

*Wojciech Jernajczyk, Jakub Antczak,  
Adam Wichniak, Aleksandra Wierzbicka,  
Iwona Musińska*

## **Badania nieprawidłowości EEG u nieleczonych i leczonych pacjentów chorych na schizofrenię**

Zakład Neurofizjologii Klinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie  
Max Planck Institut für Psychiatrie, Monachium

### **Streszczenie**

Poddano analizie orzeczenia EEG 301 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii: 156 kobiet i 145 mężczyzn leczonych farmakologicznie oraz 129 (56 kobiety i 73 mężczyzn) nieleczonych. Porównano ilości nieprawidłowych EEG w następujących grupach pacjentów: leczonych i nieleczonych, kobiet i mężczyzn, kobiet i mężczyzn leczonych, kobiet i mężczyzn nieleczonych. Zestawienia wymienionych grup pacjentów analizowano testem  $\chi^2$ .

Badania wykazały, że wśród leczonych i nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii więcej nieprawidłowości występuje u kobiet niż u mężczyzn. Ponadto stwierdziliśmy większy prawie dwukrotny wzrost nieprawidłowych EEG w grupie leczonych mężczyzn.

### **Summary**

The routine EEG of 301 schizophrenics during psychopharmacotherapy (156 females and 145 males and 129 (56 females and 73 males) untreated patients) were analysed. The number of EEG abnormalities in treated vs untreated patients, females vs males, treated females vs males as well as untreated females vs males were compared using  $\chi^2$ -test. We found more EEG abnormalities in treated and untreated females as well as greater increase of EEG abnormalities in males during psychopharmacotherapy.

Badania elektroencefalograficzne (EEG) wykonywane u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi nie doprowadziły do znalezienia nieprawidłowości EEG, których występowanie miałoby niezaprzeczalną wartość diagnostyczną w klinice psychiatrycznej. Nie udało się również określić patognomonicznych lub diagnostycznych rodzajów prawidłowej czynności bioelektrycznej związanej z danym objawem lub zespołem psychopatologicznym. Znaleziono natomiast pewne charakterystyczne cechy i grafoelementy zapisów, występujące w zaburzeniach psychicznych. W okresie zaostrzenia schizofrenii często stwierdza się zapisy ze słabo wyrażonym rytmem alfa. U około 10% schizofreników obecne są skroniowe ogniska iglic, zwłaszcza po stronie lewej. W przewlekłej schizofrenii częściej występują dodatnie iglice 14 Hz, małe iglice i zespoły iglica fala

6 Hz (7, 21, 22, 23). Dane te mają jednak jak dotychczas tylko wartość statystyczną (3, 29). Powtarzane, choć nieliczne są stwierdzenia, że u nieleczonych kobiet chorych na schizofrenię jest więcej nieprawidłowości EEG niż u chorych nieleczonych mężczyzn (7).

Niektórzy autorzy w publikowanych także w ostatnich latach doniesieniach stwierdzają, że obecność nieprawidłowości EEG u nieleczonych chorych na schizofrenię jest dobrym prognostykiem co do efektów planowanej farmakoterapii (13, 15, 21, 22, 28). Natomiast występowanie trwałego, słabo lub w ogóle niemodulowanego co do częstotliwości i amplitudy oraz słabo reaktywnego rytmu alfa łączy się często z opornością na leczenie i złą prognozą (7). Zdaniem niektórych badaczy także pewne cechy zmian ilościowych dotyczących częstotliwości i amplitudy rytmów składających się na krzywą EEG mogą mieć wartość prognostyczną co do skuteczności stosowanej farmakoterapii (10, 15, 17).

Leki psychotropowe istotnie zmieniają czynność bioelektryczną mózgu osób zdrowych oraz chorych psychicznie (8, 16, 15, 19, 25, 28). Modyfikacje te zależą od rodzaju leku, jego dawki, drogi wprowadzenia, czasu stosowania preparatu oraz indywidualnej wrażliwości osobniczej czynności bioelektrycznej (6, 8, 9, 10, 12, 20, 26). Analiza EEG czuwania wykazała, że leki psychotropowe o podobnym wpływie na stan kliniczny powodują podobne zmiany czynności bioelektrycznej (12, 13, 19). Obserwacje te potwierdzono analizą wzrokową zapisu oraz analizami 3 ilościowymi (12, 16, 25). Opierając się na obserwacjach zmian EEG powodowanych leczeniem opracowano klasyfikacje leków psychotropowych będące podstawą farmako-elektroencefalografii (farmako-EEG). Okazało się, że w znacznym stopniu pokrywa się ona z podziałem klinicznym leków psychotropowych na neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, leki uspokajające (16, 24). Podstawy tej klasyfikacji zostały opisane również w piśmiennictwie polskim (8, 26). Leki z grupy neuroleptyków powodują ogólne zwolnienie zapisu EEG aż do wystąpienia fal z pasm theta i delta, które najczęściej przeważają w okolicy potylicznej (1, 2, 4, 5). Neuroleptyki podobnie zresztą jak leki przeciwdepresyjne w skrajnych wypadkach mogą wywoływać zmiany napadowe czynności bioelektrycznej (18, 19, 28). Zmiany EEG w trakcie leczenia można oceniać wzrokowo lub ilościowo używając do analizy odpowiednio opracowanych algorytmów i techniki komputerowej (8, 9, 12, 16, 26). Analizy ilościowe z użyciem techniki komputerowej od wielu lat dominują w badaniach farmako-EEG. Wydaje się jednak, że nie wykorzystano do tej pory w badaniach kliniczno-elektroencefalograficznych wszystkich informacji, które może przynieść klasyczna, wzrokowa analiza zapisu EEG.

W archiwum Pracowni EEG I IPiN posiadamy ponad 25 tysięcy rutynowych badań EEG osób z zaburzeniami psychicznymi. Aktualnie systematycznie wprowadzamy informacje kliniczne ze skierowań lekarskich, oraz najważniejsze dane z opisów i orzeczeń EEG do bazy komputerowej. W miarę jej poszerzania materiał w niej zawarty będzie służył jako podstawa do kolejnych opracowań.

## Cel pracy

Celem opracowania jest przegląd i analiza wyników zapisów EEG pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, diagnozowanych według kryteriów kolejnych rewizji klasyfikacji międzynarodowej obowiązujących w latach, w których zapisy EEG wykonano.

## Materiał i metoda

Materiał stanowiły wyniki badań EEG pacjentów Klinik Psychiatrycznych Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Wybrano orzeczenia zapisów EEG pacjentów z rozpoznaniem zespołów 4 schizofrenicznych rozpoznawanych zgodnie z kolejnymi rewizjami klasyfikacji międzynarodowej. Zapisy EEG pochodziły z lat 1984–1995. Tylko nieliczni pacjenci mieli więcej niż jedno badanie. Przyjęto okres 7 dni bez farmakoterapii, aby uznać pacjenta za nieleczzonego.

Z analizy wyłączono wyniki pacjentów, których zaburzenia psychiczne nie miały charakteru endogennego, obarczonych poważną chorobą somatyczną, po przebytych ciężkich urazach głowy. Ponadto wykluczono badania pacjentów, których skierowania były zbyt lakoniczne i nie zawierały wystarczających informacji aby zakwalifikować ich do utworzonych w bazie danych grup.

Wyniki badań EEG 430 pacjentów z rozpoznaniem zespołów schizofrenicznych zakwalifikowano do opracowania i analizy. Średni wiek tych pacjentów wynosił 34,6 lat  $\pm$  7,9 lat.

Pośród wszystkich analizowanych wyników EEG z badań wykonanych w trakcie farmakoterapii pochodziło 301 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Wiek chorych wynosił 34,9 lat  $\pm$  9,3 lat. Grupa pacjentów leczonych składała się z 156 kobiet w wieku 37,5 lat  $\pm$  12,4 lat oraz 145 mężczyzn w wieku 33,6 lat  $\pm$  9,6 lat. Kolejne 129 wyników uzyskano u pacjentów nieleczonych. W grupie tej było 56 kobiet w wieku 35,7 lat  $\pm$  10,8 lat i 73 mężczyzn w wieku 32,3 lat  $\pm$  6,7 lat. W farmakoterapii schizofrenii perazyna była stosowana u więcej niż połowy leczonych. Rzadziej stosowano chloropromazynę, lewomepromazynę, perfenazynę, haloperidol, flufenazynę i kłozapinę. Inne leki używano sporadycznie.

Analizowano ilość występowania nieprawidłowych zapisów w obu badanych grupach. Porównano liczby i odsetki nieprawidłowych EEG w następujących grupach pacjentów:

- leczonych i nieleczonych,
- kobiet i mężczyzn,
- kobiet i mężczyzn leczonych.
- kobiet i mężczyzn nieleczonych.

Wszystkie powyżej wymienione zestawienia analizowano testem  $\chi^2$ .

## Wyniki

Liczebność badań EEG kobiet i mężczyzn w analizowanym materiale były zbliżone.

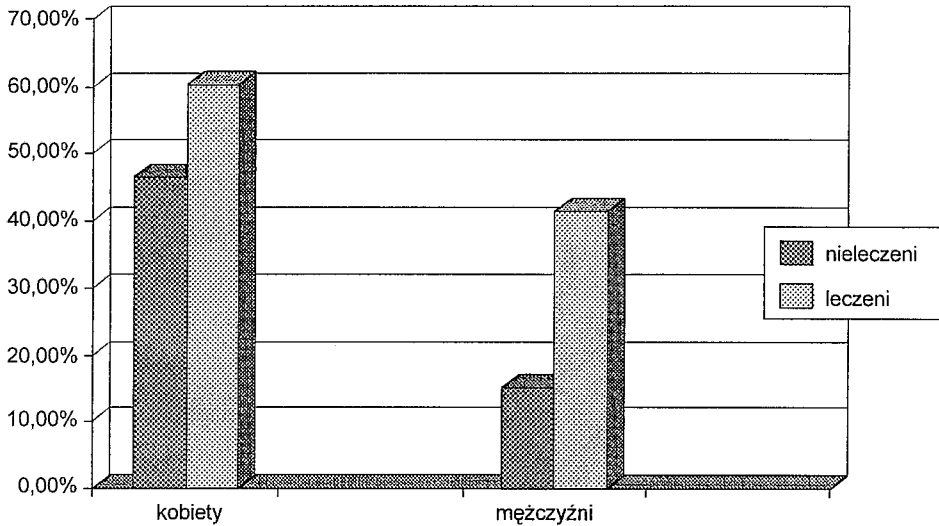
Porównanie statystyczne prawidłowych i nieprawidłowych zapisów EEG wśród wyodrębnionych podgrup pacjentów z rozpoznaniem zespołów schizofrenicznych zawarto w tabeli 1.

Tabela 1. Wyniki analizy statystycznej w grupie chorych na schizofrenię

Schizofrenia 430 (100%)		
	Leczeni 301 (70%)	Nieleczeni 129 (30%)
P	147 (47,9%)	92 (71,3%)
NP.	154 (52,1%)	37 (28,7%)
	$p < 0,00...$	
	Kobiety 212 (49,3%)	Mężczyźni 218 (50,7%)
P	92 (44,3%)	147 (67,5%)
NP.	118 (55,7%)	71 (32,5%)
	$p < 0,00...$	
Leczeni 301 (100%)		
	Kobiety 156 (51,8%)	Mężczyźni 145 (48,2%)
P	62 (39,8%)	85 (58,6%)
NP.	94 (60,2%)	60 (41,4%)
Nieleczeni 129 (100%)		
	Kobiety 56 (43,4%)	Mężczyźni 73 (56,6%)
P	30 (53,6%)	62 (84,9%)
NP.	26 (46,4%)	11 (15,1%)
	$p < 0,00...$	
Kobiety 212 (100%)		
	Prawidłowe 92 (43,4%)	Nieprawidłowe 120 (56,6%)
L	62 (67,4%)	94 (78,3%)
NL	30 (32,6%)	26 (21,7%)
	ns	
Mężczyźni 218 (100%)		
	Prawidłowe 147 (67,4%)	Nieprawidłowe 71 (32,6%)
L	85 (57,8%)	60 (84,5%)
NL	62 (42,2%)	11 (15,5%)
	$p < 0,00...$	

P – zapis EEG prawidłowy, NP – zapis nieprawidłowy, L – chorzy leczeni, NL – chorzy nieleczeni, ns – wynik nieznamiennej statystycznie

We wszystkich analizowanych grupach z rozpoznaniem schizofrenii (poza porównaniem leczonych i nieleczonych kobiet) stwierdzono wysoce znamienne różnice ilości występowania nieprawidłowych EEG. I tak: istotnie więcej nieprawidłowych zapisów EEG było w grupie pacjentów leczonych niż niele-



Rys. 1. Porównanie występowania nieprawidłowych zapisów EEG u leczonych i nieleczonych pacjentów ze schizofrenią

czonych  $p < 0,0001$ . Kobiety nieleczone miały więcej nieprawidłowych EEG  $p < 0,0001$ , podobnie jak kobiety w czasie farmakoterapii  $p < 0,002$  w porównaniu do odpowiednich grup chorych mężczyzn.

Różni się proporcja wzrostu nieprawidłowych EEG u kobiet i mężczyzn przed leczeniem i w trakcie farmakoterapii. Nieprawidłowe zapisy stanowiły 46,4% u kobiet nieleczonych, zaś w grupie kobiet leczonych 60,2%. Odpowiednio mężczyźni nieleczeni mieli 15,1% a leczeni 41,4% nieprawidłowych EEG. Zmiany proporcji występowania nieprawidłowych EEG w grupach nieleczonych oraz leczonych kobiet i mężczyzn zobrazowano na rycinie 1.

## Dyskusja

Aż 28% zapisów EEG nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii zawierało nieprawidłowości. Odsetek nieprawidłowych EEG stwierdzony u naszych pacjentów jest wyższy niż w opublikowanej niedawno pracy autorów japońskich. Wśród 30 pacjentów ze schizofrenią tylko u trzech a więc tylko u 10 procent stwierdzili oni patologię EEG (14). Natomiast klasyczne dane amerykańskie przytaczały wartości podobne do wyników uzyskanych przez nas (11). U pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii stwierdziliśmy istotną statystycznie różnicę występowania ilości nieprawidłowych EEG między chorymi kobietami i mężczyznami. Odsetek nieprawidłowości jest ponad 3-krotnie wyższy u nieleczonych kobiet chorych na schizofrenię (46,4%) w porównaniu z mężczyznami (15,1%). W dostępnej nam literaturze nie znaleźliśmy danych opisujących to zjawisko. Znany jest od dawna natomiast fakt większej ilości

nieprawidłowych zapisów EEG u kobiet niż u mężczyzn niezależnie czy są to osoby zdrowe czy też pacjenci z różnymi rozpoznaniem zaburzeń psychicznych (7). W żadnym ze znanych nam opracowań różnica ta nie była aż tak wyraźna jak w grupach badanych przez nas do tego opracowania (7, 27).

Badania nasze potwierdziły wcześniejsze dane o zwiększaniu się odsetka nieprawidłowych zapisów EEG u pacjentów w trakcie terapii neuroleptykami (1, 2, 4, 5, 6, 15, 19, 23, 24, 28). W analizowanej przez nas populacji, obserwowaliśmy wzrost odsetka nieprawidłowych EEG w grupie poddanych farmakoterapii pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii o 23,5%.

Najbardziej nieoczekiwane okazały się wyniki porównania odsetka zmian EEG powodowanych przez leki psychotropowe u kobiet i mężczyzn chorych na schizofrenię. Proporcja przyrostu odsetka nieprawidłowości EEG między kobietami i mężczyznami w grupie leczonej wynosi prawie jak 1 : 2. Wbrew naszym przewidywaniom z analizy orzeczeń EEG wynika, że leki psychotropowe silniej zakłócają czynność bioelektryczną u chorych mężczyzn niż kobiet. Nie znaleźliśmy żadnych danych na ten temat w dostępnym nam piśmiennictwie.

Kilka ograniczeń zastosowanej metody skłania do szczególnie dużej ostrożności w dyskusji, a zwłaszcza stawianiu hipotez na bazie uzyskanych wyników. Do najważniejszych należy zaliczyć fakt, że wśród pacjentów tylko niewielu badanych było co najmniej dwukrotnie uznanych jako nieleczeni i leczeni. W przeważającej liczbie przypadków badanie EEG było jednorazowe. Dane kliniczne uzyskiwaliśmy z krótkich, często zbyt lapidarnych skierowań na badania EEG. Kolejnym ograniczeniem jest decyzja skrócenia do 7 dni okresu bez leczenia aby uznać pacjenta jako nieleczzonego. W informacjach na skierowaniach bardzo często brakowało danych na temat dawki leku stosowanej u pacjenta i okresu leczenia. Skierowania nie zawierały informacji o korzystnym lub negatywnym przebiegu choroby i procesu leczenia. Po opisanych powyżej zastrzeżeniach trzeba jednak podkreślić, że liczebność analizowanych grup jest wystarczającą przesłanką aby wnioski tego opracowania stały się co najmniej podstawą dla ewentualnego projektu przyszłych badań prospektywnych. Aby wnioski oparte na wynikach statystycznych uzyskanych na względnie dużej grupie pacjentów uwiarygodnić konieczne jest wykonanie badań prospektywnych z przyjęciem następujących zasad:

1. badanie tych samych pacjentów bez leczenia i w trakcie leczenia,
2. zebranie i analizowanie zmiennych: rodzaj leku, dawka, droga podania, morfologia i lokalizacja zmian,
3. uzyskanie podstawowych danych klinicznych: obraz kliniczny i informacje o przebiegu leczenia.

## **Wnioski**

1. Wśród pacjentów z rozpoznaniem zespołów schizofrenicznych więcej nieprawidłowości występuje u chorych kobiet niż u mężczyzn.

2. Zapisy EEG chorych nieleczonych kobiet zawierają znacznie więcej nieprawidłowości w porównaniu z zapisami EEG nieleczonych mężczyzn chorych na schizofrenię.
3. Terapia neuroleptykami powoduje wzrost odsetka nieprawidłowych zapisów EEG.
4. Proporcja wzrostu nieprawidłowych EEG jest znacznie większa w grupie leczonych mężczyzn w porównaniu do leczonych kobiet.

## Piśmiennictwo

1. Bennett JL, Kooi KA: Five phenothiazine derivatives. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1961, 4: 413-418
2. Bente D: Vigilance and evaluation of psychotropic drugs effects on EEG. *Pharmakopsychiat.* 1979, 12: 137-147
3. Boutros NN: A review of indications for routine EEG in clinical psychiatry. *Hosp. Commun Psychiatry*, 1992, 43: 716-719
4. Ekiert H, Gogol Z, Welbel L, Kazubska M: Zapis EEG a wynik leczenia fenotiazynami chorych na schizofrenię paranoidalną. *Psychiat. Pol.*, 1977, T. XL 325-334
5. Ekiert H, Gogol Z, Welbel L: Wpływ flupentyksolu na stan kliniczny i obraz EEG u chorych na schizofrenię. *Psychiat. Pol.*, 1977, T. XL 7-14
6. Ekiert H, Gogol Z: EEG czuwania i EEG snu podczas terapii lekami przeciwdepresyjnymi trójpierścieniowymi (imipramina, amitryptylina) *Psychiat. Pol.*, 1983, T. XVII, 57-64
7. Ekiert H: Badanie EEG w psychiatrii. w Majkowski J. (red.) *Elektroencefalograficzna kliniczna*, PZWL, Warszawa 1989, 284-304
8. Ekiert H: Zapis EEG podczas terapii lekami psychotropowymi Majkowski J (red.) *Elektroencefalograficzna kliniczna*, PZWL, Warszawa 1989, 305-314
9. Fink M: Quantitative pharmaco-EEG to establish dose-time relations in clinical pharmacology. W Herrmann W.M. (red.): *Electroencephalography in drug research*. Gustav Fisher, Stuttgart, 1982, 17-21
10. Freudenreich O, Weiner RD, McEvoy JP: Clozapine-induced electroencephalogram changes as a functions of clozapine serum levels. *Biol Psychiatry*, 1997, 15; 42(2) 132-137
11. Gibs FA, Novick RG: *Clin. Electroencephalography*, 1977, 8: 79
12. Herrmann WM: Development and critical evaluation of an objective procedure for the electroencephalographic classification of psychotropic drugs. W Herrmann W.M. (red.): *Electroencephalography in drug research*. Gustav Fisher, Stuttgart, 1982, 249-351
13. Iger C, Lairy GC: Prognostic value of EEG in the development of schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1962, 14: 183-190
14. Inui K, Motomura E, Okushima R, Kaige H, Ionue K, Nomura J: EEG findings in patients with DSM-IV mood disorders, schizophrenia, and other psychotic disorders. 1998, 43, 69-75
15. Knott V, Labelle A, Jones B, Mahoney C: EEG hemispheric asymetry as a predictor and correlate of short term response to treatment in schizophrenia. *Clin Electroencephalogr.* 2000, 31 (3): 145-152
16. Kuenkel H: On some hypothesis underlying pharmaco-electroencephalography. W Herrmann W.M. (red): *Electroencephalography in drug research*. Gustav Fisher, Stuttgart, 1982, 1-16
17. Merlo MC, Kleinlogel H, Koukkou M: Differences in the EEG profiles of early and late responders to antipsychotic treatment in first episode drug naive psychotic patients. *Schizophr Res*, 1998, 10, 30 (3), 221-8
18. Preskorn SH, Othmer SC, Lai C, Othmer E: Tricyclic induced electroencephalogram abnormalities and plasma drug concentrations. *J Clin Psychopharmacology*, 1984, 4, 262-264

19. Schuld A, Kuhn M, Haack M, Kraus T, Hinzeselch D, Lechner C, Pollnacher T: A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 2000, 33 (3): 109–111
20. Skalski M, Szelenberger W, Radziwoń-Zaleska M, Matsumoto H: Zastosowanie metody farmakoelektroencefalografii w monitorowaniu terapii depresji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1995, 4, 61–69
21. Small JG, Small IF: Re-evaluation of clinical EEG findings in schizophrenia. *Dis. Nerv. Sys.*, 1965, 26: 345–349
22. Small JG, Milstein V: Electroencephalographic findings in relation to diagnostic constructs in psychiatry, 1984, 19: 471–487
23. Sponheim SR, Clementz BA, Iacono WG, Beiser M: Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 2000, 48, 1088–97
24. Steiner WG, Pollack SL: Limited usefulness of EEG as a diagnostic aid in psychiatric cases receiving tranquilizing drug therapy. *Progress in brain research*, 1965, 16: 97–105
25. Szegedi A, Aughelescu I, Wiesne J, Schlegel S, Weigmann H, Hartter S, Hiemke C, Wetzel: Addition of low-dose fluvoxamine to low dose clozapine monotherapy in schizophrenia monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. (1999) *Pharmacopsychiatry*, 1999, 32 (4) 158–153
26. Szelenberger W: Farmakoelektroencefalografia: aktualny stan wiedzy i perspektywy. *Psychiatr. Pol.*, 1990, 24, 52–57
27. Taylor MA, Abrams R: Gender differences in bipolar affective disorder. *J Affect Dis*, 1981, 3: 261–277
28. Treves IA, Neufeld MY: EEG abnormalities in clozapine-treated schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1996, 6 (2) 92–94
29. Warner MD, Peabody CA: Usefulness of screening EEGs in a psychiatric inpatient population. *J Clin. Psychiatry*, 1990, 51: 363–364