

Svest: naučni izazov 21. veka, D.Raković, Dj.Koruga, eds., ECPD & Čigoja, Beograd (1996).

EEG PROUČAVANJA SUPSTANCI KOJE DELUJU NA CENTRALNI NERVNI SISTEM

Žarko Martinović

Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

Rezime. Dat je prikaz farmakoelektroencefalografije (FEEG), koja u širem smislu obuhvata proučavanje dejstva lekova na električnu aktivnost mozga. U glavne tehnike koje se koriste u FEEG proučavanjima spadaju klasična vizuelna EEG analiza, kvantifikovana ili računarska EEG analiza, danas u obliku EEG topografije, i usrednjavanje za događaj vezanih potencijala, naročito kontingentne negativne varijacije. Istaknuto je da navedene FEEG tehnike, čija je vrednost komplementarna, omogućavaju objektivnu procenu dejstva neuroaktivnih i psihotropnih supstanci na centralni nervni sistem (CNS). Posle razmatranja metodoloških pitanja u vezi sa EEG tehnikama i važnim farmakološkim faktorima, prikazani su relevantni podaci o EEG promenama izazvanim lekovima i drogama. Klinička vrednost FEEG proučavanja je višestruka, posebno u klasifikaciji grupa neuroaktivnih i psihotropnih supstanci, u ispitivanju odnosa doza-odgovor, predikciji terapijskih i toksičnih dejstava, dijagnostičkoj kvantifikaciji stepena i nivoa moždane disfunkcije u komi i drugim supstancama izazvanim stanjima narušene svesti, proceni terapijske efikasnosti i planiranju optimalnog medikamentnog lečenja. FEEG obrasci spavanje-budnost razmatrani su u odnosu na razne lekovima i drogama izazvane poremećaje spavanja i na uticaj supstanci na stanja REM i NREM spavanja. Na kraju su opisana farmakološka proučavanja kontingentne negativne varijacije. Naredni razvoj neurofizioloških metoda može mnogo pomoći da se procene više kortikalne funkcije i supstancama izazvana stanja narušene svesti.

Ključne reči: farmakoelektroencefalografija (FEEG), neuroaktivni i psihotropni lekovi i droge, supstancama izazvana koma i poremećaji svesti, neurofarmakologija, REM i NREM spavanje, kontingentna negativna varijacija.

Proučavanje dejstva supstanci na elektroencefalogram (EEG), ili u širem smislu na električnu aktivnost mozga, naziva se farmakoelektroencefalografija (FEEG). Hans Berger, osnivač kliničke elektroencefalografije, obavio je 1931 godine prvo proučavanje uticaja supstanci na električnu aktivnost mozga, ispitujući uticaj potkožno datih doza kokaina na EEG [1]. Kasnije je zapazio da i druge supstance - barbiturati, morfin, skopolamin, etilalkohol, hloroform i amilnitrit - izazivaju EEG promene. Gibbs i Gibbs [2] su ubrzo (1937) potvrdili i proširili Bergerove studije. Velik podsticaj za naredne FEEG studije pružio je rad Moruzzi-a i Magoun-a (1949) [3] koji su otkrili ulogu retikularne formacije moždanog stabla u EEG i bihevioralnom probuđenju. Posle tog vremena, razvile su se i nove tehnike, a naročito kvantitativna EEG analiza (danas poznata kao KFEEG), usrednjavanje evociranih potencijala kratke latencije i za događaj vezanih potencijala među kojima posebno mesto ima kontingentna negativna vari-

pacija (CNV) [4]. To je pružilo nove elektrofiziološke mere za procenu uticaja supstanci na centralni nervni sistem (CNS). Najnoviji tehnički napredak u FEEG studijama je tehnika pravljenja mapa (kartografija) moždane električne aktivnosti ili EEG topografija [5,6] koja istovremeno pokazuje regionalna obeležja drogama indukovanih EEG promena u velikom broju kanala (16-64).

EEG prvenstveno odražava funkcionalno stanje mozga a ne njegovu strukturu. FEEG omogućava objektivnu procenu neuroaktivnih i psihoaktivnih supstanci. U tu svrhu, koriste se dva metoda EEG analize: (a) vizuelna analiza koja razmatra izvesne pokazatelje elektrocerebralne aktivnosti (v. Tabl. 1) i (b) automatska ili kopjuterizovana analiza EEG promena uz razne prilaze njihovoj kvantifikaciji (v. Tabl. 2).

Tabela 1. Glavni deskriptori u vizuelnoj EEG analizi

1. Frekvencija ili talasna dužina
2. Voltaža ili amplituda
3. Talasni oblik
4. Pravilnost (frekvencije, talasnog oblika)
5. Način javljanja ili raspored u vremenu: izolovano, serijski, kontinuirano
6. Lokalizacija (generalizovana, lateralizovana, fokalna)
7. Reaktivnost (otvaranje očiju, hiperventilacija, mentalna aktivacija, senzorna stimulacija, pokreti i dr.)
8. Interhemisferična koherencija (homologih areala) <ul style="list-style-type: none"> a) Simetrija <ul style="list-style-type: none"> i) voltaže ii) frekvencije b) Sinhronija <ul style="list-style-type: none"> i) talasa ii) paroksizma

1. Metodološka razmatranja

FEEG metodologija je veoma složena, pošto obuhvata i EEG i farmakološke metode. Kao i u drugim EEG oblastima, u praksi se odvajaju eksperimentalna ili animalna FEEG od kliničke FEEG, pošto se njihovi ciljevi i dostupni metodi razlikuju

u više važnih aspekata [7]. Ovaj opšti pregled opisuje pre svega kliničke FEEG studije, a prikazi animalnog FEEG istraživanja se mogu naći na drugom mestu [7,8].

Tabela 2. Glavni metodi kompjuterske EEG analize

<p>Neparametarski Distribucije amplitude Distribucije intervala ili perioda Korelacione funkcije Analiza spektralne snage (najčešće korišćena u FEEG)</p>
<p>Parametarski Autoregresivni modeli Signali koji variraju u vremenu; Kalman-ovo filtriranje Segmentaciona analiza</p>
<p>Mimetičke tehnike (koriste se u otkrivanju epileptiformnih paroksizama)</p>
<p>Tehnike usrednjavanja (koriste se u proučavanju evociranih potencijala)</p>
<p>Topografska analiza (EEG kartografija)</p>
<p>Prepoznavanje obrazaca ("pattern recognition" - koristi se u analizi faznih događaja spavanja, CNV, paroksizama)</p>

Uopšte uzev, svaki FEEG metod treba da uključi studiozno i adekvatno EEG registrovanje pre primene ispitivane supstance. Adekvatne, po uzrastu i polu sparene kontrole koje primaju placebo treba da se proučavaju pod identičnim uslovima i istim metodama kao i subjekti u eksperimentalnoj grupi. Kad je cilj proučavanja pripravnost ili stepen budnosti, treba znati da je EEG za tu svrhu najosetljiviji od svih dostupnih metoda. Od prve vizuelne analize EEG korelata stepena budnosti (Loomis et al. 1937) [9], savremene metode procene su se razvile do mnogo pouzdanijih kvantitativnih merenja [10]. EEG ispitanika u kontrolnoj i u eksperimentalnoj grupi treba da se registruje za vreme i posle primene supstance u toku dovoljno dugog perioda, kako bi se pouzdano prikazao vremenski tok drogom ili lekom izazvanih EEG promena. Najčešće, supstancom izazvane EEG promene se mogu ispoljiti kao (1) promene prethodnih aktivnosti i (2) pojava novih EEG obrazaca, koji nisu bili prisutni u EEG-u pre primene supstance. Oba tipa promena se mogu javiti zajedno [8]. Treba istaći da se sve elektrofiziološke mere moraju proučavati u odnosu sa istovremenim opservacijama ponašanja i kliničkog stanja subjekta. Kad se nalazi u dve grupe upoređuju, treba ih opisati u odnosu na normativne vrednosti za datu vrstu, za godine ispitanika, njihovo fiziološko stanje, stepen budnosti, itd. Statistička analiza je neophodna da bi se odstupanja od osnovnog nivoa pre supstance pretvorila u t - vrednosti i zatim prikazala grafički naspram frekvencija.

FEEG je multidisciplinarna oblast. Zato svaki proučavalac supstancama izazvanih EEG promena mora imati u vidu mnoštvo farmakokinetičkih i farmakodinamskih činilaca (v. Tabl. 3) koji su izvanredno važni za dejstvo supstance na CNS [11]. Individualna osetljivost se definiše kao suspstancom izazvane EEG promene zavisne od tipa i konfiguracije spontanog EEG nalaza pre primene supstance. Pored ostalog, hemijsko, fiziološko i psihološko stanje pojedinca normalno podleže fazama infra- i cirkadianih ciklusa koje treba upoznati u uslovima pre primene supstance.

Tabela 3. Farmakološki faktori od značaja za FEEG studije

<p>Tip (hemijska struktura) supstance</p> <ul style="list-style-type: none"> Biolška iskoristljivost Način primene (topikalno, na razne delove mozga; sistemski - iv, im, ip, itd.) Brzina primene, tj., odnos vremena i doziranja Prolaznost kroz krvno - moždanu barijeru Doziranje - terapijsko ili toksično; odnos doza - odgovor Senzitivnost receptora, Tolerancija
<p>Individualna osetljivost</p> <ul style="list-style-type: none"> Obustava (nagla ili postepena) Uzrast pojedinca (uticaj maturacije u dece; uticaj starenja, i dr.) Nasledni činioci (nasledene predispozicije i poremećaji, idiosinkrazije i dr.) Bihevioralna i psihofiziološka stanja Uticaj ishrane Hormonski i sistemski uticaji Neurološke, psihijatrijske i druge bolesti

Animalni FEEG eksperimenti obično prethode kliničkom ispitivanju drogama i lekovima izazvanih dejstava na CNS. Posebne animalne FEEG studije imaju za cilj da odrede karakteristike supstancama izazvanih EEG obrazaca. U takvim ispitivanjima, modeli za patološka stanja u čoveka su bili neokortikalna i talamična vretena izazvana barbituratima, hipokampusni θ ritam indukovan ezerinom i epileptična aktivnost izazvana sistemskom ili topikalnom primenom penicilina. Penicilinski modeli eksperimentalne epilepsije u mačke značajno su doprineli da se odredi odnos kortikalnih i retikularnih epileptogenih mehanizama [12]. Proučavanje barbituratnih vretena i GABAergičnih talamičnih neurona je rasvetlilo ulogu složenih talamokortikalnih mehanizama koji su odgovorni za nastanak ritmičnih EEG aktivnosti [13].

Eksperimentalna proučavanja omogućavaju da se direktno i simultano registruje električna aktivnost raznih moždanih struktura, posebno neokorteksa, hipokampusa, cerebeluma, donjeg maslinastog jedra i dr. [14]. Istovremeno EEG registrovanje aktivnosti iz ovih struktura doprinosi boljem razumevanju složene elektrofiziologije mozga. Tako se nalazi da je isto bihevioralno stanje udruženo sa različitim tipovima električne aktivnosti u raznim moždanim arealima. Naime, stanje probuđenja koreliše sa brzo i niskovoltiranom aktivnošću (desinhronizacijom) u nekorteksu i sa sporim θ ritmovima u hipokampusu. Tipovi EEG promena izazvanih raznim supstancama mogu biti slični u jednoj moždanoj oblasti, a sasvim različiti u drugom moždanom arealu. U

eksperimentalnim studijama, supstance koje imaju sasvim različitu hemijsku strukturu, naime strihnin i barbiturati, nemaju slično dejstvo na neokortikalnu električnu aktivnost, ali izazivaju veoma slične promene u ritmovima elektrocerebelograma [7]. Složenost farmakoloških dejstava na CNS mora se uzeti u obzir u kliničkim studijama gde se obično registruje EEG aktivnost samo iz površinskog potencijalnog polja na poglavini. Stoga je jedno od najvećih ograničenja FEEG metoda u tome da nisu pogodni za određivanje moždanih lokusa na koje supstance deluju. U najboljem slučaju, eksperimentalne FEEG studije mogu da odraze funkcionalno stanje mozga na različitim nivoima integracije. To zahteva kombinaciju EEG registrovanja sa drugim eksperimentalnim metodima, kakvi su preseki mozga na raznim nivoima, elektrokoagulacija malih moždanih areala i jedara, primena metoda oslikavanja mozga - magnetne rezonancije, pozitronske emisije tomografije i dr.

Kad se proučava kako manipulacija neurotransmiterskih sistema utiče na funkcionalno stanje mozga, primena kombinacije dve supstance može biti veoma korisna [7,8]. Dobar primer za to predstavlja primena jednog agonista (diazepam) i njegovog antagonista (flumazenil) koji deluju na receptorska mesta istog neurotransmitera - GABA-e. Metod je koristan u kliničkim FEEG istraživanjima. Sličan prilaz je kombinacija leka i sastojka ishrane, kao što je primena L-triptofana s vitaminom B6 u proučavanjima kontingentne negativne varijacije (CNV) [15]. Nađeno je da oslobađanje (deplecija) vitamina B6 povećava amplitudu CNV. S druge strane, smanjenje CNV koje normalno nastaje sa L-triptofanom iščezava u toku deplecije vitamina B6. Ovi nalazi ukazuju da serotoninergični sistem učestvuje u regulaciji elektrofizioloških pokazatelja.

Praktične namene FEEG u kliničkim ispitivanjima su višestruke: (1) klasifikacija neuroaktivnih i psihoaktivnih supstanci, (2) proučavanje odnosa doza-odgovor, (3) predviđanje terapijskih i toksičnih dejstava, (4) kvantifikacija stepena i nivoa moždane disfunkcije u stanjima poremećene svesti, (5) određivanje dijagnoze i ishoda kome izazvane medikamentnim intoksikacijama, (6) pomoć u planiranju optimalnog lečenja i u proceni njegove efikasnosti, (7) korelisanje ishoda lečenja s EEG nalazima. Očito, kliničke FEEG studije su opterećene metodološkim problemima čije je rešavanje mnogo teže nego u eksperimentalnim FEEG istraživanjima. EEG u stanju bez supstance ili spontani EEG je nepoznat u većini slučajeva akutne intoksikacije. Uz to, intoksikacije su često prouzrokovane sa više supstanci istovremeno. Etička pitanja ograničavaju primenu droga ili lekova kod kontrolnih subjekata, tako da su za FEEG studije dopuštene samo pojedinačne doze ili kratkotrajna primena netoksičnih supstanci kod odraslih zdravih dobrovoljaca.

Nalazi kod raznih ispitanika se mogu upoređivati samo ako je njihov spontani EEG pre supstance istog tipa, zato što ista doza jednog istog leka može da izazove promene koje se razlikuju pri različitim tipovima prethodnog EEG-a. Itil (1982) [16] je našao da neuroleptik tiotiksen u dozi od 40 mg dnevno, ali ne i placebo, izaziva izraženi α ritam u EEG-u sa prethodnom prevashodno niskovoltiranom β aktivnošću. Nasuprot tome, ista doza izaziva tek neznatne promene kad EEG već sadrži izraženu α aktivnost ili kad EEG pokazuje aktivnost sporih frekvencija. Kad je bila primenjena veća doza tiotiksena (64 mg dnevno), za sva tri navedena tipa spontanog EEG-a pre supstance dobijen je identičan EEG nalaz u vidu porasta spore aktivnosti.

Dejstva izvesnih lekova (npr. barbiturata) na EEG su dozno zavisna, tako da se jedan tip promena (difuzno brza aktivnost) izaziva s terapijskim dozama, a drugi tip (patološko usporenje) pri toksičnim nivoima leka. Lokalizacija supstancama izazvanih EEG promena kod bolesnika sa strukturnim moždanim poremećajima može biti drukčija nego kod bolesnika bez takve neuropatologije. Tako je brza aktivnost koju izazivaju barbiturati ili benzodiazepini manje obilna iznad moždane hemisfere ili moždanog areala u kojem se nalazi strukturna patologija (npr. atrofija, tumor i dr.) [17,18]. Lekovima izazvano usporenje EEG aktivnosti često postaje primetno tek kad je snižena svest bolesnika ili kad se jave drugi znaci toksičnosti. Za tumačenje EEG nalaza se traži njihova korelacija s kliničkim stanjem, stepenom budnosti i farmakološkim faktorima. EEG promene u kliničkoj situaciji se mogu pouzdano povezati s dejstvom supstance samo onda kad se razložno mogu isključiti drugi uzroci EEG promena. Staviše, supstancama izazvane EEG promene mogu biti posledica: (a) direktnog dejstva supstance na moždani areal odabran za registrovanje, (b) dejstva leka na neki udaljeni moždani region koji se projektuje na oblast izabranu za registrovanje i (c) dejstva leka na periferne sisteme (disanje, cirkulaciju i dr.) sa sekundarnim uticajem na EEG; ovo je često u slučaju teške intoksikacije.

2. Dejstva glavnih grupa supstanci na EEG

Mnoge studije su pokušale da odrede tipove EEG promena koji bi bili karakteristični za jednu posebnu supstancu ili za grupu supstanci. Vizuelna EEG analiza otkriva samo neznatne EEG promene posle primene terapijskih doza psihotropnih lekova. Stoga se ona mora dopuniti sa KFEEG metodama, a naročito spektralnom analizom. Takav prilaz [8] dao je pozitivne rezultate koji su sažeto prikazani na Tabl. 4. Sedativni neuroleptici kakav je hlorprotiksen povećavaju EEG sinhroniju i θ - δ snagu. Ova obeležja omogućavaju njihovo razlikovanje od nesedativnih neuroleptika (haloperidola i dr.) koji smanjuju α snagu i povećavaju β aktivnosti. Izrazit porast vrlo brze (β_2) aktivnosti je obeležje anksiolitika i hipnotika, lekova kojima su zajednička sedativna dejstva. Najviše ispitan od svih nootropnih lekova, piritin povećava i α i β snagu. Ovakav učinak je udružen sa poboljšanom budnošću. Psihotogene supstance LSD tipa proizvode EEG promene koje se razlikuju od marihuanom izazvanih promena. To je još jedan dokaz da su njihovi mehanizmi dejstva različiti. Akutno dejstvo marihuane i njenog aktivnog principa, δ -9-tetrahidrokanabinola (THC) je nedavno proučeno tehnikama EEG kartografije [19]. Nađeno je da teški zavisnici od marihuane u odnosu na placebo pokazuju povećanu i apsolutnu i relativnu snagu svih frekvencija iznad svih kortikalnih oblasti. Povišena relativna i apsolutna snaga i koherencija α aktivnosti je maksimalna iznad frontalnih oblasti. Ova "hiperfrontalnost" odgovora se slaže sa studijama preuzimanja THC u mozgu majmuna gde se najviše koncentracije dostižu u frontalnom korteksu [20]. Tip povišene α aktivnosti koji se javlja kod primene THC nije nađen kod nijedne druge psihotropne medikacije.

Tabela 4. Uticaj psihotropnih supstanci na EEG

Grupa supstanci	Sinhronizacija	Teta (θ)- delta (δ)	Alfa (α) 8-13 Hz	Beta 1 (β_1) 13-20 Hz	Beta 2 (β_2) >20 Hz
Neuroleptici					
Sedativni	+	++	--	-	+
Nesedativni	0	0	-	++	+
Antidepresivi	-	+	-	0	+
Anksiolitici	-	0	-	++	++
Hipnotici	+	++	--	++	++
Nootropne supstance	0	-	+	+	+
Psihotogene supstance					
LSD	-	-	+	+	+
Marihuana	0	0	+	0	0
Amfetamin	-	-	-	+	+

Oznake: (0) nema dejstva ili nije tipično; (+) povećava, (++) snažno povećava; (-) smanjuje, (- -) snažno smanjuje (modifikovano prema: A. Wauquier, EEG and Neuropharmacology, in E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, eds., *Electroencephalography* ... - v. ref. [23], str. 623)

Abuzivne droge prouzrokuju razne EEG promene koje su sažete na Tabl. 5. Pojedinačna doza morfijuma obično ima minimalno dejstvo na EEG. Međutim, intravenosko ubrizgavanje heroina izaziva EEG promene koje se kreću od povećane α voltaže i smanjene α frekvencije do smanjene količine α ritma udružene s porastom θ - δ aktivnosti [21]. Ponekad nastaje i epileptiformna aktivnost, a pojava epileptičnih napada je izuzetno retka. Nalokson, antagonist morfijuma, poništava ta dejstva.

Droge tipa halucinogena, LSD, meskalin i psilocibin proizvode desinhronizovanu β aktivnost i smanjenu količinu drugih frekvencija. Fenciklidin povećava amplitudu β aktivnosti, a u slučaju akutne intoksikacije izaziva nereaktivnu difuznu θ aktivnost koja je udružena s pseudoperiodičnim paroksizmima δ talasa.

Mnogobrojne EEG studije su razmatrale akutnu toksičnost etilalkohola i raznih aspekata alkoholizma. Akutni učinci alkohola su obično u vidu usporenja α ritma koje je minimalno (0,3-1,0 Hz) kad je nivo alkohola u krvi ispod 0,1%, ali se povećava i dostiže 3 Hz pri nivou od 0,2% [22]. Kad se dalje uzimanje prekine, EEG oporavak od dejstva alkohola traje duže od vremena izlučivanja alkohola. Individualna podložnost na toksično dejstvo alkohola je povećana u nekim populacijama, kakve su osobe s abnormalnim EEG-om, s anamnezom epilepsije i kranio cerebralne povrede.

Tabela 5. Abuzivne supstance i njihova EEG dejstva

Supstance	Jednokratna ili ponavljana primena	Intoksikacija
Opioidni analgetici Morfijum Heroin Metadon Kodein	Jednokratno: minimalne promene. Ponavljano: usporenje α ritma koji se može normalizovati nastankom aktivnosti tolerancije.	Difuzno usporenje θ i δ uz smanjenje α .
Meperiden	Usporenje osnovne aktivnosti uz povećanje θ i δ aktivnosti.	Obrazac α kome kod predoziranja morfijuma.
Psihostimulansi d-amfetamin Metilfenidat Kofein Nikotin	Povećana snaga α i β aktivnosti. Neznatne ili nikakve promene pri vizuelnoj analizi.	Difuzno θ - δ usporenje. Kokain, čak i u malim dozama može provocirati konvulzije.
Halucinogeni LSD Marihuana Psilocibin	Ponekad povećanje β aktivnosti; promene su najčešće male ili nikakve. Povećana voltaža β aktivnosti.	Ritmična θ aktivnost i periodični spori kompleksi. Povećanje θ talasa.
Etilalkohol	Hronični alkoholizam je udružen sa smanjenom voltažom osnovne aktivnosti. Izraženo usporenje kod Wernicke-ove encefalopatije.	Difuzna θ - δ aktivnost za vreme akutne intoksikacije sa visokim nivoima u krvi.

EEG hroničnih alkoholičara pokazuje usporenje i smanjenu amplitudu osnovne aktivnosti. Ove blage promene su česte kod bolesnika bez neuropsihijatrijskih komplikacija alkoholizma. Izraženo usporenje osnovnog ritma s porastom θ i δ aktivnosti javlja se kod bolesnika s Wernicke-ovom encefalopatijom.

Akutna intoksikacija s bilo kojim tipom neuroaktivnih supstanci izaziva razne stepene snižene svesti koji napreduju do kome. Danas je trovanje lekovima postalo najčešći pojedinačni uzrok netraumatske kome. Neuroaktivne supstance menjaju ćelijski metabolizam na razne načine, utičući na složene biohemijske procese. Posledični poremećaji moždane funkcije su u početku reverzibilni, ali u kasnijem stadijumu moždana hipoksija dovodi do trajnih strukturnih lezija. Tada i prognoza supstancama izazvane kome postaje loša.

EEG nalazi nisu pouzdani prognostički faktori u ranom stadijumu trovanja supstancama, pa tada klinički znaci imaju primat u određivanju ishoda. Međutim, u kasnijim fazama, EEG stadijumi kome imaju veliki prognostički značaj [23]. Jedan od tipova EEG nalaza koji ukazuju na intoksikaciju lekovima i drogama sastoji se u difuzno brzom aktivnosti koju izazivaju barbiturati, benzodiazepini i drugi hipnotici (glutimid) ili sedativi (v. Tabl. 6). EEG dejstvo se javlja čak i s malim dozama. Brza aktiv-

nost izazvana barbituratima je u rasponu od 25-35 Hz a ubrzo se pomera na 15-25 Hz. Prvo se uočava iznad čeonog korteksa, a zatim se širi ka temenim i potiljačnim oblastima. Brza aktivnost izazvana benzodiazepinima je veoma slična, ali ima nešto sporiju frekvenciju (14-25 Hz). Može se održati u EEG-u i dve nedelje posle poslednje doze leka.

Veće i toksične doze barbiturata izazivaju razgradnju α ritma što je udruženo s pospanošću i spavanjem. Dalje difuzno usporenje do θ i δ frekvencija uz iščezavanje brzih aktivnosti prati stadijume stupora i kome. Ako se ne leči, barbituratima izazvana koma vodi do metaboličkih poremećaja i trifaznih talasa u EEG-u. Zatim sledi disfunkcija moždanog stabla koja je udružena sa EEG paroksizmima na niskovoltiranom crtežu. Oporavak bez posledica je opisan čak i kad je koma izazvana supstancama napredovala do izoelektričnog EEG-a (elektrocerebralne inaktivnosti) [14].

Litijum se koristi kao antimanično sredstvo u dugotrajnoj terapiji. Teška toksična dejstva dobro korelišu s koncentracijama u plazmi. Obtundacija, stupor ili delirijum nastaju kad nivoi u plazmi premaše 2 mEq/l. EEG promene su izražene i difuzne, u vidu raznih stepena usporenja i epileptiformnih paroksizama. Trifazni talasi i paroksizmi na zaravnjenom crtežu se opažaju kod komatoznih bolesnika.

Obrazac α kome najčešće je posledica kardiorespiratornog zastoja i cerebrovaskularnog akcidenta u moždanom stablu, ali može biti prouzrokovan i sedativnim lekovima (v. Tabl. 6). Nereaktivan obrazac α kome izazvane supstancama obično ima veću voltažu α frekvencija (50-150 μ V) uz vretenima sličan oblik, primese sporijih i vrlo sporih talasa (od 1 Hz), kao i frontalni odnosno fronto-centralni maksimum. S druge strane, hipoksično-ishemijski obrazac α kome je niže amplitude (obično ispod 50 μ V), prilično je difuzan i jednoličan, nije udružen sa sporijim frekvencijama [24]. Međutim, pokazano je da se ova obeležja dve grupe znatno preklapaju, pa imaju samo relativnu vrednost u diferenciranju etiologije kome.

Obrazac kome s vretenima je izraz kojim se označava nereaktivni EEG u komi koji sadrži vretena i druge fazne događaje NREM spavanja. Samo izuzetno je posledica intoksikacije supstancama.

Velik broj supstanci potencira ili izaziva epileptiformne paroksizme. Konvulzivne droge, kao strihnin, primenjivane su samo kod životinja u eksperimentalnim istraživanjima. Megimid i pentilentetrazol su bili korišćeni kao aktivatori EEG-a u kliničkim situacijama pre no što se razvila tehnologija za dugotrajno video EEG nadgledanje. Navedeno je da mnogi važni lekovi provociraju EEG paroksizme i/ili epileptične napade (v. Tabl. 7). S tim u vezi, psihotropni lekovi se mogu podeliti na tri grupe: izraženo potenciranje epileptiformnih pražnjenja prouzrokuju hlorpromazin i litijum; umereno - tioksanteni, butirofenoni i amitriptilin; malo ili nikakvo - imipramin, inhibitori monoaminoooksidaze, tioridazin, meprobovat i metilfenidat [25].

Inhalacioni anestetik enfluran može da, zavisno od njegove koncentracije, izazove razne tipove epileptiformnih pražnjenja i epileptične napade. Ova dejstva mogu nastati kod bolesnika s epilepsijom, ali i kod normalnih subjekata bez epilepsije u anamnezi.

Tabela 6. EEG nalazi u komi izazvanoj trovanjem supstancama

EEG nalazi	Uzročne supstance
Obilna difuzno brza aktivnost	barbiturati, benzodiazepini, glutetimid i dr. hipnotici
Generalizovano usporenje bez indukcije brze aktivnosti	fenotijazini, fenitoin, karbamazepin
Difuzno usporenje, oštri talasi, trifazni talasi, retko i periodični kompleksi	litijum
Epileptiformni paroksizmi	litijum, antidepresivi
Obrazac α kome	triciklični antidepresivi, hlormetiazol, nitrazepam
Obrazac kome s vretenima	etanol, imipramin

Izvesne droge (alkohol, barbiturati) izazivaju EEG pražnjenja kad se njihovo unošenje naglo prekine. Takve apstinencijalne krize obično se javljaju u toku prvih 48 sati po prekidu unošenja i češće su kod bolesnika koji pokazuju fotoparoksizmalne odgovore.

Zajednička osobina antiepileptičnih lekova je da suzbijaju ili prekidaju epileptiformna pražnjenja i epileptične krize (v. Tabl. 7). Antikonvulzivni benzodiazepini (diazepam ili klonazepam, primenjeni intravenski, a midazolam i intramuskularno) naglo prekidaju primarno generalizovana pražnjenja, ali su manje efikasni protiv žarišnih paroksizama. Sekundarno generalizovani paroksizmi se delimično suzbijaju s ovim lekovima, pa tada postaje приметnije njihovo žarišno ili multifokalno poreklo [26]. Karbamazepin je efikasan protiv parcijalnih epileptičnih napada ali ne suzbija interiktusne paroksizme.

Tabela 7. Dejstva supstanci na epileptiformne paroksizme

Indukcija (aktivacija)	Pri akutnoj i hroničnoj primeni: aminofilin, antidepresivi, antiholinergici, anti-histaminici, baklofen, disulfiram, enfluran, hloramfenikol, hlороkin, insulin, izoniazid, kokain, litijum, lokalni anestetici (intravenski), neuroleptici, opioidni analgetici, penicilamin, penicilin, radiografsko kontrastno sredstvo (intratekalno), simpatikomimetici, teofilin Pri nagloj obustavi: antikonvulzivi, sedativi, hipnotici U toksičnim dozama: antikonvulziva
Suzbijanje	Pri akutnoj intravenskoj primeni: acetazolamid, diazepam, fenitoin, klonazepam, lorazepam, midazolam, valproati Pri hroničnoj primeni: etosuksimid, klobazam*, klonazepam*, lamotrigin, fenitoin, valproati

* mogu izgubiti antikonvulzivno dejstvo zbog pojave tolerancije

Glavni antiepileptični lekovi obično prouzrokuju lako usporenje osnovne aktivnosti, a izraženo usporenje se javlja samo u slučajevima intoksikacije (v. Tabl. 8). Pojačanje epileptiformnih pražnjenja može da nastane pri toksičnim dozama fenitoina.

Tabela 8. Dejstvo glavnih antiepileptičnih lekova na EEG

Lek	U terapijskim dozama	Pri intoksikaciji
Karbamazepin	Usporenje α ritma i povećanje θ aktivnosti	Generalizovano θ - δ usporenje
Etosuksimid	Beznačajno dejstvo	Smanjen α ritam i generalizovana θ - δ aktivnost
Fenitoin	Usporenja α ritma i povećana θ aktivnost	Usporenje α ritma i generalizovana δ aktivnost
Valproati	Ponekad malo povećanje θ aktivnosti	Generalizovana θ - δ aktivnost

Velika većina opštih anestetika pokazuje dobru korelaciju EEG promena i stepena anestezije. Opšta anestezija predstavlja medicinski kontrolisan model za intoksikaciju s većinom supstanci s depresivnim dejstvom na CNS. Uopšte uzev, početna brza aktivnost je udružena sa razgradnjom α ritma. U fazi ekscitacije, paroksizmalna aktivnost može biti izražena, naročito kad se primenjuje enfluran. EEG aktivnost se usporeva u toku dubljih stupnjeva anestezije. Kasnije se može javiti obrazac paroksizama na zaravnjenom crtežu što ukazuje da se remete funkcije moždanog stabla. EEG je važan metod za nadgledanje anestezije, ali se procena veoma otežava s primenom većeg broja lekova za indukciju i/ili održavanje anestezije [27]. EEG je najpodesniji za otkrivanje eventualnih centralnih komplikacija anestezije i za nadgledanje oporavka iz anestezije [28]. Odličan oporavak je po pravilu udružen s povratkom normalne ritmične aktivnosti budnog stanja i simetričnih faznih događaja spavanja.

3. Analiza obrazaca spavanja - budno stanje u FEEG

Droge i lekovi mogu prouzrokovati razne tipove poremećaja spavanja (v. Tabl. 9), a mnoge od ovih supstanci deluju na obe vrste spavanja, tj., REM i NREM fazu (v. Tabl. 10). Polisomnografske studije su pokazale da je REM spavanje osetljivije od NREM spavanja na centralna dejstva lekova. Pošto se uzimanje lekova prekine, nastaje kompenzacija REM spavanja udružena sa živopisnim snovima.

Tabela 9. Poremećaji spavanja prouzrokovani lekovima

Kategorija poremećaja	Pojedinačni lekovi/droge i njihove grupe
Poremećaji započinjanja i održavanja spavanja <i>insomnija (nesanica)</i>	CNS stimulansi (amfetamin i metilfenidat; hronična zloupotreba kofeina i nikotina; obustava sedativa, hipnotika i supstanci koje potenciraju spavanje: kokaina, marihuane, opiodnih analgetika, fenciklidina i dr. Antimetaboliti i drugi antikancerozni agensi, antivirusni agensi, ACTH i kortikosteroidi, antiparkinsonici, α metildopa, atropin, oralna kontraceptivna sredstva, propranolol, rezerpin, tireosupresivna sredstva
Prekomerna dnevna pospanost <i>hipersomnija</i>	Hipnotici, sedativi, trankvilizeri, razvoj tolerancije na CNS stimulanse (amfetamin, metilfenidat i dr.)
Bihevioralni događaji za vreme spavanja <i>parasomnije</i>	Obustava lekova koji smanjuju trajanje REM spavanja kod starih osoba može prouzrokovati konfuzna stanja prilikom buđenja

Centralna sedativna dejstva ne nastaju samo pod dejstvom hipnotika, već i drugih lekova kojima je meta CNS. Tako antihistaminici povećavaju trajanje sporotalasnog (NREM) spavanja i smanjuju trajanje REM spavanja. Supstance mogu uticati i na EEG obrasce spavanja. Benzodiazepini pojačavaju i količinu K kompleksa i vretena spavanja. Izvesne supstance (skopolamin i neki anestetici, npr. halotan) mogu prouzrokovati disocijaciju bihevioralnog spavanja i EEG obrazaca. Takvi nalazi dokazuju da je procena dejstva supstanci na obrasce spavanje - budno stanje veoma složena.

4. FEEG proučavanja kontingentne negativne varijacije (CNV)

CNV se sastoji od spore površinske negativnosti koja zavisi od vremenske blizine dve sukcesivne draži [29]. Pokazano je da CNV predstavlja korisnu meru funkcionalnog odnosa mozak - ponašanje, odnosno psiholoških procesa. CNV ima najbolje korelacije sa psihofiziološkim stanjem organizma, odnosno sa nivoima pažnja - probuđenje. Može se smatrati da su ovi procesi neophodan preduslov za rešavanje zadataka ili za kognitivnu aktivnost.

Droge ili lekovi menjaju CNV u smeru povećanja ili smanjenja; glavni rezultati su prikazani u Tabl. 11. CNV se ne smanjuje samo pod dejstvom lekova koji izazivaju izražene EEG promene (kakvi su barbiturati, benzodiazepini i dr.), već i pod uticajem onih koji nemaju takav uticaj (morfijum, THC i dr.). Prema tome, konvencionalni EEG i CNV su komplementarni FEEG metodi.

Tabela 10. Dejstva lekova i droga na REM i NREM spavanje

Lekovi/droge	Doziranje	Glavna dejstva na spavanje *
Barbiturati Amobarbiton Pentobarbiton Fenobarbiton	200 mg 100 mg 100 mg	S. REM; P. REM latenciju S. REM; P. REM latenciju S. REM
Etanol (rakija ili viski)	100 g 200 g	S. REM spavanje u prvoj 1/2 noći S. REM spavanje tokom cele noći
Benzodiazepini Hlordiazepoksid Diazepam Diazepam Flurazepam Lorazepam	50 mg 10 mg 15 mg 30 mg 2 mg	S. stadijum 4 S. stadijum 4 S. REM spavanje; S. stadijume 2 i 4 S. stadijume 3 i 4 S. REM spavanje
Difenilhidramin	50-100 mg	S. REM spavanje
Glutetimid	0,5-1,0 g	S. REM spavanje
Meprobomat	0,4-0,8 g	Nema značajnog dejstva
L-triptofan	1-10 g	Normalna organizacija spavanja
L-triptofan	> 10 g	S. REM spavanje

* S - smanjenje; P - povećanje.

Tabela 11. Glavna dejstva lekova i droga na CNV

Smanjenje CNV
Sedativi i hipnotici (benzodiazepini: flurazepam, midazolam, nitrazepam; fenobarbiton) Hlorpromazin δ -9-tetrahidrokanabinol, morfijum Azotni oksid, etilalkohol, deplecija vitamina B6 Eksperimentalno izlaganje ugljenmonoksidu
Povećanje CNV
Psihostimulansi (d-amfetamin, metilfenidat*, kofein*, nikotin*) Hormon rasta, tiroksin Povećanje vitamina B6, verovatno pri dopaminskom agonizmu

* nije potvrđeno u svim studijama; rezultati se razlikuju u zavisnosti od tipa ispitanika - v. Tabl. 12. Primena amfetamina kod dece s deficitarnom pažnjom izaziva normalizaciju CNV.

FEEG studije su dovele do neurohemijskog modela CNV. Glavna uloga je pripisana dopaminu pošto agonisti dopamina, kao što su amfetamin i apomorfin, povećavaju CNV, a dopaminski antagonisti - hlorpromazin i metoklopramid smanjuju CNV. Mada izgleda da je uloga dopamina ključna, drugi neurotransmiteri, a naročito serotonergični sistem mogu takođe uticati u posredovanju CNV.

Dejstva date supstance na CNV se razlikuju kod raznih subjekata zavisno od njihovih psiholoških procesa. Uopšte uzev, među normalnim dobrovoljcima se razlikuju dva tipa subjekata: tip A je udružen sa visokim nivoom neizvesnosti, a tip B sa visokim nivoom izvesnosti. Učestanost tipa A u neurotičnoj grupi je veća nego tipa B, a obrnuto važi za psihotičnu grupu. Amplituda CNV je niža a reaktivno vreme duže u grupi A nego u grupi B. Tip A je udružen sa slušnim dražima, a tip B s vizuelnim dražima [29]. A-B tipologija dobro koreliše sa veoma složenim psihološkim sposobnostima, kakve su procena vremena, a njena empirijska vrednost je dokazana u proučavanjima CNV promena izazvanih supstancama (v. Tabl. 12).

Tabela 12. CNV studije droga/lekova u grupama tipa A i tipa B

Droga/lek	Subjekti	Dejstva
Dekstroamfetamin 10 mg	20 dobrovoljaca	A. ekscitacija i CNV P B. paradoksalna pospanost i CNV S 2. i 3. sata
Metilfenidat 10 mg	30 starijih osoba	A. bez promene CNV B. CNV S 1. sata
Fenobarbiton 100 mg	30 dobrovoljaca	A. Postojana pažnja 0 B. Postojana pažnja S 3. sata; disforija P 3. sata
Metadon 40-65 mg	12 zavisnika od droge	B. kraće RV od A (2. i 3. sat); B bolja pažnja od A (1. sata)
Mezoridazin 50-400 mg/dnevno ili Tioridazin 0,1-0,8 g/dnevno	12 hroničnih shizofrenih bolesnika	B. veća CNV nego A.
Dekstroamfetamin 15 mg	16 dobrovoljaca	A. CNV 0 B. CNV P 1., 2. i 3. sata

* (A) grupa tipa A; (B) grupa tipa B; (S) smanjenje; (P) povećanje; (0) bez promena; (RV) reakciono vreme. Modifikovano prema: J.J. Teece and L. Cattanach, Contingent negative variation (CNV), in E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, eds., *Electroencephalography...* v. ref. [23].

Stanje organizma u vreme primene supstance takođe ima značaja u CNV studijama. Munte i sar. (1984) [30] su našli da se dejstvo kofeina kod emocionalno stabilnih osoba razlikuje od onog kod labilnih osoba: CNV se povećava kod stabilnih subjekata (s niskim probuđenjem) a smanjuje se kod labilnih subjekata (s visokim probuđenjem). Dalji napredak CNV metodologije može pomoći u proceni psiholoških funkcija preko kojih se izražavaju normalni i abnormalni moždani procesi i u definiciji nekih odnosa supstanci i izmenjenih stanja svesti. Usrednjavanje CNS proba i paradigmi očekivanja i ignorisanja treba da se podstakne u narednim radovima, kako bi se optimalno izmerila komponenta pažnje. Razvoj magnetoencefalografije [31] i njena primena u CNV istraživanjima može pomoći da se odredi lokalizacija izvora za događaje vezanih potencijala.

LITERATURA

- [1] P.Gloor, *Hans Berger on the Electroencephalogram of Man* (Elsevier, Amsterdam, 1969).
- [2] F.A.Gibbs, E.L.Gibbs, and W.G.Lennox, Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity, *Arch. Int. Med.* 60 (1937), pp. 154-166.
- [3] G.Moruzzi and H.W.Magoun, Brain stem reticular formation and activation of the EEG, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1 (1949), pp. 455-473.
- [4] W.G.Walter, Slow potential waves in the human brain associated with expectancy, attention and decision, *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 206 (1964), pp. 309-322.
- [5] F.H.Duffy, J.L.Burchfiel, and C.T.Lombroso, Brain electrical activity mapping (BEAM): A method to extending the clinical utility of EEG and evoked potential data, *Ann. Neurol.* 5 (1979), pp. 309-321.
- [6] E.Rodin. Clinical use of EEG topography, in E.Niedermeier and F.Lopes da Silva, eds., *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 3rd ed. (Williams and Wilkins, Baltimore, 1994), pp. 1087-1095.
- [7] C.Stumpf and G.Gogolak, EEG and neuropharmacology, in E.Niedermeier and F.Lopes da Silva, eds., *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 2nd ed. (Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 1987), pp. 553-565.
- [8] W.M.Hermann, *Electroencephalography in Drug Research* (Fischer, Stuttgart, 1982).
- [9] A.L.Loomis, E.N.Harvey, and G.A.Hobart, Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials, *J. Exp. Psychol.* 21 (1937), pp. 127-144.
- [10] M.Matejcek, Vigilance and EEG, in W.M.Hermann, ed., *Electroencephalography in Drug Research* (Fischer, Stuttgart, 1982).

- [11] T.Kažić, Ž.Martinović, *Klinička neurofarmakologija* (Izdavačka delatnost, Medicinski fakultet, Beograd, 1984).
- [12] P.Gloor, Electrophysiology of generalized epilepsy, in P.A.Swartzkroin and H.Wheal, eds., *Electrophysiology of Epilepsy* (Academic Press, London, 1984), pp. 107-136.
- [13] M.Steriade, L.Domich, G.Oakson, and M.Deschenes, The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity, *J. Neurophysiol.* 57 (1987), pp. 260-273.
- [14] V.G.Longo, ed., Effect of drugs on the EEG, in A.Remond, ed.-in-chief, *Handbook of electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 7C (Elsevier, Amsterdam, 1977).
- [15] J.J.Teece, Dopamine and CNV: Studies of drugs, disease and nutrition, in C.H.M.Brunia, G.Mulder, and M.N.Verbaten, eds. *Event-related Brain Research. Electroencephalography and Clinical neurophysiology*, Suppl. 42 (Elsevier, Amsterdam, 1991), pp. 153-164.
- [16] T.M.Itil, Psychotropic drugs and human EEG, in E.Niedermeyer and F.Lopes da Silva, eds., *Electroencephalography: Basic principles, Clinical Applications and Related Fields*, 1st ed. (Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 1982), pp. 499-513.
- [17] G.Pampiglione, Induced fast activity in the EEG as an aid in the location of cerebral lesions, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 4 (1952), pp. 79-82.
- [18] Ž.Martinović, Metode modifikacije EEG promena diazepamom: dijagnostička i prediktivna vrednost, *Medicinska istraživanja* 16, Suppl. 1 (1983), str. 101-106.
- [19] L.Price, Topographic mapping of quantitative EEG variables in chronic heavy marijuana users: empirical findings with psychiatric patients, *Clin. Electroencephalogr.* 20 (1989), pp. 6-23.
- [20] W.M.McIsaac, G.E.Fritchie, and J.E.Idanpaanheikkila, Distribution of marijuana in monkey brain and concomittant behavioural effects, *Nature* 230 (1971), pp. 593-594.
- [21] Ž.Martinović, Elektroencefalografske studije droga koje dovode do bolesti zavisnosti, u A.Despotović, ed., *Zavisnost od droga i lekova - narkomanija* (Institut za dokumentaciju zaštite na radu, Niš, 1983), str. 254-266.
- [22] H.Kalant, Effects of ethanol on the nervous system, in J.Tre-Moliers, ed. *Alcohols and Derivatives - International Encyclopedia of Pharmacology and therapeutics, Section 20, vol. 1* (Pergamon Press, Oxford, 1970), pp. 189-236.
- [23] G.Bauer, Coma and brain death, in E.Niedermeyer and F.Lopes da Silva, eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 3rd ed. (Williams Wilkins, Baltimore, 1994), pp. 445-459.
- [24] Y.Kuroiwa, T.Furukawa, and K.Inaki, Recovery from drug-induced alpha coma, *Neurology* 31 (1981), pp. 1359-1361.
- [25] T.M.Itil and C. Soldatos, Epileptogenic side effects of psychotropic drugs, *JAMA* 244 (1980), pp. 1460-1463.
- [26] E.Niedermeyer, Intravenous diazepam and its anticonvulsive action, *Johns Hopkins Med. J.* 127 (1970), pp. 79-96.

- [27] K.J.Burchiel, J.J.Stockard, R.K.Calverley, and N.T.Smith, Relationship of pre- and postanesthetic EEG abnormalities of enflurane-induced seizure activity, *Anesth. Analg.* 56 (1977), pp. 567-572.
- [28] A.Wauquier, Monitoring depth of anesthesia with the EEG, in T.H.Stanley and W.I. Petty, eds. *Anesthesiology 1986. Drugs, Devices, Concepts and problems* (Martinus Nijhoff, Dordrecht, 1986), pp. 242-254.
- [29] J.J.Teece, Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man, *Psychol. Bull.* 77 (1972), pp. 73-108.
- [30] T.F.Munte, H.-J.Heinze, H.Kunkel, and M.Scholz, Personality traits influence the effects of diazepam and caffeine on CNV magnitude, *Neuropsychobiology* 12 (1984), pp. 60-67.
- [31] R.Hari, Magnetoencephalography as a Tool of Clinical Neurophysiology, in E.Niedermeyer and F.Lopes da Silva, eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 3rd ed. (Williams Wilkins, Baltimore, 1994), pp. 1035-1061.