

EEG Data as a Predictor Index of Efficacy of Clozapine Therapy in Resistant Schizophrenia

Sanaz Salehpour¹,
Abbas Masoodzadeh²,
Ali Reza Khalilian³,
Javad Setareh⁴

¹ Resident of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences and Health Services, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Biostatistics, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 9, 2013 ; Accepted August 13, 2013)

Abstract

Background and purpose: EEG is used as a diagnostic tool in the diagnosis and prognosis of disease spread. Among the psychiatric illnesses that can utilize EEG to measure response to treatment, schizophrenia can be noted. Many investigations on the application of data EEG as a predictor of treatment response in patients with schizophrenia refractory to clozapine has been done in order to resolve contradictions and the limitations of previous studies. We studied the response to treatment with clozapine, with the PANSS greater number of samples making them prior studies have examined.

Material & methods: In a cross-sectional study, 70 patients with schizophrenia resistant to treatment with candidates receiving clozapine were selected from those EEG and PANSS baseline was patient during twelve weeks of treatment with clozapine were again patients PANSS was used and EEG raw patients with a good response to treatment and disease with poor response to treatment were compared with each other. After data collection, descriptive statistics software SPSS17 square test was used for the analysis of EEG data from a linear regression to examine the relationship between the indicators of response to clozapine treatment.

Results: The results showed that there is coherence of EEG and the treatment response to clozapine significant correlation was ($P= 0.00$). The results showed that there is presence of asymmetry in EEG and the treatment response to clozapine significant correlation was ($P= 0.8$).

Conclusion: The EEG abnormalities include coherence of EEG in predicting response to treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia to clozapine which is effective.

Keywords: schizophrenia, EEG, clozapine

کاربرد داده های EEG به عنوان شاخص پیش بینی اثربخشی کلوزاپین در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان

ساناز صالحپور^۱

عباس مسعودزاده^۲

علیرضا خلیلیان^۳

جواد ستاره^۴

چکیده

سابقه و هدف: امروزه از EEG به عنوان یک ابزار پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان دارویی در برخی از بیماری‌های روان‌پزشکی از جمله اسکیزوفرنی استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه تعیین شاخص‌های EEG به عنوان عامل پیشگویی‌کننده پاسخ درمانی به کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان بود.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مقطعی، ۷۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان که کاندید دریافت کلوزاپین بودند و در بخش روان‌پزشکی بیمارستان زارع ساری بستری شدند، مورد مطالعه قرار گرفتند. شاخص‌های EEG، پیش‌بینی‌کننده اثر بخشی درمان به کلوزاپین شامل آسیمتری و کوهرنسی بود و به منظور ارزیابی پاسخ به درمان از پرسشنامه PANSS استفاده شد و کاهش ۲۰ درصدی امتیازات PANSS حین درمان نسبت به پایه، به عنوان پاسخ به درمان در نظر گرفته شد و برای تحلیل داده‌ها از آمار Chi-square و رگرسیون خطی استفاده شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد بین وجود کوهرنسی در EEG و پاسخ به درمان به کلوزاپین ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p=0/000$) ولی بین وجود آسیمتری در EEG و پاسخ به درمان به کلوزاپین ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p=0/8$).

استنتاج: وجود کوهرنسی در EEG، پیش‌بینی‌کننده پاسخ درمانی به کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان است.

واژه های کلیدی: اسکیزوفرنی، EEG، کلوزاپین

مقدمه

فکر استفاده از EEG به عنوان یک ابزار پیش‌بینی‌کننده برای سنجش پاسخ به درمان‌های متفاوت دارویی برخی از بیماری‌های روان‌پزشکی افتاده‌اند (۲). از جمله بیماری‌های روان‌پزشکی که می‌توان از EEG برای بررسی پاسخ به درمان بهره جست، اسکیزوفرنی می‌باشد (۳).

امروزه استفاده از EEG به عنوان یک ابزار تشخیصی، در تشخیص و تعیین پیش‌آگهی برخی از بیماری‌ها کاربرد زیادی دارد (۱). EEG یک ابزار تشخیصی غیرتهاجمی است که هم از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه است و هم در دسترس می‌باشد. لذا محققین به

E-mail: sanaz.sr@gmail.com

مؤلف مسئول: ساناز صالحپور - ساری: میدان معلم، معاونت تحقیقات و فناوری، کمیته تحقیقات دانشجویی

۱. رزیدنت روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و روان‌پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه آمار، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۳/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۴/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۵/۲۲

بوده و تعداد نمونه انتخاب شده در این مطالعات محدود بوده نیاز به تکرار مطالعه بر روی تعداد نمونه بیش تر ضروری می‌باشد و با توجه به این که تعیین پاسخ‌دهی به درمان با کلوزاپین برای تمامی بیماران در این مطالعات با استفاده از PANSS انجام نگرفته است نیاز به انجام مطالعه‌ای دیگر با استفاده از PANSS برای تمام بیماران ضروری است. هم‌چنین عمده مطالعات انجام شده بر روی تغییرات EEG بعد از مصرف کلوزاپین تمرکز کرده‌اند و هم‌چنین به خاطر عدم وجود مطالعات مشابه در منابع داخلی و با توجه به عوارض جانبی جدی کلوزاپین در این مطالعه بر آن شدیم، تا به بررسی شاخص‌های EEG به عنوان عامل پیشگویی کننده پاسخ به درمان کلوزاپین، در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مقاوم پردازیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع مقطعی بود و بیماران ۱۸ تا ۶۵ سال مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان که در بخش روان‌پزشکی بیمارستان زارع بستری بودند و توسط تشخیص پزشک معالج این بیماران تحت درمان با کلوزاپین قرار می‌گرفتند، وارد مطالعه شدند. تعداد نمونه بر اساس مطالعات قبلی، با توجه به ارزش پیش‌گویی کننده ۸۵ درصد برای شاخص‌های EEG با اطمینان ۹۵ درصد و مقدار خطای قابل قبول ۰/۰۷ با استفاده از فرمول آماری $n_0 = \frac{z^2 \cdot p(1-p)}{d^2}$ ۷۰ مورد تعیین شد. اطلاعات PANSS و EEG بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای تحت درمان با کلوزاپین ثبت شد. هم‌چنین هزینه‌ای به بیمار جهت انجام EEG تحمیل نگردید و هزینه انجام EEG به عهده پژوهشگر بوده و بیماران از سوی پزشک معالج کاندید دریافت کلوزاپین تشخیص داده می‌شدند و پژوهشگر نقشی در تجویز کلوزاپین برای بیماران نداشت بنابراین به دلایل پژوهشی مداخله‌ای صورت نگرفت. نتایج به صورت کلی منتشر شد و هویت افراد شرکت کننده در مطالعه محفوظ ماند و از قییم بیماران

اسکیزوفرنی بیماری است که یک درصد جمعیت انسانی به آن مبتلا هستند و معمولاً قبل از ۲۵ سالگی شروع می‌شود و تا آخر عمر پایدار می‌ماند و هیچ یک از طبقات اجتماعی از ابتلاء به آن مصون نیستند (۴). انجام EEG ممکن است پاسخ به درمان با کلوزاپین را در بیماران اسکیزوفرنیای مقاوم به درمان پیشگویی کند (۵). تاکنون مطالعات متعددی در زمینه استفاده از EEG در تعیین پاسخ درمانی به کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مقاوم انجام شده است. نتایج برخی از مطالعات انجام شده در این زمینه نشان داده است، که بین یافته‌های غیر طبیعی EEG که به علت درمان با کلوزاپین ایجاد شده و بهبود علائم بالینی بیماران یک ارتباط مثبت وجود دارد (۱). مطالعات دیگری که در این زمینه انجام شده است، نشان داد که وجود کوهرنسی در EEG پیش از شروع درمان با کلوزاپین در پیش بینی اثر بخشی درمان با کلوزاپین تعیین کننده بوده است (۳). نتایج مطالعات دیگری که در این زمینه انجام شده است، نشان داد که وجود آسیمتری در EEG پیشگویی کننده بهبودی وسیع در علائم مثبت و منفی می‌باشد (۶) هم‌چنین نتایج مطالعه‌ای که توسط Hasey و همکارانش در دانشگاه Mc Master انجام شد، نشان داد که با استفاده از EEG می‌توان قبل از دادن اولین دوز کلوزاپین تعیین کرد آیا بیمار مقاوم به درمان، پاسخ قدرت‌مندی به درمان دارویی توکسیک نشان خواهد داد یا خیر؟ (۱).

نتایج مطالعه‌ای که توسط Pillay و همکارانش در ماساچوست بر روی ۸۶ بیمار سایکوتیک تحت درمان با کلوزاپین انجام شد، نشان داد که یافته‌های غیر طبیعی EEG قبل از شروع درمان با کلوزاپین، پیش‌بینی کننده پاسخ کلینیکی مطلوب به کلوزاپین نبود (۷). از آنجایی که مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است نتایج متناقضی داشتند و نیز با توجه به کاستی‌هایی که در مطالعات انجام شده قبلی وجود داشته است از جمله این که اکثر مطالعات انجام شده حاصل یک مطالعه پایلوت

جهت شرکت در مطالعه رضایت نامه کتبی اخذ گردید. بیمارانی وارد مطالعه شدند که مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان بودند و صرف نظر از نوع اسکیزوفرنی که داشتند، کمتر اندیکاسیونی جهت مصرف کلوزاپین (شمارش WBC زیر ۳۵۰۰ و شمارش گرانولوسیت زیر ۲۰۰۰، سابقه اختلال مغز استخوان، سابقه آگرانولوسیتوز در حین درمان با کلوزاپین و یا مصرف داروی دیگری نظیر کاربامازپین که می تواند سبب سرکوب مغز استخوان شود) نداشتند. بیمارانی مقاوم به درمان در نظر گرفته شدند، که به دو دسته دارویی آنتی سایکوتیک مختلف با دوز مناسب و پس از ۶ هفته درمان دارویی پاسخ نداده باشند. اسکیزوفرنی بر اساس معیارهای DSM-IV-TR و مصاحبه بالینی روان پزشکی مشخص می شد. بیماران حداقل واجد دو علامت هذیان، توهم، تکلم نابسامان، رفتار نابسامان یا کاتاتون یا علائم منفی طی یک دوره یک ماهه بودند و چنانچه هذیانهای عجیب یا توهم ها به صورت صدایی بود که در مورد افکار یا رفتار فرد اظهار نظر می کرد یا حداقل دو صدا بود که با هم مکالمه می کردند، حضور یک علامت کافی بود و اگر از زمان شروع اختلال حداقل یکی از حوزه های اصلی کارکرد از قبیل شغل، روابط بین فردی، یا مراقبت از خود، به نحو چشم گیری کاهش یافته بود یا نشانه های اختلال، حداقل به مدت شش ماه وجود داشت و این علائم ناشی از سو مصرف مواد یا بیماری نبود.

بیماران در صورتی که دارای سابقه صرع یا وجود EEG غیرطبیعی به دلایل پزشکی از جمله ضربه به سر یا بیماری های شناخته شده مغزی بودند از مطالعه خارج شدند. پس از شناسایی بیماران اسکیزوفرنیای مقاوم به درمان و انجام EEG و PANSS پایه، بیماران به مدت دوازده هفته تحت درمان با کلوزاپین با دوز بین ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم قرار گرفتند که (این دوز توسط پزشک معالج برای بیماران تجویز می شد و دوز کافی درمان با کلوزاپین محسوب می شد) مجدداً برای بیماران امتیاز PANSS در هفته چهارم، هشتم و دوازدهم تعیین شد و

نتایج EEG اولیه بین بیماران با پاسخ مناسب به درمان و بیماران با پاسخ نامناسب به درمان با یکدیگر مقایسه گردید. اطلاعات توسط نرم افزار SPSS17 و آزمون های Chi-square و رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل شد.

ابزار گردآوری اطلاعات

PANSS: ۷ مورد آن در برگیرنده علائم مثبت (از جمله توهم و هذیان) و ۷ مورد شامل علائم منفی (Blunted Affect) و ۱۶ مورد General psychopathology است. هر مورد امتیازش از ۱ تا ۷ است علائم مثبت و منفی از ۷ تا ۴۹ و General psychopathology از ۱۶ تا ۱۱۲ امتیازبندی می شوند. شاخص های EEG نشان دهنده پاسخ درمانی به کلوزاپین: آسیمتری اینتر و اینترا همی سفریک، آسیمتری که در قسمت قدامی نسبت به قسمت خلفی غالب باشد، در موج دلتا با بهبودی بیش تر در علائم منفی همراهی داشته باشد، موج تتا پیشگویی کننده بهبود علائم مثبت و بهبودی کلی است آسیمتری بزرگ اینتر همی سفریک در امواج تتا و بتا در ناحیه سنترال و انتریور تمپورال به ترتیب پیشگویی کننده بهبودی وسیع در علائم مثبت و منفی می باشد.

یافته ها

در این مطالعه ۷۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی کاندید درمان با کلوزاپین مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران در محدوده سنی ۲۰ تا ۵۳ سال قرار داشتند و میانگین سنی آن ها $36/78 \pm 8/53$ سال بود. سایر خصوصیات دموگرافیک بیماران مورد بررسی در جدول شماره ۱ آمده است.

مدت زمان بندی در ۴۴ نفر (۶۲/۹ درصد) کمتر یا مساوی ۶ هفته و ۲۶ نفر (۳۷/۱ درصد) بیشتر از ۶ هفته بود. یافته ها نشان داد که بین وجود آسیمتری در EEG و پاسخ به درمان به کلوزاپین بر اساس نمره PANSS

روان پزشکی از جمله اسکیزوفرنیا استفاده می‌شود. مطالعه انجام شده به بررسی کاربرد داده‌های EEG به عنوان شاخص پیش‌بینی اثر بخشی کلوزاپین در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان پرداخته است. یافته‌ها نشان داد ۳۸/۶ درصد از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان به کلوزاپین پاسخ دادند و ۶۱/۴ درصد به درمان به کلوزاپین پاسخ ندادند یافته‌ها نشان داد بین وجود کوهرنسی در EEG و پاسخ به درمان به کلوزاپین ارتباط معنی‌داری وجود داشت (p=۰/۰۰۰). یافته‌ها نشان داد که بین وجود آسیمتری در EEG و پاسخ به درمان به کلوزاپین ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۸).

مطالعه‌ای که توسط Hasey و همکارانش (۱) در دانشگاه Mc Master انجام شده است به بررسی داده‌های EEG مربوطه ۲۳ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان پرداخته است. در این مطالعه یک الگوریتم برای تعیین پیش‌گویی پاسخ به درمان بیماران به کلوزاپین به کار گرفته شد هم‌چنین یک لیست از ۲۰ علامت تشخیصی در EEG برای پیش‌گویی اثر بخشی درمان به کلوزاپین در نظر گرفته شد که یکی از این علامت‌های تشخیصی وجود کوهرنسی در امواج بتا، آلفا، دلتا و تتا بود. نتایج مطالعه مذکور نشان داد که با استفاده از وجود کوهرنسی EEG قادر خواهیم بود قبل از دادن اولین دوز کلوزاپین تعیین کنیم که آیا بیمار مقاوم به درمان به کلوزاپین تعیین کنیم که آیا بیمار مقاوم به درمان به کلوزاپین پاسخ خواهد داد یا خیر؟ مطالعه‌ای که توسط Knott و همکارانش (۳) در موسسه علوم رفتاری و شناختی کانادا انجام شده است، به بررسی کوهرنسی در امواج دلتا و تتا ۱۷ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی که تحت درمان با کلوزاپین بودند، پرداخته است نتایج نشان داد که افرادی که در EEG کوهرنسی داشتند به درمان با کلوزاپین پاسخ دادند. مشابه مطالعه حاضر، نتایج هر دو مطالعه نشان داد که بین وجود کوهرنسی در EEG و پاسخ به درمان به کلوزاپین ارتباط معنی‌داری وجود داشت و وجود کوهرنسی در EEG پیش‌بینی کننده پاسخ

ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۸) (جدول شماره ۲ و ۳). یافته‌ها نشان داد بین وجود کوهرنسی و پاسخ به درمان به کلوزاپین بر اساس نمره PANSS ارتباط معنی‌داری وجود داشت (p=۰/۰۰۰).

جدول شماره ۱: خصوصیات جمعیت شناختی نمونه‌های مورد مطالعه

تعداد (درصد)	خصوصیت جمعیت شناختی
	جنس
۳۰ (۴۲/۹)	زن
۴۰ (۵۷/۱)	مرد
	گروه‌های سنی بر حسب سال
۱۵ (۲۱/۴)	۲۰ تا ۳۰ سال
۳۰ (۴۳)	۳۰ تا ۴۰ سال
۲۰ (۲۸/۵)	۴۰ تا ۵۰ سال
۵ (۷/۱)	۵۰ تا ۶۰ سال
	سابقه ابتلا فامیلی به اسکیزوفرنی
۱۵ (۲۱/۴)	دارد
۵۵ (۷۸/۶)	ندارد

جدول شماره ۲: مقایسه بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان از نظر یافته‌های EEG و پاسخ دهی به درمان به کلوزاپین

تعداد (درصد)	پاسخ دهی	عدم پاسخ دهی	یافته EEG
۲۲ (۷۱)	پاسخ دهی	عدم پاسخ دهی	کوهرنسی دارد
۵ (۱۲/۸)	پاسخ دهی	عدم پاسخ دهی	کوهرنسی ندارد
۱۴ (۳۷/۸)	پاسخ دهی	عدم پاسخ دهی	آسیمتری دارد
۱۳ (۳۹/۴)	پاسخ دهی	عدم پاسخ دهی	آسیمتری ندارد

جدول شماره ۳: بررسی ارتباط بین وجود آسیمتری و کوهرنسی در EEG و پاسخ دهی بیماران به درمان به کلوزاپین

سطح معنی‌داری	Confidence 95%		Interval	O.R	بررسی ارتباط بین آسیمتری و کوهرنسی در EEG و پاسخ‌دهی بیماران به درمان به کلوزاپین
	Lower	Upper			
۰/۰۰۰	۴/۱۹	۵۶/۱۷	۱۶/۶۲		ارتباط بین آسیمتری در EEG و پاسخ‌دهی بیماران به درمان به کلوزاپین
۰/۸	۰/۳۵	۲/۴۵	۰/۹۳		ارتباط بین کوهرنسی در EEG و پاسخ‌دهی بیماران به درمان به کلوزاپین

بحث

امروزه از EEG برای تشخیص بسیاری از بیماری‌ها مانند صرع و مرگ مغزی و تومور و سکته مغزی و سایر اختلالات مغزی استفاده می‌شود (۸). هم‌چنین اخیراً از EEG برای تعیین پاسخ به درمان برخی از بیماری‌های

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که بین وجود آسیمتری در EEG و پاسخ به درمان به کلوزاپین ارتباط معنی داری وجود نداشت ولی نتایج نشان داد بین وجود کوهرنسی در EEG و پاسخ به درمان به کلوزاپین ارتباط معنی داری وجود داشت. بنابراین وجود کوهرنسی در EEG پیش بینی کننده پاسخ درمانی به کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان است. با توجه به این که در مطالعه انجام شده شاخص های پیش بینی کننده در تعیین پاسخ به درمان به کلوزاپین تنها شامل وجود آسیمتری و کوهرنسی در EEG بوده است، لذا انجام تحقیقاتی که سایر یافته های غیرطبیعی موجود در EEG را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان بررسی کند ضروری است هم چنین در این مطالعه برای ارزیابی پاسخ به درمان تنها از PANSS استفاده شد، در صورتی که بهتر بود علاوه بر آن از مقیاس GAF هم استفاده می شد هم چنین از آن جایی که در این مطالعه عوامل مداخله گری چون وضعیت اقتصادی و اجتماعی و فرهنگی خانواده بیماران و نحوه حمایت های خانواده از بیماران که ممکن است پاسخ به درمان بیماران را تحت تأثیر قرار دهد، در نظر گرفته نشد لذا انجام تحقیقاتی که عوامل مداخله گر را مورد توجه قرار دهند، توصیه می شود.

به درمان به کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان بود.

در مطالعه دیگری Knott و همکاران (۹) نشان داد که بیمارانی که در EEG آن ها آسیمتری وجود داشت به درمان با کلوزاپین پاسخ دادند و علائم مثبت و منفی آن ها بهبود یافت، که برخلاف نتایج مطالعه حاضر می باشد. مطالعه ما نتیجه متفاوتی را در زمینه ارتباط بین وجود آسیمتری در EEG و پاسخ به درمان به کلوزاپین نشان داد. شاید دلیل این تفاوت به این خاطر باشد که اکثر مطالعات انجام شده قبلی به صورت پایلوت بوده و تعداد نمونه ها بسیار محدوده بوده و از طرفی دیگر شاید علت این تفاوت شاید به خاطر محدوده سنی بیماران مورد مطالعه بوده که ۲۰ تا ۵۳ سال قرار داشتند در صورتی که در برخی از مطالعات این محدوده بین ۲۰ تا ۴۰ سال بوده است هم چنین پاسخ به درمان با استفاده از PANSS سنجیده شده که دقت آن از سایر روش های انجام شده در مطالعات قبلی بیش تر بوده است. هم چنین مدت زمان سنجش پاسخ به درمان در این مطالعه ۳ ماه بوده که این زمان، زمان کافی برای سنجش پاسخ درمانی است، در صورتی که در برخی از مطالعات انجام شده قبلی این زمان کم تر در نظر گرفته شده است.

References

1. Hasey GM, Khodayari-Rostamabad A, MacCrimmon DJ, Reilly JP, de Bruin H. A pilot study to determine whether machine learning methodologies using pre-treatment EEG can predict the symptomatic response to clozapine therapy. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(12): 1998-2006.
2. Risby ED, Epstein CM, Jewart RD, Nguyen BV, Morgan WN, Risch SC, et al. Clozapine-induced EEG abnormalities and Clinical response to Clozapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7(4): 466-470.
3. Knott V, La belle A, Jones B, Mahoney C. EEG coherence following acute and Chronic clozapine in treatment-resistant Schizophrenics. *Exp Clin Psychopharm* 2002; 10(4): 435-444.
4. Centorrino F, Baldessarini RJ, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159(1): 109-115.
5. Hoffman RE, Buchsbaum MS, Escobar MD, Makuch RW, Nuechterlein KH, Guich SM. EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenic males during perceptual

- activation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3(2): 169-175.
6. Gross A, Joutsiniemi SL, Rimon R, Appelberg B. Clozapine-induced QEEG changes correlate with clinical response in schizophrenic patients: A prospective, longitudinal study. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(3): 119-122.
7. Pillay SS, Stoll AL. EEG abnormalities before Clozapine therapy Predict a good Clinical response to Clozapine. *Clin Psychiatry* 1996; 8(1): 1-5.
8. Harmony T, Marosi E, Fernandez T, Bernal J, Silva J, Rodriguez M, et al. EEG coherences in patients with brain lesions. *Int J Neurosci* 1994; 74(1-4): 203-226.
9. Knott V, Labelle A, Jones B, Mahoney C. EEG hemispheric asymmetry as a predictor and correlate of short-term response to clozapine treatment in schizophrenia. *Clin Electroencephalogr* 2000; 31(3): 145-152.