the question if the dose is relevant, and the drug is being well absorbed and metabolised and if it has any influence on the CNS. Results from patients are not as unequivocal as data from a healthy population. This may be due to more pronounced group heterogeneity, commonly occurring polypragmatic drug use and adaptation to pharmaceutical agents. Despite such restrains pharmaco-EEG is the most sensitive physiological method of evaluating course and efficacy of psychotropic medication. Our results let us hope that in the near future it may be a very helpful method in forecasting individual clinical outcome.

Wstęp

Leki wpływają na zachowanie człowieka, modyfikując metabolizm neuronów oraz ich czynność bioelektryczną. Jeśli modyfikacje te są dostatecznie rozległe, aby wpływać na zachowanie, zmienia się także obraz EEG. Spostrzeżenie to stanowi punkt wyjścia metody zwanej farmakoelektroencefalografią.

Zadaniem farmako-EEG jest opis zmian polekowych w zapisie EEG, obiektywna klasyfikacja środków psychotropowych, przewidywanie działania nowych leków, oraz pomoc w planowaniu leczenia (Fink, 1982).

U podstaw badań farmako-EEG leżą dwa założenia (Künkel, 1982):

- zmiany w EEG są bezpośrednio związane ze zmianami biochemicznymi wywołanymi przez lek w mózgu,
- efekty behawioralne są bezpośrednio związane z tymi zmianami biochemicznymi.

Zastosowanie wyników farmako-EEG w praktyce klinicznej opiera się na kolejnych założeniach (Künkel, 1982):

- 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.

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 (Fink, 1978; Itil, 1974). Kierunek zmian zależy od klinicznego działania leku.

Polekowe zmiany w czynności EEG są zróżnicowane topograficznie. Najczęściej stosowaną metodą w badaniach farmako-EEG jest badanie spoczynkowego EEG w czasie czuwania, najczęściej stosuje się odprowadzenia z okolic ciemieniowych i potylicznych (Skubis, 1991).

Charakterystyczne profile zmian widma EEG przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyczne profile zmian w EEG dla podstawowych grup leków psychotropowych (według Hermanna 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
Anksjolityki	↑	0	↓	↓↓↓	↑↑↑	0
Tymoleptyki	0	↓	0	↑	↑	↑↑↑

↑ wzrost mocy

↓ spadek mocy

↑↑↑ wzrost mocy szczególnie charakterystyczny dla danej grupy

↓↓↓ spadek mocy szczególnie charakterystyczny dla danej grupy

0 brak zmian

Fizjologiczną miarą działania anksjolitycznego jest wzrost czynności beta (beta 1), 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). Przytoczona charakterystyka oparta jest na analizie zapisu rejestrowanego z odprowadzeń potylicznych.

Material

Do badań włączono 15 pacjentów, 10 kobiet i 5 mężczyzn w wieku od 27 do 78 lat (średnia wieku 52), spełniających kryteria wielkiej depresji wg DSM-III-R. Przed rozpoczęciem badań pacjenci przez okres co najmniej 1 tygodnia nie otrzymywali żadnych leków przeciwdepresyjnych.

Wszyscy badani pacjenci otrzymywali trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, 7 – imipraminę (w dawce przeciętnie od 100 do 150 mg/dz), 7 – klomipraminę (ok. 150 mg/dz) i 1 osoba amitryptylinę (150 mg/dz). W okresie badań unikano podawania pacjentom leków, które mogłyby modyfikować poziom leku przeciwdepresyjnego lub wpływać na profil farmako-EEG.

Metoda

Ocenę pacjentów prowadzono siedmiokrotnie: przed rozpoczęciem terapii, 3 godz. po podaniu leku, 24 godz. po podaniu leku, oraz po 2, 4, 6 i 8 tygodniach kuracji.

Każdego z pacjentów, u którego rejestrowano EEG, oceniano za pomocą skal klinicznych: skali depresji Hamiltona (HDRS), skali lęku Hamiltona (HARS), Skali Globalnej Oceny Klinicznej (CGIS) i opracowanej przez autorów skali objawów ubocznych (SE); oznaczano poziom TLPD i jego metabolitów we krwi. U części pacjentów przed rozpoczęciem badań oceniono fenotyp hydroksylacji.

Badanie farmako-EEG:

Rejestrację EEG prowadzono z odprowadzeń P3-01 i P4-02 przez ok. 10 min. Następnie w oparciu o analizę wzrokową dokonano eliminacji artefaktów (mruganie, ruchy gałek ocznych, ruchy głowy, aktywność mięśniowa, zmiany związane z zasypianiem, artefakty techniczne itp.).

Kolejnym etapem analizy było obliczenie mocy widmowych poszczególnych rytmów EEG metodą szybkiej transformaty Fouriera (FFT). Obliczano względne moce widmowe w podanych niżej zakresach.

- delta 1,0 – 3,0 Hz
- theta 3,0 – 7,0 Hz
- alfa 7,0 – 12,0 Hz
- sigma 12,0 – 15,0 Hz
- beta 1 15,0 – 20,0 Hz
- beta 2 20,0 – 30,0 Hz

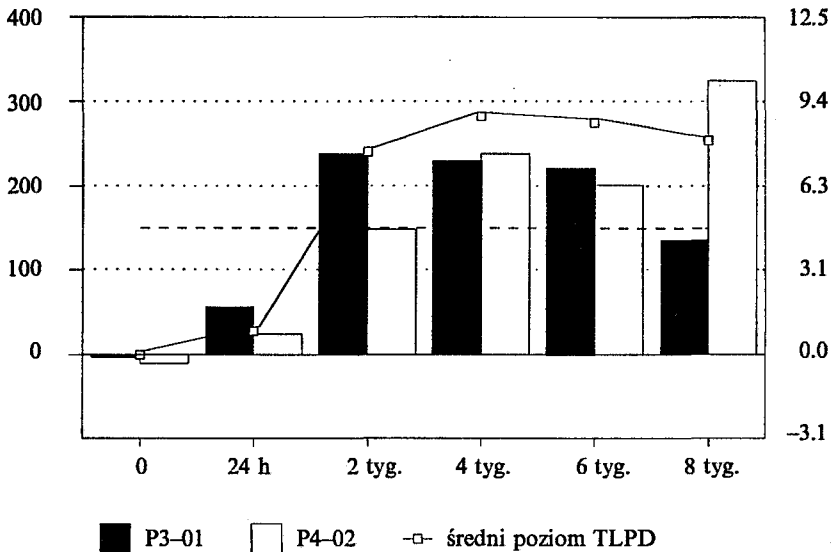
Przedstawione zakresy pasm EEG proponowane są do badań farmako-EEG w oparciu o analizę czynnikową (Hermann, 1982), odzwierciedlając one naturalny rozkład pasm. Potwierdziły się one we własnych badaniach widma EEG metodą AR (Skubis, 1991), pozwalającą na wyznaczenie indywidualnych rytmów dla każdego badanego. Dodatkowo dostosowano pasma EEG do standardu pracowni obejmującego także badania snu, dlatego wyodrębniono dodatkowo rytm sigma (w polisomnogramie odpowiadający wrzecionom snu).

Wyniki ostateczne przygotowano w postaci zmian względnego widma mocy w zakresie każdego z rytmów EEG w każdym kolejnym badaniu (po 3 i 24 godz. oraz 2, 4, 6 i 8 tyg.) w stosunku do badania wyjściowego przed podaniem leku. Na podstawie odpowiednich wykresów niezależny ekspert, na zasadzie podwójnej ślepej próby oceniał profil zmian EEG, klasyfikując zmiany profili jako przeciwdepresyjny lub nieprzeciwdepresyjny.

Wyniki

Pełne badanie (po 8 rejestracji w ciągu 8 tygodni) wykonano u 13 z przebadanych pacjentów. Uzyskano następujące wyniki:

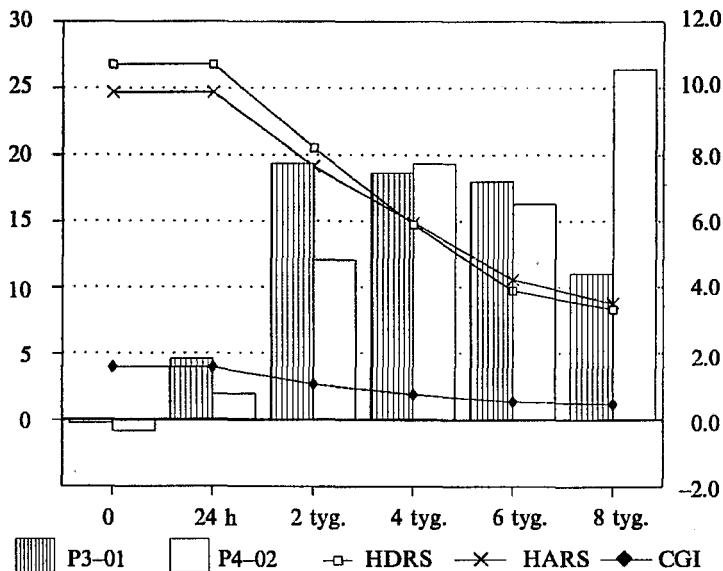
1. Istotny związek między terapeutycznym poziomem TLPD a wystąpieniem przeciwdepresyjnego profilu EEG ($\chi^2=15,8$, $p=0,00007$).
2. Istotną korelację pomiędzy wzrostem w zakresie widma beta 2 a terapeutycznym poziomem TLPD we krwi (dla odprowadzenia P4-02: Pearson $r=0,43$, $p<0,001$; dla P3-01: Pearson $r=0,38$, $p<0,001$).
3. Istotną korelację między poziomem leku a mocą widma beta 2 (Pearson $r=0,42$, $p<0,001$ dla P3-01; $r=0,33$, $p<0,01$ dla P4-02) (ryc. 1).



Ryc. 1. Na rysunku przedstawiono zmiany stężenia poziomu TLPD we krwi i zmiany mocy w paśmie beta 2, w odprowadzeniach z lewej i prawej okolicy ciemieniowo-potylicznej w grupie badanych pacjentów ($n=13$), w kolejnych badaniach od momentu podania leku: 1 – po 3 godz., 2 – po 24 godz., 3 – po 2 tyg., 4 – po 4 tyg., 5 – po 6 tyg., 6 – po 8 tyg. Na lewej osi rzędnych stężenie TLPD w ng/ml; na prawej osi rzędnych proporcje zmiany mocy beta 2 w stosunku do badania wyjściowego (przed podaniem leku). Linia przerywana oznacza dolną granicę poziomu terapeutycznego TLPD we krwi.

4. Wystąpienie przeciwdepresyjnego profilu farmako-EEG istotnie ujemnie korelowało z wynikami skal klinicznych: – HDRS (Pearson $r = -0,41$, $p < 0,001$) – GIS (Pearson $r = -0,457$, $p < 0,001$) – HARS (Pearson $r = -0,28$, $p < 0,01$) – SE (Pearson $r = -0,149$, $p = \text{NS}$).

5. Wyniki skal klinicznych ujemnie korelowały z mocami widma beta 2 w odprowadzeniu P4-02 (z HDRS Pearson $r = 0,31$, $p < 0,01$; z GIS Pearson $r = 0,31$, $p < 0,01$). Brak było istotnego statystycznie związku między mocą widma beta 2 a wynikami skal HARS i SE (ryc. 2).



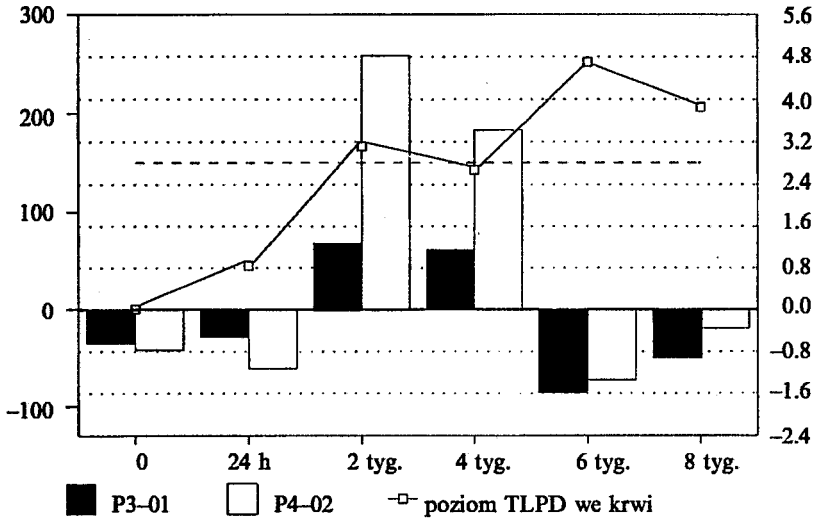
Ryc. 2. Na rysunku przedstawiono zmiany w wynikach skal klinicznych (skali depresji Hamiltona-HDRS, skali lęku Hamiltona-HARS i skali CGI) na lewej osi rzędnych i zmiany mocy w paśmie beta 2. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 1.

6. Istotne ujemne korelacje między poziomem leku we krwi a wynikami skal klinicznych:

- HDRS (Pearson $r = -0,36$, $p < 0,01$)
- GIS (Pearson $r = -0,47$, $p < 0,001$)
- HARS (Pearson $r = -0,296$, $p < 0,01$)
- SE (Pearson $r = -0,23$, $p = \text{NS}$).

Analizując pojedyncze przypadki stwierdzono, że u 2 pacjentów, u których nie uzyskano poprawy stanu klinicznego w trakcie leczenia, nie stwierdzono także stałego utrzymywania się profili przeciwdepresyjnych w farmako-EEG, mimo wysokich terapeutycznych poziomów TLPD we krwi.

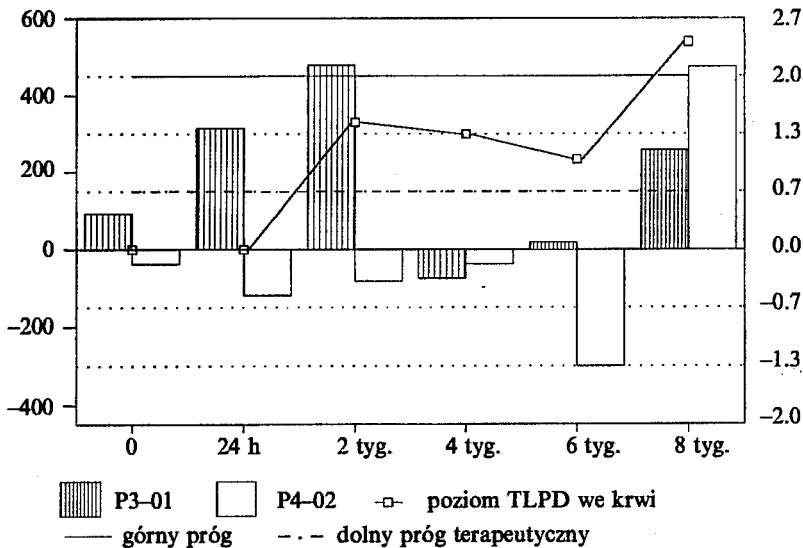
Pacjentka nr 01 (kobieta 72-letnia), której wyniki przedstawiono na ryc. 3. Badanie fenotypu hydroksylacji wykazało, że ta pacjentka należy do osób



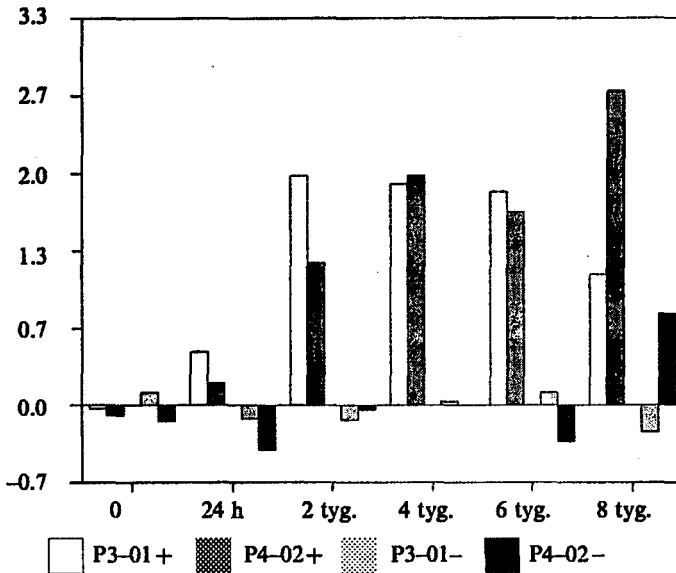
Ryc. 3. Stężenia TLPD we krwi i zmiany mocy beta 2 u pacjentki 01 (wolno metabolizującej) w poszczególnych badaniach. Oznaczenia jak na rycinie 1.

wolno metabolizujących, czyli ma nieprawidłowy mechanizm wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leku. Można więc przypuszczać, że poziomy leków uważane za terapeutyczne, mogły być dla tej pacjentki toksyczne, co mogą potwierdzać wyniki farmako-EEG.

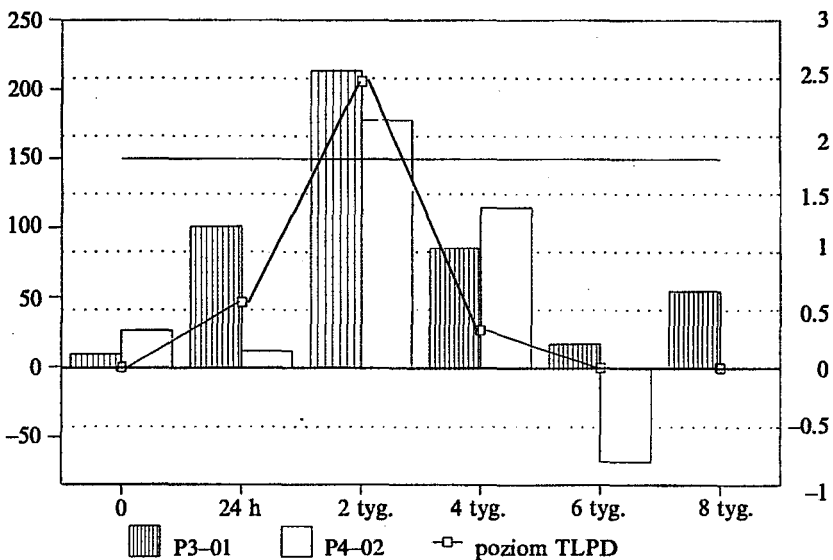
Pacjentka nr 07 (kobieta 45-letnia), wyniki na ryc. 4. W badaniach farmako-EEG pacjentka mimo wstępnej poprawy nie uzyskała profilu przeciw-



Ryc. 4. Stężenia TLPD we krwi i zmiany mocy beta 2 u pacjentki 04 („lekoopornej”) w poszczególnych badaniach. Oznaczenia jak na rycinie 1.



Ryc. 5. Zmiany mocy beta 2 w grupach: 7 pacjentów, u których uzyskano przeciwdepresyjny profil farmako-BEG i 3 pacjentów, u których nie stwierdzono zmian w profilu farmako-BEG. W obu grupach leczenie dało wyraźną poprawę. Oznaczenia jak na rycinie 1.



Ryc. 6. Stężenia TLPD we krwi i zmiany mocy beta 2 u pacjentki 02 w poszczególnych badaniach. Stwierdzono poprawę stanu klinicznego i utrzymywanie się przeciwdepresyjnego profilu farmako-BEG mimo zaprzestania przyjmowania leków. Oznaczenia jak na rycinie 1.

depresyjnego; dopiero w ostatnim badaniu, gdy poziom leku przekroczył poziom terapeutyczny, w zapisie EEG zarejestrowano wzrost fal beta 2. Wydaje się, że przedstawiona pacjentka może być przykładem lekooporności.

U 3 pacjentów nie obserwowano wystąpienia profilu przeciwdepresyjnego mimo stwierdzenia poprawy stanu klinicznego i utrzymywania się terapeutycznego poziomu TLPD. Na ryc. 5 przedstawiono średnie zmiany mocy beta w grupie ($n=7$) pacjentów z odpowiedzią przeciwdepresyjną w farmako-EEG i grupie bez tej odpowiedzi ($n=3$). Być może brak odpowiedzi w EEG na TLPD był u nich wyrazem mniej nasilonego podłoża biologicznego depresji.

U pacjentki nr 02 (kobieta 41-letnia) profil przeciwdepresyjny korelował z poprawą stanu psychicznego, mimo minimalnego lub 0 poziomu TLPD we krwi. Istnieje podejrzenie, że pacjentka nie brała leków (przedstawione na ryc. 6). Być może obserwowane zmiany są związane ze zmianami w EEG pod wpływem ustępowania depresji (nawet bez leczenia TLPD), co jest widoczne w obrazie widma.

Omówienie wyników

Badanie farmako-EEG pozwala uzyskać odpowiedź na pytanie, czy dawka leku jest dostateczna, czy lek jest właściwie wchłaniany, metabolizowany, i czy rzeczywiście wywiera wpływ na OUN. Stopień modyfikacji EEG zależy od dawki, na ogół jest to zależność liniowa. Amitryptylina w dawce 10 mg nie jest do odróżnienia od placebo, 25 mg wywołuje uchwytnie zmiany w widmie EEG, ale dopiero po 50 mg uzyskuje się profil charakterystyczny dla tymoleptyków (Itil, 1982). (Wynika stąd wniosek, że pojedyncza dawka amitryptyliny wynosi 25–50 mg.)

Bywa, że profil EEG po jednorazowym podaniu leku pozwala przewidzieć indywidualną reakcję (Itil, 1981). Modyfikacje widma są zróżnicowane w czasie. Maksymalną reakcję po pojedynczej dawce tymoleptyków obserwuje się po 1–3 godz. W przeciętnej populacji szpitala psychiatrycznego jak dotąd nie potwierdzono zależności między modyfikacją zapisu EEG a wynikami leczenia (Ekiert, 1977). Także w prezentowanej pracy tylko u jednego pacjenta stwierdzono pojawienie się profilu przeciwdepresyjnego w 3 godz. po podaniu leku. Być może związane to było ze zbyt niską dawką wyjściową (pacjenci otrzymywali 25 mg imipraminy, amitryptyliny lub klomipraminy).

Metoda farmako-EEG ma pewne ograniczenia. Rzetelne wyniki uzyskuje się tylko wtedy, gdy badana grupa jest możliwie homogenna. Zbyt niskie dawkowanie leków rzutuje na wyniki, ale i po zastosowaniu dawek terapeutycznych nie u każdego badanego zmieniają się parametry widma (Hermann, 1982; Itil, 1985). Wszystkie leki psychotropowe modyfikują EEG, jednak w populacji zjawisko to istnieje raczej w sensie statystycznym.

Wyniki uzyskane u ludzi chorych nie są tak jednoznaczne, jak u zdrowych. Odgrywa tu rolę większa heterogenność grup, występująca powszechnie polipragmazja i zjawisko adaptacji do leków (Ekiert, 1988; Ekiert, 1977; Fink, 1978).

Mimo przedstawionych powyżej ograniczeń, farmako-EEG jest jak dotąd najczulszą fizjologiczną metodą oceny kierunku działania i skuteczności leków psychotropowych, a uzyskane wyniki pozwalają żywić nadzieję, że w niedalekiej przyszłości pozwoli także na przewidywanie indywidualnych wyników leczenia.

Piśmiennictwo

1. Ekiert H.: Zapis EEG podczas terapii lekami psychotropowymi. W: Majkowski J. (red.): Elektroencefalografia kliniczna. PZWL, Warszawa, 1989, 305-315.
2. Ekiert H., Gogol Z., Welbel L., Kazubska M.: Zapis EEG a wynik leczenia fenotiazynami chorych na schizofrenię paranoidalną. *Psychiatr. Pol.* 1977, 11, 325-333.
3. Fink M.: EEG and psychopharmacology. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1978, Suppl., 34, 41-56.
4. Fink M.: Quantitative pharmaco-EEG to establish dose-time relations in clinical pharmacology. W: Hermann W. M. (red.): Elektroencefalografy in drug research. Gustav Fisher, Stuttgart, 1982, 249-351.
5. Hermann W. M.: Development and critical evaluation of an objective procedure for the electroencephalographic classification of psychotropic drugs. W: Hermann W. M. (red.): Elektroencefalografy in drug research. Gustav Fisher, Stuttgart, 1982, 249-351.
6. Hermann W. M., Schaerer E.: Pharmaco-EEG: 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 Electroencefalografy and Clinical Neurophysiology. Clinical Applications of Computer Analysis of EEG and other Neurophysiological Signals. Elsevier, Amsterdam 1986, 385-445.
7. Itil T. M.: Qualitative pharmaco-electroencefalografy. W: Itil T. M.: Psychotropic drugs and the human EEG. Modern problems of pharmacopsychiatry. Basel-Karger, New York 1974, 8, 43-75.
8. Itil T. M., Shapiro D., Schneider D., Schneider S. J., Francis I. B.: Computerized EEG as a predictor of drug response in treatment resistant schizophrenics. *J. Nerv. Men. Dis.* 1981, 169, 629-637.
9. 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.
10. 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, 107-177.
11. Künkel H.: On some hypothesis underlying pharmaco-electroencefalografy. W: Herman W. M. (red.): Elektroencefalografy in drug research. Gustav Fisher, Stuttgart, 1982, 249-351.
12. Skubis K.: Ocena środków psychotropowych na podstawie analizy widmowej czynności bioelektrycznej mózgu. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Warszawie, 1991.
13. Szelenberger W.: Farmakoelektroencefalografia: aktualny stan wiedzy i perspektywy. *Psychiatr. Pol.*, 1990, 24, 52-57.