

Şizofrenide Dil İşlevleri ve N400

Dr. Nesim Kuğu¹, Dr. Gamze Akyüz¹, Dr. Ertuğrul Bolayır²

ÖZET:

ŞİZOFRENİDE DİL İŞLEVLERİ VE N400

Şizofreninin en belirgin klinik belirtilerinden birisi dil işlev bozukluğudur. Şizofreniyle ilgili klinik çalışmalarda şizofrenik dilin özellikleri olarak içerikte yoksulluk, teğetsellik, konuşma dağınıklığı, düşüncenin raydan çıkması ve enkoherans tanımlanmıştır. Bilişsel yetersizliklerin şizofreninin temel özelliği olduğu düşünülmektedir. Bleuler ve Kraepelin, bilişsel yetersizliklerin en sık olarak şizofrenik bireylerin konuşmasında ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Şizofrenide görülen çağrışımlarda kayıp ve kopukluğun sözdizimsel bellekteki işlevsel olmayan süreçlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Düşünce bozukluğu olan şizofrenili bireylerde düşünce bozukluğu olmayanlara ve normal kontrollere göre anlamsal öncelik etkisinin arttığı ve şizofrenide dil işlevlerindeki bozukluğa anlamsal ağdaki aşırı aktivasyonun (aşırı öncelik) aracılık ettiği düşünülmektedir. Yine şizofrenili bireylerin normal kontrollere göre bir cümle içindeki hedef kelimeleri daha az doğru ve daha yavaş tanıdıkları ve hedef kelimelerin anlamını belirlemede bağlamsal bilgi avantajını kullanamadıkları öne sürülmüştür. Şizofrenideki anormal öncelik etkilerinin çoğunun ya aktivasyonda artış (kelimeler arasındaki bağlantı kayıpları) ya da inhibisyonda azalmayla (bağlantısız kelimeler) açıklanabileceği bildirilmiştir. Olaya ilişkin potansiyellerin özellikle ilginç bir bileşeni olan N400, uyarın sonrası yaklaşık 400 ms civarında ortaya çıkan negatif bir potansiyeldir ve bir cümledeki anlamsal olarak kuraldışı veya beklenmedik kelimeler tarafından ortaya çıkarılır. N400'ün yansıttığı bilgi, kelimenin anlamını tanıma işleminin bir parçası olarak sözdiziminden beyni araştırmanın özelliklerini gösterir. Anlamsız şekilde sonlanan cümlelerde ve sözdağarcığındaki bir kelimenin sıklığı azaldıkça N400 amplitüdünün büyüdüğü bulunmuştur. Şizofrenili hastalarla yapılan N400 çalışmaları sınırlı sayıda olmasına rağmen bu çalışmalarda anormal N400 amplitüdü ve yavaşlamış anlamsal işlemleri destekleyen hastalıkla ilişkili N400 latansında gecikme gösterilmiştir. Şizofrenideki N400 anormalliklerinin altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. N400 latansında uzamanın şizofrenik konuşmadaki çağrışım bozukluklarına katkıda bulunduğu varsayılan anormal anlamsal aktivasyonu yansıtabileceği, N400 anormalliklerinin şizofreniyle ilgili sol temporal lob hipoteziyle tutarlılık gösterebileceği ve şizofrenide gözlenen çağrışım kaybı, teğetsellik ve düşüncenin raydan çıkmasının hem sözdizimsel ağlardaki aşırı aktivasyonla hem de yetersiz bağlam bütünleşmesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, dil işlevleri, bilişsel işlevler, N400

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:49-56

ABSTRACT:

LANGUAGE FUNCTIONS IN SCHIZOPHRENIA AND N400

One of the most prominent clinical features of schizophrenia is impaired language function. Clinical studies of schizophrenia have identified poverty of content, tangentiality, distractible speech, derailment, and incoherence as features of schizophrenic language. Cognitive deficits have long been considered to be a central feature of schizophrenia. Bleuler and Kraepelin both noted that cognitive deficits are often most readily apparent in the speech of schizophrenic individuals. The tendency to produce loose and irrelevant associations has been linked recently to dysfunctional processes in lexical memory. Thought-disordered (TD) schizophrenia patients have been shown a priming effect superior to those of normal controls and non-TD patients. It has been considered that language dysfunction in schizophrenia is mediated by overactivation of semantic networks (hyperpriming). Schizophrenic patients typically showed less accurate and slower recognition of target words than normal controls. Schizophrenic patients are unable to take full advantage of contextual information in determining the meaning of target words. Many of the abnormal priming effects in schizophrenia can be explained by either an increase in activation (to loosely related words) or a decrease in inhibition (to unrelated words). One particularly interesting component of event-related potentials is the N400, a negative potential occurring approximately 400 msec poststimulus, elicited by semantically anomalous or unexpected words in a sentence. Data suggest that the N400 reflects aspects of a brain search through the lexicon, as part of the process of recognizing the meaning of a word. The less frequent a word was in the lexicon and nonsensical sentence endings, the larger the N400 it evoked. While only a relatively small number of N400 studies of schizophrenic patients have been performed, these studies have shown abnormal N400 amplitude and a disease-related delay in a N400 latency, suggestive of slow semantic processing. The precise neurobiological mechanisms underlying these N400 abnormalities in schizophrenia are unknown. Prolonged N400 latency may reflect abnormal semantic activation that presumably contributes to associative intrusions in schizophrenic discourse. N400 abnormalities in schizophrenia may be viewed as consistent with the hypothesis of left temporal lobe involvement in patients with schizophrenia. The loose associations, tangentiality, and derailment observed in schizophrenia may be related both to overactivation of the lexical networks and to inefficient context integration.

Key Words: Schizophrenia, language functions, cognitive functions, N400

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:49-56

GİRİŞ

Şizofreninin en belirgin klinik belirtilerinden birisi dil işlev bozukluğudur. Şizofrenide dil uygunsuz isim kullanımı, konuyla ilişkisizlik, çağrışımlarda dağınıklık

veya kayıp (1), düşünce yoksullaşması, neolojizmler (2), teğetsellik (3) ve sözel bağlamlara duyarsızlıkla (4) belirlidir; ayrıca organize değildir ve anlamdan yoksundur (5). Bu gözlemler, Bleuler'in şizofrenili hastalardaki bilişsel zorluklarla ilgili tanımlamalarıyla uyumludur

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD. ²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Sivas.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Nesim Kuğu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Sivas. Tel: +90 (346) 219 1010 - 2131 Fax: +90 (346) 219 1284 e-mail: nesimkurgu@ixir.com

Kabul tarihi / Acceptation date: 20.10.2001

(3). Bleuler, şizofrenideki düşünceyi çağrışımlardaki temel bozukluğun terimleri açısından tanımlayan ilk kişidir. Çağrışımlardaki bu bozukluğun hastalıkla ilişkili organik bir patolojiyi yansıttığına inanılmaktadır. Bleuler, şizofrenik genotipin temel bir işareti olarak 'anlamsal sapma'yı göstermiş ve bunu sıklıkla 'schizotaxia' terimi ile ifade etmiştir (6). Bleuler'in gözlemlerini destekleyen deneysel bir çalışmada hedef yönelimli olmayan konuşmalar, yani serbest çağrışım sırasında, normal kişilerde de görülene benzer olan ve tam olarak 'bizar' olmayan kelime çağrışımlarındaki sapmalar şizofrenili hastalarda da gösterilmiştir (7).

Birçok çalışma, şizofreninin prodromal, akut, kronik ve remisyon dönemlerindeki bireylerde bilişsel yetersizliğin olduğunu belirlemiştir (8, 9). Klinik durumdaki değişkenliğe karşı şizofrenili bireylerde bilişsel yetersizliklerin devam etmesi ve sağlıklı birinci derecede akrabalarında da bu yetersizliklerin bulunması, bilişsel yetersizliklerin şizofreninin temel özelliğini yansıttığı hipoteziyle uyumludur (9-12). Hem Bleuler hem de Kraepelin bilişsel yetersizliklerin en sık olarak şizofrenili bireylerin konuşmalarında ortaya çıktığını bildirmişler ve daha sonra yapılan bir çok araştırma, şizofrenideki konuşma ve dil işlevlerindeki yetersizliklere odaklanmıştır (1-4,13).

Şizofrenide Dil İşlevlerindeki Bozuklukla İlgili Hipotezler

Şizofrenide görülen çağrışımlarda kayıp ve kopukluğun sözdizimsel bellekteki işlevsel olmayan süreçlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (14-17). Sözdizimsel bellek modellerine dayanan bu hipoteze göre, anlamsal olarak organize olmuş çağrışım aşında depolanan kelimeler hakkındaki bilgi farklı derecelerde aktive olabilir (18). Konuşma sırasında anlam ağları kısa bir süre için aktive olup hızla sönmekte veya aktif olarak bastırılmaktadır. Uyarı arası kısa intervalde (200 ms altı) verilen kelime çiftleri kullanılarak yapılan araştırmalarda düşünce bozukluğu olan şizofrenili bireylerde, düşünce bozukluğu olmayanlara ve normal kontrollere göre anlamsal öncelik etkisinin artmış olduğu bildirilmiş ve şizofrenide dil işlevlerindeki bozukluğa anlamsal aşdaki aşırı aktivasyonun (aşırı öncelik) aracılık ettiği düşünülmüştür (14,16,17). Niznikiewicz ve ark (1997), şizofrenik konuşmada gözlenen hataların; 1) yayılan aktivasyonun (sözdizimsel düzey işlemleri) erken süreçlerindeki işlev bozuklukları, 2) bağlam bütünleşmesinin geç süreçlerindeki (sözdizimsel sonrası ve cümle-düzyer işlemleri) işlev bozuklukları ya da, 3) her iki işlev bozukluğunun birlikte olması durumlarından kaynaklanabileceğini bildirmiştir (3). Şizofrenide görülen dil işlevlerindeki bozukluğu araştırmada 'sözdizimsel belirlilik', 'kelime bağlantısızlık ödevleri' ve 'sözdizimsel karar önceliği' gibi yöntemler kullanılmıştır (20-25). Bu çalışmalarda şizofrenili bireylerin normal kontrollere göre hedef kelimeleri daha az doğru ve daha yavaş tanıdıkları saptanmıştır ki bu onların bağlam-

sal veya temel işaretlerden yararlanmada daha az yetenekli oldukları görüşünü desteklemektedir. Bir çalışma hariç (22), geçici bağlantı olur olmaz veya ilk ve hedef kelimeler birlikte sunulur sunulmaz şizofrenili bireylerde normal öncelik gözlenmiştir (14,16,21). Şizofrenili kişilerin hedef kelimelerin anlamını belirlemede bağlamsal bilgi avantajını tam kullanamadıkları ve bu yetersizliğinde en sık bağlamsal işaretler ve hedef uyarı zaman içinde ayrıldığında ortaya çıktığı belirlenmiştir (13).

Cohen ve Servan-Schreiber (1992) dil ve bilişle ilgili bozukluğun altında yatan asıl nedenin 'eylemin kontrolü için bağlamın içsel temsilini oluşturma ve sürdürmedeki yeteneksizlik' olduğunu öne sürmüşlerdir (26). Nöral ağ simülasyonlarını kullanarak üç farklı davranışsal paradigmadaki performansın belirlenmesi yoluyla (stroop renk karışım ödevi, çift hedef sürekli performans ödevi ve sözdizimsel belirlilik ödevi) araştırmacılar, bu ödevleri yaparken şizofrenili bireylerde gözlenen seçici yetersizliklerin tekrar edilebileceğini bildirmişlerdir. Nöral ağ modelinde şizofreni benzeri performans, bağlamsal bilgide işleyen modüldeki (sürekli performans ödevinde önceki sürekli uyarı dijiti) ünitelerin (yaygın üç simülasyon) yararını azaltmak yoluyla başarılmıştır. Gerçekte, sözdizimsel belirlilik ödevinin simülasyonu sırasında bu bağlam modülünde azalmış yarar, zıt anlamlı olmayan deyim hedef kelimedenden uzaklaşır uzaklaşmaz daha büyük performans yetersizlikleri ortaya çıkarılmıştır (13).

İlk deneyim ve sözel bağlamın önemini vurgulayan Patterson'a (1987) göre, şizofrenideki dil işlevlerindeki bozukluk dil ile ilgili uygun beklentiler oluşturmadaki yetersizliklerle bağlantılı olabilir (27). Bu anormalliklerin dil işlevleriyle ilgili performanstaki yetersizlik veya dil yeteneğindeki eksiklikleri yansıtmadığı açık değildir. Bir görüşe göre, şizofrenideki dil performansındaki yetersizlik genel bilgi işlemindeki eksiklikten kaynaklanmaktadır (28). Gerçekten dikkat dağınıklığı ve hatalı filtre mekanizmasına sahip olmalarından dolayı şizofrenili bireylerde bilgi işleminde yavaşlama görülebilmektedir. Bu yetersizliklerin herhangi biri potansiyel olarak şizofrenideki dil performansını etkileyebilir (4).

Aşırı kapsamlı düşünmenin şizofrenideki düşünce bozukluğunun temelini oluşturduğu ve 'kategori karar verme ödevleri'ndeki reaksiyon zamanlarının anlamsal kategori sınırlarını gösterdiği belirtilmektedir (29). Anormal anlamsal öncelik, önce gelen temel kelimelere karşı anlamsal ilişkisizliğin bir işlevi olarak 'hedef kelimelere karşı algısal eşik' veya 'reaksiyon zamanı' gibi çeşitli ölçümlerle belirlenir. Bazı ödevler, şizofrenide anlamsal önceliği artırırken (17) diğerleri öncelik etkilerini azaltmaya eğilimlidirler (20,30). Son olarak şizofrenideki anormal öncelik etkilerinin çoğunun ya aktivasyonda artış (kelimeler arasındaki bağlantı kayıpları) ya da inhibisyonda azalmayla (bağlantısız kelimeler) açıklanabileceği bildirilmiştir (16,17,29).

Dil İşlevlerinde Olaya İlişkin Potansiyeller

Son zamanlarda bilgi ve dil sürecini araştırmada olaya ilişkin potansiyellerin güçlü bir araç olarak kullanımı söz konusudur (4). Anlamsal sapmalar beyin aktivitesini nasıl temsil etmektedir? İnsan beyni sürekli olarak elektriksel aktivite üretir. Beynin elektriksel akımı EEG aktivitesi olarak kaydedilebilir. Görsel, işitsel veya somatosensoriyel tekrarlanan uyarılarla duysal reseptörlerin uyanılması sonucunda üretilen nöral aktivite sıklıkla zamanla sınırlı pozitif ve negatif EEG defleksiyonları ortaya çıkarır ki bu durum 'olaya ilişkin potansiyeller' olarak bilinir (6). Bu ölçümler, davranışsal yanıtlar gerektirmediğinden dolayı hem nöronal aktivitenin hem de bilgi işleminin gerçek zamanının incelenmesini sağlar (6,31,32). Spesifik pikler hem 'mikrovolt' olarak ölçülen 'amplitüd' hem de 'milisaniye (ms)' olarak belirlenen 'latans' terimleriyle ifade edilir (6).

N400

Dil işleminde bağlamın etkileri, olaya ilişkin potansiyellerin N400 bileşeni kullanılarak incelenebilir. Olaya ilişkin potansiyellerin negatif bileşeni olan N400, linguistik işlemle ilişkilidir ve ortalama 400 ms civarında pik yapar (33,34). N400, 'anlamsal kategorizasyon' (35,36), 'sözdizimsel karar verme' (37-40) ve 'cümle işlemi'ni içeren (4) çeşitli linguistik ödevlerde ortaya çıkar. N400, cümledeki anlamsal olarak kural dışı veya beklenmedik kelimeler tarafından ortaya çıkarılır (6,34,41). N400'ün bağlamı takip eden bir kelimenin anlamsal öncelik miktarının ters bir işlevi olduğu öne sürülmüştür (34,38). N400'ün dil işleminin spesifik bir göstergesi olduğu düşünülmeye rağmen konu halen tartışmalıdır (42,43). Ancak açık olan şey, tahmin edilemeyen kelimelere karşı daha büyük N400 yanıtının ortaya çıkmasının, sunulan bağlam ile bir kelime arasındaki anlamsal ilişkiyi değerlendirme yeteneğini yansıttığıdır. Bu değerlendirme yeteneğindeki yetersizliğin dil işlevlerinde dramatik etkileri olan bu işlemdeki bir gecikme (N400'ün ortaya çıkmasında gecikme) ve/veya N400'ün ortaya çıkmasında bir zayıflık gibi olması mümkündür (4).

N400'ün işlevsel önemi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. N400'ün anlamsal ağa doğru yayılan otomatik aktivasyon işlemlerinin göstergesi olduğu öne sürülürken (44,45) bir çalışmada N400'ün daha geç işlemleri (örneğin, cümle bağlamı içinde bir kelimenin bütünleşmesiyle bağlantı gibi) yansıttığı bildirilmiştir (46). Van Betten ve Kutas'ın çalışmasında (1990) N400'ün işlevsel yorumu için deneysel bir şemanın rolü araştırılmıştır (47). Bu çalışmada, cümlelerin başlangıcı görüldüğünde söz dağarcığındaki kelime sıklığının bir işlevi olarak (sözdizimsel etki) N400 amplitüdünün değiştiği bulunmuştur. Söz dağarcığındaki bir kelimenin sıklığı azaldıkça N400'ün büyüdüğü gözlenmiştir. Sıklık gözardı edildiğinde kelimelerin bağlamsal etkilerinin yerine geçen bu etki, cümlelerin son pozisyonudur (anlamsal,

bağlamsal etki) (3). N400 amplitüdünün çeşitli ödevlerdeki temel anlamsal etkiden ve anlamsal ilişkiler tarafından modüle edildiği gösterilmiştir. Genelde anlamsal olarak baskın kelimeler, baskın olmayan kelimelere göre daha küçük N400 ortaya çıkarır (38,45,48,49).

Anlamsal beklentiye veya bağlama duyarlı N400 amplitüdü, anlamsız şekilde sonlanan cümlelerle büyür, fakat bu durum anlamlı sonlanan cümlelerde olmaz. Aynı durum anlamsız kelime çiftleri ile olurken (örneğin, doktor-ekmek), anlamlı kelime çiftleri ile (örneğin, doktor-hemşire) olmaz. N400, ardışık bir melodideki beklenmedik notalarla, bir seri şekil içinde beklenmedik şekillerle, sayısal serilerdeki beklenmedik sayılarla veya alfabedeki ardışık beklenmedik harflerle oluşmaz (50,51).

N400'ün yansıttığı bilgi, kelimenin anlamını tanıma işleminin bir parçası olarak sözdiziminden beyini araştırmanın özelliklerini gösterir (46,52,53). N400 dolaylı olarak işleyen belleğe bağımlıdır (45,54). Eğer sistem kelimeyle ilgili beklentileri ortaya çıkarıyorsa (ki nöral düzeyde, kelime hakkında bilgi depolayan nöral birliklerin ateşlenme eşiğinin azalmasıyla bağlantılı bir işlemdir) cümledeki bir kelimenin tanınması daha hızlı olacaktır (1).

Şizofrenide Dil İşlevlerindeki Bozukluğun Ölçümünde N400

N400, normal ve şizofrenili bireylerin linguistik ödevlere verdikleri beyin elektriksel yanıtlarını karşılaştırmada kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda şizofrenili bireylerde uzamış N400 latansı ve anormal N400 amplitüdü bildirilmiştir (1,23,55). Patterson (1987), uygun tahminler üretmedeki yetersizliklerinden dolayı şizofrenili kişilerde N400 amplitüdünün küçülmüş olduğu hipotezini öne sürmüştür (27). Şizofrenide yapılan N400 çalışmalarında genellikle uzamış N400 latansı saptanmasına rağmen N400 amplitüdü açısından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Şizofrenili bireylerde normal kontrollerle kıyaslandığında işitsel ve görsel modalitelerdeki cümlelerde gösterilen hedef kelimelere karşı uzamış latanslı ve daha negatif değerli N400 amplitüdü yanıt alınmıştır (3). Başka bir çalışmada şizofrenili hastalarda normal kontrollere göre daha küçük N400 amplitüdü bulunmuş ve bu bulgu, şizofrenili hastalarda anlamsal uyum eksikliğinin işareti olarak yorumlanmıştır (55). Koyama ve ark (1991), Japon 'kanji' karakterlerini kullanarak 13 şizofrenili hasta üzerinde yaptıkları çalışmada N400 latansında uzama ile birlikte normal N400 amplitüdü saptamışlardır (23). Grillon ve ark. (1991)'nin 14 şizofrenili hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise bazı hastalarda latansta uzama diğerlerinde ise amplitüdde küçülme bulunmuş ancak araştırmacılar gözlenen değişkenliği yeterince açıklayamamışlardır (4). Andrews ve ark (1993), şizofrenili 19 hastada yaptıkları çalışmada N400 latansında uzamanın yanında N400 amplitüdü ve pozitif düşünce bozukluğunun ciddiyeti arasında korelasyon bulmuşlardır (56).

Şizofrenik bozuklukların alt grupları arasında N400'ün değişkenlik göstermesi olasıdır. Bu görüş açısına göre oluşturulmuş çalışmalarda şizofreni alt gruplarında linguistik performans farklı bulunmuştur (16,57). Örneğin, 'anlamsal kolaylaştırma', düşünce bozukluğu olan şizofrenilerde düşünce bozukluğu olmayanlara göre daha hızlı bulunmuştur (16). Thomas ve ark (1990), benzer şekilde konuşmanın karmaşıklığı, bütünlüğü ve akıcılığını kronik şizofrenili hastalarda akut şizofrenili hastalara göre daha bozuk olarak bulmuşlardır (57). Aynı çalışmada zayıflamış linguistik performansın negatif semptomlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Şizofrenili hastalardaki düşünce bozukluklarının bilişsel ve nörofizyolojik özelliklerini araştırmak için anlamsal olarak uyumsuz kelimeler ve deyimlerle ortaya çıkan N400'ün topografisi, latansı ve amplitüdünün incelendiği bir araştırmada şizofrenili hastalarda normal kontrollere göre anlamsal olarak uyumsuz sonlanan kelimelerde anlamlı şekilde latansın uzadığı ve N400 amplitüdünün küçüldüğü bulunmuştur (55). Bobes ve ark. (1996)'nın çalışmasında 'resim anlamsal eşleme ödevi' (picture semantic-matching task) sırasında şizofrenili hastalarda N400 latansının uzadığı ve bu bulgunun şizofrenide bağlam kullanımının zayıflığı hipoteziyle tutarlılık gösterdiği bildirilmiştir (58). Spitzer ve ark (1997), 20 şizofrenili ve 20 normal kontrol bireyinde sözdizimsel karar verme ödevi sırasında N400'ü ölçmüşler ve sonuçta şizofrenili hastalarda anlamsal bilgi işleminde işlevsel bozukluk olduğunu ve N400 anormalliğinin şizofrenideki dil işlev bozukluğunda "yayılan aktivasyon" modellerini desteklediğini öne sürmüşlerdir (59).

Strandburg ve ark (1997), yetişkin şizofrenili hastalarla yaş ve eğitim yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrol bireylerinde deyimisel (idiomatic), lafzi (literal) ve anlamsız kelimelerin anlamlılığının yargılanmasını içeren 'deyim tanıma ödevi'nin yapıldığı sırada olaya ilişkin potansiyelleri kaydetmişlerdir (13). Şizofrenili hastalarda anlamsız deyimlerle anlamlı olanların doğru olarak ayırdedilmesi girişimi sırasında reaksiyon zamanının uzadığı ve yanlışların daha çok olduğu bulunmuştur. Şizofrenili hastalarda olaya ilişkin potansiyeller deyim ve lafzilere verilen daha büyük N400 amplitüdü yanıtı ile ilişkili bulunmuş ancak anlamsız deyimlerde N400 amplitüdü açısından farklılık saptanmamıştır.

Niznikiewicz ve ark (1997), olayla ilişkili potansiyelleri 13 şizofrenili ve 12 kontrol bireyinde cümlelerin son kelimelerinde (son kelimelerin yarısı cümle bağlamıyla uyumlu ve diğer yarısı uyumsuz durumda) iken kaydetmişlerdir (3). Şizofrenili hastalarda N400 latansının uzadığı ve hem doğru hem de doğru olmayan cümle sonlanmalarında amplitüdün daha negatif değerde olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, bu sonuçları şizofrenideki dil anormalliklerinin genel bilişsel işlev bozukluğuyla değil; dil sistemi işlev bozukluğuyla ve şizofrenili hastalardaki bağlamın yetersiz kullanımıyla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Olichney ve ark (1997), 18 şizofreni ve ilişkili psi-

kozu olan (9 erken başlangıçlı psikoz ve 9 geç başlangıçlı psikoz) ve 9 normal kontrol bireyinde yaptıkları çalışmada bireylere ya antonimik veya kategorik ilişki olarak tanımlanmış konuşmaların öncesinde anlamsal olarak % 50 uyumlu ve % 50 uyumsuz kelimelerin okunduğu sırada N400'ü ölçmüşler ve geç başlangıçlı grupta erken başlangıçlı gruba göre, uyumlu durumda N400 latansını anlamlı şekilde uzamış olarak bulmuşlardır (2). Aynı çalışmada daha küçük değerli N400 amplitüdülerinin daha ciddi negatif semptomlarla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Nestor ve ark (1997), 15 şizofrenili hasta ve 15 normal kontrol bireyinde anlamlı veya anlamsız sonlanan cümlelerin okunması sırasında N400'ü kaydetmişlerdir (6). Normal kişilerle karşılaştırıldığında şizofrenili hastalarda anlamsız sonlanan cümlelerden sonra N400 latansında uzama ve cümlelerin anlamlı sonlanıp sonlanmamasıyla ilişkisiz bir şekilde daha negatif değerli N400 amplitüdü saptamışlardır. Araştırmacılar bu sonuçların, belki de hastalıkla ilişkili bozukluğu yansıtan, şizofrenili hastalardaki yavaşlamış ve daha yaygın anlamsal aktivasyonu desteklediği şeklinde yorumlamışlardır.

Niznikiewicz ve ark (1999), DSM-III-R'a göre şizotipal kişilik bozukluğu bulunan 17 kişi ile 16 kontrol bireyine hem görsel hem de işitsel olarak, yarısı beklenen kelime tamlamasıyla (uyumlu durum) ve diğer yarısı beklenmedik kelime tamlamasıyla (uyumsuz durum) sonlanan cümleler sunulduğunda olayla ilişkili potansiyelleri kaydetmişlerdir (1). Uyumlu durumda şizotipal kişilik bozukluğu olan bireylerde kontrollere göre N400 amplitüdünün hem görsel hem de işitsel modalitelerde daha negatif değerli olduğu ve görsel modalitede N400 latansının uzadığı bulunmuştur. Sonuçta araştırmacılar, şizotipal kişilik bozukluğu olan bireylerde N400'ün anormal olduğunu ve bu anormalliğin şizofrenili bireylerde bulunmuş olan anormallikle benzer olduğunu öne sürmüşlerdir.

Condroy ve ark (1999), şizofrenide dil işlev bozukluğunun ortaya çıkmasıyla ilişkili olabilecek iki aday psikolojik işlevi (bağlama duyarlılık ve beklenti) araştırdıkları çalışmada olaya ilişkin potansiyelleri, anlamsal ilişki ve beklenti (bağlantısızlık oranları) ile ilgili sözdizimsel karar verme ödevi sırasında kaydetmişlerdir (60). Çalışmaya 34 sağlıklı kontrol ve 37 çift kör haloperidol sürdürüm tedavisi ve plasebo yerine koyma protokolündeki şizofrenili hasta alınmıştır. Sonuçta şizofrenili hastalarda N400 amplitüdü ile ölçülen uyumlu ve uyumsuz kelimeler arasındaki ayırmda yetersizlik bulunmuş ve bu sonuçların şizofrenili hastalarda tek kelime anlamsal bağlam işleminde anlamsal ağdaki rasgele yaygın aktivasyon yayılımını veya ayırt edememeyi gösterdiği bildirilmiştir.

Matsuoka ve ark (1999), 9 şizofrenili ve 16 normal kontrol bireyinde farklı hedef olmayan uyaranlarla iki çeşit anlamsal kategorizasyon ödevini yaparken (1-hedef olmayan kelimeler, yalancı kelimeler, telaffuz edilemeyen yabancı kelimeler 2-tekrarı geciken kelimeler) görsel olaya ilişkin potansiyelleri kaydetmişlerdir (61).

Şizofrenili kişilerde kelimeler ve yalancı kelimelerle ortaya çıkan daha büyük negatif potansiyeli destekleyen bulgular saptanmamış fakat kontrollerle karşılaştırıldığında kelimelerin tekrarlanmasıyla ilişkili amplitüd değişikliğinde eksiklik bulunmuştur. Araştırmacılar, bu sonuçların şizofrenide anlamsal aktivasyondaki sapmanın başlıca bağlam veya öncesinde yer alan kelimelerdeki bilginin kullanımındaki yetersizlikten kaynaklandığı görüşünü desteklediğini ve şizofrenide bildirilen uyumlu ve uyumsuz kelimelerdeki N400 anormalliklerini açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Ohta ve ark (1999), tedavi gören şizofrenili hastalar ve sağlıklı kontrol bireylerinde N400'ü karşılaştırmak amacıyla bireylere Japonca tamlamaların anlamsal olarak uyumlu ve uyumsuz olduğunu belirlemeyi gerektiren bir ödev kullanmışlardır. Hastalarda bu ödev sırasında N400 etkisinin azaldığı bulunmuş ve bunun şizofrenide bağlam kullanımının zayıf olduğu görüşünü desteklediği belirtilmiştir (62).

Kimble ve ark (2000), şizofrenili bireylerin aile üyelerinde anlamsal ve dikkatle ilgili işlemlerin elektrofizyolojik ölçümlerinde aile statüsü ve şizotipi gibi iki faktörün göreceli katkısını araştırmak amacıyla 15 şizofrenili ve birinci dereceden akrabası olan kişi ve 15 sağlıklı kontrol bireyini çalışmaya almıştır (63). Bu çalışmada şizofrenili bireylerde şizotipi daha yüksek iken akrabalarında yüksek değildir ve iki grup arasında N400 latansı açısından farklılık saptanmamıştır. Sonuçta araştırmacılar, hem aile statüsünün hem de şizotipal prezentasyonun dikkat ve dile duyarlı elektrofizyolojik ölçümlerdeki bozukluğa bağımsız bir şekilde katkısının olduğunu, şizotipi'nin yüksek seviyelerinin hem dikkat hem de dil işlemindeki bozuklukla ilişkili olmasının aksine aile üyeliğinin derecesinin yalnızca dikkatle ilgili bozukluklar için risk oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Salisbury ve ark (2000), 34 şizofrenili ve 34 kontrol bireyinin 'isim-yardımcı fiil-sıfat/fiil' şeklinde sunulan cümleleri okuması esnasında olaya ilişkin potansiyelleri kaydetmişlerdir (64). Bu cümlelerdeki bazı isimler birincil ve ikincil anlamları olan homograflardır ve cümle sonu, şart veya yorum bilgisi gerektiren şekilde sunulmuştur. Şizofrenili kişilerde ikincil homograf-cümle sonlarında daha büyük amplitüdü N400 aktivitesi bulunmuştur ki bu güçlü çağrışımlara karşı anlamsal bir eğilimi yansıtmaktadır. Bütün cümle sonlanmalarındaki N400, sözel işleyen belleğin sürdürümündeki hatayı yansıtmaktadır. Araştırmacılar, şizofrenili kişilerde bütün cümle sonlanmalarındaki N400 aktivitesinin içerikten bağımsız bağlamsal sürdürümdeki sorunları gösterdiğini, fakat ikincil cümle sonlanmalarındaki hafifçe daha büyük amplitüdü N400 aktivitesinin psikozun ciddiyeti ile bağlantılı bulunduğunu belirtmişlerdir.

Şizofrenide Dil İşlevlerinde Duyarlı N400 Anormallikleri İle İlgili Kuramlar

Şizofrenili hastalarda bağlam kullanımının yetersiz olduğu ve böylece N400 anormallikleri, anlamsız cüm-

leler için olduğu kadar anlamlı cümleler için de bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür (26). Bu anormalliklerin, N400 latansının uzamasıyla görüldüğü ve şizofren hastaların konuşmadaki çağrışım bozukluklarına katkıda bulunduğu varsayılan anormal anlamsal aktivasyonu yansıtabileceği bildirilmiştir (65). Şizofrenili hastalarda ve diğer çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozuklukları olan hastalarda davranışsal yanıtlardaki genel yavaşlama tipiktir. N400 latansı ölçümü, davranışsal yanıt zamanlarından farklı olarak motor yanıtlara veya reaksiyon zamanını yavaşlattığı bilinen diğer çevresel faktörlere bağlı değildir (65,66). Ayrıca şizofrenili hastalarda diğer beyin potansiyelleri bileşenlerinde genellikle uzamış latans görülmez (67). Şizofrenili hastalarda N400 yavaşlaması, cümlelerin anlamsal işlemeyle ilişkili bilişsel ve nöral hesaplamalara özgü olabilir. Bu yavaşlama, kronik şizofrenili hastalarda yaygın olarak gözlenen ve 'bradifreni' olarak bilinen düşünce yavaşlamasına karşılık gelebilir. Uzamış N400 latansı, şizofrenili hastalarda okunan kelimelere yanıttaki nöronal elementlerin ateşlenme hızının oldukça yavaşladığı anlamına gelebilir. Ayrıca şizofrenili hastalardaki artmış N400 negatifliğinin yansıttığı nöronal aktivasyonun anormal yayılımını gösterebilir. Aktivasyonun daha büyük nöral yüzeyi kaplamasının şizofrenili hastalarda N400 latansını uzattığı düşünülebilir (6).

Şizofrenideki N400 anormalliklerinin altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Eğer N400 anormallikleri, bellek yetersizlikleriyle ilişkiliyse o zaman dopaminerjik olarak modüle edilen prefrontal dengesizlik akla gelebilir. Bağlamanın içsel temsiline sürdürülmesindeki eksikliğin, dopaminin prefrontal korteksteki nöral modülatör etkilerindeki anormallığı yansıttığı öne sürülmektedir (26).

Temporal lob ve hipokampal anormallikler şizofrenili bireylerde sıklıkla gözlenmektedir (68- 71). Şizofrenideki N400 anormalliklerinin anlamsal anormallikleri yansıtabileceği ve bunun şizofreni ile ilgili sol temporal lob hipoteziyle tutarlılık gösterdiği bildirilmiştir (71,72).

Şizofrenili hastaların bağlamı etkili bir şekilde kullanamamalarında çok sayıda olasılık vardır. N400 amplitüdünün zihinsel söz dağarcığının boyutlarıyla ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Daha fazla söz dağarcığı, daha büyük N400 amplitüdü oluşturur. Bu nedenle N400 amplitüdünün bir cümle bağlamı içindeki bir kelimenin bütünleştirilmesindeki güçlüğü yansıttığı düşünülmektedir. Böylece şizofrenili hastalarda hem uyumlu hem de uyumsuz sonlanan cümlelerde gözlenen daha büyük amplitüdü N400, ya bağlam içindeki uyumlu kelime adaylarının daha çok olmasını ya da bağlam içindeki son kelimenin uyumundaki daha büyük güçlüğü gösterebilir. Bu mekanizmalar arasındaki ayırım, gelecekteki psikolinguistik çalışmaların önemli bir konusu olabilir. Latansın bilişsel işlevlerin hızının göstergesi olduğu varsayımına göre, şizofrenili hastalarda normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha uzun N400 latansının bu işlevleri yerine getirmedeki daha büyük güçlüğü göstermesi oldukça olasıdır. Şizofrenide gözlenen

çağırışım kaybı, teğetsellik ve düşüncenin raydan çıkması (derailment) hem sözdizimsel ağlardaki aşırı aktivasyonla hem de yetersiz bağlam bütünleşmesiyle ilişkili olabilir (3).

McCarley ve ark (1999)'na göre şizofrenideki düşünce ve dil anormallikleriyle bilişsel ve hücresele hipotezler arasında ilişki vardır (73). Yani, davranışsal ve işlevsel nöronal sistemler seviyesinde çağırışımın bastırılmasındaki bozulmayla hücresele ve moleküler seviyedeki inhibisyon anormallikleri ve dil işleviyle ilgili bölgelerdeki anormal anatomik alt tabaka (MRI'da azalmış gri madde hacmi) birbirine paralellik göstermektedir. Davranışsal deneyler ve bütünleştirici modeller düzeyindeki bilgi, şizofrenide anormal anlamsal ağ birlikteliğini desteklemektedir.

SONUÇ

Şizofrenide dil işlevlerindeki bozukluğun araştırılmasında N400 uygun bir araç olarak görünmektedir ve bu konuda N400 ile yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte konuya olan ilgi giderek artmaktadır. Şizofrenide yapılan N400 çalışmalarından elde edilen bulgular N400 latansında uzama ve N400 amplitüd anormallikleridir. Ancak bu bulguların altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar tam olarak bilinememektedir. Gelecekte N400 ile yapılacak psikolinguistik çalışmaların, şizofrenide görülen dil işlevleri ve bilişsel işlevlerdeki bozuklukların altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların aydınlatılmasına önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Niznikiewicz MA, Voglmaier M, Shenton ME, Seidman LJ, Dickey CC, Rhoads R, Teh E, McCarley RW. Electrophysiological correlates of language processing in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1052-1058.
2. Olichney MJ, Iragui VJ, Kutas M, Nowacki R, Jeste DV. N400 abnormalities in late life schizophrenia and related psychoses. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 13-23.
3. Niznikiewicz MA, O'Donnell BF, Nestor PG, Smith L, Law S, Karapellou M, Shenton ME, McCarley RW. ERP assessment of visual and auditory language processing in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1997; 106 (81):85-94.
4. Grillon C, Ameli R, Glazer WM. N400 and semantic categorization in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 29:467-480.
5. Harvey PD. Speech competence in manic and schizophrenic psychoses: the association between clinically rated thought disorder and cohesion and reference performance. *J Abnorm Psychol* 1983; 92:368-377.
6. Nestor PG, Kimble MO, O'Donnell BF, Smith L, Niznikiewicz M, Shenton ME, McCarley RW. Aberrant semantic activation in schizophrenia: a neurophysiological study. *Am J Psychiatry* 1997; 154:640-646.
7. Chapman LJ, Chapman JP. *Disordered thought in schizophrenia*. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1973.
8. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984; 10:160-203.
9. Asarnow R, MacCrimmon D. Attention/information processing, neurophysiological functioning and thought disorder during the acute and partial recovery phases of schizophrenia: a longitudinal study. *Psychiatr Res* 1982; 7:309-319.
10. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19:233-259.
11. Cromwell RL, Elkins IJ, McCarthy ME, O'Neill TS. Searching for the phenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90 (suppl 384):34-39.
12. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90 (suppl 384):71-79.
13. Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, Asarnow RF, Guthrie D, Harper R, Yee MC, Nuechterlein KH. Event-related potential correlates of linguistic information processing in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1997; 42:596-608.
14. Kwapil TR, Hegley DC, Chapman LJ, Chapman JP. Facilitation of word recognition by semantic priming in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1990; 99:215-221.
15. Maher BA. *Language and Schizophrenia, vol.5: Neuropsychology, Psychophysiology, and Information Processing*. Edited by Steinhauer SR, Gruzelić JH, Zubin J. New York, Elsevier 1991:437-463.
16. Manschreck T, Maher B, Milawetz JJ, Ames D, Wesstein CC, Schneyer M. Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1988; 1: 61-66.
17. Spitzer M, Weiskert I, Winter M, Maier S, Hermle L, Maher B. Semantic and phonological functioning priming in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1994; 3:485-495.
18. Anderson JR. A Spreading activation theory of memory. *J Verb Behav* 1983; 22:261-295.
19. Chapman LJ, Chapman JP, Miller GA. A theory of verbal behavior in schizophrenia. In Maher BA (ed), *Progress in Experimental Personality Research* , vol. 1. New York: Academic Press 1964: 49-77.
20. Butler JG, Hemsley DR. Schizophrenia: a failure to control the contents of consciousness. *Br J Clin Psychol* 1987; 26:25-33.
21. Chapin K, Vann LE, Lycaki H, Josef N, Meyendorff E. Investigation of the associative network in schizophrenia using the semantic priming paradigm. *Schizophr Res* 1989; 2:355-360.
22. Henik A, Priel B, Umansky R. Attention and automaticity in semantic processing of schizophrenic patients. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1992; 5:161-169.

23. Koyama S, Nageishi Y, Shimokochi M. The N400 component of event-related potentials in schizophrenic patients: A preliminary study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78:124-132.
24. Mitchell PF, Andrews S, Fox AM, Catts SV, Ward PB, McConaghy N. Active and passive attention in schizophrenia: An ERP study of information processing in a linguistic task. *Biol Psychol* 1991; 32:101-124.
25. Vinogradov S, Ober BA, Shenaut GK. Semantic priming of word pronunciation and lexical decision in schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8:171-181.
26. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev* 1992; 99:45-77.
27. Patterson T. Studies toward the subcortical pathogenesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:555-576.
28. Schwartz S. Is there a schizophrenic language?. *Behav Brain Sci* 1982; 5:579-626.
29. Chen EYH, Wilkins AJ, McKenna PJ. Semantic memory is both impaired and anomalous in schizophrenia. *Psychol Med* 1994; 24:193-202.
30. Ober BA, Vinogradov S, Shenaut GK. Semantic priming of category relations in schizophrenia. *Neuropsychology* 1995; 9:220-228.
31. Donchin E, Coles M. Is the P300 component a manifestation of context updating?. *Behav Brain Sci* 1988; 11:357-374.
32. McCarthy G, Donchin E. A metric of thought: A comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 1981; 211:77-80.
33. Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980; 207:203-205.
34. Kutas M, Hillyard SA. Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature* 1984; 307:161-163.
35. Polich J, Vanasse L, Donchin E. Category expectancy and N200. *Psychophysiology* 1980; 18:2.
36. Holcomb PJ. ERP correlates of semantic facilitation. In McCallum WC, Zappoli R, Denoth F (eds), *Cerebral Psychophysiology. Studies in Event-Related potentials (EEG suppl 38)*. Amsterdam: Elsevier 1986:320-322.
37. Rugg MD. The effects of semantic priming and word repetition on event-related potentials. *Psychophysiology* 1985; 22:642-647.
38. Bentin S, McCarthy G, Wood C. Event-related potentials, lexical decision and semantic priming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60:343-355.
39. Boddy J. Event-related potentials in chronometric analysis of primed word recognition with different stimulus onset asynchronies. *Psychophysiology* 1986; 23:232-244.
40. Bentin S. Event-related potentials, semantic processes, and expectancy factors in word recognition. *Brain Lang* 1987; 30:308-327.
41. Neville HJ, Kutas M, Chesney G, Schmidt AL. Event-related brain potentials during initial encoding and recognition memory of congruous and incongruous words. *J Mem Lang* 1986; 25:75-92.
42. Polich J. Semantic categorization and event-related potentials. *Brain Lang* 1985; 26:304-321.
43. Barret SE, Rugg MD. Event-related potentials and the semantic matching of faces. *Neuropsychologia* 1989; 27:913-922.
44. Fischler I, Raney GE. Language by eye: Behavioral, autonomic and cortical approaches to reading. In JR Jennings and MG Coles (Eds), *Handbook of cognitive Psychology: central and autonomous nervous system*. New York- Wiley 1989:551-577.
45. Kutas M, Hillyard SA. An electrophysiological probe of incidental semantic association. *Journal of Cognitive Science* 1989; 1:38-49.
46. Holcomb P. Semantic priming and stimulus degradation: Implications for the role of the N400 in language processing. *Psychophysiology* 1993; 30:47-61.
47. Van-Petten C, Kutas M. Interactions between sentence context and word frequency in event-related brain potentials. *Memory and Cognition* 1990; 18:380-393.
48. Holcomb PJ. Automatic and attentional processing: and event-related potential analysis of semantic priming. *Brain Lang* 1988; 35:66-85.
49. Chwilla DJ, Brown CM, Hagoort P. The N400 as a function of the level of processing. *Psychophysiology* 1995; 32:274-285.
50. Besson M, Macari F. An event-related potential analysis of incongruity in music and other non-linguistic contexts. *Psychophysiology* 1987; 24:14-25.
51. Polich J. N400 from sentences, semantic categories, numbers, and letter strings? *Bull Psychonomic Soc* 1985; 23:361-364.
52. Nobre AN, McCarthy G. Language-related potentials in the anterior-medial temporal lobe, II: effects of word type and semantic priming. *J Neurosci* 1995; 15:1090-1098.
53. Van Petten C, Kutas M. Ambiguous words in context: an event-related potential analysis of the time course of meaning activation. *J Mem Lang* 1987; 26:188-208.
54. Kutas M, Van Petten C. Event-related potential studies of language, in *advances in Psychophysiology*, vol. 3. Edited by Ackles PK, Jennings JR, Coles MG. Greenwich, Conn, JI Press 1988:139-187.
55. Adams J, Faux SF, Nestor PG, Shenton ME, Marcy B, Smith S, McCarley RW. ERP abnormalities during semantic processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 1993; 10:247-257.
56. Andrews S, Shelley AM, Ward PB, Fox A, Catts SV, McConaghy N. Event-related potential indices of semantic processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993; 34 (7):443-458.
57. Thomas P, King K, Fraser WI, Kendell RE. Linguistic performance in schizophrenia: A comparison of acute and chronic patients. *Br J Psychiatry* 1990; 156:204-210.
58. Bobes MA, Lei ZX, Ibanez S, Yi H, Valdes-Sosa M. Semantic matching of pictures in schizophrenia: a cross-cultural ERP study. *Biol Psychiatry* 1996; 40:189-202.
59. Spitzer M, Weisbrod M, Winkler S, Maier S. Event-related potentials in semantic speech processing by schizophrenic patients. *Nervenarzt* 1997; 68:212-225.

60. Condray R, Steinhauer SR, Cohen JD, van Kammen DP, Kasperek A. Modulation of language processing in schizophrenia: effects of context and haloperidol on the event-related potential. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1336-1355.
61. Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, Sakai H, Miwa S, Yoshida S, Numachi Y, Saito H, Ueno T, Sato M. Lack of repetition priming effect on visual event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:137-140.
62. Ohta K, Uchiyama M, Matsushima E, Toru M. An event-related potential study in schizophrenia using Japanese sentences. *Schizophr Res* 1999; 40:159-170.
63. Kimble M, Lyons M, O'Donnell B, Nestor P, Niznikiewicz M, Toomey R. The effect of family status and schizotypy on electrophysiologic measures of attention and semantic processing. *Biol Psychiatry* 2000; 47:402-412.
64. Salisbury DF, O'Donnell BF, McCarley RW, Nestor PG, Shenton ME. Event-related potentials elicited during a context-free homograph task in normal versus schizophrenic subjects. *Psychophysiology* 2000; 37: 456-463.
65. Nuechterlein KH. Reaction time and attention in schizophrenia: a critical evaluation of the data and theories. *Schizophr Bull* 1977; 3:373-428.
66. Benton AL. Reaction time in brain disease: some reflections. *Cortex* 1986; 22:129-140.
67. O'Donnell BF, Shenton ME, McCarley RW, Faux SF, Smith RS, Salisbury DF, Nestor PG, Pollak SD, Kikinis R, Jolesz FA: The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. *Biol Psychiatry* 1993; 34:26-40.
68. Conrad A, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 40:413-417.
69. Kovelman J, Scheibel A. A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1984; 19:1601-1621.
70. Jeste DV, Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia: A morphometric study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1019-1024.
71. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollack SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW. Left-lateralized temporal lobe abnormalities in schizophrenia and their relationship to thought disorder: A computerized, quantitative MRI study. *N Engl J Med* 1992; 327:604-612.
72. Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Haimson J, Smith RS, O'Donnell B, Kimble M, Kikinis R, Jolesz FA: Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1849-1855.
73. McCarley RW, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Nestor PG, O'Donnell BF, Hirayasu Y, Grunze H, Greene RW, Shenton ME. Cognitive dysfunction in schizophrenia: unifying basic research and clinical aspects. *Eur Arch Clin Neurosci* 1999; 249 (suppl 4):69-82.