

Sławomir Ciszewski, Grzegorz Wiśniewski, Anna Wojtas

Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych, Gdański Uniwersytet Medyczny

# Analiza spektralna EEG w diagnostyce schizofrenii — przegląd piśmiennictwa

## Quantitative EEG analysis in diagnosing schizophrenia — review of concepts and findings

### Abstract

This paper is a literature review performed with a view of applying electroencephalography in diagnosing schizophrenia. Special attention has been paid to differentiation of schizophrenia based on positive and negative clinical subtypes with the use of quantitative EEG analysis.

*Psychiatry* 2013; 10, 2: 49–54

**key words:** schizophrenia, electroencephalography, quantitative EEG analysis

### Wstęp

Schizofrenia jest ciężką chorobą psychiczną, która dotyka około 1% populacji [1]. Najczęściej zaczyna się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia i charakteryzuje przewlekłym przebiegiem, w 10% zakończonym samobójczą śmiercią chorego [2]. Jej często niekorzystny przebieg, a także niecharakterystyczny obraz kliniczny w okresie początkowym (tzw. objawy prodromalne) [3, 4] od lat skłaniają badaczy do poszukiwań czynników prognostycznych poprzedzających wystąpienie pełnoobjawowej schizofrenii. Próby te czynione są za pomocą najróżniejszych metod [5, 6], w tym neurofizjologicznych, takich jak elektroencefalografia, której zastosowanie w tym celu datuje się od lat 60. ubiegłego wieku [7].

Choć historia klinicznego zastosowania elektroencefalografii ma prawie sto lat, jakościowa analiza zapisów nie przyniosła odpowiedzi na pytania dotyczące patogenetycznych czy diagnostycznych nieprawidłowości w zapisie EEG związanych z konkretnymi zespołami psychopatologicznymi. Dzięki analizie wzrokowej można jedynie

określić, czy zaburzenia psychiczne nie mają podłoża organicznego, a w szczególności napadowego [8]. Nie wyczerpuje to jednak możliwości elektroencefalografii w psychiatrii. Niniejszy przegląd piśmiennictwa ma na celu przybliżenie dotychczasowych odkryć w zapisie elektroencefalograficznym u osób chorych na schizofrenię.

### Analiza wzrokowa EEG

Jakościowa (wzrokowa; ang. *qualitative*) analiza zapisów elektroencefalograficznych, która jest powszechnie stosowana w warunkach klinicznych, nie stanowi w schizofrenii kryterium diagnostycznego czy różnicującego. Jednak powszechnie wiadomo, że u sporego odsetka osób ze schizofrenią występują w zapisie EEG niecharakterystyczne nieprawidłowości, których podłoża nie jest do końca poznane [9]. Wielu autorów podaje, że wśród nieleczonych osób chorych na schizofrenię nieprawidłowy zapis EEG może mieć 20–60% pacjentów [10, 11]. Japońscy badacze w jednej z prac podają wartość 10%, jednak przeprowadzone przez nich badania dotyczyły dość małej grupy nieleczonych chorych (30 osób) [12]. W polskim piśmiennictwie pojawiają się informacje o 12–28% nieprawidłowych zapisów EEG u nieleczonych pacjentów ze schizofrenią, przy czym wyższą wartość procentową uzyskano po przeanalizowaniu aż 129 zapisów, a niższą po analizie 41 zapisów [13, 14]. Na przestrzeni lat ukazały się prace, których autorzy opisują pewne cechy i grafoelementy zapisu EEG charaktery-

### Adres do korespondencji:

mgr Sławomir Ciszewski  
Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
tel.: 58 349 26 55, faks: 58 349 28 05  
e-mail: [slawomir.ciszewski@gumed.edu.pl](mailto:slawomir.ciszewski@gumed.edu.pl)

styczne dla schizofrenii, i chociaż są to doniesienia nie zawsze zgodne i nie dotyczące wszystkich chorych [15, 16, za: 17] wyłania się z nich pewien wzorzec nieprawidłowości cechujących tę chorobę. Najczęściej mówi się o zmniejszeniu częstotliwości rytmu alfa [11, za: 18], choć część pacjentów wykazuje przyspieszoną czynność w tym zakresie częstotliwości [19]. W zapisach EEG 10% pacjentów obserwuje się skroniowe (częściej lewostronne) ogniska iglic. W schizofrenii przewlekłej obserwuje się dodatnie iglice 14 Hz, małe iglice i zespoły iglica fala 6 Hz [11, 20–22]. U pacjentów ze schizofrenią katatoniczną często w zapisie obserwuje się czynność napadową [23]. Wyniki tych badań mogłyby mieć związek z koncepcjami wyjaśniającymi częstsze występowanie zespołów psychotycznych w padaczkę [24]. Ponadto w stosunku do osób zdrowych i chorych na inne zaburzenia psychiczne obserwuje się też zapis niskoamplitudowy i nieregularny, a także uogólnioną nienapadową dysrytmie zapisu [9, 11, 25]. Niektóre prace podają, że zapisy nieleczonych kobiet chorych na schizofrenię zawierają więcej nieprawidłowości niż zapisy nieleczonych chorych mężczyzn [20]. Pomimo mnogości cech i grafoelementów znajdujących w zapisach EEG osób chorych na schizofrenię, informacje te nie mają zastosowania w praktyce klinicznej, a posiadają tylko wartość naukowo-badawczą [26]. Istnieją także prace, w których próbuje się powiązać pewne cechy zapisu EEG z ewentualną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne. Itil jako jeden z pierwszych doniósł, że hipersynchronizacja zapisu EEG (obfity, regularny, ze słabo modulowaną częstotliwością i amplitudą oraz słabo reaktywnym rytmem alfa) u pacjentów ze schizofrenią paranoidalną predysponuje do gorszej odpowiedzi na leczenie antypsychotyczne [25]. Część autorów pisze, że u pacjentów chorych na schizofrenię i nigdy nieleczonych obecność nieprawidłowości w EEG jest dobrym prognostykiem w leczeniu farmakologicznym [11, 21, 27–29]. Natomiast inni donoszą, że pacjenci z pierwszym epizodem schizofrenii, u których występują nieprawidłowości w zapisie elektroencefalograficznym, gorzej reagują na leczenie w stosunku do osób bez takich nieprawidłowości [30, 31]. Niestety, autorzy ci nie podają, jakiego typu zaburzenia w zapisie EEG predysponują do gorszego rokowania.

### Analiza spektralna EEG

Próby analizy matematycznej zapisu EEG trwały właściwie od momentu odkrycia zapisu elektroencefalograficznego. Od początku największe zainteresowanie budziła tak zwana analiza częstotliwościowa, czyli algorytm matematyczny umożliwiający określenie z jakich częstotliwości składa się krzywa EEG będąca

zapisem ich łącznej amplitudy w czasie [32, 33]. Mimo że teoretyczne możliwości takiej analizy znano już od 1822 roku, czyli na długo przed wykonaniem pierwszego zapisu EEG u człowieka [34], to stosowanie jej w warunkach klinicznych było bardzo uciążliwe. Próby te odbywały się z reguły na bardzo krótkich odcinkach zapisu klasycznego. Dopiero w latach 60. XX wieku zaczęto stosować na szerszą skalę algorytm tak zwanej szybkiej transformaty Fouriera (FFT, *Fast Fourier Transformation*). Zadanie to znacznie ułatwiło coraz większą dostępność komputerów w laboratoriach elektroencefalograficznych. Tego typu analizę nazywamy analizą spektralną (analiza ilościowa, ang. *quantitative*). Analiza widmowa przekształca sygnał z domeny czasowej (funkcji amplitudy w czasie) w domenę częstotliwości (funkcje mocy sygnału w danej częstotliwości). Jak wspomniano, podstawowym algorytmem matematycznym analizy widmowej sygnałów jest szereg Fouriera i przekształcenie Fouriera zwane transformatą. Szereg Fouriera stosuje się do drgań okresowych. Natomiast do drgań o większym stopniu złożoności, w tym przebiegu EEG, stosuje się transformatę Fouriera. Istota działania transformaty Fouriera polega na rozłożeniu analizowanego przebiegu na zbiór jego składowych funkcji sinusoidalnych, każda o odpowiedniej amplitudzie, częstotliwości oraz przesunięciu fazowym. Liczba tych funkcji zależy od szerokości pasma analizowanego sygnału, czyli będzie ich więcej jeśli chcemy poznać składowe EEG, na przykład w zakresie częstotliwości 0–30 Hz (przedział zwyczajowo opisywanych częstotliwości w analizie wzrokowej) niż w zakresie 8–12 Hz (zakres wzrokowo opisywany jako częstotliwość alfa), przy czym niektóre składowe mogą nie występować w ogóle w danym zapisie [za: 35]. Analiza częstotliwościowa czynności bioelektrycznej mózgu metodą FFT pozwala na określenie udziału poszczególnych częstotliwości (zwanego inaczej mocą widma EEG, stąd inna jej nazwa — analiza widmowa) tworzących wypadkową krzywą EEG, w tym też fal w tych zakresach częstotliwości, które są niewidoczne w analizie wzrokowej [36]. Najczęściej jednak FFT wykorzystywana jest do określenia wyrażonej w  $\mu V^2$  mocy widma klasycznych zakresów częstotliwości stosowanych do opisu krzywej EEG (delta, theta, alfa, beta) bądź zidentyfikowania dominującej częstotliwości w danym zakresie (np. *peak alfa*, czyli najsilniejszej częstotliwości w zakresie alfa: 8–12 Hz).

Mimo że w ostatnich latach analiza spektralna EEG (i jej warianty) w psychiatrii cieszy się dość dużym zainteresowaniem [37–41], opublikowano stosunkowo niewiele prac z jej zastosowaniem u osób chorych na schizofrenię. W większości z nich można jednak za-

uważyć pewną powtarzalność wyników, która dotyczy wzrostu mocy fal wolnych (delta i theta) oraz szybkich (beta) i spadku mocy fal alfa [25, 42–45]. Potwierdzają to metaanalizy na ten temat przeprowadzone w ostatnich latach przez Boutrosa i wsp. [16] oraz Galderisi i wsp. [17]. Mogłoby to stanowić podstawę do dalszych rozważań nad tą chorobą i jej leczeniem, tym bardziej, że u pacjentów nieleczonych wzrost mocy fal wolnych jest dużo bardziej wyraźny [44]. Sugeruje się też, że wzrost mocy fal wolnych u dzieci może być czynnikiem predysponującym do rozwinięcia się u nich schizofrenii w późniejszym wieku [25]. Należy też zwrócić uwagę, że nie wszyscy badacze dopatrują się identycznych zmian w wynikach analizy spektralnej EEG. Niektórzy odnotowują tylko niektóre z nich, jak na przykład izolowany wzrost mocy fal wolnych lub izolowany spadek mocy fal alfa. Jeszcze inni uzyskują zupełnie sprzeczne wyniki — wzrost mocy fal alfa czy brak jakichkolwiek zmian [46–49]. Część badaczy odnotowuje wzrost mocy fal wolnych mniej więcej w przednich rejonach mózgu [19, 50–60]. Nieliczne prace zawierają informacje o zmianach zlokalizowanych w tylnych obszarach kory mózgowej [61–63]. John i wsp. sugerują, że różnice w lokalizacji zmian w EEG schizofreników mogą odpowiadać różnym typom tej choroby [52]. Badania wykonane na grupach chorych z pierwszym epizodem schizofrenii w większości potwierdzają opisany wyżej wzorec analizy spektralnej, ale i tu pojawiają się czasem sprzeczne wyniki [46, 54, 64, 65]. W jednej z publikacji pojawiła się też skrajna opinia, że osobnicze różnice w udziale fal wolnych w EEG mogą bardziej korelować z sezonem urodzenia niż z przynależnością do jakiejś podgrupy diagnostycznej [63]. Upowszechnienie się w ostatnim czasie elektroencefalografii cyfrowej pozwoliło zwrócić uwagę badaczy na tak zwane fale gamma (> 30 Hz). Wcześniej nie przywiązywano dużej wagi do fal o tak wysokiej częstotliwości, gdyż ich analiza wzrokowa była bardzo trudna. Obecnie przyjmuje się, że fale gamma mają związek z procesami poznawczymi, jak percepcja sensoryczna, koncentracja, zapamiętywanie [66]. Doświadczenia z chorymi na schizofrenię, w których bada się ich zapis EEG w czasie zadań poznawczych, ukazują mniejszy udział fal gamma niż u osób zdrowych [66]. Venables i wsp. zbadał widmo spoczynkowego EEG (w tym fal gamma) u osób chorych na schizofrenię, chorobę afektywną dwubiegunową i osób zdrowych. W porównaniu ze zdrową grupą kontrolną schizofrenicy wykazywali wzrost udziału fal gamma w widmie zwłaszcza w obszarach czołowych i skroniowych kory mózgowej. W związku z tym, że chorzy afektywni również wykazywali wzrost udziału tych fal, nie można jednak uznać tej cechy za czynnik różnicujący zaburzenia psychiczne [67].

### Porównanie analizy widmowej u chorych z przewagą objawów pozytywnych i negatywnych

Dominującym ostatnio podziałem klinicznym, używanym w szczególności przy zastosowaniu skal do oceny psychometrycznej schizofrenii, jest jej dychotomiczny podział na podtypy z dominującymi tak zwanymi objawami negatywnymi (autyzm schizofreniczny, apatia, zaburzenia afektu i inne) i pozytywnymi (głównie omamy, urojenia) [68, 69]. Również w badaniach dotyczących analizy spektralnej EEG u schizofreników często stosuje się właśnie ten podział [56, 70].

Sponheim i wsp. na podstawie wyników analizy spektralnej EEG osób ze schizofrenią donoszą, że wzrost mocy fal wolnych występuje tylko u chorych z przewagą objawów negatywnych oraz tych z powiększonymi komorami mózgu [22]. Pozytywną korelację między zwiększonym udziałem fal wolnych w widmie oraz objawami negatywnymi u chorych potwierdzają również inni badacze [19, 22, 51, 70–72]. Jeśli chodzi o udział fal alfa u chorych z przewagą objawów negatywnych, to rezultaty uzyskane przez badaczy są sprzeczne: spadek aktywności alfa zauważają Sponheim i wsp. oraz Merrin i Floyd [22, 73]. Natomiast o zwiększonym udziale fal alfa piszą Gerez i Tello oraz Gschwandtner i wsp. [70, 71]. Harris i wsp. oraz Gschwandtner i wsp. donoszą o zwiększonym udziale fal beta w widmie „negatywnych” schizofreników [71, 72].

W pracy Begić i wsp. pacjentów z przewagą objawów pozytywnych i negatywnych różniła moc fal delta i theta w przedniej mózgu. Wszyscy badani schizofrenicy w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną wykazywali różnice w udziale fal delta, theta, alfa oraz beta [74]. Ten sam autor w pracy z 2009 roku porównał chorych na schizofrenię do chorych na depresję. Analiza spektralna widma EEG dała podobne wyniki, do uzyskanych we wcześniejszym badaniu. Typ „pozytywny” od „negatywnego” różnił wzrost udziału fal delta i theta oraz spadek ilości fal beta w przednich okolicach mózgu. Chorzy z objawami pozytywnymi różnili się od chorych na depresję zwiększeniem udziału w widmie fal delta w przednich okolicach kory. Chorzy z objawami negatywnymi od chorych na depresję różnili się spadkiem udziału w widmie fal beta w przednich okolicach kory. Begić po raz kolejny zasugerował, że analiza spektralna EEG może być przydatna w różnicowaniu typów schizofrenii na „pozytywną” i „negatywną”. Badacz zaznaczył też, że różnice pomiędzy widmem EEG w obu typach schizofrenii są liczniejsze i bardziej wyraźne niż pomiędzy widmem każdego typu schizofrenii a widmem w depresji [75].

John w pracy z 2009 roku analizował widmo mocy fal EEG u nieleczonych chorych na schizofrenię z przewagą

objawów pozytywnych i negatywnych ze zdrową grupą kontrolną. W porównaniu całej grupy chorych ze zdrową grupą kontrolną uzyskano założone na wstępie wyniki: chorzy mieli zwiększoną moc fal delta i zmniejszoną moc fal alfa2. Zaskakujący był znaczący statystycznie spadek mocy fal theta w grupie chorych w prawym płacie skroniowym i w lewym obszarze ciemieniowo-potylicznym. Grupa chorych z przewagą objawów negatywnych w stosunku do osób zdrowych wykazywała znaczący wzrost mocy fal delta w płatach czołowych zarówno po prawej, jak i po lewej stronie, w prawym płacie skroniowym oraz w lewym obszarze ciemieniowo-potylicznym. Pacjenci z przewagą objawów pozytywnych w stosunku do grupy kontrolnej wykazywali znaczący spadek mocy fal theta w obu płatach czołowych, w obszarach centralnych kory oraz w lewym płacie skroniowym, a także wzrost mocy fal alfa1 w całym obszarze kory w stosunku do schizofreników z przewagą objawów negatywnych oraz grupy kontrolnej [76].

#### Podsumowanie

Galderisi i wsp. w opublikowanej ostatnio metaanalizie poświęconej zastosowaniu EEG w diagnostyce schi-

zofrenii zauważają, że pomimo wysiłków czynionych w kierunku stosowania analizy spektralnej EEG jako narzędzia do różnicowania typów schizofrenii czy prognozowania wystąpienia tej choroby, nie ma na dzień dzisiejszy możliwości stosowania jej w warunkach klinicznych [17]. Boutros i wsp. w pracy o podobnym charakterze, wyrażają nadzieję, że standaryzacja badań EEG pozwoli na uzyskanie bardziej miarodajnych wyników [16]. Należy też zwrócić uwagę, że analiza wzrokowa i spektralna nie wyczerpują możliwości klinicznego zastosowania elektroencefalografii. Od wielu lat ukazuje się dużo prac poświęconych innym metodom analizy zapisu EEG w różnych zaburzeniach psychicznych na przykład analizy falkowej (ang. *wavelet*) [77], kordancji (ang. *cordance*) [39], trójwymiarowego obrazowania czynności bioelektrycznej mózgu (LORETA) [38] czy też będącej rozwinięciem klasycznej elektroencefalografii metody potencjałów wywołanych, którą stosuje chyba najwięcej badaczy [78]. Istnieje więc uzasadniona nadzieja, że w niedługim czasie, wraz z tak dynamicznym obecnie rozwojem technik komputerowych metody te wspomogą szybkie różnicowanie zespołów psychopatologicznych, w tym schizofrenicznych.

#### Streszczenie

*Celem pracy było przedstawienie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego możliwości wykorzystania analizy zapisu elektroencefalograficznego w diagnostyce schizofrenii. Szczególną uwagę zwrócono na możliwość różnicowania schizofrenii na kliniczne podtypy z dominującymi objawami negatywnymi i pozytywnymi na podstawie analizy spektralnej EEG.*

**Psychiatria 2013; 10, 2: 49–54**

**słowa kluczowe:** schizofrenia, elektroencefalografia, analiza spektralna EEG

#### Piśmiennictwo

- Satorius N., Jablensky A., Korten A. i wsp. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. *Psychol. Med.* 1986; 16 (4): 909–28.
- Siris S.G. Suicide and schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2001; 15 (2): 127–135.
- Owens D.G., Johnstone E.C. Precursors and prodromata of schizophrenia: findings from the Edinburgh High Risk Study and their literature context. *Psychol. Med.* 2006; 36 (11): 1501–1514.
- Elkhazen C., Chauchot F., Canceil O., Krebs M.O., Baylé F.J. Prodromal symptoms of schizophrenia. *Encephale.* 2003; 29 (6): 469–477.
- Cannon T.D. Clinical and genetic high-risk strategies in understanding vulnerability to psychosis. *Schizophr. Res.* 2005; 79 (1): 35–44.
- Pantelis C., Yücel M., Bora E. i wsp. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target. *Neuropsychol. Rev.* 2009; 19 (3): 385–398.
- Fink M., Itil T., Clyde D. The classification of psychoses by quantitative EEG measures. *Recent Adv. Biol. Psychiatry* 1965; 8: 305–312.
- Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology* 1997; 49 (1): 277–292.
- Shelley B.P., Trimble M.R., Boutros N.N. Electroencephalographic cerebral dysrhythmic abnormalities in the trinity of nonepileptic general population, neuropsychiatric, and neurobehavioral disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 20 (1): 7–22.
- Ellingson R.J. The incidence of EEG abnormality among patients with mental disorders of apparently nonorganic origin: a critical review. *Am. J. Psychiatry* 1954; 111 (4): 263–275.
- Small J.G., Milstein V., Sharpley P.H., Klapper M., Small I.F. Electroencephalographic findings in relation to diagnostic constructs in psychiatry. *Biol. Psychiatry* 1984; 19 (4): 471–487.
- Inui K., Motomura E., Okushima R., Kaige H., Inoue K., Nomura J. Electroencephalographic findings in patients with DSM-IV mood disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders. *Biol. Psychiatry* 1998; 43 (1): 69–75.
- Jernajczyk W., Antczak J., Wichniak A., Wierzbicka A., Musińska I. Badania nieprawidłowości EEG u nieleczonych i leczonych pacjentów chorych na schizofrenię. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2001; 3: 249–256.

14. Wierzbicka A., Trojecka A., Antczak J. i wsp. Wzrokowa i ilościowa ocena zmian EEG u pacjentów chorych na schizofrenię nie leczonych i w czasie farmakoterapii. Opracowanie wstępne. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2002; 3: 249–258.
15. Stevens J.R., Bigelow L., Denney D. i wsp. Telemetered EEG-EOG during psychotic behaviors of schizofrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1979; 36 (3): 251–62.
16. Boutros N.N., Arfken C., Galderisi S., Warrick J., Pratt G., Iacono W. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizofrenia. *Schizophr. Res.* 2008; 99 (1–3): 225–237.
17. Galderisi S., Mucci A., Volpe U., Boutros N. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizofrenia. *Clin. EEG Neurosci.* 2009; 40 (2): 62–77.
18. Hughes J.R., John E.R. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1999; 11 (2): 190–208.
19. Gattaz W.F., Mayer S., Ziegler P., Platz M., Gasser T. Hypofrontality on topographic EEG in schizofrenia. Correlations with neuropsychological and psychopathological parameters. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1992; 241 (6): 328–332.
20. Ekiert H. Badanie EEG w psychiatrii. W: Majkowski J. (red.). *Elektroencefalografia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1989; 284–304.
21. Small J.G., Small I.F. Re-evaluation of clinical EEG findings in schizofrenia. *Dis. Nerv. Syst.* 1965; 26: 345–349.
22. Sponheim S.R., Clementz B.A., Iacono W.G., Beiser M. Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizofrenia. *Biol. Psychiatry* 2000; 48 (11): 1088–1097.
23. Primavera A., Fonti A., Novello P., Roccatagliata G., Cocito L. Epileptic seizures in patients with acute catatonic syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1994; 57 (11): 1419–1422.
24. Cascella N.G., Schretlen D.J., Sawa A. Schizofrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility? *Neurosci. Res.* 2009; 63 (4): 227–235.
25. Itil T.M. Qualitative and quantitative EEG findings in schizofrenia. *Schizophr. Bull.* 1977; 3 (1): 61–79.
26. Warner M.D., Boutros N.N., Peabody C.A. Usefulness of screening EEGs in a psychiatric inpatient population. *J. Clin. Psychiatry* 1990; 51 (9): 363–364.
27. Igert C., Lairy G.C. Prognostic value of the EEG in the course of the development of schizofrenics. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1962; 14: 183–190.
28. Knott V., Labelle A., Jones B., Mahoney C. EEG hemispheric asymmetry as a predictor and correlate of short-term response to clozapine treatment in schizofrenia. *Clin. Electroencephalogr.* 2000; 31 (3): 145–152.
29. Treves I.A., Neufeld M.Y. EEG abnormalities in clozapine-treated schizofrenic patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996; 6 (2): 93–94.
30. Manchanda R., Norman R.M., Malla A.K., Harricharan R., Northcott S. Persistent psychoses in first episode patients. *Schizophr. Res.* 2005; 80 (1): 113–116.
31. Manchanda R., Norman R., Malla A., Harricharan R., Northcott S. EEG abnormalities and 3-year outcome in first episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2008; 117 (4): 277–282.
32. Dumermuth G., Molinari L. Spectral analysis of the EEG. Some fundamentals revisited and some open problems. *Neuropsychobiology* 1987; 17 (1–2): 85–99.
33. Allen J.J., Coan J.A., Nazarian M. Issues and assumptions on the road from raw signals to metrics of frontal EEG asymmetry in emotion. *Biol. Psychol.* 2004; 67 (1–2): 183–218.
34. Fourier J. *Théorie analytique de la chaleur*. Chez Firmin Didot, Père et Fils, Paris 1822.
35. Pracki T., Pracka D., Szulc K., Ziółkowska-Kochan M., Tafil-Klawe M. *Polisomnografia. Wprowadzenie do analizy widmowej EEG*. *Sen* 2009; 9 (1–2): 31–35.
36. Szelenberger W. *Automatyczna analiza zapisu EEG*. W: Majkowski J. (red.). *Elektroencefalografia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1989; 155–163.
37. Saletu B., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G.M., Pascual-Marqui R.D. EEG topography and tomography in diagnosis and treatment of mental disorders: evidence for a key-lock principle. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2002; 24 Suppl D: 97–106.
38. Pascual-Marqui R.D., Esslen M., Kochi K., Lehmann D. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2002; 24 (supl. C): 91–95.
39. Hunter A.M., Leuchter A.F., Morgan M.L., Cook I.A. Changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163 (8): 1426–1432.
40. Pizzagalli D.A., Oakes T.R., Fox A.S. i wsp. Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol. Psychiatry.* 2004; 9 (4): 325, 393–405.
41. Kopřivová J., Congedo M., Horáček J. i wsp. EEG source analysis in obsessive-compulsive disorder. *Clin. Neurophysiol.* 2011; 122 (9): 1735–1743.
42. Buchsbaum M.S., Rigal F., Coppola R., Cappelletti J., King C., Johnson J. A new system for gray-level surface distribution maps of electrical activity. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1982; 53 (2): 237–242.
43. Karson C.N., Coppola R., Morihisa J.M., Weinberger D.R. Computed electroencephalographic activity mapping in schizofrenia. The resting state reconsidered. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44 (6): 514–517.
44. Galderisi S., Mucci A., Mignone M.L., Maj M., Kemali D. CEEG mapping in drug-free schizofrenics. Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophr. Res.* 1991; 6 (1): 15–23.
45. Harris A., Melkonian D., Williams L., Gordon E. Dynamic spectral analysis findings in first episode and chronic schizofrenia. *Int. J. Neurosci.* 2006; 116 (3): 223–246.
46. Williamson P., Mamelak M. Frontal spectral EEG findings in acutely ill schizofrenics. *Biol. Psychiatry.* 1987; 22 (8): 1021–1024.
47. Jin Y., Potkin S.G., Rice D. Abnormal EEG responses to photic stimulation in schizofrenic patients. *Schizophr. Bull.* 1990; 16 (4): 627–634.
48. Nagase Y., Okubo Y., Matsuura M., Kojima T., Toru M. EEG coherence in unmedicated schizofrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. *Biol. Psychiatry.* 1992; 32 (11): 1028–1034.
49. Ramos J., Cerdán L.F., Guevara M.A., Amezcua C., Sanz A. Abnormal EEG patterns in treatment-resistant schizofrenic patients. *Int. J. Neurosci.* 2001; 109 (1–2): 47–59.
50. Schellenberg R., Knorr W., Schindler M., Kropf S., Beyer H. EEG-power spectral components of schizoaffective disorders. *Schizophr. Res.* 1990; 3 (5–6): 357–359.
51. Winterer G., Ziller M., Dorn H. i wsp. Frontal dysfunction in schizofrenia — a new electrophysiological classifier for research and clinical applications. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 250 (4): 207–214.
52. John E.R., Pritchep L.S., Alper K.R. i wsp. Quantitative electrophysiological characteristics and subtyping of schizofrenia. *Biol. Psychiatry* 1994; 36 (12): 801–26.
53. Knott V., Labelle A., Jones B., Mahoney C. Quantitative EEG in schizofrenia and in response to acute and chronic clozapine treatment. *Schizophr. Res.* 2001; 50 (1–2): 41–53.
54. Wada Y., Takizawa Y., Kitazawa S., Jiang Z.Y., Yamaguchi N. Quantitative EEG analysis at rest and during photic stimulation in drug-naive patients with first-episode paranoid schizofrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1994; 244 (5): 247–251.
55. Kahn E.M., Weiner R.D., Coppola R., Kudler H.S., Schultz K. Spectral and topographic analysis of EEG in schizofrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1993; 33 (4): 284–290.
56. Saletu B., Küfferle B., Anderer P., Grünberger J., Steinberger K. EEG-brain mapping in schizofrenics with predominantly positive and negative symptoms. Comparative studies with remoxipride/haloperidol. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1990; 1 (1): 27–36.
57. Mukundan C.R. Computed EEG in schizofrenics. *Biol. Psychiatry* 1986; 21 (12): 1225–1228.
58. Serafetinides E.A. EEG lateral asymmetries in psychiatric disorders. *Biol. Psychol.* 1984; 19 (3–4): 237–246.
59. Takeuchi K., Takigawa M., Fukuzako H. i wsp. Correlation of third ventricular enlargement and EEG slow wave activity in schizofrenic patients. *Psychiatry Res.* 1994; 55 (1): 1–11.
60. Omori M., Koshino Y., Murata T. i wsp. Quantitative EEG in never-treated schizofrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1995; 38 (5): 305–309.
61. Miyauchi T., Tanaka K., Hagimoto H., Miura T., Kishimoto H., Matsushita M. Computerized EEG in schizofrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1990; 28 (6): 488–494.
62. Clementz B.A., Sponheim S.R., Iacono W.G., Beiser M. Resting EEG in first-episode schizofrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives. *Psychophysiology* 1994; 31 (5): 486–494.

63. Sponheim S.R., Iacono W.G., Clementz B.A., Beiser M. Season of birth and electroencephalogram power abnormalities in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1997; 41 (10): 1020–1027.
64. Westphal K.P., Groezinger B., Diekmann V. i wsp. Comparison of untreated and treated schizophrenic patients, normals, and neuroleptic-treated normals: "hypofrontality" and different EEG spectra before and during voluntary movement. *Psychiatry Res.* 1989; 29 (3): 395–398.
65. Reeves R.R., Struve F.A. Quantitative electroencephalography in late-onset schizophrenia. *Int. Psychogeriatr.* 2003; 15 (3): 273–278.
66. Kikuchi M., Hashimoto T., Nagasawa T. i wsp. Frontal areas contribute to reduced global coordination of resting-state gamma activities in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2011; 130 (1–3): 187–194.
67. Venables N.C., Bernat E.M., Sponheim S.R. Genetic and disorder-specific aspects of resting state EEG abnormalities in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2009; 35 (4): 826–839.
68. Crow T.J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br. Med. J.* 1980; 280 (6207): 66–68.
69. Andreasen N.C., Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982; 39 (7): 789–794.
70. Gerez M, Tello A. Selected quantitative EEG (QEEG) and event-related potential (ERP) variables as discriminators for positive and negative schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1995; 38 (1): 34–49.
71. Gschwandtner U., Zimmermann R., Pflueger M.O., Riecher-Rössler A., Fuhr P. Negative symptoms in neuroleptic-naïve patients with first-episode psychosis correlate with QEEG parameters. *Schizophr. Res.* 2009; 115 (2–3): 231–236.
72. Harris A.W., Williams L., Gordon E., Bahramali H., Slewa-Younan S. Different psychopathological models and quantified EEG in schizophrenia. *Psychol. Med.* 1999; 29 (5): 1175–1181.
73. Merrin E.L., Floyd T.C. Negative symptoms and EEG alpha in schizophrenia: a replication. *Schizophr. Res.* 1996; 19 (2–3): 151–161.
74. Begić D., Hotujac L., Jokić-Begić N. Quantitative EEG in 'positive' and 'negative' schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 101 (4): 307–311.
75. Begić D., Mahnik-Milos M., Grubisin J. EEG characteristics in depression, "negative" and "positive" schizophrenia. *Psychiatr. Danub.* 2009; 21 (4): 579–584.
76. John J.P., Rangaswamy M., Thennarasu K. i wsp. EEG power spectra differentiate positive and negative subgroups in neuroleptic-naïve schizophrenia patients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 21 (2): 160–172.
77. Donkers F.C., Schwikert S.R., Evans A.M., Cleary K.M., Perkins D.O., Belger A. Impaired neural synchrony in the theta frequency range in adolescents at familial risk for schizophrenia. *Front. Psychiatry* 2011; 2: 51.
78. Luck S.J., Mathalon D.H., O'Donnell B.F. A roadmap for the development and validation of event-related potential biomarkers in schizophrenia research. *Biol. Psychiatry* 2011; 70 (1): 28–34.