

11241



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DEPTO. DE PSICOLOGIA
MEDICA, PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA
"RAMON DE LA FUENTE MUNIZ"

DESCRIPCION DE LAS ALTERACIONES EN EL MAPEO DE LA
ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL DE PACIENTES CON
ESQUIZOFRENIA

T E S I S
QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE
P S I Q U I A T R I A
P R E S E N T A
DRA. ALMA ADRIANA CONTRERAS CAÑAS

ASESORES: DR. HECTOR A. ORTEGA SOTO
DRA. MA. SOLEDAD RODRIGUEZ VERDUGO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA
DEPTO. DE PSICOLOGIA MEDICA
PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Vn. Do.

Alejandro Díaz Martín
DR. ALEJANDRO DIAZ MARTIN

MEXICO, D. F., SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ALTERACIONES NEUROANATÓMICAS.....	4
a) Evidencias neurohistológicas.....	5
b) Evidencias neuroimagenológicas.....	5
c) Evidencias macroscópicas post-mortem.....	6
III. ALTERACIONES NEUROBIOQUÍMICAS.....	6
a) Hipótesis dopaminérgica.....	6
b) Hipótesis del ácido glutámico.....	8
IV. TRATAMIENTO.....	9
V. EL MAPEO CEREBRAL Y LA ESQUIZOFRENIA.....	11
a) Utilidad.....	11
b) Alteraciones características de la enfermedad.....	13
c) Predictores de respuesta.....	14
d) Alteraciones en pacientes tratados con antipsicóticos.....	16
VI. EL MAPEO CEREBRAL Y OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS.....	17
VII. JUSTIFICACIÓN.....	21
VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
IX. HIPÓTESIS.....	24
X. OBJETIVO.....	25
XI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
XII. RESULTADOS.....	27
XIII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	37

I. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un padecimiento ampliamente estudiado, crónico, incapacitante, de etiología y patogenia desconocidas, tiene alta prevalencia (1-2%) y se manifiesta en las etapas más productivas (18-45 años). No está claro si la esquizofrenia representa un trastorno simple de expresión marcadamente variable o toda una familia de trastornos clínicamente relacionados. Factores genéticos, probablemente múltiples genes de efecto limitado, desempeñan un papel importante en su etiología, pero podría ser necesario para su expresión clínica un efecto ambiental secundario. La susceptibilidad hereditaria a la esquizofrenia está expresada clínicamente como una personalidad con rasgos anormales no psicóticos, además de marcadores biológicos (cognitivos, anatómicos y psicofisiológico). Estudios neuropatológicos sugieren que la esquizofrenia puede ser una alteración del neurodesarrollo, caracterizado por reducción de los axones, dendritas y sinapsis, sin evidencia de muerte celular subsiguiente. Un mecanismo hipotético para estos cambios se relaciona con anomalías de la migración celular que ocurren en el cerebro fetal. La esquizofrenia se distingue también por alteraciones bioquímicas que afectan a los sistemas de dopamina, GABA (ácido gama-amino-butírico) y glutamato, y a los receptores nicotínicos NMDA. Estudios imagenológicos estructurales y funcionales del cerebro sugieren anomalías tanto globales como regionales y desconexiones de circuitos cerebrales específicos. A pesar de la falta de conocimientos fisiopatológicos, existen tratamientos efectivos para la esquizofrenia. Los resultados obtenidos son muy amplios, variados y en ocasiones, contradictorios, básicamente por estar sujetos a

la influencia de las características individuales de cada paciente, de cada tratamiento y de cada diseño experimental. Debido a esto es importante llegar a un acuerdo y estandarizar, hasta donde sea posible, el control y el manejo de estas variables.

El mapeo de la actividad eléctrica cerebral y las diversas técnicas neurofisiológicas constituyen una herramienta de gran utilidad en el estudio del paciente con esquizofrenia en particular, y del paciente psiquiátrico, en general, ya que permiten estudiar el aspecto funcional de la enfermedad. Estas técnicas están experimentando una constante evolución gracias al desarrollo de la tecnología computacional que permite conocer con mayor precisión los detalles de dichos padecimientos, lo que finalmente redundará en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas en beneficio de los pacientes.

II. ALTERACIONES NEUROANATÓMICAS

En los pacientes con esquizofrenia se ha hallado que el volumen cerebral es aproximadamente 5% menor que en los pacientes sanos, lo cual parece ser el resultado de una disminución en la densidad de neuropil (los axones, dendritas y sinapsis) que median las funciones asociativas del cerebro. Así mismo se ha encontrado atrofia cerebral, particularmente en las zonas prefrontales, aumento del tamaño de los ventrículos y ensanchamiento de los surcos, lo cual ha sido más evidente en los pacientes varones.

a) Evidencias neurohistológicas

Se ha observado en los pacientes con esquizofrenia un incremento de la actividad neuronal dopaminérgica cuyo mecanismo es incierto. Se sabe que la actividad celular dopaminérgica en el área tegmental ventral y la sustancia nigra es regulada entre otras por las proyecciones glutamatérgicas de la corteza prefrontal y que el control glutamatérgico ocurre principalmente a través de las proyecciones dopaminérgicas (1).

En diversos estudios se han encontrado alteraciones en la función dopaminérgica presináptica estriatal lo cual puede formar parte de la alteración en los circuitos neuronales que predispone a la psicosis en la esquizofrenia. En este estudio se valoró la función dopaminérgica presináptica en el caudado y putamen en pacientes vírgenes a tratamiento en su primera admisión hospitalaria, encontrándose que la función dopaminérgica presináptica fue significativamente mayor en el putamen en pacientes esquizofrénicos que en los controles, siendo el incremento menor en el caudado (2).

b) Evidencias neuroimagenológicas

Las técnicas de imagen cerebral han tenido mucha importancia en el estudio de la esquizofrenia, aportando claras evidencias de que muchos de estos pacientes presentan atrofia cerebral, particularmente en las zonas prefrontales y alargamiento ventricular (3). Mediante estudios de tomografía computarizada se ha demostrado el alargamiento de los ventrículos laterales o del tercer ventrículo, y el ensanchamiento de los surcos, lo cual es índice de atrofia cortical. Estos cambios parecen ser más evidentes en los varones con esquizofrenia (4).

c) Evidencias macroscópicas post-mortem.

Muchos estudios de muestras post-mortem de cerebros procedentes de pacientes con esquizofrenia han hallado una disminución en el tamaño del sistema límbico, incluidos la amígdala, el hipocampo y el giro parahipocámpico.

En estudios post-mortem se han encontrado concentraciones mayores a lo normal de dopamina y ácido homovanílico en varias regiones cerebrales subcorticales y una densidad mayor de lo normal de receptores dopaminérgicos en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. La disfunción del lóbulo frontal puede ser asociada con síntomas psicóticos. Varias observaciones en primates sugieren que un insuficiente funcionamiento cortical frontal es responsable de una pobre habilidad social. La disfunción del lóbulo frontal en la esquizofrenia, específicamente la hipofrontalidad, es demostrable mediante la medición del flujo sanguíneo cerebral (5).

III. ALTERACIONES NEUROBIOQUÍMICAS

a) Hipótesis dopaminérgica

La dopamina es un neurotransmisor catecolaminérgico que participa en la regulación de la conducta motora, emotividad, afectividad, en la regulación neuroendocrina y en la ingestión de agua y alimentos. Es sintetizado a partir de la L- tirosina, existen 2 familias farmacológicas D1 y D2. Los receptores de la familia D1 (subtipos D1 y D5) y los subtipos pertenecientes a la familia D2 (D2, D3 y D4). La hipótesis dopaminérgica está basada fundamentalmente en las evidencias farmacológicas de que los agonistas de dopamina provocan o exacerban los

síntomas positivos y que todos los productos usados para tratar la esquizofrenia son antagonistas de dopamina (6).

Davis y colaboradores hipotizaron que un estado hiperdopaminérgico es una manifestación de la esquizofrenia. La evidencia inicial de que el mecanismo patogénico de la esquizofrenia es una mayor actividad anormal dopaminérgica es la correlación entre la potencia con que los neurolepticos bloquean los receptores dopaminérgicos y la eficacia clínica de los mismos. Se ha visto que los receptores D2 se encuentran en mayor concentración en las estructuras estriatales y límbicas, la esquizofrenia puede ser caracterizada por una hipodopaminérgica mesocortical y una hiperdopaminérgica mesolímbica. Es importante señalar que la síntesis de dopamina disminuye con la edad en los humanos (5).

Se ha hipotetizado que los síntomas de la esquizofrenia son relacionados con un incremento de la transmisión central dopaminérgica. El incremento de la actividad dopaminérgica puede estar relacionado con un incremento en el número de receptores dopaminérgicos. Se ha utilizado la Tomografía por Emisión de Positrones como un método para determinar cuantitativamente la densidad del receptor central D2 de dopamina. Encontrándose una mayor densidad de los receptores en el putamen izquierdo (7).

La hipótesis dopaminérgica en la esquizofrenia postula que el incremento de la actividad dopaminérgica es un factor causal en la esquizofrenia. Debido a lo anterior se valoró la función dopaminérgica presináptica (captación de 6-fluorodopa) en el cerebro de 7 pacientes esquizofrénicos vírgenes a tratamiento en su primera admisión y 8 controles sanos, mediante tomografía por emisión de positrones, encontrándose a nivel del putamen una mayor concentración de

fluorodopa en los pacientes que en los controles. Los cambios en el caudado fueron menores pero significativamente lateralizados para el caudado izquierdo. Las alteraciones en la función dopaminérgica presináptica estriatal pueden constituir parte de los circuitos neuronales disruptivos que predisponen a la psicosis en pacientes con esquizofrenia (8).

Si los neurolépticos actúan antagonizando la dopamina y la psicosis se genera por la activación de los receptores de dopamina postsinápticos, entonces cualquier proceso que incremente la sensibilidad de estos receptores de dopamina en el hombre, puede incrementar su vulnerabilidad a la enfermedad psicótica. Se ha concluido que el estímulo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos puede ser una condición necesaria para la inducción de reacciones psicóticas, pero no una condición suficiente (9).

b) Hipótesis del ácido glutámico.

Las neuronas glutamatérgicas son vías excitatorias mayores ligadas a las regiones implicadas en la esquizofrenia tales como la corteza, sistema límbico y tálamo. La disminución de la actividad glutamatérgica puede ser un factor etiológico en la esquizofrenia. Los antipsicóticos pueden afectar la neurotransmisión glutamatérgica mediante la modulación de la liberación, la interacción con los receptores, y la alteración de la densidad o composición de la subunidad de los receptores. La actividad del receptor NMDA ha demostrado disminución en los síntomas negativos de la esquizofrenia y en el deterioro de la función cognitiva. Drogas que modulan la neurotransmisión glutamatérgica pueden

ser nuevos tratamientos para la esquizofrenia, especialmente para el deterioro cognitivo y los síntomas asociados (10).

IV. TRATAMIENTO

Hace 20 años Van Rossum sugirió que las drogas antipsicóticas actuaban bloqueando la acción de la transmisión dopaminérgica del cerebro. Se ha visto que los antipsicóticos no actúan inmediatamente, la mayor parte de la mejoría clínica en la esquizofrenia ocurre dentro de los 6 meses, aunque puede ocurrir entre las 12 y 18 semanas de tratamiento. La administración crónica de antipsicóticos produce un retardo en la activación de las neuronas dopaminérgicas a nivel del cerebro medio. Los antipsicóticos de primera generación retardan la activación en la sustancia nigra y el área tegmental ventral, produciendo efectos secundarios motores y acciones antipsicóticas, por otro lado los antipsicóticos de segunda generación sólo retardan la activación a nivel del área tegmental ventral, produciendo efecto antipsicótico pero no efectos secundarios motores (9).

El efecto terapéutico de los antipsicóticos está relacionado con su habilidad para antagonizar la acción de la neurotransmisión dopaminérgica mediante el bloqueo de los receptores centrales de dopamina. El efecto clínico de estas drogas se debe a la ocupación aproximada del 80% de los receptores D2 de dopamina. Los antipsicóticos de primera generación tienen preferencia por los receptores dopaminérgicos estriatales, mientras que los antipsicóticos de segunda generación tienen preferencia por los receptores dopaminérgicos límbicos. En este estudio se observó que tanto los antipsicóticos de primera generación como los de

segunda generación, indujeron una marcada ocupación de los receptores dopaminérgicos D2 en el estriado (11).

Las propiedades sedativas de los antipsicóticos pueden contribuir a la eficacia global en el tratamiento de los pacientes psicóticos, dependiendo de la situación clínica. Sin embargo en la mayoría de los pacientes no se requiere o sólo por un periodo corto de tiempo. Los antipsicóticos inducen sedación que puede afectar adversamente el bienestar y las capacidades funcionales del paciente. El término síndrome de déficit inducido por antipsicóticos (NIDS) se ha acuñado para enfocar la atención en los efectos mentales adversos de los antipsicóticos. Se debe diferenciar el NIDS del síndrome de déficit de la esquizofrenia y de la depresión postpsicótica. Los rasgos principales de los antipsicóticos basados en las observaciones de la clorpromacina, fueron resumidos por Deniker: una acción sedativa poderosa sin el efecto narcótico, una acción favorable en la excitación, inquietud y agresividad, efectos terapéuticos en psicosis, asociaciones frecuentes de cambios vegetativos centrales y acción subcortical primaria (8).

Las características clínicas de los antipsicóticos de segunda generación son: eficacia en pacientes refractarios a los antipsicóticos de primera generación, menos efectos secundarios extrapiramidales, menor uso de anticolinérgicos, perfil de tolerabilidad superior, eficacia adicional en el ánimo y los síntomas cognitivos. Existen 2 hipótesis acerca de la farmacología de los de segunda generación: serotonina-dopamina y disociación rápida (12).

Los antipsicóticos de segunda generación producen: 30% menos efectos secundarios extrapiramidales que los típicos, no elevan los niveles de prolactina y tienen un efecto sobre los síntomas negativos, la unión a los receptores D2 es un

proceso dinámico con una continua asociación y disociación, así como una mayor ocupación de receptores 5HT2A que de D2 (13).

V. EL MAPEO DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL Y LA ESQUIZOFRENIA

a) Utilidad

El registro electroencefalográfico en reposo es de suma utilidad para el estudio de los pacientes con esquizofrenia, porque se asume que diferentes regiones cerebrales están gobernadas por los mismos procesos dinámicos cuando no están activadas por tareas específicas y, porque muestran los patrones de funcionamiento individual a manera de línea base (14).

El mapeo de la actividad eléctrica cerebral abarca diversas técnicas para analizar el registro electroencefalográfico, como son: el análisis espectral, las comparaciones estadísticas con una base de datos y otros cálculos en computadora que incluyen el análisis de los potenciales evocados. Aún cuando hay argumentos a favor y en contra del empleo del mapeo de la actividad eléctrica cerebral, su utilización como herramienta de diagnóstico clínico debe ser en forma complementaria y adicional al EEG convencional, aprovechando las ventajas de ambos métodos (15).

Se han realizado estudios comparativos entre pacientes con esquizofrenia que han recibido diversos tratamientos farmacológicos y pacientes con esquizofrenia tratados y no tratados (16).

Las técnicas computarizadas para el análisis del mapeo de la actividad eléctrica cerebral han aumentado la sensibilidad cuantitativa para estudiar la función cerebral del paciente con esquizofrenia (17).

En el estudio del aspecto neurofisiológico de la esquizofrenia, se ha hecho intentos por identificar los factores etiológicos que afectan la función cerebral al iniciarse los síntomas psicóticos o inmediatamente antes. En este sentido, el mapeo de la actividad eléctrica cerebral permite hacer el análisis espectral y topográfico de estos pacientes (18). Se han investigado las diferencias entre el mapeo de la actividad eléctrica cerebral de pacientes con esquizofrenia y sin esquizofrenia (19).

El mapeo de la actividad eléctrica cerebral tiene la ventaja de ser una técnica no invasiva y proporcionar un análisis rápido y preciso del funcionamiento cerebral, permite incluso, observar en pantalla la distribución topográfica de los estados funcionales del cerebro. Actualmente contamos con diferentes técnicas para realizarlo, y el mapeo de la actividad eléctrica cerebral (BEAM) es una de ellas. Para lograr resultados óptimos en la obtención del mapeo de la actividad eléctrica cerebral es importante valerse tanto de la sensibilidad y exactitud de las computadoras, como de la experiencia del electroencefalografista clínico. Las características principales del mapeo de la actividad eléctrica cerebral, así como algunas de sus ventajas y desventajas son: detección de discontinuidades (aún cuando el ojo humano es especialmente hábil y superior a la computadora para discriminar entre los fenómenos anormales y los artefactos, y para identificar dichos fenómenos de aparición poco frecuente, así como sus características morfológicas), análisis espectral y sumación temporal (el ojo humano es menos

efectivo para analizar la actividad de fondo del EEG, sobre todo las frecuencias altas y de menor voltaje), valor topográfico (el mapeo de la actividad eléctrica cerebral tiene un gran valor topográfico, que se ha ido desarrollando hasta la construcción de mapas topográficos complicados que tienen una gran capacidad de localización, y discriminación de artefactos(donde la inspección visual del experto ha mostrado ser superior a la computadora).

El mapeo de la actividad eléctrica cerebral ha sido utilizado para estudiar algunas patologías, como el síndrome orgánico cerebral, el traumatismo craneoencefálico, la bulimia nervosa, la esquizofrenia con síntomas diversos, la depresión, el alcoholismo, y algunos síntomas asociados a éstas, como las alucinaciones visuales, auditivas y olfativas, la insuficiencia cerebro vascular, la enfermedad de Alzheimer, la demencia multinfarto y la afasia (20).

b) Alt razones características de la enfermedad

En el mapeo de la actividad eléctrica cerebral se ha encontrado menor actividad alfa e incremento de ondas lentas, cambios en la frecuencia central: la banda alfa disminuye y la beta aumenta (21). La reducción de la actividad alfa se considera como reflejo de la activación cortical (16). Anormalidades en la banda de frecuencia alfa (8 a 13 Hz) (22). Hay una disfunción frontal izquierda, así como una disfunción temporal izquierda además de una desorganización cortical difusa (4). Incremento de la actividad delta y theta especialmente en las áreas frontales, así como reducciones en la amplitud absoluta de la actividad alfa, o en su proporción relativa, en relación con la actividad general. Se ha encontrado que el decremento de la frecuencia media de la actividad alfa está asociado a un incremento, quizás

proporcional, de actividad beta, especialmente en las regiones postcentrales y en el hemisferio izquierdo. Se ha propuesto que estos hallazgos pudieran estar relacionados con las dificultades en la modulación de la atención y de la reacción de alerta observadas clínicamente en estos pacientes. Otros estudios han reportado la actividad alfa en reposo como normal o incrementada, especialmente en las regiones anteriores (17). Otros investigadores han reportado la reducción de actividad alfa en las regiones occipitales (23).

c) Predictores de respuesta

La tendencia actual es completar ciertos hallazgos estructurales en la esquizofrenia con datos sobre la dinámica o función cerebral de esta alteración. Para lograrlo se pretende crear nuevos parámetros para analizar la dinámica de dicha patología. Se han creado y analizado parámetros como la movilidad, la complejidad, la complejidad dimensional y la coherencia (21). La coherencia es una medida de correlación lineal en el dominio de las frecuencias entre dos señales. Se interpreta como el grado de similitud o emparejamiento entre dos señales. Se analizaron la coherencia interhemisférica en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento farmacológico, y encontraron en estos pacientes valores altos entre 01 y 02 (delta y beta) y entre T5 y T6 (delta). La actividad cortical parece estar menos lateralizada en el paciente con esquizofrenia que en el grupo control. Sugiriendo que la coherencia es un parámetro sensible para estudiar la posible lateralización de las alteraciones en la esquizofrenia (18).

Al analizar a los pacientes con esquizofrenia que nunca habían sido tratados farmacológicamente, éstos cambiaron de un nivel de actividad alto a

frecuencias más bajas, esto podría ser un trazo característico de la esquizofrenia antes del tratamiento con antipsicóticos (24).

En relación con la actividad electroencefalográfica general, sugieren que en el paciente con esquizofrenia hay una participación asimétrica de ambos hemisferios durante los procesos cognoscitivos, así como la presencia de una interacción interhemisférica alterada que prevalece después del tratamiento. Se ha reportado la reducción significativa de la actividad alfa. Estos resultados apoyan la hipótesis acerca de la presencia de una disfunción cerebral con locus en el hemisferio izquierdo propuesta por Flor-Henry en 1984. Todas estas alteraciones electroencefalográficas pueden estar influidas por los antipsicóticos y han sido propuestas como indicadores de la utilidad de los fármacos en el tratamientos de estos pacientes (25).

Se analizaron los cambios en el espectro electroencefalográfico (valores de potencia absoluta, frecuencia central, etc.) para analizar las diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y un grupo control en dos ocasiones diferentes después del tratamiento con antipsicóticos. Describiendo posibles cambios en el estado funcional del cerebro de dichos pacientes después de una inyección de antipsicótico (decanoato de Haloperidol). La actividad alfa absoluta se incrementó especialmente durante la semana posterior a la inyección, principalmente en el hemisferio izquierdo. La frecuencia central disminuyó principalmente en la región occipital derecha entre la primera y la segunda semanas después de la inyección. Ambos parámetros podrían ser de utilidad para describir los cambios funcionales correlacionados con la sintomatología clínica, así como el tiempo más adecuado que debe dejarse pasar entre inyección e inyección (25).

Dentro de los parámetros para analizar la dinámica de la esquizofrenia, tenemos a la movilidad que se refiere a la media de las crestas del trazo electroencefalográfico y corresponde a la frecuencia media del espectro de actividad electroencefalográfica. La complejidad es una medida de frecuencia o agudeza del trazo y a mayor desviación de una onda senoidal pura, mayor complejidad. La complejidad dimensional se calcula como la correlación dimensional. La percepción simultánea del mundo real y de un mundo irreal podrían estar relacionadas con el incremento de la complejidad dimensional obtenida en los pacientes con esquizofrenia y este, a su vez, con un estado de pérdida de organización manifestada, por ejemplo, en la dificultad para filtrar estímulos relevantes, en la pérdida de la capacidad para realizar asociaciones de pensamiento coherente y en la disminución para juzgar la realidad (19).

d) Alteraciones en pacientes tratados con antipsicóticos.

Galderisi y colaboradores encontraron en pacientes tratados con clozapina incrementos lentos en la actividad delta, theta y alpha1 y disminuciones en las actividades rápidas alpha2 y beta, correspondiendo esto a los cambios descritos por los antipsicóticos tipo la clorpromazina. Estos investigadores sugieren que los cambios lentos y la actividad alpha son más consistentes y críticos para definir el perfil QEEG de ésta droga (26).

Hubl y colaboradores encontraron que las alteraciones QEEG posteriores a la administración de olanzapina fueron similares a los efectos obtenidos con otros antipsicóticos como la clozapina. La amplitud de la actividad de la banda theta incremento significativamente después de 6 hrs. de la administración de 5

mg de olanzapina. Observaron una importante disminución de la actividad alpha 2 después de 9 hrs de la administración de 5 mg de olanzapina , así como una disminución de la actividad beta después de 6 hrs. de administrada la droga (27).

VI. EL MAPEO DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL Y OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS.

El principal valor clínico del mapeo de la actividad eléctrica cerebral en la psiquiatría es como una herramienta no invasiva en la investigación de síndromes mentales orgánicos y epilepsia. Es útil en la investigación de demencia, proporcionando información diferente pero complementaria sobre la magnitud y progreso de la enfermedad. Los métodos cuantitativos de análisis de EEG que usan las computadoras de laboratorio están ahora disponibles. Cambios significativos en la actividad de fondo en el mapeo de la actividad eléctrica cerebral se han demostrado claramente en las psicosis funcionales. Esto implica que reflejan cambios causados por el impacto del estado mental psicótico en los procesos cognoscitivos del individuo. (28).

Anormalidades electroencefalográficas han sido descritas en pacientes con trastornos del ánimo. En un esfuerzo para determinar si los pacientes con trastorno afectivo cicladores rápidos presentan mas prevalencia de actividad paroxística que los pacientes con trastorno afectivo no cicladores rápidos, se realizó este estudio encontrándose que un 60% de los pacientes cicladores

rápidos presentaron paroxismos bitemporales, comparados con los no cicladores (29).

Kano y colaboradores reportaron las diferencias en el mapeo de la actividad eléctrica cerebral entre 44 pacientes diagnosticados con trastornos afectivos y 44 controles sanos, encontrando predominancia occipital izquierda de actividad alfa en pacientes con trastornos afectivos, disminución de la actividad alfa en las áreas F8 y Fp2 en pacientes con depresión mayor sin melancolía, disminución de actividad alfa en el área F7 en pacientes con trastorno bipolar, e incremento de la actividad beta en las áreas F4 y C4 en pacientes con depresión mayor con melancolía. Estos resultados sugieren que las relaciones interhemisféricas e intrahemisféricas pueden ser alteradas en pacientes con trastornos afectivos (30).

Dado que la naturaleza de la disfunción hemisférica es diferente en los trastornos heterogéneos, en el presente estudio se trató de establecer perfiles neurofisiológicos que podrían diferenciar a los pacientes potencialmente con trastorno afectivo estacional de los pacientes con otros trastornos afectivos, encontrándose en los pacientes con trastorno afectivo estacional disminución de la onda delta (en las áreas central, parietal, occipital, temporal, y temporal posterior), theta 1 (en el área parietal y central), theta 2 (en el área anterior frontal, parietal y occipital), y actividad alfa (en el área anterior frontal, central, parietal y occipital) en comparación con los controles, así como una distribución asimétrica de la actividad delta, theta1, theta 2 y alfa en las regiones parietal y temporal, debido a un incremento de la actividad beta en la región frontal lateral (31).

Los pacientes con trastorno bipolar tipo I tienen más desorganizado el hemisferio anterior derecho existiendo una correlación positiva significativa entre

las medidas del EEG cuantitativo y la presencia de historia familiar de trastorno bipolar tipo I (32). Este estudio se realizó para determinar la prevalencia de anomalías electroencefalográficas en diferentes niveles de deterioro cognitivo y para evaluar la utilidad diagnóstica de la prueba, encontrándose que un mapeo de la actividad eléctrica cerebral anormal no es indicativo de demencia, incluso cuando el deterioro cognoscitivo estaba presente, desde pacientes con depresión frecuente quienes también tenían mapeo de la actividad eléctrica cerebral. Estos resultados sugieren que el mapeo de la actividad eléctrica cerebral es moderadamente sensible pero no un indicador específico de disfunción cerebral en las personas mayores (33).

El espectro de impulso del EEG cuantitativo de pacientes con enfermedad de Alzheimer fue caracterizado por un incremento en la frecuencia de las bandas theta asociado con una disminución en alfa con una distribución topográfica sobre las regiones central y posterior, la frecuencia de banda beta también mostró una disminución significativa sobre la región anterior y posterior (34). El poder de beta en todas las tres bandas del mapeo de la actividad eléctrica cerebral es elevado en los alcohólicos. Esta característica es más prominente en los alcohólicos del sexo masculino. Este incremento puede ser un índice electrofisiológico en el desbalance de la excitación-inhibición de la homeostasis en la corteza (35). La sincronización cortical bilateral, intrahemisférica y posterior fue significativamente incrementada en las bandas de frecuencia alfa y beta ambas en sujetos con abstinencia a alcohol de largo tiempo y con dependencia a alcohol (36).

Alteraciones globales de la organización espacial del mapeo de la actividad eléctrica cerebral han sido observadas en sujetos adictos a sustancias.

Tales cambios están caracterizados por un incremento en la sincronización de estructuras mesolímbicas y de tallo cerebral en la corteza cerebral. Los efectos del etanol son más específicos y asimétricos. Los cambios en el espectro de coherencia del mapeo de la actividad eléctrica cerebral fueron revelados en todas las bandas de frecuencia, sin embargo los cambios máximos tienen lugar en la frecuencia alta theta en los adictos a sustancias y en la frecuencia corta alfa en alcohólicos (37).

VII. JUSTIFICACIÓN:

El desarrollo de las neuroimágenes y de las investigaciones de la biología molecular ha ampliado los conocimientos sobre el metabolismo cerebral y las funciones cognoscitivas y ha abierto nuevos campos de investigación para tratar de comprender la fisiopatogenia de los síntomas de las enfermedades mentales, entre ellas, la esquizofrenia.

Los resultados obtenidos en las investigaciones no siempre han sido concluyentes y aunque han explicado parcialmente algunos síntomas psicóticos, no alcanzan a comprender en su totalidad la fenomenología de la enfermedad esquizofrenica.

Los síntomas de la esquizofrenia son la expresión de alteraciones funcionales de circuitos y estructuras corticales y subcorticales especialmente la corteza prefrontal, la región límbica y los núcleos estriado y accumbens.

La esquizofrenia ha sido una alteración ampliamente estudiada. Los resultados obtenidos son muy amplios, variados y, en ocasiones, contradictorios, básicamente por estar sujetos a la influencia de las características individuales de cada paciente, de cada tratamiento y de cada diseño experimental, por lo que es importante llegar a un acuerdo y estandarizar, hasta donde sea posible, el control y el manejo de estas variables.

El mapeo de la actividad eléctrica cerebral y las diversas técnicas neurofisiológicas constituyen una herramienta de gran utilidad en el estudio del paciente con esquizofrenia, en particular, y del paciente psiquiátrico, en general, ya que permiten estudiar el aspecto funcional de la enfermedad.

En el 60% de los pacientes con esquizofrenia se observa en el electroencefalograma una frecuencia rápida, desincronización, reducción del ritmo alfa y una pobre organización de los ritmos, lo cual sugiere una asincronía interhemisférica. Además, también se observa un aumento en el número de las ondas lentas, que confirman la desregulación cerebral y no corresponden a un estado de incremento en la alerta (hiperarousal). Se ha observado una relación anormal anterior-posterior al activar el mapeo de la actividad eléctrica cerebral. Por ejemplo, en la fotoestimulación la actividad alfa aparece atenuada en la región occipital y elevada a nivel de la región frontal. El patrón anteriormente descrito se ha encontrado en niños con psicosis y en niños con riesgo de padecer esquizofrenia, por ejemplo, hijos de padres con esquizofrenia.

El mapeo de la actividad eléctrica cerebral de los pacientes que no responden a los antipsicóticos muestra un aumento considerable de la actividad alfa, por un mecanismo aún desconocido.

Estas técnicas están experimentando una constante evolución gracias al desarrollo de la tecnología computacional que permite conocer con mayor precisión los detalles de dichos padecimientos, lo que finalmente redundará en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Existen alteraciones en el registro del mapeo de la actividad eléctrica cerebral de los pacientes con esquizofrenia?

IX. HIPOTESIS

El 60% de los pacientes con esquizofrenia presentan alteraciones en el mapeo de la actividad eléctrica cerebral.

Hipótesis Alterna:

Los pacientes con esquizofrenia presentan alteraciones en el mapeo de la actividad eléctrica cerebral en una proporción menor al 60%.

Hipótesis Nula:

Los pacientes con esquizofrenia no presentan alteraciones en el mapeo de la actividad eléctrica cerebral.

X. OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue describir las alteraciones del mapeo de la actividad eléctrica cerebral en pacientes con esquizofrenia de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

XI. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y observacional en el que se revisaron los expedientes de los pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría quienes contaban con el diagnóstico de Esquizofrenia. Los criterios de inclusión fueron que tuvieran una edad al momento del diagnóstico entre 18 y 45 años, que dicho diagnóstico hubiera sido realizado de acuerdo a los criterios del DSM-IV, que los pacientes presentaran ausencia de consumo excesivo de alcohol y drogas 2 semanas previas al estudio, así como ausencia de antecedentes de enfermedad neurológica, retraso mental y daño orgánico cerebral. Se excluyeron de dicho estudio a todos los pacientes que no reunieron los criterios de inclusión.

Para analizar la información obtenida de los expedientes que reunieron las características para el estudio, se agrupó de acuerdo a sexo, edad al momento de la realización del mapeo de la actividad eléctrica cerebral, ocupación, grado de escolaridad, tipo de esquizofrenia, edad al momento del diagnóstico, comorbilidad en los pacientes con esquizofrenia, tratamientos adicionales previos, estado clínico del paciente previo a la realización del mapeo de la actividad eléctrica cerebral, resultado del mapeo de la actividad eléctrica cerebral, dosis de antipsicótico recibida, realizándose la conversión de dosis de antipsicótico de 1^a. Generación a su equivalente a 100mg/d de clorpromazina y respuesta clínica del paciente al tratamiento.

El análisis de los resultados se realizó a través de estadística descriptiva presentando la distribución de las variables en porcentajes.

XII. RESULTADOS

El mapeo de la actividad eléctrica cerebral tiene la ventaja de ser una técnica no invasiva y proporcionar un análisis rápido y preciso del funcionamiento cerebral, permitiendo incluso, observar en pantalla la distribución topográfica de los estados funcionales del cerebro.

Revisamos un total de 400 expedientes de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" con diagnóstico de esquizofrenia, de los cuales únicamente 55 contaban con mapeo de la actividad eléctrica cerebral, excluyendo 5 pacientes del estudio por no reunir los criterios de inclusión (2 por consumo excesivo de alcohol 2 semanas previas a la realización del estudio, 2 con retraso mental, y 1 con daño orgánico cerebral). De los 50 pacientes cuyos expedientes reunieron los criterios de inclusión 27 (54%) correspondieron al sexo masculino y 23 (46%) al sexo femenino (figura1).



Figura 1.

La edad promedio de los pacientes fue de 35.26 años. Con relación a la ocupación de los pacientes, en la figura 2 se observa que 24 (48%) no realizaban actividad alguna, 10 (20%) realizaban actividades remuneradas tales como encuestador, afanadora, vendedora de cursos a domicilio, ayudante en una imprenta, electricista, albañil y vendedor de perfumes y 16 (32%) tenían actividades no remuneradas, como ser estudiantes o dedicarse al hogar.

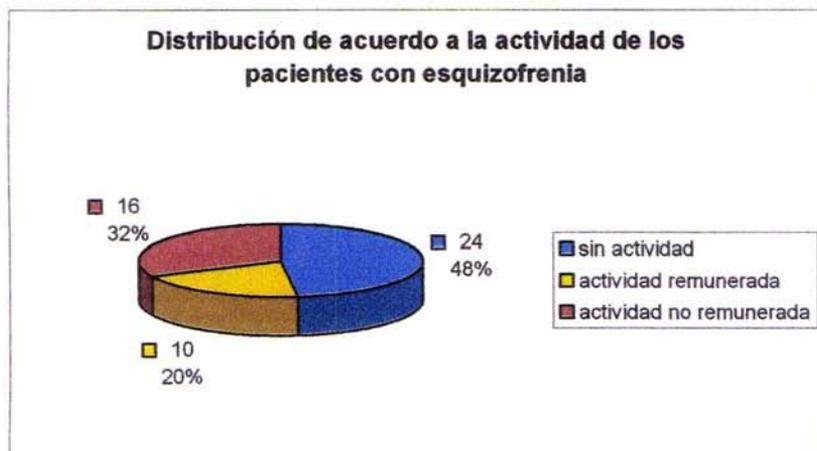


Figura 2.

El nivel de educación se muestra en la figura 3, en la cual se percibe que 7(14%) pacientes sólo tenían educación básica, 18(36%) contaban con educación media básica, 12(24%) educación preparatoria y 13(26%) educación profesional, encontrándose en este rubro Licenciaturas en Psicología, Letras, Arquitectura, Enfermería, Odontología, Administración de empresas, Contabilidad, Biología, y Filosofía y letras.

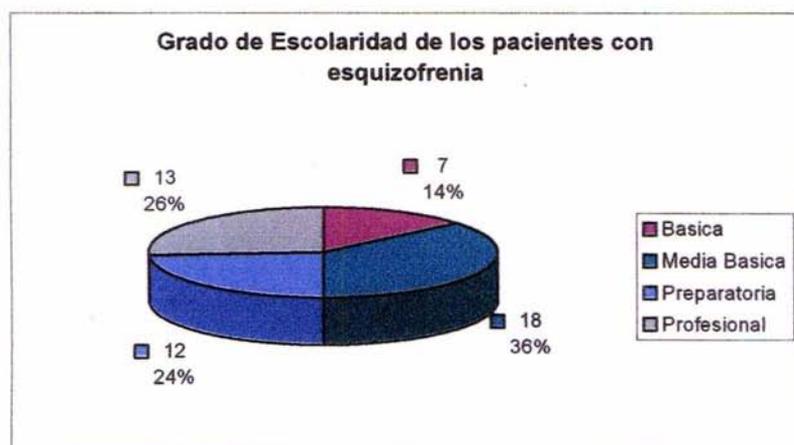


Tabla 3.

En la figura 4 se observa la distribución de los tipos de esquizofrenia diagnosticados en la muestra obtenida para el estudio. En ella se ubican 40(80%) pacientes con el tipo paranoide, incluyéndose dentro de éste los subtipos con recuperación interepisódica y continua, 4(8%) con el tipo desorganizado, 2(4%) indiferenciada, y 4(8%) con el tipo residual.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

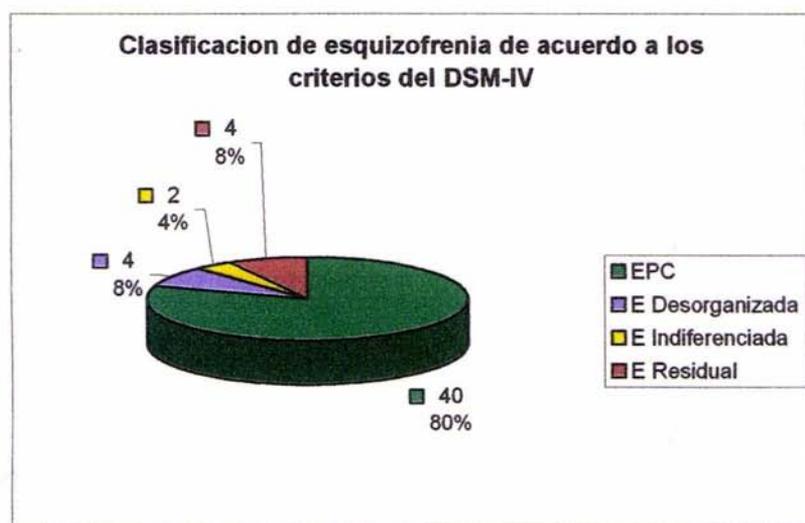


Figura 4.

La edad de los pacientes al inicio del padecimiento fue de 24.48 en promedio, Las patologías comorbidas al momento de la realización del mapeo de la actividad eléctrica cerebral, se muestran en la figura 5. Puede apreciarse que 9(18%) de pacientes cursaban con otra patología médica tal como Diabetes Mellitus tipo 2, hipotiroidismo, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, artritis reumatoide y obesidad, 10(20%) presentaban otra patología psiquiátrica siendo esta síntomas obsesivos, depresión, crisis de angustia y tabaquismo, 4(8%) cursaban concomitantemente con una patología médica y otra patología psiquiátrica, y 27(54%) no presentaban ninguna comorbilidad.

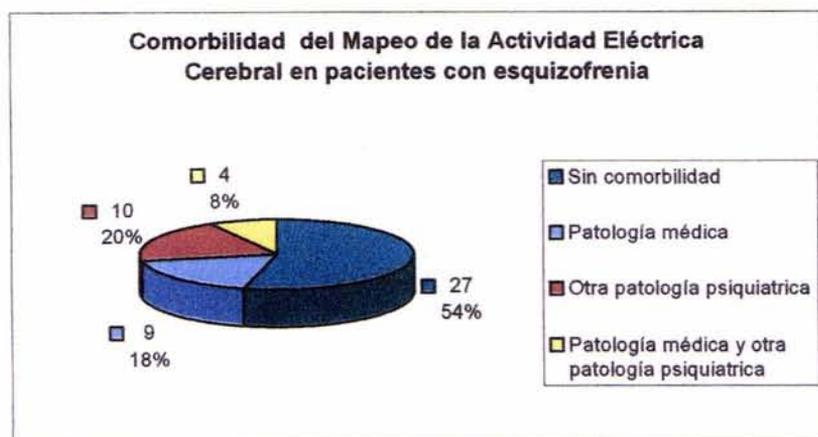


Figura 5.

Los tratamientos farmacológicos adicionales, previos a la realización del mapeo de la actividad eléctrica cerebral, (Figura 6), muestran que 23(46%) paciente se encontraban bajo la administración de un solo fármaco adicional siendo 1 paciente con antidepresivos, 5 con anticomicial (topiramato, valproato y divalproato de magnesio), 15 con benzodiacepinas, y 2 con potenciador (litio y hormonas tiroideas). 15(30%) recibían combinación de dos fármacos, 2 pacientes benzodiacepinas más b-bloqueador, 5 con benzodiacepinas más anticomicial (topiramato, valproato y divalproato de magnesio), 3 antidepresivo más benzodiacepinas, 3 benzodiacepinas más potenciador (litio y hormonas tiroideas), y 2 antidepresivos más potenciador (litio y hormonas tiroideas). 3(6%) combinación de tres fármacos, 1 paciente con benzodiacepinas más b-bloqueador más potenciador (litio y hormonas tiroideas) , 1 con benzodiacepinas más anticomicial (topiramato, valproato y divalproato de magnesio) más potenciador (litio y hormonas tiroideas) y 1 con anticomicial (topiramato, valproato y

divalproato de magnesio) más benzodicepinas más b-bloqueador, 9(18%) pacientes no recibían ningún tipo de tratamiento adicional.

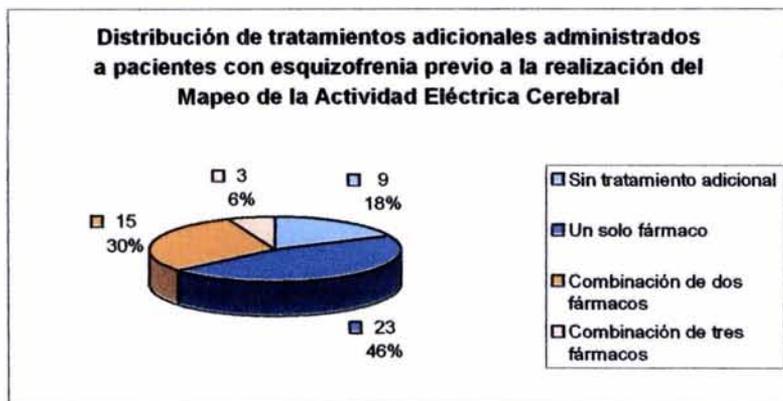


Figura 6.

Con respecto al estado clínico de los pacientes previo a la realización del mapeo de la actividad eléctrica cerebral, la figura 7 muestra que 37(74%) de los pacientes presentaron predominio de síntomas positivos (+) de esquizofrenia, 9(18%) síntomas positivos y negativos (+ y -) de esquizofrenia, 3(6%) predominio de síntomas negativos (-) de esquizofrenia y 1(2%) presentaban combinación de síntomas positivos de esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y crisis de angustia.

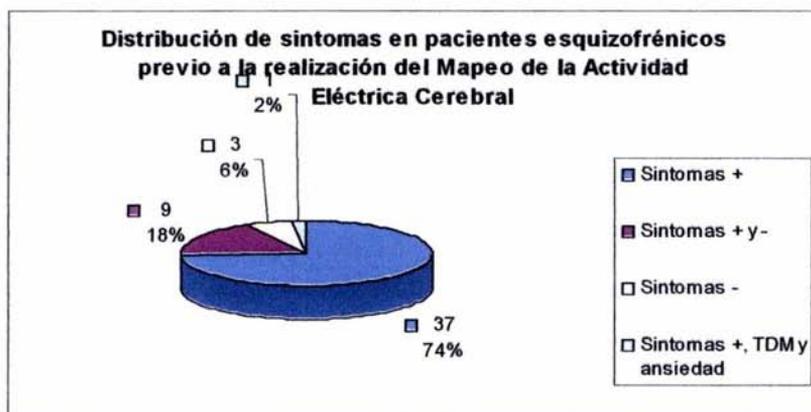


Figura 7.

Posterior a la realización del mapeo de la actividad eléctrica cerebral, se observó la siguiente respuesta al tratamiento establecido: 4(8%) pacientes continuaron con síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, 21(42%) con presencia de alguno de los dos subtipos de síntomas de esquizofrenia, 22(44%) con exacerbaciones y remisiones y 3(6%) libres de sintomatología de esquizofrenia (Figura 8).

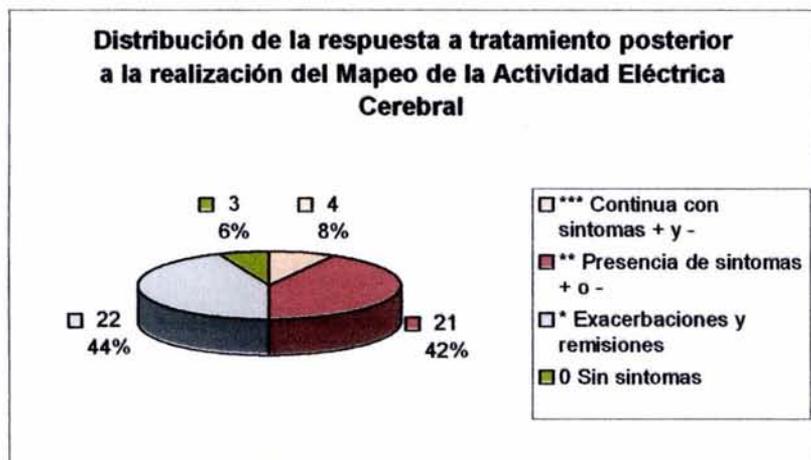


Figura 8.

De acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Electroencefalografía³⁸ para el registro del mapeo de la actividad eléctrica cerebral en usos clínicos, se encontraron los siguientes resultados 42(84%) pacientes con mapeo de la actividad eléctrica cerebral normal, 4(8%) con mapeo de la actividad eléctrica cerebral ligeramente anormal, 3(6%) con mapeo de la actividad eléctrica cerebral moderadamente anormal, y 1(2%) paciente con mapeo de la actividad eléctrica cerebral anormal (Figura 9).

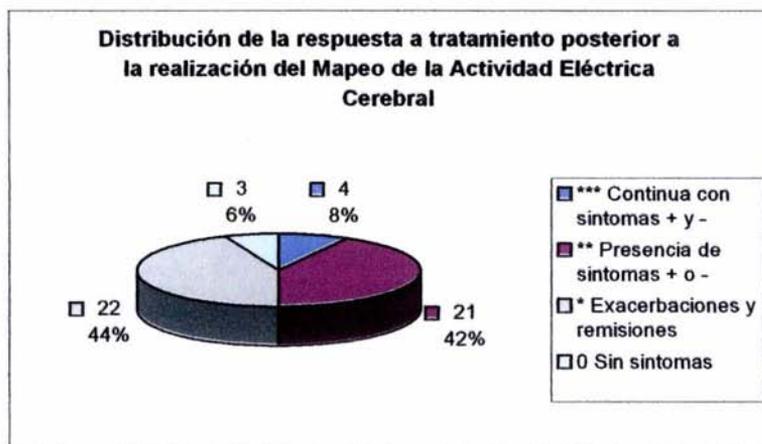


Figura 9.

Finalmente se observó que 27(54%) de los pacientes se encontraban recibiendo antipsicóticos de 1^a. Generación, de los cuales 6 recibían fenotiazinas piperazinas (perfenacina y trifluoperazina), 13 butirofenonas (haloperidol), 1 fenotiazinas piperidinas (tioridazina), 2 flupentixol, 1 sulpiride, 1 penfluridol, 1 zuclopentixol, 1 levomepromazina y 1 pipotiazina, 19(38%).

Antipsicóticos de 2^a. Generación: 13 risperidona, 2 clozapina, 1 amisulpiride, 2 olanzapina, 1 aripiprazol, 2(4%) recibían concomitantemente 2 antipsicóticos de 1^a. Generación, 1 fenotiazinas piperidina (tioridazina) más penfluridol y 1 fenotiazina piperacina (perfenacina) más butirofenona (haloperidol), 1(2%) recibía un antipsicótico de 1^a. Generación combinado con uno de 2^a. Generación, siendo butirofenona (haloperidol) + clozapina, y 1(2%) paciente no recibió tratamiento antipsicótico previo (Figura 10).

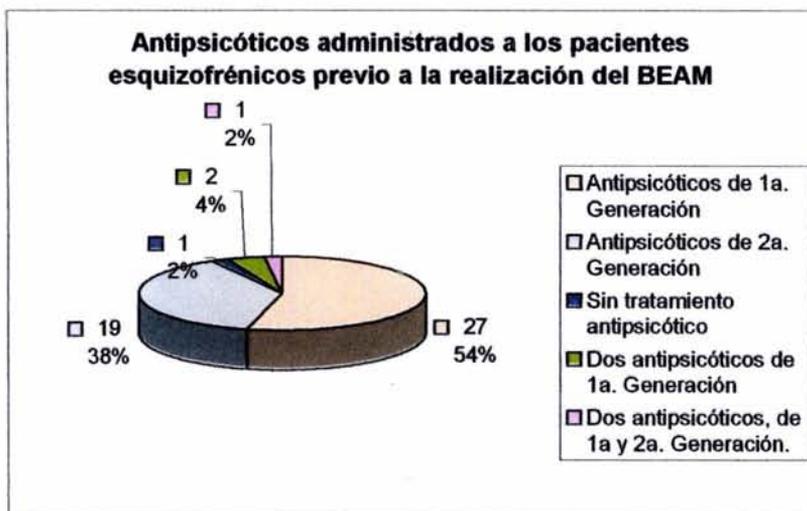


Figura 10.

Las dosis de los antipsicóticos de primera generación se convirtieron a su equivalente a 100 mg/d de clorpromazina de acuerdo a la tabla de Seeman 1991, administrándose en promedio 238.20mg/d de clorpromazina.

XIII. DISCUSION Y CONCLUSIONES

El mapeo de la actividad eléctrica cerebral constituye una herramienta de gran utilidad en el estudio del paciente con esquizofrenia teniendo la ventaja de ser una técnica no invasiva y de proporcionar un análisis rápido y preciso del funcionamiento cerebral.

Las técnicas computarizadas para el análisis del mapeo de la actividad eléctrica cerebral han incrementado la sensibilidad cuantitativa y cualitativa para estudiar la función cerebral del paciente con esquizofrenia.

De acuerdo a otras investigaciones, un gran número de pacientes esquizofrénicos presentan registros anormales en el mapeo de la actividad eléctrica cerebral y EEG²³. Así mismo otros autores reportan mayor valor topográfico, mayor facilidad de detección de descargas o eventos discontinuos, así como mayor capacidad de analizar a fondo la actividad electroencefalográfica¹⁵. Sin embargo en nuestra investigación encontramos que un porcentaje bajo (16%) de pacientes presentaron registros anormales en el mapeo de la actividad eléctrica cerebral, contra lo que esperaríamos dados los antecedentes reportados.

Algo importante de notar es que el número de mapeos de la actividad eléctrica cerebral realizados en pacientes esquizofrénicos en el Instituto Nacional de Psiquiatría es aún muy bajo, ya que del total de expedientes revisados, sólo el 13.75% contaban con mapeo de la actividad eléctrica cerebral aún cuando de acuerdo a lo reportado por la literatura el mapeo de la actividad eléctrica cerebral

es una herramienta que ayuda a obtener un registro mas exacto y detallado de la actividad eléctrica cerebral. Consideramos que nuestro estudio aporta un punto de vista diferente a lo reportado en estudios previos^{15,23}, porque la prevalencia de anormalidades es mucho menor, sin embargo presenta algunas limitantes como el hecho de que la mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento farmacológico con efecto sobre la actividad eléctrica cerebral, y la presencia de otros síntomas psiquiátricos que también modifican la actividad eléctrica del cerebro, nos ayudan a explicar el porque de nuestros hallazgos^{26,27,29}. Por lo que creemos que estudios posteriores que incluyan pacientes sin tratamiento farmacológico previo, en los cuales se realice un mapeo de la actividad eléctrica cerebral basal y otro posterior al inicio de tratamiento podrían darnos una panorámica diferente sobre las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral de los pacientes que nos ayuden a evaluar y comprender con mayor claridad la neurofisiología de la enfermedad.

1. Laruelle M, y cols.: Increased dopamine transmisión in schizophrenia:relationship to illness phases. Biol Psychiatry. 46:56-72,1999.
2. Hietala J, y cols.: Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. The Lancet. 346:1130-1131,1995.
3. Andreasen NC, y cols.: Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. Am.J Psychiatry. 139:297-302,1982.
4. Faux SF, y cols.: P300 topographic symmetries are present in unmedicated schizophrenics. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 88:32-41,1993.
5. Davis KL, y cols.: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry. 148:1474-1486,1991.
6. Bahena-Trujillo R, y cols.: Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. Rev. Biomed. 11:39-60,2000.

7. Farde L, y cols.: D2 Dopamine Receptors in Neuroleptic-Naïve Schizophrenic Patients. *Arch Gen Psychiatry*. 47:213-219,1990.
8. Lewander T: Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 89:8-13,1994.
9. Miller R: Major psychosis and dopamine: controversial features and some suggestions. *Psychological Medicine*. 14:779-789,1984.
10. Goff D, y cols.: The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 158:1367-1377,2001.
11. Farde L, y cols.: Central D2-Dopamine Receptor Occupancy in Schizophrenic Patients Treated With Antipsychotic Drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 45:71-76,1998.
12. Kapur S, y cols.: Dopamine D2 Receptors and Their Role in Atypical Antipsychotic Action: Still Necessary and May Even Be Sufficient. *Biol Psychiatry*. 50:873-883,2001.
13. Kapur S, y cols.: Does Fast Dissociation From the Dopamine D2 Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics?: A New Hypothesis. *Am J Psychiatry*. 158:360-369,2001.
14. Fenton GW, y cols.: EEG spectral analysis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 136:445-445,1980.

15. Duffy FH: Brain electrical activity mapping issues and answers. En: Topographic Mapping of Brain Electrical Activity. Ed. Duffy. E:H:1986.
16. Nagase Y, y cols.: Topographical changes in alpha power in medicated and unmedicated schizophrenics during digits span reverse matching test. Biological Psychiatry. 32:870-879,1992.
17. Khan ME, y cols.: Spectral and topographic analysis of EEG in schizophrenic patients. Biological Psychiatry. 33:284-290,1993.
18. Nagase Y, y cols.: EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. Topographical study of predominantly never medicated cases. Biological Psychiatry. 32:1028-1034,1992.
19. Koukkou M, y cols.: Dimensional complexity of EEG brain mechanisms in untreated schizophrenia. Biological Psychiatry. 33:397-407,1993.
20. Romano-Micha J, y cols.: Electroencefalografía computarizada: metodología, generalidades y principales aplicaciones en el campo de la psiquiatría. Salud Mental. 17(4):1-6,1994.
21. Elbert T, y cols.: Physical aspects of the EEG in schizophrenics. Biological Psychiatry. 32:595-606,1992.

22. Merrin EL, y cols.: Negative symptoms and EEG alpha activity in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*. 8(1):11-20,1992.
23. Schellenberg R, y cols.: EEG- and EP-Mapping-possible indicators for disturbed information processing in schizophrenia? *Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 17:595-607,1993.
24. Westphal KP, y cols.: EEG-spectra parameters distinguish pathophysiological and pharmacological influences on the EEG in treated schizophrenics. *Arch Ital Biol*. 128:55-66,1992.
25. Schellenberg R, y cols.: EEG mapping a method to optimize therapy in schizophrenics using absolute power and center frequency values. *Schizophrenia Research*. 8(1):21-29,1992.
26. Galderisi S, y cols.: Multilead quantitative EEG profile of clozapine in resting and vigilance-controlled conditions. *Psychiatry Res*. 67:113-122,1996.
27. Hubl D, y cols.: Multilead quantitative electroencephalogram profile and cognitive evoked potentials (P300) in healthy subjects after a single dose of olanzapine. *Psychopharmacology*. 158:281-288,2001.

28. Fenton GW: The electroencephalogram in psychiatry: clinical and research applications. *Psychiatr Dev.* 2:53-75, 1984.
29. Levy AB, y cols.: EEG evidence of epileptiform paroxysms in rapid cycling bipolar patients. *J Clin Psychiatry.* 49:232-234, 1988.
30. Kano K, y cols.: The topographical features of EEGs in patients with affective disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 83:124-129, 1992.
31. Volf NV, y cols.: EEG mapping in seasonal affective disorder. *J Affect Disord.* 72:61-69, 2002.
32. Oluboka OJ, y cols.: Preliminary assessment of intrahemispheric QEEG measures in bipolar mood disorders. *Can J Psychiatry.* 47:368-374, 2002.
33. Leuchter AF, y cols.: Prevalence and significance of electroencephalographic abnormalities in patients with suspected organic mental syndromes. *J Am Geriatr Soc.* 41:605-611, 1993.
34. Mattia D, y cols.: Quantitative EEG and dynamic susceptibility contrast MRI in Alzheimer's disease: a correlative study. *Clin Neurophysiol.* 114:1210-1216, 2003.

35. Rangaswamy M, et al.: Beta power in the EEG of alcoholics. *Biol Psychiatry*. 52:831-842,2002.
36. Winterer G, et al.: EEG phenotype in alcoholism: increased coherence in the depressive subtype. *Acta Psychiatr Scand*. 108:51-60,2003.
37. Sviderskaia NE, et al.: Multiple parameter comparative EEG analysis in alcoholism and narcotic dependence. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 53:156-164,2003.
38. Guideline eight: guidelines for writing EEG reports. *J Clin Neurophysiol*. 11:37-39,1994.