

Wiktor Dróżdż, Paweł Przybyłowski, Marcin Ziółkowski, Janusz Rybakowski

Porównanie wyników analizy ilościowej widma EEG u osób zdrowych i u chorych na schizofrenię leczonych neuroleptykami

Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Bydgoszczy
Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Świeciu/Wisła

Streszczenie

Celem niniejszego badania wstępnego było porównanie ilościowej analizy widmowej EEG osób chorych na schizofrenię w trakcie kuracji neuroleptycznej z dobraną grupą osób zdrowych. Stwierdzono różnice w czynności bioelektrycznej mózgu między mężczyznami i kobietami, zarówno u chorych na schizofrenię, jak i u osób zdrowych. Różnice czynności bioelektrycznej mózgu między chorymi na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi występowały głównie u kobiet i dotyczyły zwłaszcza okolic czołowych. Stwierdzono różnice w analizie widmowej EEG między grupą chorych na schizofrenię leczoną alifatycznymi pochodnymi fenotiazyny a grupą chorych leczoną pochodną piperydynową fenotiazyny. Wykazano także istnienie asymetrii międzypółkulowych czynności EEG u mężczyzn i kobiet chorych na schizofrenię oraz u mężczyzn z grupy kontrolnej.

Summary

The aim of this preliminary study was comparison of quantitative EEG pattern of schizophrenic patients treated with neuroleptic drugs with that of matched healthy control subjects. Gender differences of quantitative EEG patterns were found both in schizophrenic patients and healthy subjects. The differences of EEG pattern between schizophrenic patients and control subjects were evidenced mainly in frontal areas. The influence of type of neuroleptic on EEG spectral analysis results in schizophrenic patients was confirmed. The increasing of interhemispheric asymmetries of brain electric activity was observed in male and female schizophrenic patients and in male healthy subjects.

Wstęp

Badania czynności bioelektrycznej mózgu w schizofrenii prowadzono od chwili zastosowania EEG w psychiatrii. Stwierdzane odchylenia były zwykle niespecyficzne i nie udawało się ustalić ich powiązania z patogenezą choroby. Wprowadzona w ostatnich latach komputerowo wspomagana analiza EEG, dzięki analizie widmowej zapisu EEG, znacznie zwiększyła możliwości wglądu w występujące u chorych na schizofrenię zmiany czynności bioelektrycznej (2).

W dotychczas przeprowadzonych badaniach przy użyciu analizy widmowej EEG stwierdzano u chorych na schizofrenię przede wszystkim zwiększenie czynności wolnej, zwłaszcza w okolicach czołowych, a także podwyższenie

czynności szybkiej (beta) (7). Stwierdzano także innego rodzaju odchylenia: wyższą moc fal alfa w okolicach czołowych (6), uogólnioną niższą moc czynności alfa 1 (10), mniejszy stopień asymetrii czynności bioelektrycznej (7). Uważa się, że odmienne rodzaje neuroleptyków mogą w niejednakowym stopniu zmieniać u chorych na schizofrenię zapis EEG (4).

Stosunkowo niedawno pojawiły się dane o występowaniu istotnych różnic czynności bioelektrycznej mózgu między kobietami i mężczyznami, zarówno u badanych osób zdrowych, jak i wśród chorych na schizofrenię (3, 5, 11).

Cel pracy

Przeprowadzone badanie pilotażowe miało na celu ustalenie, czy u osób chorujących na schizofrenię, leczonych neuroleptykami z powodu zaostrzenia procesu chorobowego, występuje odmienny niż u osób zdrowych wzorzec czynności bioelektrycznej w ilościowej analizie widma EEG. Dokonano także porównania grup osób chorych na schizofrenię, leczonych odmiennymi neuroleptykami. Celem pracy była również analiza różnic czynności bioelektrycznej mózgu między mężczyznami i kobietami, jak też ocena asymetrii czynności bioelektrycznej mózgu w poszczególnych grupach osób badanych.

Osoby badane

Badaniem objęto 24 chorych na schizofrenię, hospitalizowanych w Wojewódzkim Szpitalu dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych w Świeciu i 25 osób z grupy kontrolnej. W grupie eksperymentalnej znajdowało się 14 mężczyzn i 10 kobiet. Grupa kontrolna składała się ze zdrowych ochotników i zdrowych osób rekrutowanych spośród personelu szpitala. W grupie tej było 16 mężczyzn i 9 kobiet. Charakterystykę składu badanych grup zamieszczono w tabeli 1. Analiza porównawcza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

	Grupa eksperymentalna			Grupa kontrolna		
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
Liczba osób	24	14	10	25	16	9
Rozpiętość wieku	20-60	20-60	26-57	17-52	17-52	29-45
Średnie i odchylenia standardowe	38 ± 5	37,5 ± 13,5	39 ± 9	34 ± 5	38 ± 9	37,5 ± 6

W okresie wykonywania badań wszyscy chorzy byli leczeni średnimi lub wysokimi dawkami takich leków neuroleptycznych jak: chlorpromazyna, lewomepromazyna, perazyna lub sulpiryd. Leki stosowane w trakcie wykonywania badań u chorych na schizofrenię przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Wyszczególnienie stosowanych w trakcie badania EEG neuroleptyków i ich dawek u osób chorych na schizofrenię

Lek (zakres dawek w mg na dobę)	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
Chlorpromazyna	6 (200–600 mg)	5 (300–600 mg)	11 (200–600 mg)
Lewomepromazyna	2 (200–250 mg)	1 (225 mg)	3 (200–225 mg)
Perazyna	4 (200–600 mg)	4 (300–600 mg)	8 (200–600 mg)
Sulpiryd	2 (200–600 mg)	–	2 (200–600 mg)

Metodyka badań

Zapis EEG wykonano 16-kanalowym aparatem Medicor. Jako elektrodę odniesienia wykorzystano połączone elektrody uszne. Rejestrowano pasmo 0–30 Hz, w tym standardowe zakresy fal: delta (0,5–3,5 Hz), theta (3,5–7,5 Hz), alfa (7,5–13,0 Hz), beta 1 (13,0–20,0 Hz) i beta 2 (20,0–30,0 Hz). Częstotliwość próbkowania wynosiła 128 Hz.

Do analizy widmowej wybrano cztery odcinki 4-sekundowe zapisu wolnego od artefaktów. Próbkki zostały przekształcone w szybkiej transformacji Fouriera (FFT). Poddanym analizie spektralnej parametrem była moc, pochodna kwadratu amplitudy (2). Przykład uzyskanych wartości widma mocy EEG u jednej z badanych osób przedstawiono w tabeli 3.

Analizę statystyczną danych, tj. wartości względnych widma mocy, przeprowadzono przy użyciu pakietu Statgraphic. Posłużono się testami nieparametrycznymi: w analizie asymetrii międzypółkulowych czynności bioelektrycznej wykorzystano test Wilcozona, zaś w analizie pozostałych różnic – test Manna-Whitney'a. Za znamienne statystycznie przyjęto wartość $p < 0.05$.

Wyniki

Porównanie wyników analizy widmowej EEG mężczyzn i kobiet wykazało istnienie różnic czynności bioelektrycznej między mężczyznami i kobietami, zarówno w obrębie grupy eksperymentalnej (tabela 4a), jak i kontrolnej (tabela 4b). Różnice te dotyczyły zwłaszcza półkuli prawej i okolic czołowo-skroniowych. Mężczyźni chorzy na schizofrenię w porównaniu z chorymi kobietami wykazywali niższą moc fal theta w tych okolicach (tabela 4a). W grupie osób zdrowych, mężczyźni wykazywali niższą w porównaniu z kobietami moc fal theta i alfa w okolicach przednioczołowych i skroniowych oraz niższą moc fal theta i beta 1 w okolicach potylicznych, natomiast wyższą moc fal theta i alfa w okolicach tylnoczołowych i w lewej okolicy ciemieniowej (tabela 4b).

Chorzy na schizofrenię w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej wykazywali znamienne wyższą moc fal theta w prawej okolicy czołowej (tabela 4c). Osobna analiza mężczyzn i kobiet wykazała jednak, że istotne różnice występują głównie w grupach kobiet. U kobiet chorych na schizofrenię w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej oprócz wyższej mocy fal theta w obu

Tabela 3. Rezultaty analizy widma mocy z czterech odcinków 4-sekundowych zapisu EEG wolnego od artefaktów w badaniu pacjentki R.K. (wartości względne)

	Fp1	Fp2	F7	F8	F3	F4	T3	T4	T5	T6	C3	C4	P3	P4	O1
delta	39,60	44,30	37,49	39,96	45,98	46,39	36,37	36,23	35,82	37,18	34,86	35,03	35,76	35,60	40,23
theta	42,67	40,92	41,06	35,36	37,40	32,89	39,68	41,91	38,11	38,07	34,15	43,59	37,95	37,20	37,43
alfa	7,69	6,87	8,91	7,97	7,56	5,61	13,66	10,68	12,64	11,03	11,52	12,34	11,51	13,21	9,77
beta 1	4,26	3,87	4,05	4,07	3,49	2,97	5,39	5,49	7,50	5,82	3,47	4,95	7,39	6,72	9,64
beta 2	2,62	2,84	2,26	2,24	2,12	1,91	2,42	2,38	2,25	2,28	1,89	2,05	2,38	2,28	2,37

Tabela 4. Porównanie wyników analizy widma EEG

	Fp1	Fp2	F7	F8	F3	F4	T3	T4	T5	T6	C3	C4	P3	P4	O1	O2
delta																
theta	-b,d,e	-b,c,d,e	b	-a,b,c,e		-a,c	-a,-b	-a,-b			b		-b	e -b	e	
alfa	-b	-b	b													
beta 1		e											-b		-dd	-d
beta 2																

Test Manna-Whitney'a:

- a – porównanie różnic w analizie widmowej między mężczyznami i kobietami w grupie eksperymentalnej, a) $p < 0,05$ (wartości ujemne oznaczają niższe wartości mocy fal theta u mężczyzn w porównaniu z kobietami);
- b – porównanie wyników analizy ilościowej widma EEG między mężczyznami i kobietami w grupie kontrolnej: b) $p < 0,05$ (wartości ujemne oznaczają niższe wartości mocy u mężczyzn w porównaniu z kobietami, liczby dodatnie – wyższe);
- c – porównanie wyników analizy ilościowej widma EEG między osobami chorymi na schizofrenię i osobami zdrowymi: c) $p < 0,05$ (wartości dodatnie oznaczają wyższe wartości mocy fal theta w grupie eksperymentalnej w porównaniu z grupą kontrolną);
- d – porównanie wyników analizy ilościowej widma EEG między kobietami chorymi na schizofrenię a kobietami z grupy kontrolnej: d) $p < 0,05$, dd) $p < 0,01$ (wartości ujemne oznaczają niższe wartości mocy u kobiet chorych na schizofrenię w porównaniu z kobietami zdrowymi, liczby dodatnie – wyższe wartości);
- e – porównanie wyników analizy ilościowej widma EEG między chorymi na schizofrenię, którzy otrzymywali alifatyczne pochodne fenotiazyny z chorymi, którzy otrzymywali piperazynową pochodną fenotiazyny: e) $p < 0,05$ (wartości dodatnie oznaczają wyższe wartości mocy względnej u chorych leczonych piperazynową pochodną fenotiazyny w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali alifatyczne pochodne fenotiazyny).

okolicach czołowych stwierdzono niższą moc fal beta 1 w obu okolicach potylicznych (tabela 4d).

Chorzy na schizofrenię, leczeni alifatycznymi pochodnymi fenotiazyny – chlorpromazyną i lewomepromazyną – w porównaniu z grupą chorych, którzy otrzymywali w trakcie badania EEG leczenie pochodną piperydynową fenotiazyny – perazyną (patrz tabela 2), wykazywali niższą moc fal delta w prawej okolicy tylnociemieniowej i w lewej okolicy potylicznej, niższą moc fal theta w okolicach przedczołowych i w prawej okolicy czołowej, a także niższą moc fal beta 1 w prawej okolicy przedczołowej (tabela 4e).

Analiza asymetrii międzypółkulowych czynności bioelektrycznej wykazała u mężczyzn chorych na schizofrenię występowanie asymetrii w okolicy przednioczołowej: w zakresie fal theta, a także w okolicy tylnoskroniowej: w zakresie fal beta (tabela 5a). U kobiet chorych na schizofrenię asymetrie występowały jedynie w zakresie fal alfa i dotyczyły okolic czołowych, ciemieniowych i potylicznych, z istotną przewagą po stronie lewej (tabela 5b). W grupie kontrolnej stwierdzono występowanie asymetrii czynności bioelektrycznej u mężczyzn: w zakresie fal delta w okolicach tylnoczolowych i fal beta 1 w okolicach ciemieniowych (tabela 5c). Nie wykazano natomiast istnienia asymetrii czynności bioelektrycznej u kobiet z tej grupy.

Tabela 5. Asymetrie międzypółkulowe czynności bioelektrycznej w zakresie mocy

	Fp1/Fp2	F7/F8	F3/F4	T3/T4	T5/T6	C3/C4	P3/P4	O1/O2
delta			c					
theta	-aa							
alfa		-b				-b		-b
beta 1							c	
beta 2					a			

Test Wilcoxona:

- a – asymetrie międzypółkulowe czynności bioelektrycznej w zakresie mocy u mężczyzn chorych na schizofrenię:
 a) $p < 0,05$, aa) $p < 0,01$ (wartości ujemne oznaczają niższe wartości badanego parametru spektralnego po stronie lewej, wartości dodatnie – po stronie prawej);
 b – asymetrie międzypółkulowe czynności bioelektrycznej w zakresie mocy u kobiet chorych na schizofrenię:
 b) $p < 0,05$ (wartości ujemne oznaczają niższe wartości badanego parametru spektralnego po stronie lewej);
 c – asymetrie międzypółkulowe w zakresie mocy u mężczyzn z grupy kontrolnej: c) $p < 0,05$ (wartości dodatnie oznaczają wyższe wartości badanego parametru spektralnego po stronie lewej).

Omówienie

Uzyskane wyniki należy interpretować ostrożnie z uwagi na niewielką liczebność badanych grup, dość znaczną rozpiętość wieku osób badanych, a także ze względu na wpływ leków na zapis EEG u osób chorych oraz niejednakowy u nich stopień zaawansowania procesu chorobowego (2). Stwierdzono, że różne typy neuroleptyków, podawane osobom chorym na schizofrenię, mogą wpływać na wyniki analizy ilościowej EEG.

Rezultaty niniejszej pracy wskazują na występowanie różnic w czynności bioelektrycznej mózgu między kobietami i mężczyznami, zarówno u osób chorych na schizofrenię, otrzymujących leki neuroleptyczne, jak i u osób zdrowych. Potwierdza to dane podawane ostatnio przez innych autorów (3, 5, 11). Różnice takie winny być więc uwzględniane w analizach porównawczych poszczególnych grup. Osobna analiza grupy mężczyzn i kobiet wykazała, że istotne różnice między chorymi na schizofrenię a osobami zdrowymi (dotyczące głównie wyższych mocy fal theta w okolicach czołowych) stwierdzono tylko w grupie kobiet. Może to stanowić kolejny przyczynek do odrębności schizofrenii u mężczyzn i kobiet, dokumentowanych w odniesieniu zarówno do patogenezy i przebiegu, jak również cech klinicznych i rezultatów badań biochemicznych w tej chorobie (9).

Różnice między mężczyznami i kobietami w grupie eksperymentalnej i kontrolnej stwierdzono nie tylko w zakresie analizy widmowej mocy, ale także w zakresie analizy asymetrii międzypółkulowych czynności bioelektrycznej. Asymetrie takie wykazano w grupie mężczyzn zarówno chorych na schizofrenię, jak i zdrowych (choć dotyczące innych parametrów), natomiast w grupie kobiet dotyczyły one tylko chorych na schizofrenię. Można przypuszczać, że występowanie asymetrii międzypółkulowej u kobiet chorych na schizofrenię może wiązać się z odmiennym (nieprawidłowym?), w porównaniu z kobietami zdrowymi, przebiegiem procesu lateralizacji. Nawiązuje to do ostatniej koncepcji Crowa (1) mówiącej, że schizofrenia jest chorobą osłabionej lateralizacji mózgowej. Asymetrie międzypółkulowe u kobiet chorych na schizofrenię wydają się jednak raczej wskazywać na zwiększenie u nich stanu lateralizacji w porównaniu z osobami zdrowymi. Sugeruje to, że zaburzenia procesu lateralizacji w schizofrenii są bardziej złożone niż postuluje autor koncepcji i mogą również wykazywać różnice w zależności od płci.

Wnioski

1. Różnice czynności bioelektrycznej mózgu między mężczyznami i kobietami stwierdzono zarówno w grupie osób chorych na schizofrenię, jak i w grupie osób zdrowych.

2. Różnice czynności bioelektrycznej mózgu między chorymi na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi występowały głównie u kobiet i dotyczyły zwłaszcza okolic czołowych.

3. Występowanie asymetrii międzypółkulowych czynności bioelektrycznej mózgu wykazano u mężczyzn chorych na schizofrenię i u mężczyzn z grupy kontrolnej, oraz u kobiet chorych na schizofrenię.

4. Różne typy neuroleptyków, stosowane w trakcie badania u osób chorych na schizofrenię, mogą w niejednakowy sposób wpływać na rezultaty widmowej analizy EEG.

Piśmiennictwo

1. Crow T.J.: Neurodevelopmental aspects of schizophrenia: the genetically determined trajectory to hemispheric indecision. Abstract, Workshop on Critical Issues in the Treatment of Schizophrenia, Florencia, 10–12 marzec 1995, 31–33.
2. Dróżdź W., Rybakowski J.: Ilościowa i topograficzna analiza EEG: próby zastosowania w niektórych zaburzeniach psychicznych. *Psychiatria Polska* (w przygotowaniu).
3. Duffy F.H., McAnulty G.B., Albert M.S.: The pattern of age-related differences in electrophysiological activity of healthy males and females. *Neurobiol. Aging*, 1993, 14, 73–84.
4. Ekiert H.: EEG – wpływ leków psychotropowych. W: Puzyński S. (red.) „Leksykon psychiatrii”, Warszawa 1993, 143–146.
5. Gunther W., Steinberg R., Streck P., Banquet J.P., Bscheid I., Raith L., Riedel R., Klages U., Stiltz I.: Brain dysfunction in psychiatric patients during music perception measured by EEG mapping: relation to motor dysfunction and influence of neuroleptic drugs. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1991, 1, 143–155.
6. Kahn E.M., Weiner R.D., Coppola R., Kudler H.S., Schultz K.: Spectral and topographic analysis of EEG in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*, 1993, 33, 284–290.
7. Morigisa J.M., Duffy F.H., Wyatt R.J.: Brain Electric Activity Mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1983, 40, 719–728.
8. Nagase Y., Okubo Y., Matsuura M., Kojima T., Toru M.: EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. *Biol. Psychiatry*, 1993, 32, 1028–1034.
9. Płocka M., Rybakowski J.: Odrębności schizofrenii u mężczyzn i kobiet. *Psychiatr. Pol.* 1992, 26, 347–356.
10. Saletu B., Kufferle B., Anderer P.: EEG-brain mapping in schizophrenics with predominantly positive and negative symptoms. Comparative studies with remoxipride/haloperidol. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1990, 1, 27–36.
11. Veldhuizen R.J., Jonkman E.J., Poortvliet D.C.J.: Sex differences in age regression parameters of healthy adults-normative data and practical implications. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1993, 86, 377–384.