

ŞİZOFRENİDE ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

Dr. Mehmet Kemal ARIKAN*

ÖZET

Şizofreniklerin EEG paternleri ile ilgili araştırmalar, bu hasta grubunun elektrofizyolojik özelliklerinin normal gruba göre daha fazla anormaliteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular ışığında, şizofreninin temelleri tartışılmıştır. Bu makalede, şizofrenik erişkin ve çocuklar ile şizofreni riski olan çocuklarda uyanıklık ve uyku EEG'leri ve EP analizi bulguları değerlendirilmekte ve bunların doğruluğu tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Komputerize EEG, Şizofreni, uyku EEG'si.
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 5:(1-4) (5-28),1995.

SUMMARY

Electrophysiological Findings in Schizophrenia

Research on EEG patterns of schizophrenic patients demonstrate that this patient group's electrophysiological characteristics have much more abnormality than those of normals. In this article, findings of sleep and wakeness EEG and EP analyses of schizophrenic children and adults and of children who are under risk are evaluated, and their implications are discussed.

Key Words: Computerized EEG, Schizophrenia, Polisomniography.
Bull.Clin. Psychopharmacol., 5:(1-4) (5-28),1995

*Psikiyatri Doçenti, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Abd.

Şizofreni ile ilgili elektrofizyolojik çalışmalar yaklaşık yarım asır öncesine dayanır. Konunun tarihçesine bakıldığında ilk çalışmalarda şizofrenik insanların EEG lerinde normal populasyondan daha fazla olarak anormallite tespit edildiğine ilişkin veriler vardır (28, 29, 30). Rastlanan anormallikler; epileptik aktivite benzeri paroksizmal deşarjlar (31, 32, 33), jeneralize disritmi (34) spike ve wave aktiviteleri (33) 14 ve 6 cps pozitif "spike"lar (35) dir. Bu verilere dayanarak bazı araştırmacılar şizofrenide rastlanan EEG anormalliklerinin MSS matürasyonunda ortaya çıkan fizyolojik defekte bağlı olduğunu, dolayısı ile bunları şizofrenide organiste delili olarak addederken, bir başka grup bunların şizofreniye özgü olmayan, daha çok kronik organik beyin sendromları veya uygulanan tedavilerle (ECT, insulin koma, diğer kimyasal komalar) ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sonuçta daha geniş gruplarda yapılan çalışmalar şizofrenide anormal EEG paternine rastlama olasılığını %5 ile %80 arasında değişen oranlarla çok geniş bir varyasyon gösterdiği anlaşılmıştır. Bu denli ilişkisiz bulgular anormal EEG nin şizofreni için spesifik ve sensitif değerde olmadığını göstermektedir (36). Ardından kimi araştırmacılar şizofrenideki EEG anormalliklerine dayanarak şizofreninin bir tür epileptik fenomen olduğunu iddia etmişlerdir (55, 56). Ancak şizofreninin kronik bir hastalık olduğu düşünülürse, olası epileptik fenomenin bir sub-iktal elektrik deşarj ("kindling") şeklinde olması beklenir. Ama eğer şizofrenide bir tür "kindling epilepsi" olsa idi, ortaya çıkan psikotik atakların zaman içerisinde gittikçe şiddetlenen bir seyir izlemesi gerekirdi. Oysa klinik tecrübeler bunun böyle olmadığını göstermektedir (57). Bu görüş ileri sürüldüğü sıralarda şizofrenide limbik bölgede doku kaybı olduğuna dair gözlemler yapıldı. Bunlara dayanarak Stevens 1991 de "epileptik altyapının şizofreniye dönüşebilmesi için temporal lobun kritik bölgelerinde doku kaybı olması gerekir" şeklinde bir görüş ileri sürdü (58). Bu görüş "kindling" modelde doku kaybı olduğunda elektriksel deşarjların şiddetindeki azalmayı gösteren deneysel çalışmalarla birleştirildiğinde, yukarıda söz edilen epilepsi karşıtı görüşün dayanağını elden almaktadır. Üstelik 1950'li yıllarda yapılan psikoşürüji ameliyatlarının klinik etkinliği ve o yıllarda derin elektrodlar kullanılarak yapılan araştırmaların ortaya koyduğu elektrofizyolojik veriler de gözönüne alınırsa şizofrenide tam bir epilepsi olmasa bile epilepsi benzeri bir fizyopatolojik sürecin etkili olduğu düşünülebilir. O yıllarda yapılan çalışmalarda sıklıkla karşılaşılan fenomen, şizofrenide medial, temporal ve frontal alanlarda spike aktivitelerinin fazla bulunmasıdır (59). Daha yakın yıllarda yapılan bir araştırmada "spike"ların şizofrenide özellikle septal alanlarda belirgin olduğu ve elektriksel deşarjların amigdala, hipokampus ve septal bölgeyi aşmadığı tespit edilmiştir (60).

Şizofreni, epilepsi ilişkisini açıklayan bir başka görüş ise şöyledir. Şizofrenide EEG'nin normal bulunması, epilepside rastlanabilen bir tür "forced normalization" olarak kabul edilebilir. Bunu destekleyen bir veri olarak clozapin tedavisinde sıklıkla ortaya çıkan paroksizmal aktiviteler ile ilacın terapötik gücü arasındaki ilişki söz edilir (62). Bu bulgu belkide forced normalization ile ortaya çıkan klinik tablonun "seizure" provokasyonu ile düzeltilmesini anımsatmaktadır. Tüm bu veri çokluğuna rağmen araştırmalarda karşılaşılan etik sorunlar, sampling bias ve information bias sıklığı nedeniyle şizofreni tanı ve takibinde kullanılacak spesifik herhangi bir temel aktivite sapması şeklinde elektrofizyolojik patern yoktur. Ancak yakın gelecekte magneto elektroensefalografinin pratik kullanıma girmesi ile şizofreniye özgü elektrofizyolojik patern arayışları hız kazanacak gibi görünmektedir. Çünkü o zaman non-invaziv ve ucuz bir yöntemle derin yapılarıdaki elektriksel aktiviteler, hatta aksiyon potansiyelleri hakkında zengin veriler toplanabilecektir.

Yukarıda belirttiğim araştırma ve yorum güçlükleri nedeniyle araştırmacıların büyük çoğunluğu şizofrenik EEG de spesifik paternleri temel aktivite değişikliklerinde aramaya yönelmişlerdir. Aslında konuya bu açıdan ilk yaklaşan yine Berger olmuştur. 1931 yılında yayınladığı raporda Berger (1) şizofrenik hastaların EEG lerinde büyük çoğunlukla temel aktivite olarak düşük voltaj, hızlı, desenkronize dalgaların hakim olduğunu ve alfa ritminin azaldığını belirtmiştir. Şizofrenikler için spesifik olduğu iddia edilen bu temel aktiviteye normal varyasyon adı verilmiştir. Bunların en önemlisi Davis (2) tarafından tarif edilen "choppy" aktivitesidir. Bu patern dizorganize düşük voltaj, 26-50 cps arsında değişen çok hızlı bir aktivitedir. Davis bu paterne şizofreniklerde rastlama olasılığının %61 olduğunu belirtmiştir. Bu veriyi destekleyen ancak birkaç araştırmacı olabilmıştır. Yani daha sonraki araştırmacıların büyük çoğunluğu aynı verilere ulaşamamışlardır. Bu araştırmacıların iddialarına göre şizofrenlerin sadece %16 sında EEG anormaldir. Ve şizofreni için patognomonik sayılabilecek herhangi bir EEG bulgusu yoktur. Soruna temel aktivite değişikliği olarak yaklaşanlar da, aynı paroksizmal aktivite değişikliği olarak yaklaşanların vardığı yoruma ulaşmışlar ve EEG nin psikiyatride sadece organiste için işe yarayabileceği şeklinde bir iddia ile çalışmalarını sonuçlandırmışlardır.

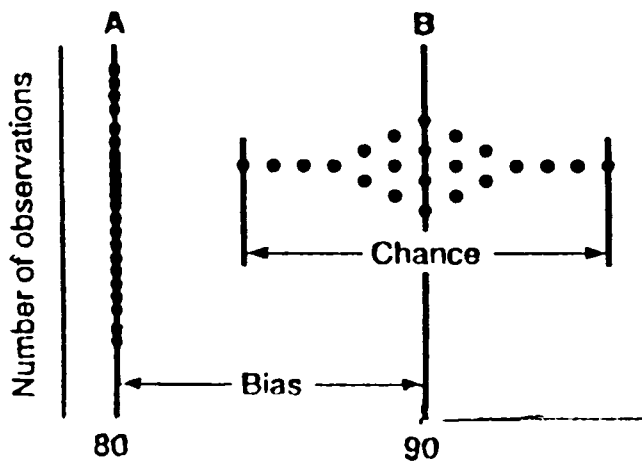
Ancak bilgisayarın EEG ye girmesi ile birlikte birçok araştırmacı şizofrenik EEG paternleri ile normal EEG paternleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu sonucuna ulaşmışlardır (3, 4, 5). Bin dokuz yüz altmışlı yıllarda ltil ve arkadaşları thiopental aktivasyonlu şizofren EEG si ile depresyon EEG sinin anlamlı düzeyde farklı değişimler gösterdiğini kanıtlamışlardır (6). Berger ve Davis tarafından da iddia edildiği gibi şizofrenlerin depresyonlulara oranla beta aktiviteleri fazla, alfa aktiviteleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Adult Şizofrenide EEG:

Aslında İtil'e kadar yapılan araştırmaların çoğunluğu şöyle sorunlara sahiptir.

1. Şizofreni teşhisinin güvenilirliği,
2. Spontan EEG üzerinde etkili olabilecek terapötik girişimlerin yapılmış olması,
3. Kontrol grubu ile ilgili yanlışlıklar,
4. Standart EEG değerlendirmesinde eksiklikler,
5. Kantitatif tekniklerin kullanılmaması

İtil bunlardan bir bölümünün üstesinden gelebilecek ama bir bölümü ne yazık ki sorun olmaya devam edecektir. Özellikle şizofren teşhisinin güvenilirliği ve kontrol grubu ile ilgili yanlışlıklar etkilerini sürdürmektedir. Zira psikiyatrik araştırmalarda özellikle teşhis konusunda "gold standart" eksikliği vardır. Bu ise psikiyatrik çalışmaları en temelinden "bias" sorunu ile karşı karşıya bırakmaktadır. Tansiyon ölçümünde tansiyon aleti ile elde edilen verilerin intraarteriel manometre ile yapılan ölçümlere göre belirli bir "bias" sorunu oluşturduğu günümüz bilimsel anlayışına göre, psikiyatrinin bu anlamda ne denli ciddi bir problemin içerisinde olduğu açıktır (Şekil1).



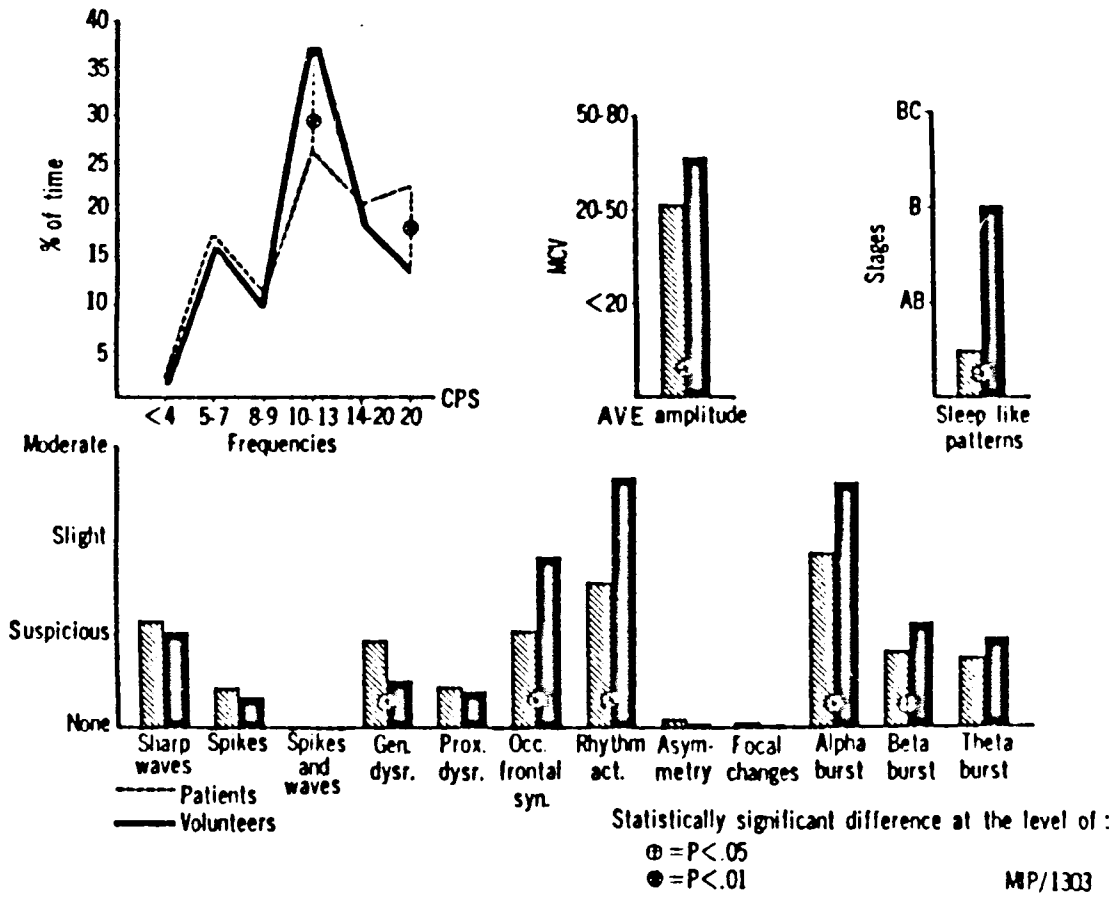
Şekil 1.

Şizofrenik elektrofizyoloji konusunda İtil ve arkadaşlarının yaptığı çok titiz bir çalışmada tüm bu sorunların üstesinden gelebilecek şekilde 100 kronik şizofren ve 100 normal kontrol grubu, yaş, cinsiyet ve sosyal durumlarına göre eşlendirilmiştir. Tanılar bütün teşhis kriterleri göz önüne alınarak koyulmuş, bunların hepsi aynı teşhise ulaşıyor ise çalışmaya alınmışlardır. 2 ile 17 hafta arasında drug-free period uygulanmıştır. Konvansiyonel EEG analizleri "kör" yöntemle yapılmıştır. Yani EEG okuyucusu EEG'nin hangi gruba ait olduğundan habersizdir. Ve nihayet tüm EEG'ler bilgisayar yardımı ile period ve frekans analizlerine tabi tutulmuşlardır.

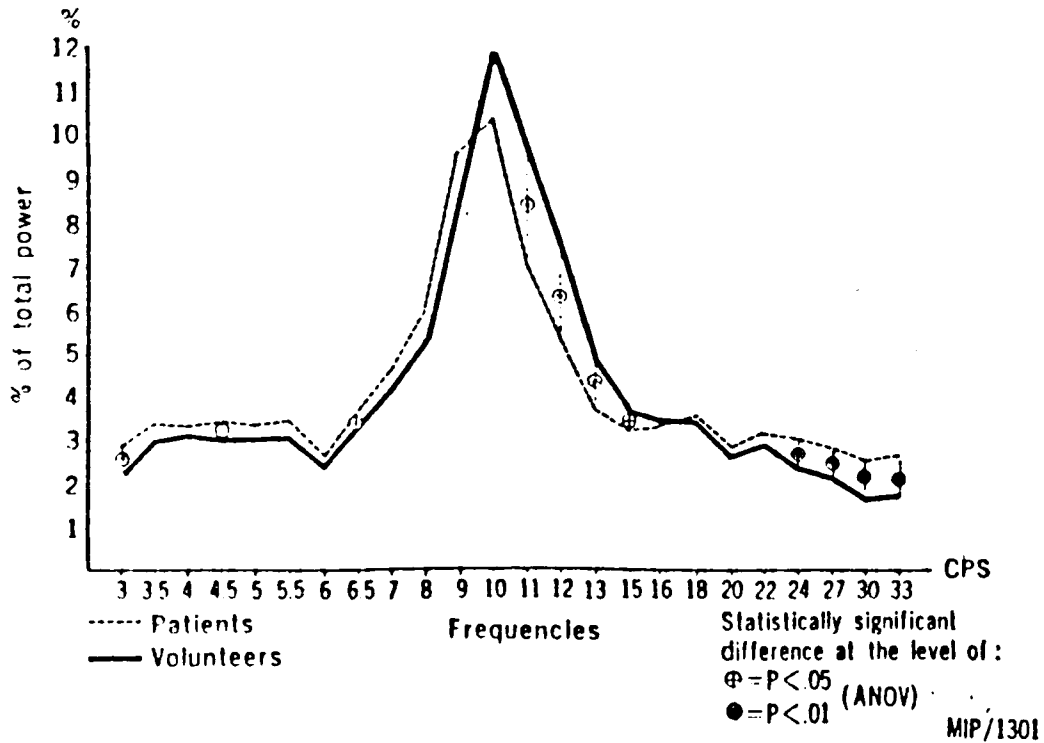
Konvansiyonel değerlendirme sonuçları hem ANOVA hemde two-sample t-test ile analiz edilmiştir. Her iki istatistik de ileri derecede anlamlı bir şekilde ($p<0.01$) şizofrenlerde 20 cps ve daha yüksek frekansların ve jeneralize disritmik paternlerin normallerden fazla olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca alfa aktivitelerinde azalma, oksipito-frontal senkronizasyon, ritmik aktiviteler, alfa ve beta burstler az bulunmuştur ($p<0.05$). Yine şizofreniklerde normallere oranla amplitüdlere düşük, sleep-like paternlerin az olduğu saptanmıştır (Şekil 2) Aynı istatistik yöntemlerle incelendiğinde şizofreniklerde yavaş (3, 4.5, ve 6.5 cps) ve çok hızlı frekans (24, 27, 30 ve 33 cps) "power"larının yüksek, alfa "power"ın (11, 12 ve 13 cps) ve yavaş beta frekansların (15 cps) düşük voltaj ("power") sergiledikleri saptanmıştır ($p<0.05$) (şekil 3).

Aynı istatistik yöntemler bu defa period analizi için kullanılmış ve sonuçta delta (1.3-3.5 cps) ve süperimpoze hızlı beta (40-50 cps) aktivitelerin fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.01$) (şekil 4).

Alfa aktivitenin primary wave olarak azaldığı buna mukabil first derivative olarak betanın arttığı tespit edilmiştir ($p<0.01$). Multipl diskriminant analizler kullanıldığı takdirde şizofrenlerin normallerden kolayca ayrıldığı saptanmıştır. ($p<0.005$). Retrospektif analizler yapıldığı takdirde diskriminant analiz koefisyanlarına göre kimin hangi grup üyesi olduğu %87 başarı ile gösterilebilmektedir (100 normalin 87si normal sınıfına koyulmuştur). Bu işlem için power spektrum, konvansiyonel bulgular ve period analiz verileri hepsi birden kullanılmıştır (7). Koherans (korelasyon) analizi kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada %81.4 oranında doğru bir klasifikasyonun gerçekleştiği belirtilmiştir. Koherans analizinde beyin bioelektrik aktivitesinin, herhangi iki elektrod altında aynı frekansı verme özelliği incelenmektedir. Beyne belirli bir uyaran verildiğinde iki elektrod altından elde edilen frekansın aynı olması (koheransı), o aktivitenin o iki elektrod altındaki alanda gerçekleştiğinin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Sözkonusu çalışmada şizofrenlerin belirli uyaranlar karşısında sol temporo-frontal alfa koheransının normal kişilere göre istatistik olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu, buna mukabil sağ fronto-temporal koheransın normallerle aynı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (65).



Şekil 2



Şekil 3.

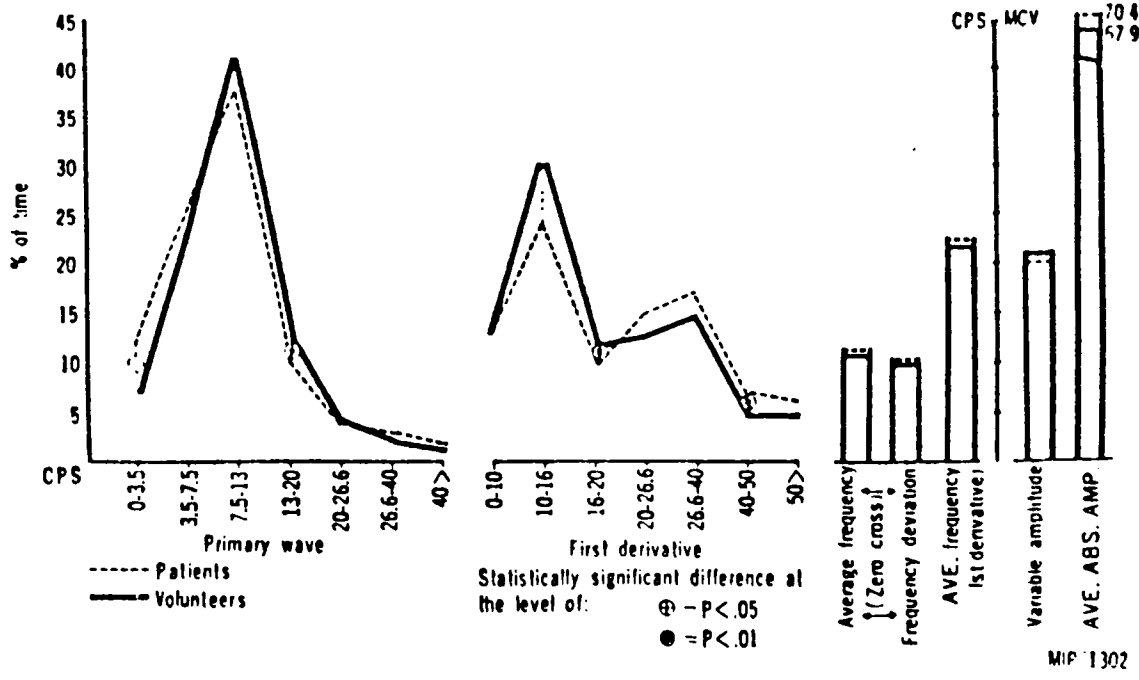
Bulguların reproduşibilesi incelenmiştir. Bir grup haftalık, bir diğler grup ise aylık EEG analizlerine tabi tutulmuşlardır. Bunlar normal populasyon ile mukayese edilmişlerdir. Değişim profilleri her

seferinde aynı bulunmuştur. Aylık yada haftalık ölçümler birbiriyle kıyaslandığında sonuç aynı çıkmıştı (8).

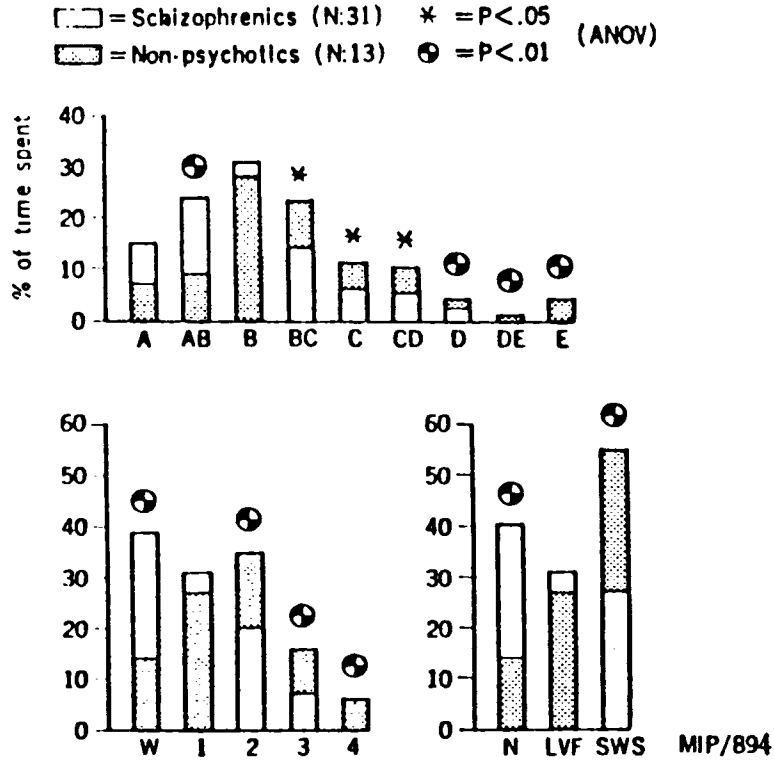
Sizofrenlerin Uykü EEG'si:

Şizofrenlerin uyku EEG'si incelendiğinde her gece birbirinden farklı profiller izlenmiştir (marked variability) (9). Uykü aşamalarının değişkenliği fazladır. "Spindle sleep" leri geç başlamaktaadır. "Stage"ler hayli değişkendir. "Stageler"de kalış süresi kısadır. Uyanıklık periodları uzundur. Derin "stage"lerde

belirgin bir kısalma vardır. Komputize sistem kullanılarak yapılan uyku analizinde (sleep print metodu), şizofrenlerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla period sayısı ve az sayıda derin uykü aşaması ortaya çıkmaktadır (şekil 5).



Şekil 4.



Şekil 5.

CEEG bulgularına göre şizofreniklerde kontrol grubuna göre slow delta az (1.3-3cps), hızlı delta (3-5cps), teta (5-8 cps), slow spindle (12-16 cps), ve çok hızlı aktivite (first derivative) fazladır. Ayrıca

şizofreniklerde amplitüd değişkenliği ve frekans deviyonu azdır. REM parametrelerinden hiç birisi şizofreniklerde istatistiksel olarak farklı değildir (REM uzunluğu, REM sayısı, REM burst aktivitesi) (9).

Çocukluk Şizofrenisinde EEG:

Erişkin EEG sinde olduğu gibi psikotik çocukların (önemli kısmı şizofrenik çocuk olarak tanımlanmıştır) komputize EEG paternleri kontrol grubuna göre daha fazla yavaş dalga (3.5-5.5 cps) ve yüksek dalga

(primer olarak 20 cps ve üstü, first derivative olarak 30 cps den fazla) aktiviteleri göstermektedir (p<0.01) (22) (şekil 6).

Sizofreni İçin Yüksek Riskli Çocuklarda EEG:

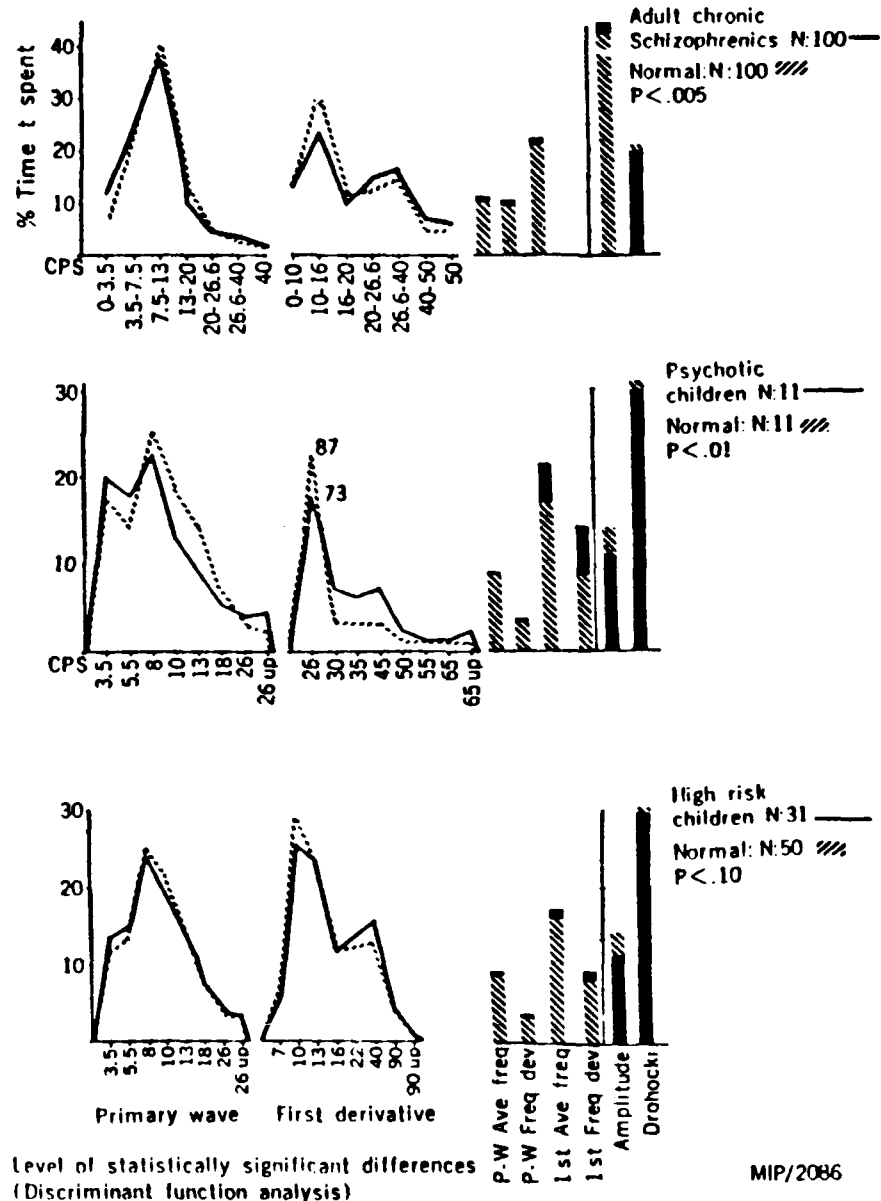
Retrospektif araştırmaların, yani insanlar şizofren olduktan sonra yapılan incelemelerin birtakım dezavantajları vardır. Bu nedenle ilk defa Mednick ve Schulusinger tarafından prospektif bir çalışma yapılmıştır (10). Çalışmalarında şizofreni için yüksek riskli sayılan populasyon kullanılmıştır. O nedenle çalışmalarına "high-risk" çalışması adını vermişlerdir. Böyle bir çalışmanın şu avantajları vardır:

1. Hastalığın sebep olduğu, sekonder faktörlerin etkileri ortadan kalkmıştır,
2. Terapötik girişimlerin etkisi ortadan kalkmıştır ki bu etkiler drug-free dönemlerinden sonra bile ortaya çıkabilmektedir,

Şizofreni için yüksek riskli çocuklarda komputeze EEG bulguları: Konvansiyonel değerlendirmede (blind), diskriminant analize göre riskli grup normal gruba göre farklı bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte (ANOVA ve ANCOVA) yüksek riskli grubun daha az slow alfa (8-9

cps), az teta (5-7 cps), az "spike and wave", az jeneralize disritmi, az ritmik aktivite, az fronto-occipital senkronizasyon, az beta burst, az teta burst, ve az asimetri gösterdiği saptanmıştır. Buna mukabil tüm beyin bölgelerinde (sağ-sol temporal, central, parietal, occipital) fazla slow delta (1.3-3.5 cps), fazla beta (18cps den fazla), yüksek ortalama frekans, az alfa ve düşük amplitüd saptanmıştır. En büyük farklılık sağ temporal, central, parietal ve occipital bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Özellikle sağ temporo-parietal (T4-P4) bölgede farklılık belirginleşmektedir. Ancak yukarıda belirtildiği gibi, erişkin EEG'sinde yapılan koherans analizleri bu veri ile farklılık göstermektedir. Mamafih, şizofrenide lateralizasyonla ilgili raporlar çoğunlukla çelişkili olmaktadır.

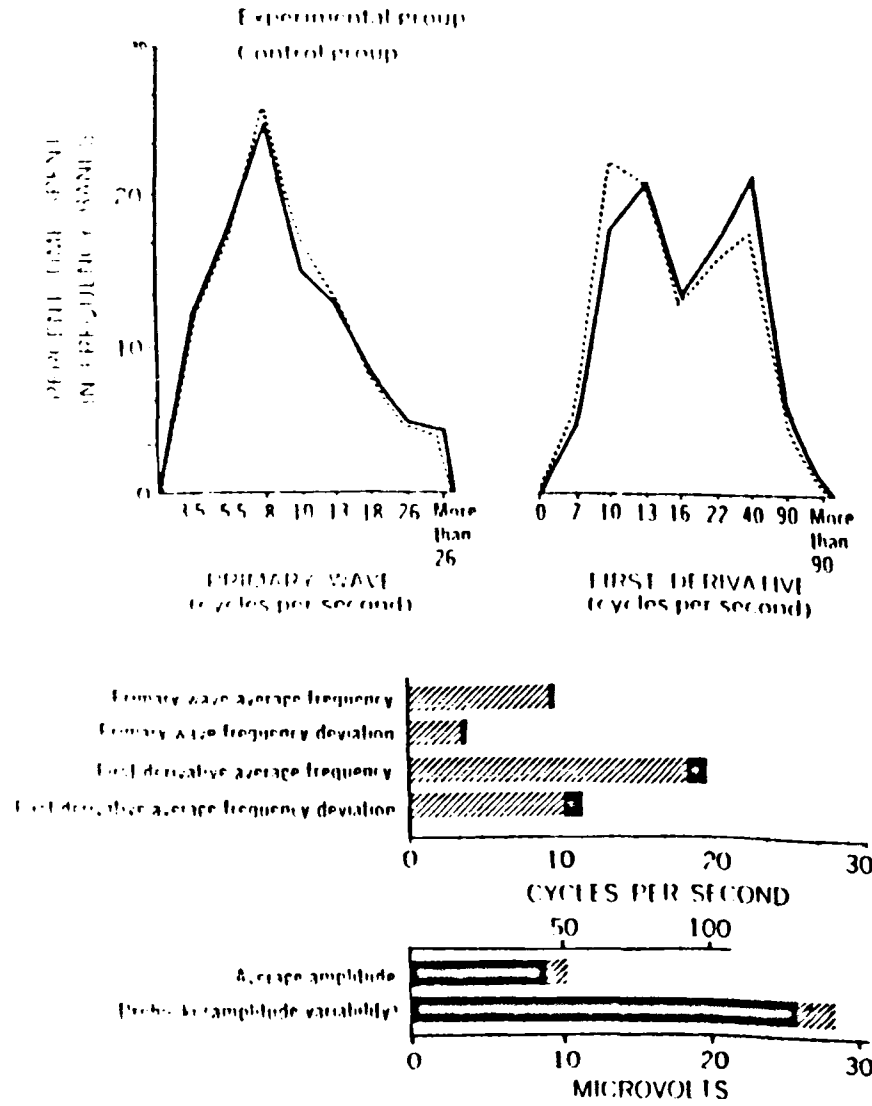
Özetle, bu çocukların EEG lerinde delta aktiviteleri (1.3-3.5cps) ve beta aktiviteleri (18cps civarında) fazla bulunmaktadır. Amplitüd ve alfa ritmi ise düşük olarak saptanmıştır (11). (Şekil 7-8-9).



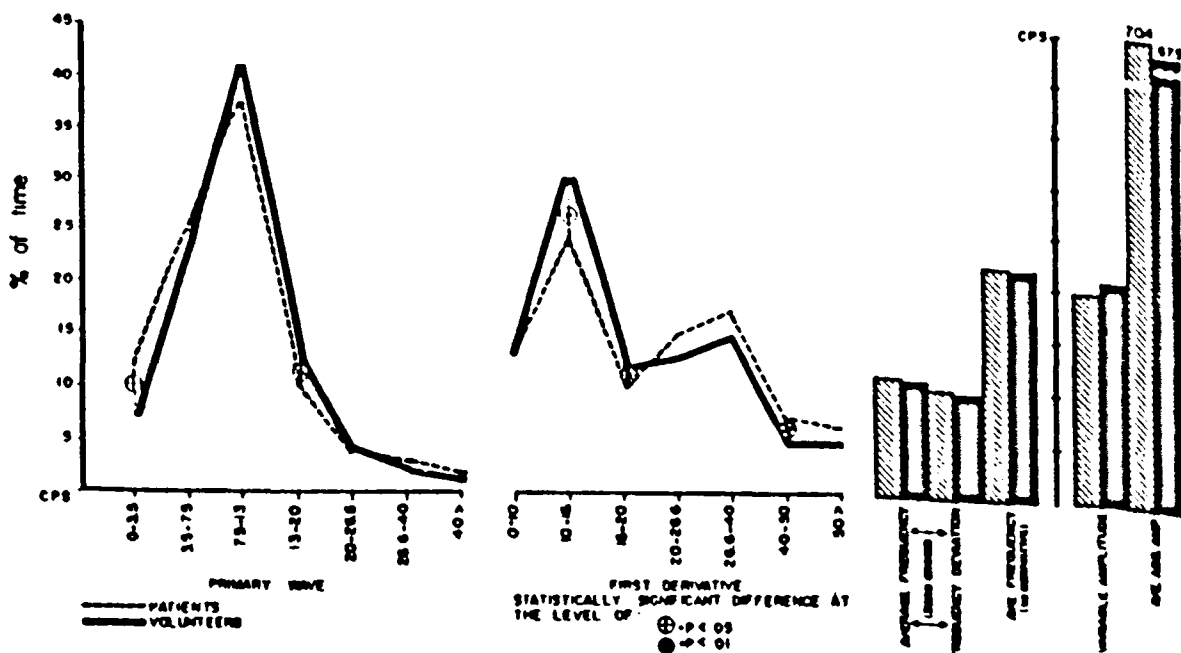
Şekil 6.

Sonuçta gözlenen odur ki; erişkin şizofrenler, çocuk şizofrenler ve ana-babası şizofren olanlar (yüksek risk grubu) incelendiğinde hepsinde de ortak EEG bulguları vardır. Hepsinde de yavaş aktivite ve beta aktivitesi artarken alfa aktiviteleri azalmıştır. Amplitüd değişkenliğinde ise belirgin bir azalma tespit edilmiştir (şekil 6) (23).

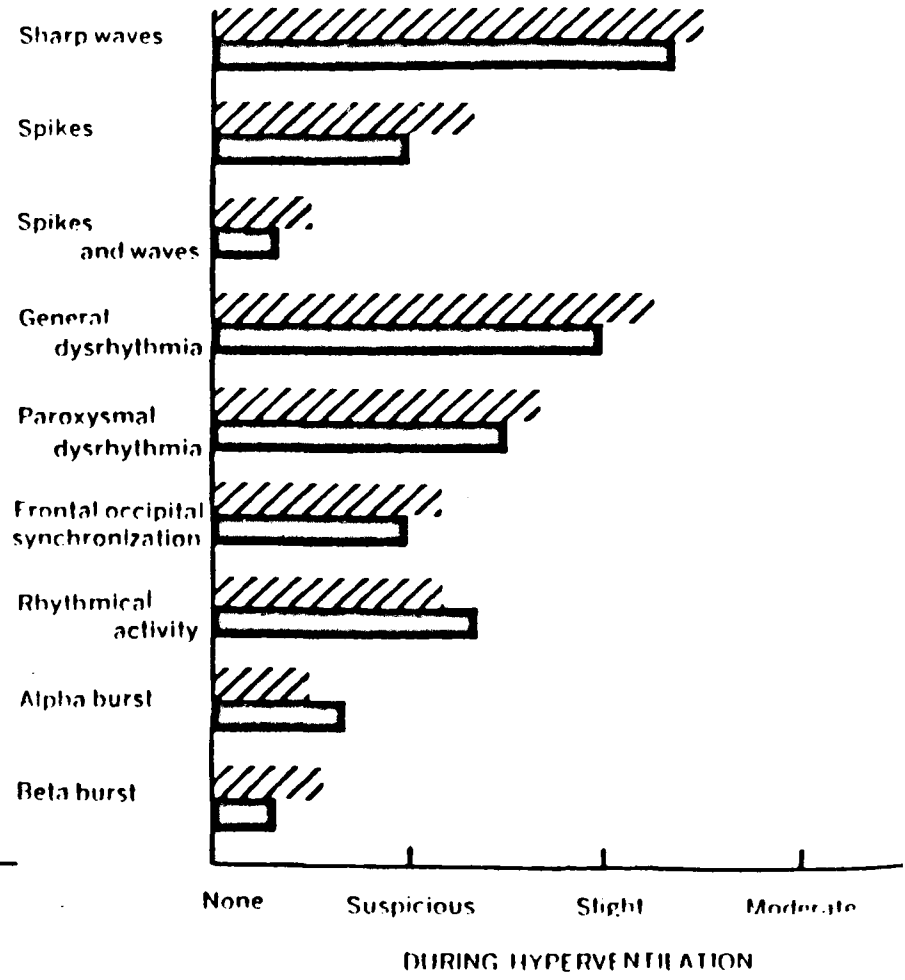
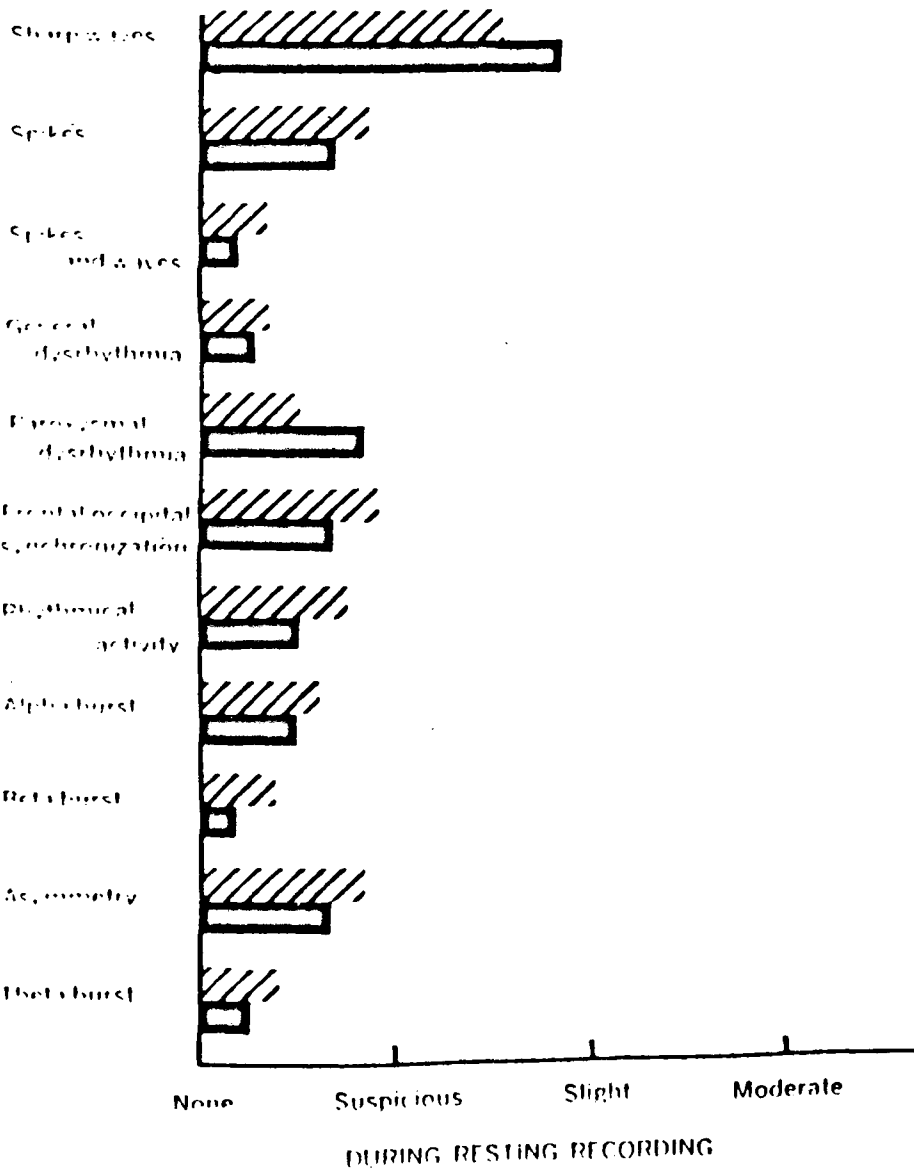
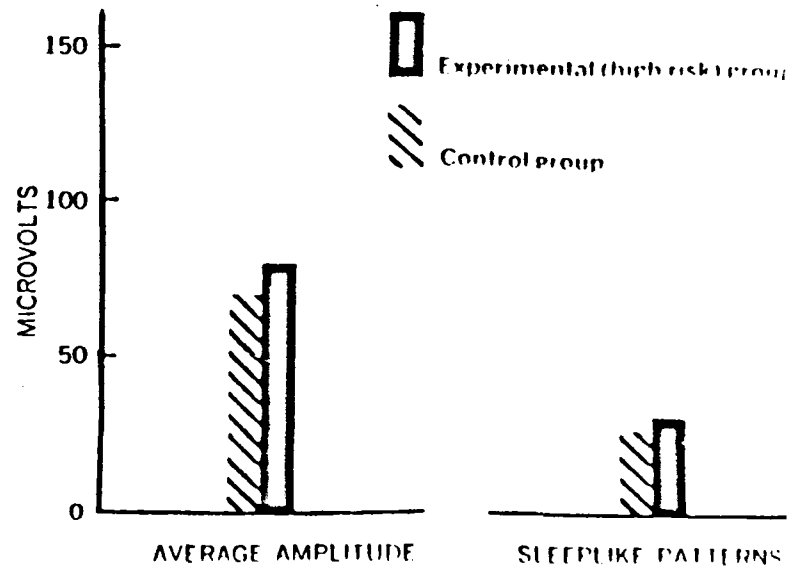
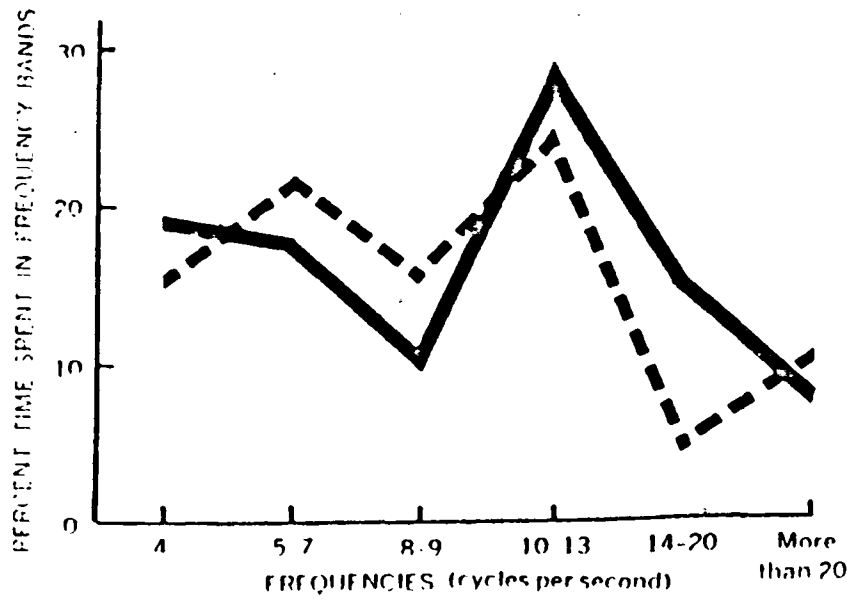
Bu bulgulara dayanarak desenkronize, düşük voltaj, yüksek frekanslı EEG paterni şizofreni için genetik predispozisyon olduğunu düşündürebilir (11). Tabiki ilave eksojen ve/veya endojen etkenler bir araya gelerek olayın manifest şekle dönüşmesine yol açabilir.



Şekil 7.



Şekil 8.



Şekil 9.

Bu bulgular ışığında şizofren çocuklar ve yüksek risk altındaki çocukların desenkronize hızlı EEG aktiviteleri ile belirginleşen hiper-vijilans halleri, genetik olarak ortaya çıktığı iddia edilen dopaminerjik-kolinerjik dengesizliğin bir sonucudur (12). Bu dengesizlik nöroleptik etkisi ile geçici olarak ortadan kalkabilmektedir.

High risk grubun sadece %10-15 i şizofreni geliştirmektedir (10). Dolayısı ile araştırmaların devam etmesi ve hastalık ortaya çıkan hallerde prospektif bulguların daha spesifik açılardan ele alınması gerekmektedir. Her ne kadar bu bulgular altta yatan

fizyopatolojiyi sergilemekten uzak ise de, koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır. Eğer hızlı ve desenkronize bir EEG ile karşılaşır isek bunun düzeltilmesi hastalığın manifest hale gelmesini önlemek bakımından çok yararlı olabilir. Bunu gerçekleştirmek için nöroleptik kullanımı bir takım risk ve tartışmalara gebecektir. Ancak, örneğin bio-feedback tedavi yöntemleri ile alfa-training sağlanabilir. Bu yöntemler arasında yoga, meditasyon vb sayılabilir. Bu şekilde slow alfa artmakta, hızlı dalgalar azaltılmaktadır. Ayrıca alfa artırıcı, hızlı dalgaları azaltan bir takım doğal maddeler (veya vücudun kendi ürünleri) ile de önlemler alınabilir.

Komputerize EEG'nin Şizofreni Gidişini Takipteki Yeri:

Beyindeki psikolojik süreçler fizyolojik süreçlerle bağlantılıdır. Her ne kadar endojen psikozlar için spesifik denilebilecek bir EEG bulgusu yok ise de davranış değişiklikleri ile EEG değişiklikleri arasında istatistik olarak anlamlı bir korelasyon kurulabilmektedir. Eğer davranış bozukluğu aniden ve belirgin bir şekilde ortaya çıkıyor ise EEG de de belirgin değişimler meydana geliyor. Bu ipucundan hareketle EEG değişimlerine bakarak bir hastanın spesifik bir tedaviye cevap verip vermeyeceğinin anlaşılmasına çalışılmaktadır. Buna ilişkin ilk yayınlardan birisi delta yoğunluğu ile elektroşoka iyi cevap verme arasındaki ilişkiyi ortaya koyan Fink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya ilişkindir. (13). Delta arttıkça ECT ye cevap olasılığı yükselmektedir. Aynı şekilde şizofrenide nöroleptik tedavisinde başarı şansının yavaş dalgaların çokluğu, (14), beta aktivitesinin azlığı (15), alfa aktivitesinde artış (16) ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir. Ancak tüm bu çalışmalarda kantitatif analiz eksikliği olduğu için sonuçlar yeterince güvenilir değildir. Bu nedenle komputerize sistemler kullanılarak kantitatif analizler

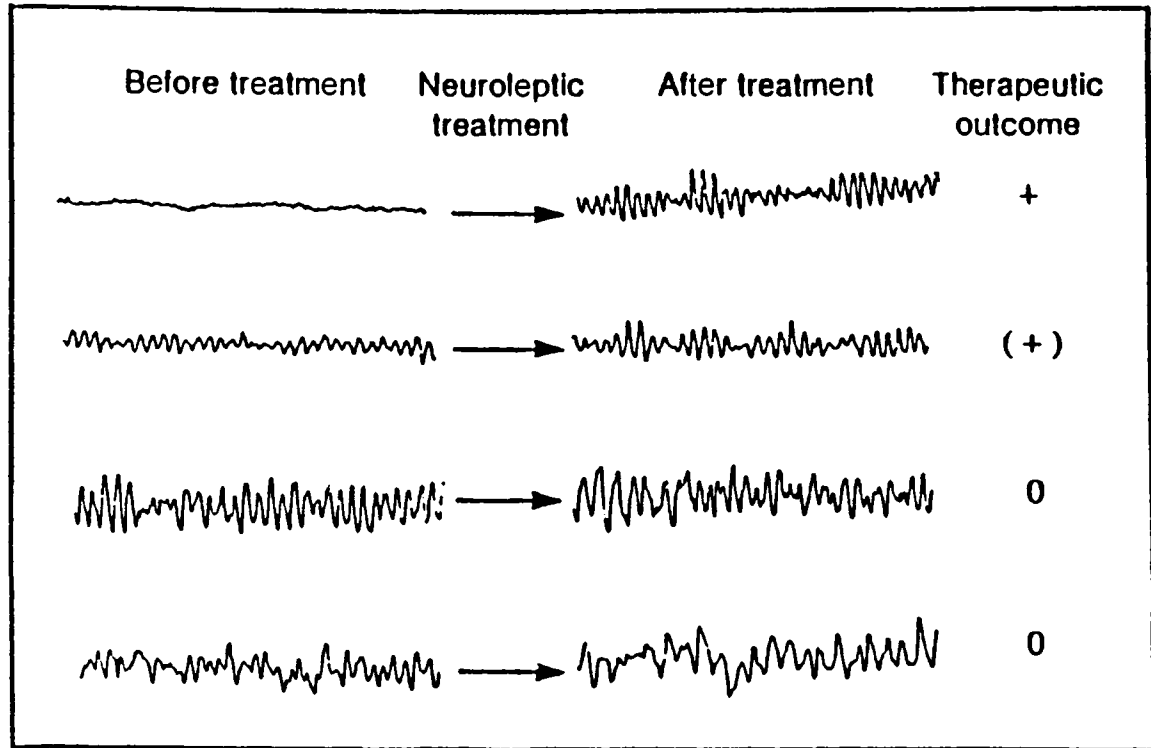
yapılmış ve sonuçta tedavi öncesinde temel aktivitesinde hızlı frekansın yüksek bulunması ile tedaviye iyi cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Tedaviye dirençli şizofrenide hızlı beta aktivitesi az, alfa ve yavaş dalgalar fazla, amplitüd yüksek bulunmuştur. Yine aynı tedaviye dirençli grupta negatif sempomların ön planda olduğu saptanmıştır. (17, 18, 19) (Şekil 10). Bir araştırmada tedaviye dirençli şizofrenide doz artırımına gidilmek suretiyle üç farklı nöroleptik kullanılmış ve etkinlikleri plasebo ile kıyaslanmıştır. Nöroleptik olarak, haloperidol (butyrophenone), fluphenazine (phenothiazine), thiothixene (thioxanthene) kullanılmıştır. Sonuçta her üç ilacın da klinik olarak plasebodan üstün olduğu saptanmıştır. Daha ilginç olarak her üçünün de CEEG üzerindeki etkilerinin birbirlerine istatistik olarak anlamlı derecede benzer olduğu saptanmıştır. Buna göre; nöroleptikler çok yavaş aktiviteleri azaltmakta, teta ve alfa aktivitesini artırmakta, ve yine çok hızlı aktiviteleri azaltmaktadır. Bu bulgular CEEG nin psikotropik ilaç sınıflamasında kullanılabileceğini göstermektedir (20).

Erişkin Şizofrenlerde Evoked Potentials (EP) Bulguları:

Şizofreniklerde auditory EP de latens ve amplitüd bulguları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (24). Buna karşın sözkonusu çalışmada elde edilen veriler diğer araştırmacıların büyük çoğunluğu tarafından teyit edilememiştir. Buna gerekçe olarak BAEP testinde uygulanan uyaran şiddetinin deneylerde yeterli olmadığı iddia edilmiştir (53). Ancak bu iddiayı test etmek üzere Grillon ve arkadaşları bir çalışma yapmışlar, değişik şiddette uyaranlar verildiğinde BAEP bulgularının istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek hiç bir değişikliğe uğramadığını göster

mişlerdir. Ayrıca sözkonusu çalışma uzun zamandan beri iddia edildiği üzere nöroleptiklerin BAEP üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını bir kez daha teyit etmiştir (54) (şekil 11).

Son yıllarda şizofrenide cognitive evoked potentials çalışmalarında bir yoğunlaşma görmekteyiz. Özellikle düşünce içeriği ileri derecede bozuk olan şizofrenlerde P300 latensinde kısalma, amplitüdünde küçülme, ve her denemede farklı paternler ortaya çıktığı (high variability) iddia edilmiştir (şekil 12).



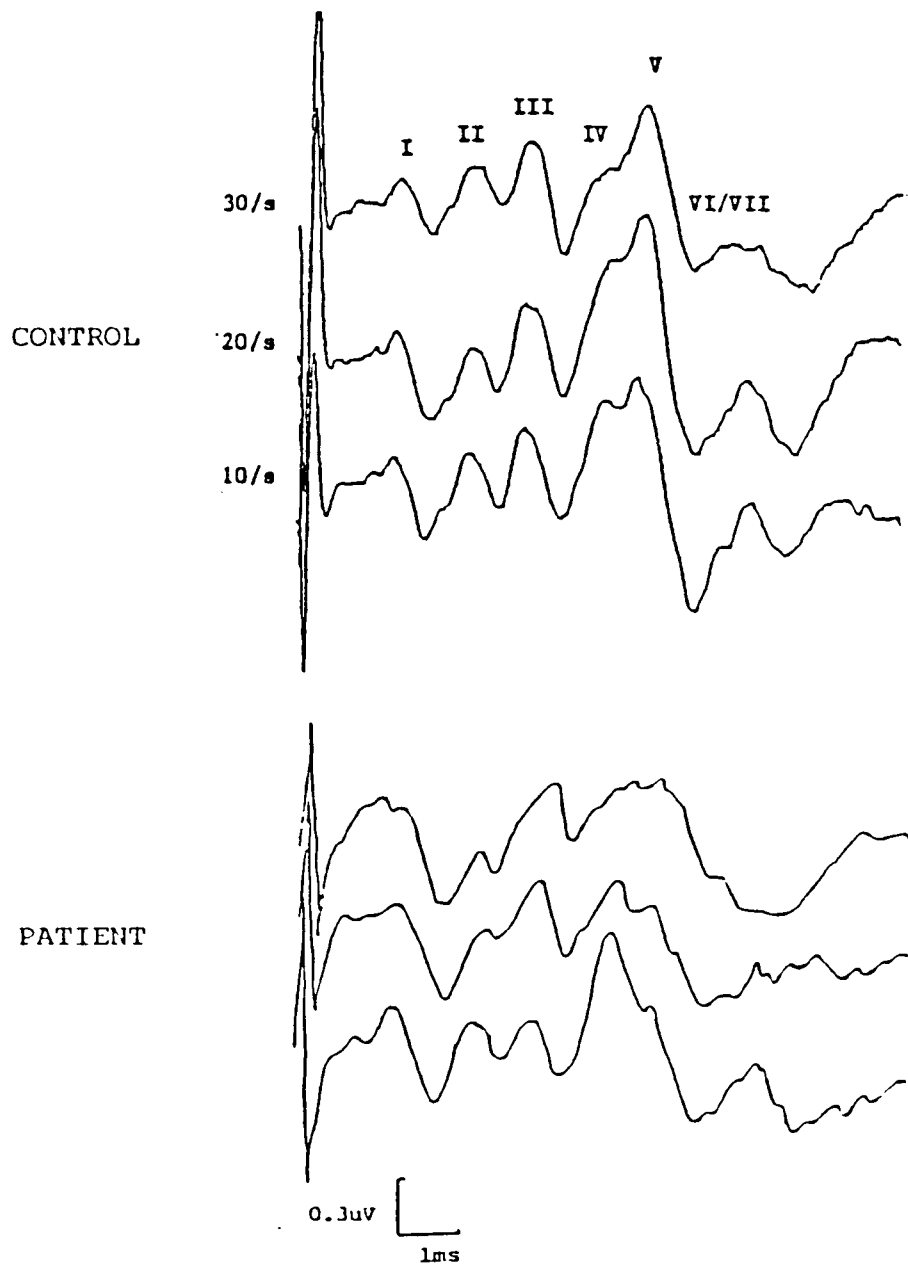
Şekil 10

Şizofreni kliniği ile P300 arasındaki ilişkiye dair yayınlar uzun yıllardır devam etmektedir. Konuyla ilgili son çalışmalardan birisinde P300 amplitüdündeki düşüklük negatif semptomlu şizofrenide istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur. Söz konusu çalışmada geç negatif komponent hem pozitif ve hem de negatif şizofrenide belirgin şekilde düşük bulunmuştur (63) (Şekil 13).

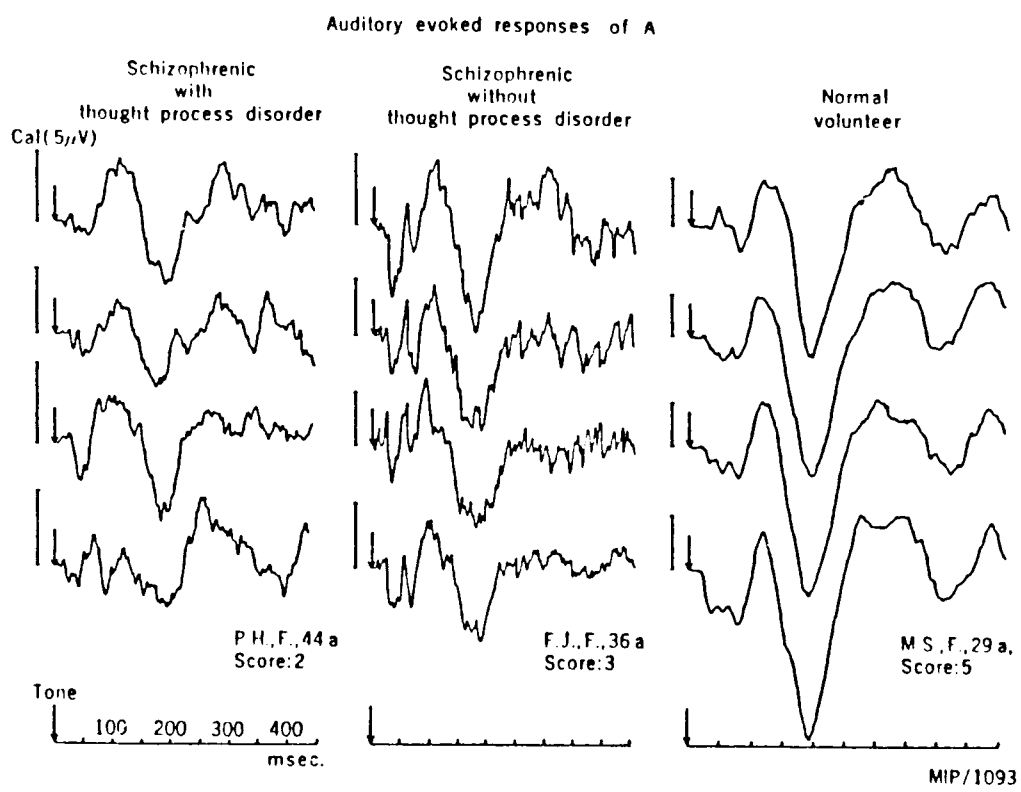
Bu veriler şizofrenide frontostriatal yolakların etyolojide önemli yer aldığı bir ipucu olarak değerlendirilmiştir. Weinberger, bu ve benzeri elektrofizyolojik ve biyokimyasal verileri bir araya getirerek 1987 yılında şizofreni patojenezi için şöyle bir model önermiştir: Mezokortikal yolak ve prefrontal alanlar normal şartlarda limbik sistem ve mezolimbik yolak üzerinde inhibitör etki yapmaktadır. Şizofrenide frontal loba giden mezokortikal dopaminerjik projeksiyonlarda inhibisyon olmaktadır. Böylece limbik sistem üzerindeki inhibitör etki inhibisyona maruz kalmaktadır. Sonuçta mezolimbik yolakta hiperaktivite meydana gelmektedir (67) (Şekil 14). Ancak bunu takip eden araştırmaların büyük çoğunluğunda P300 amplitüdünün düşük olduğu rapor edilmiş ise de (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44) P300 latensinde değişiklik saptanmamıştır. Bunun önemli bir istisnası Tiihonen ve arkadaşlarının MEG (magnetoensefalografi) ve ERP (event-related potentials) kullanarak yaptıkları bir çalışma ile halüsinasyonu olan olgularda meydana

gelen latens uzamasıdır. Söz konusu çalışmada N100 latensi uzun bulunmuştur. Ayrıca halüsinasyonu olan şizofrenlerde sağ hemisfer geç pozitif potansiyellerin amplitüdünde bir artış gözlemişlerdir (64). Morstyn ve arkadaşları 20 kanal EEG kullanarak yaptıkları bir çalışmada P300 topografisinde de değişiklikler ortaya koymuşlardır (45) (Şekil 15).

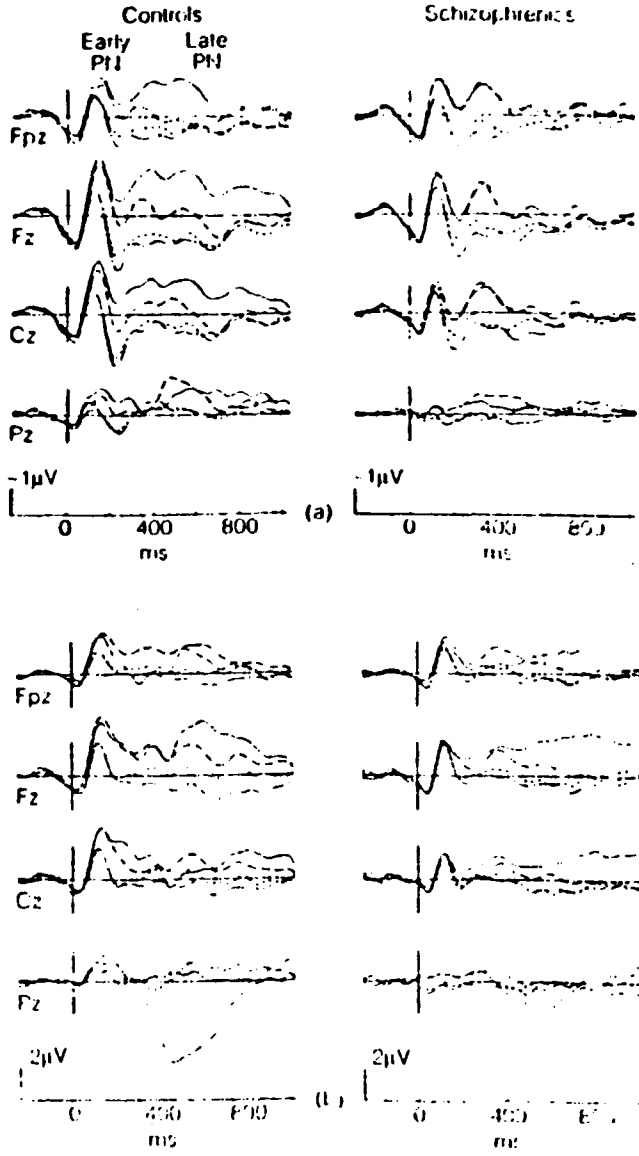
McCarley ve arkadaşlarının 1993 yılında yayınladıkları bir çalışma hem P300 ün anatomik orijinini sergilemek ve hem de şizofrenide gözlenen beyin volum azalması ile P300 amplitüdündeki düşüklük arasında ilişki kurması bakımından ilginçtir (61). Çalışmada P300 verileri ile MRI verileri kıyaslanmıştır. Şizofrenik popülasyon normal kontrol grubu ile mukayese edilmiştir. MRI ile yapılan tetkiklerde temporal lobun değişik bölgelerinde gri madde volumü hesaplanmış ve sonuçta şizofrenide sol superior temporal girusda gri madde volumünde azalma saptanmıştır. Bu değişiklik P300 topografisindeki değişikliklerle uyum göstermektedir. Volum düşüklüğü olan bölgelerden elde edilen P300 amplitüdüleri diğer alanlardaki amplitüdülere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Şizofreniklerde ayrıca sol hipokampal ve parahipokampal bölgelerde de volum azalması saptanmış ancak bunlar P300 verileri ile bir paralellik göstermemiştir. Ayrıca bu bulgular P300 ün anatomik orijininin bilateral superior temporal girus (STG) olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Şekil 16, 17, 18).



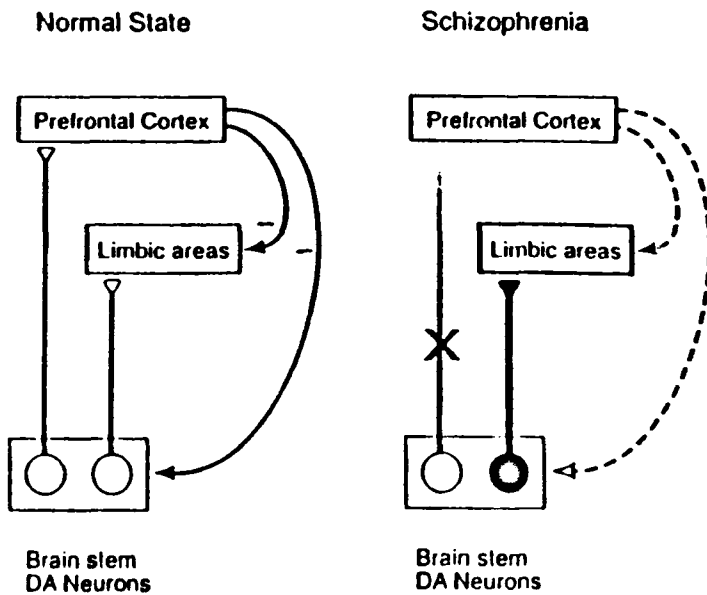
Şekil 11



Şekil 12



Şekil 13.



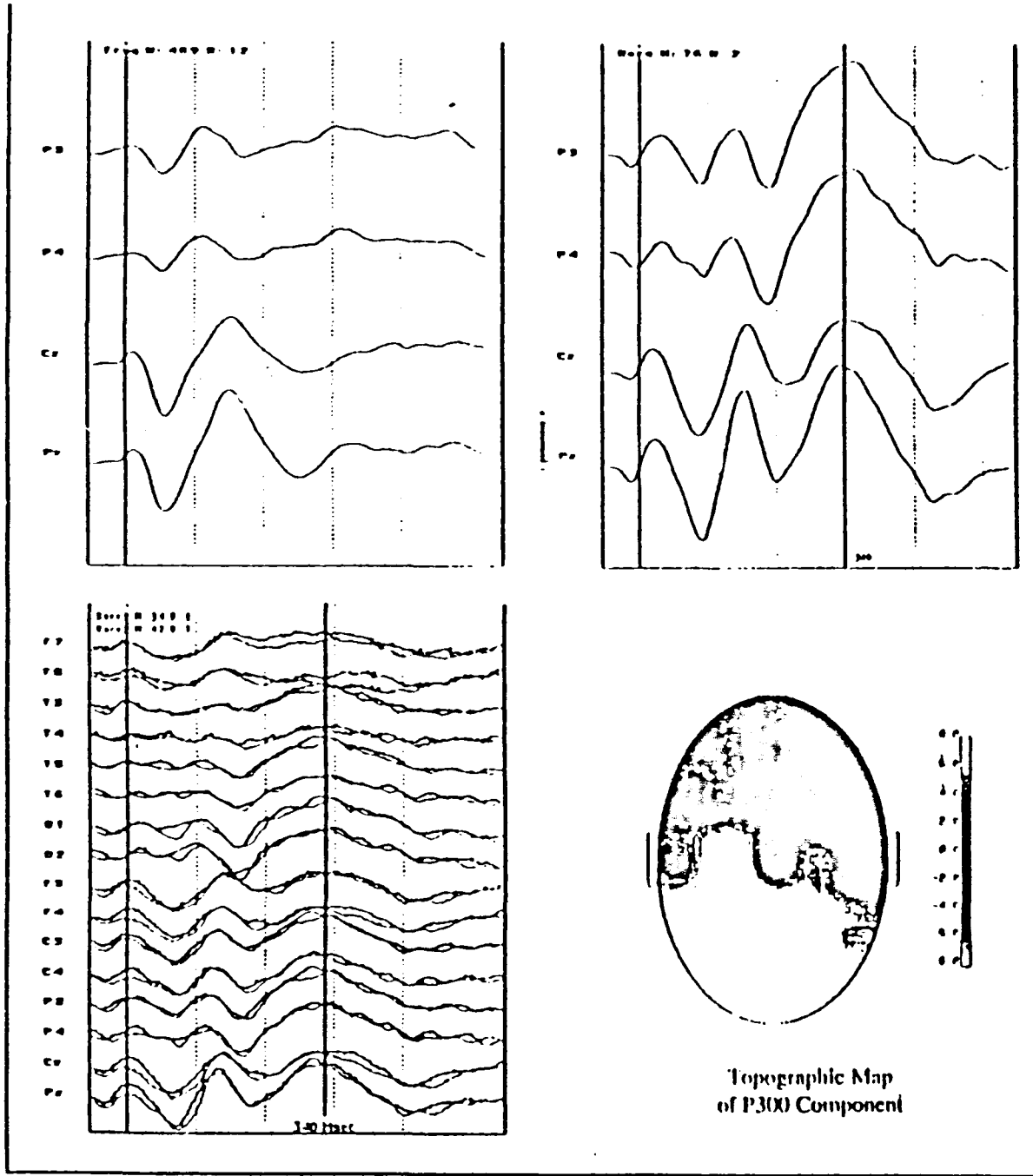
Şekil 14

Fukuda ve arkadaşlarının yaptığı bir başka ilginç araştırmada psikolojik girişimlerin P300 üzerinde normalize edici bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır (52). Araştırma dizaynında hastanın dikkat vermesi gereken uyarın öncesinde ona yol gösterecek bir başka uyarın verilmektedir. Bu şekilde hastanın işi kolaylaştırılmaktadır. Verilen uyarının sesli olması çalışma dizaynının zayıf noktasıdır (şekil 19, 20, 21).

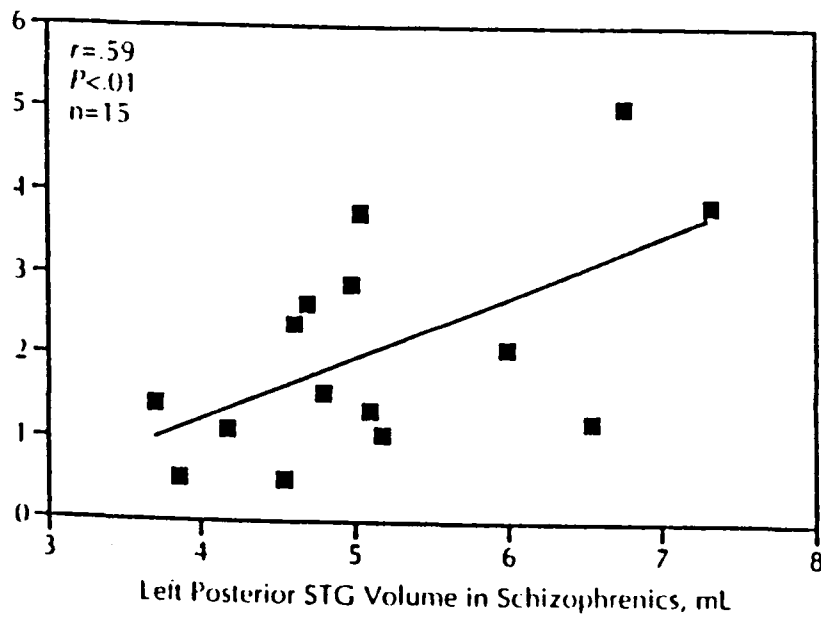
Ayrıca bu ve benzeri P300 ile ilgili yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunda denekler nöroleptik kullanılmaktadır. Buna ilave olarak şizofrenler çalışmalara yeterince motive değildirlir ve reaksiyon zamanları uzundur. Çalışmalara bu faktörler etki yapmasa bile sonuçlar istatistik olarak anlamlı düzeyde olmaktan uzaktır.

Doksanlı yıllara gelindiğinde şizofrenide evoked potentials çalışmaları özellikle P50 üzerinde yoğunluk kazanmıştır. Aslında Kraepelin ve Bleuler'den bu yana şizofrenide dikkat ve bilgi-işlem bozukluğu sözkonusu edilmektedir. Ancak son yıllarda bilgi-işlem bozukluğu deneysel yöntemlerle test edilebilmektedir. Normalde insan dışarıdan gelen pek çok duyuşal uyarını "buffer" kapasitesini kullanarak integre eder. Böylece ancak anlamlı olan duyuşal uyarınlar bilince çıkar. Bu şekilde algılama süreci kendi içerisinde bir tutarlılık kazanır, birey duyuşal uyarın kaosundan korunmuş olur. Buna filtreleme veya "gating" yeteneği adı verilir. Bu yetenek bozulduğu zaman kişi bir aşırı duyuşal uyarın yüklenmesi ile karşılaşır ve gating defisit ortaya çıkar. Sözkonusu "buffer" kapasitesinin testi için kortikal evoked potentials kullanılmaktadır. Konuyla ilgili ilk çalışmalarda ilaç kullanan ve kullanmayan şizofrenlerde, şizofrenik hastaların akrabalarında sensory gating defisit olduğu tespit edilmiştir (46, 47, 48). Bu çalışmalarda şartlandırıcı (ilk uyarın) ve test (ikinci uyarın) stimulusları kullanılmıştır. Bu şekilde uyarından yaklaşık 50ms sonra bir dalga elde edilmiştir (P50). İkinci uyarının oluşturduğu P50 ilk uyarın etkisiyle filtrelenmektedir (gatinge uğratılmaktadır). Şizofrenik hastalarda birinci uyarından beklenen bu etki elde edilememektedir. Sonuçta ikinci uyarının oluşturduğu P50 amplitüdü normallere oranla daha fazla bulunmaktadır. Bu şizofrenide gating-deficit bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu defisit ilaça ilgisi olmadığı düşünülür, zira ilaçlı ve ilaçsız şizofrenlerde ve şizofren ailelerinde aynı sonuç elde edilmektedir. Bununla ilgili çalışmalar değişik araştırmacılar tarafından tekrarlanmış ve sonuçta birbirleriyle çelişkili raporlar elde edilmiştir (49, 50).

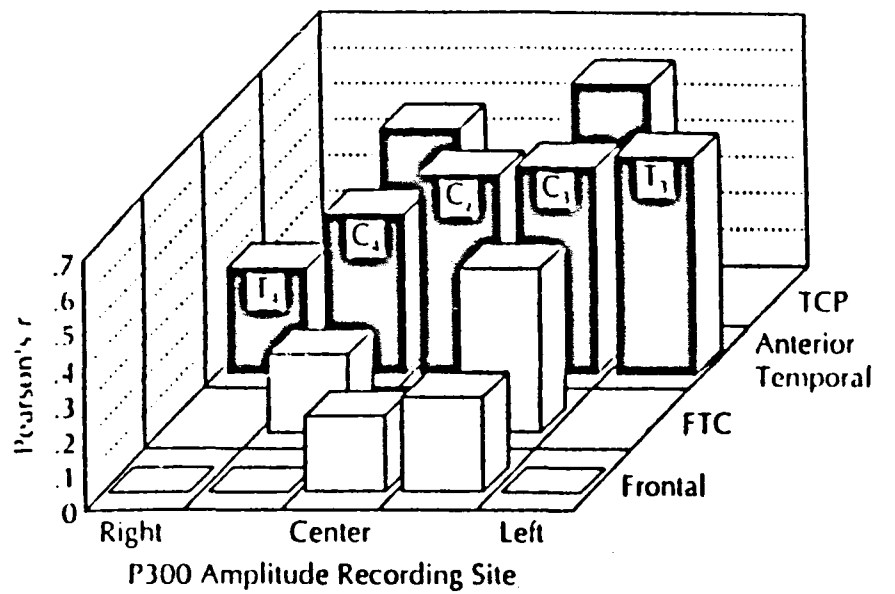
Ancak Lewis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada test sürecinde kullanılan parametrelerde olası her türlü karıştırıcı etkenden uzak bir dizayn izlenmiş ve sonuçta, şizofrenlerde frontal, central ve parietal elektrodlardan elde edilen verilere göre belirgin bir sensory-gating (veya filtreleme) defisiti olduğu saptanmıştır (şekil 22, 23) (51).



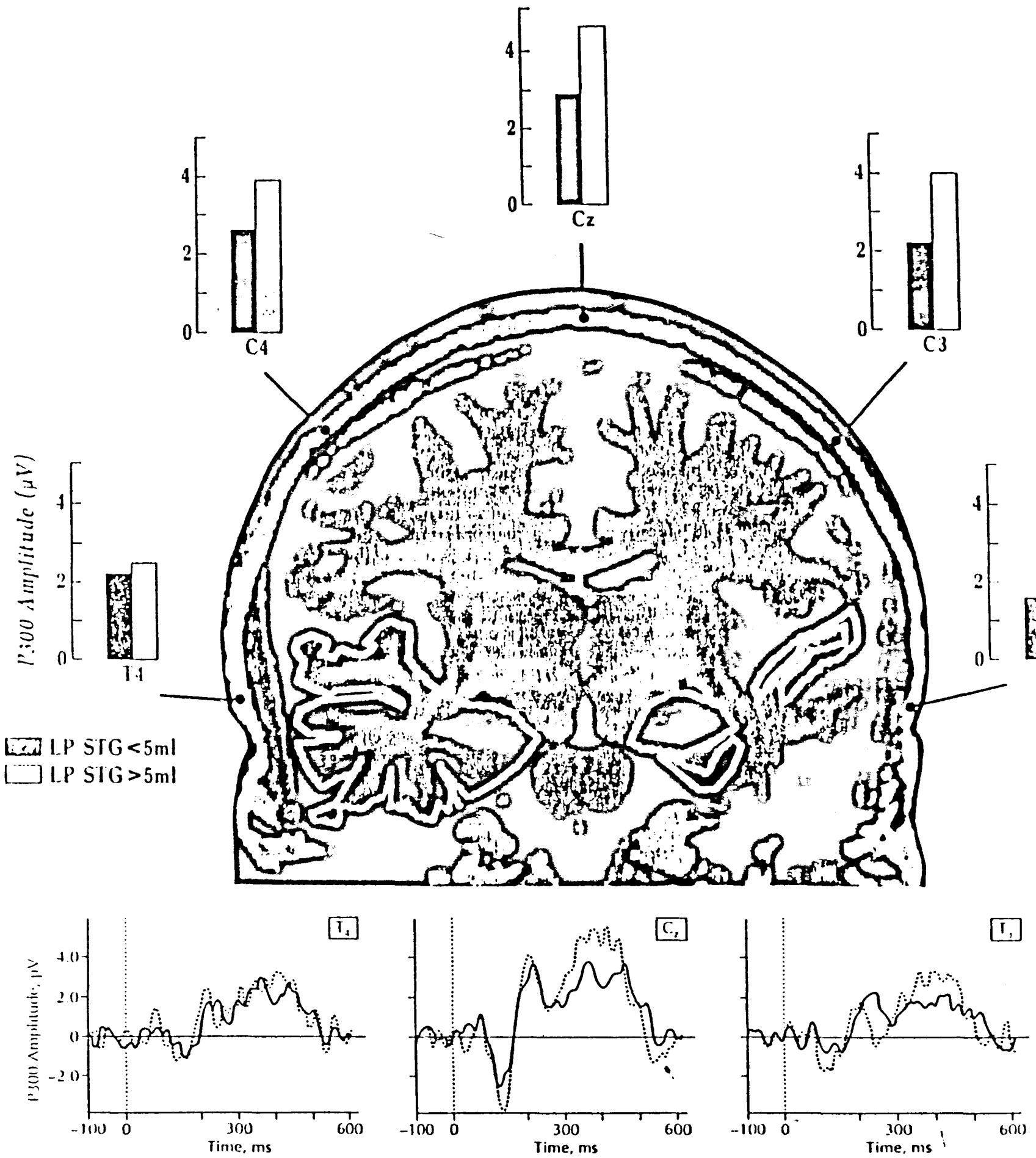
Şekil 15



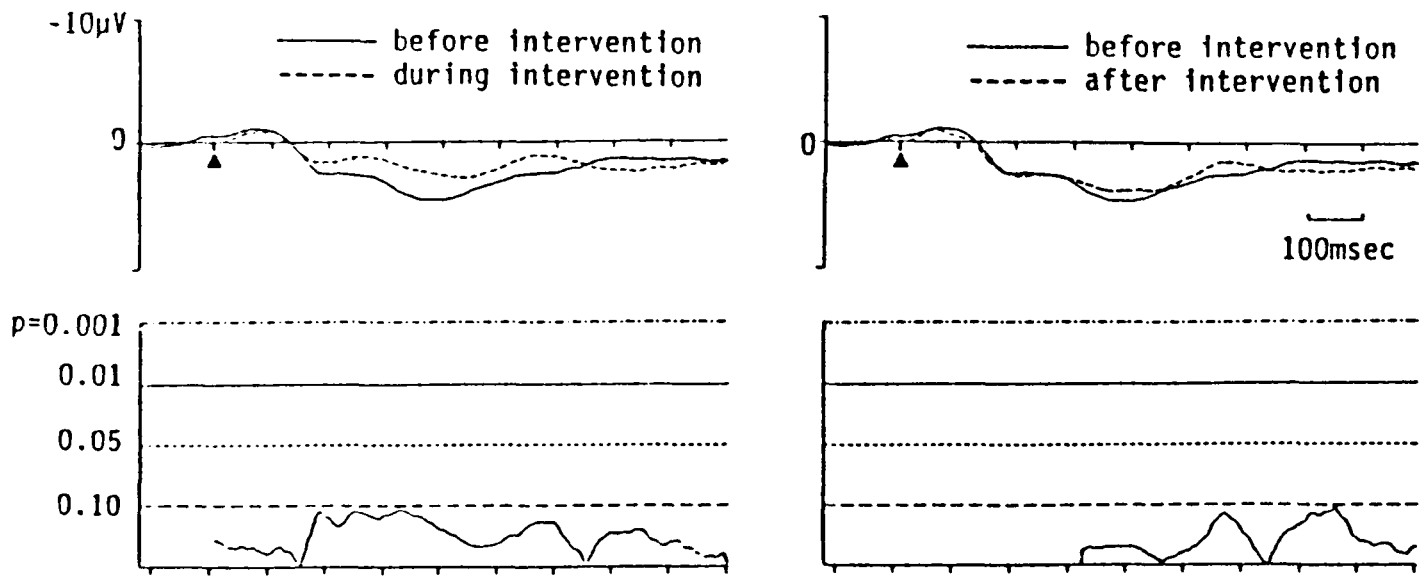
Şekil 16



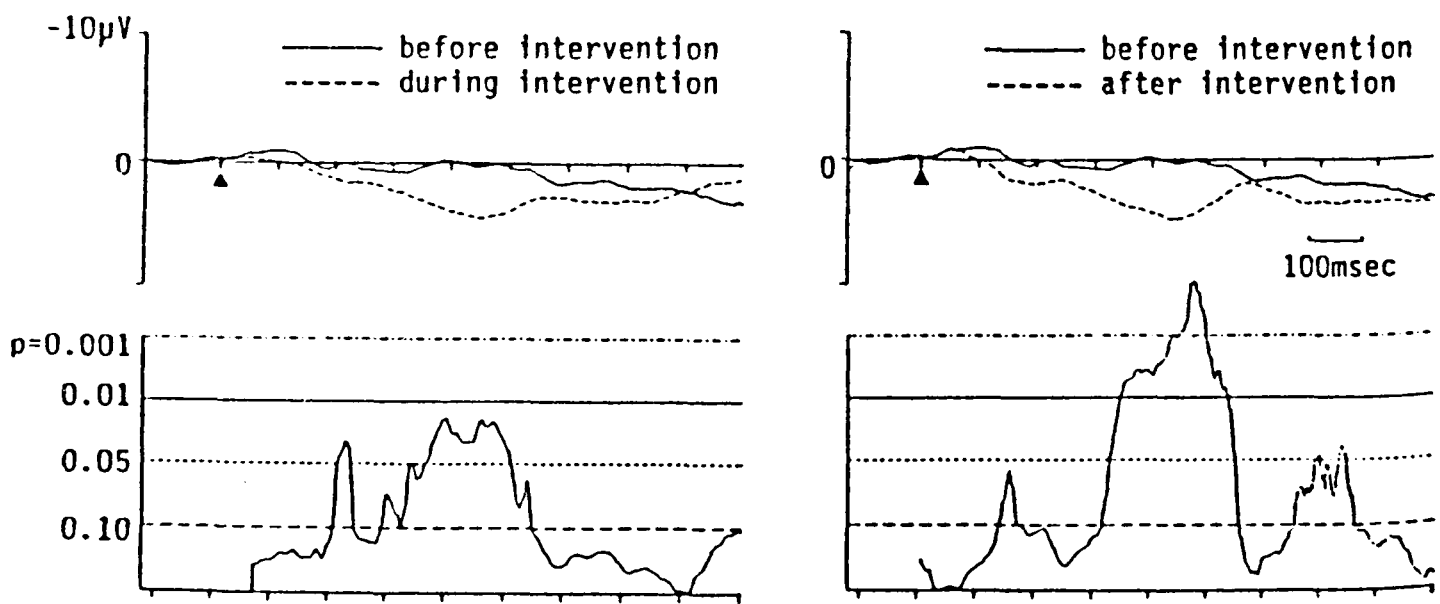
Şekil 17



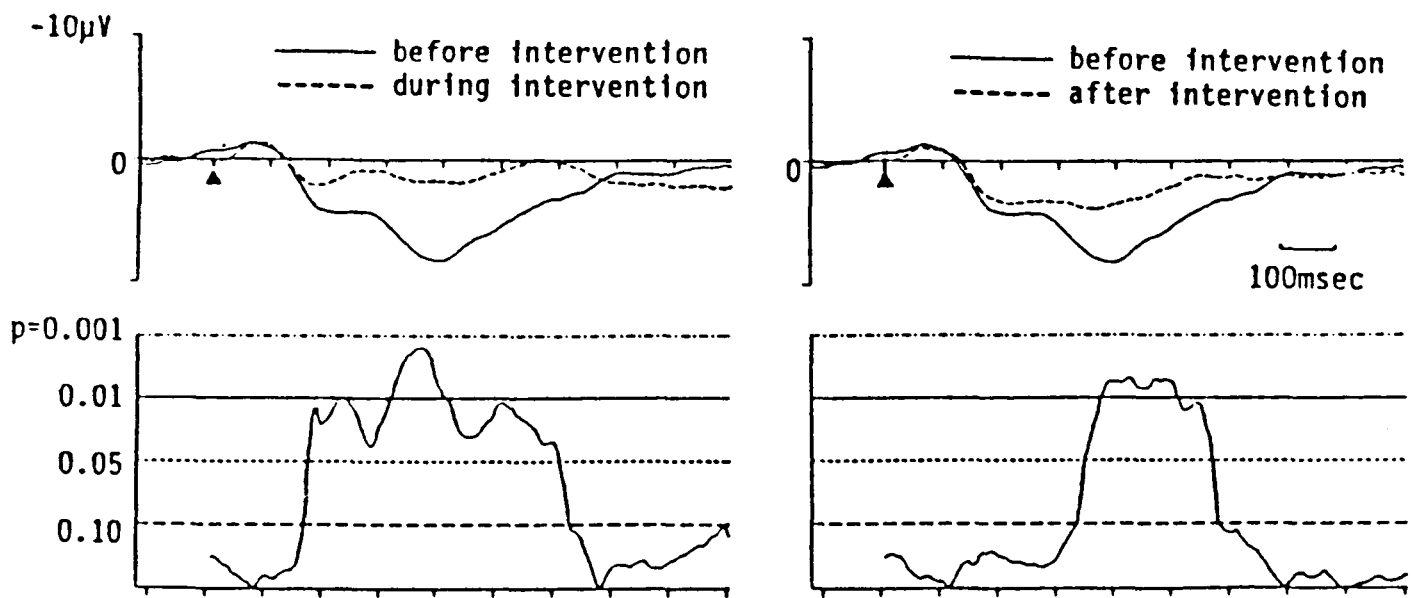
Şekil 18



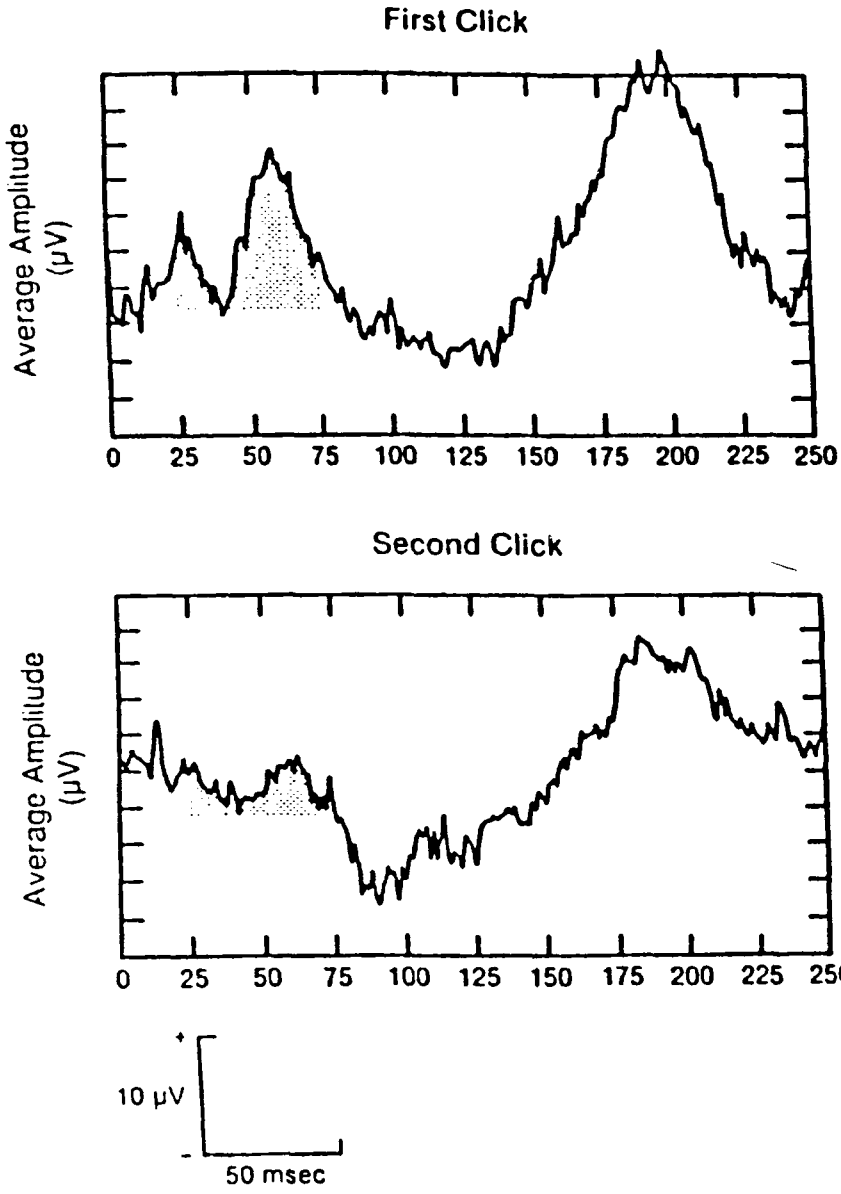
Şekil 19



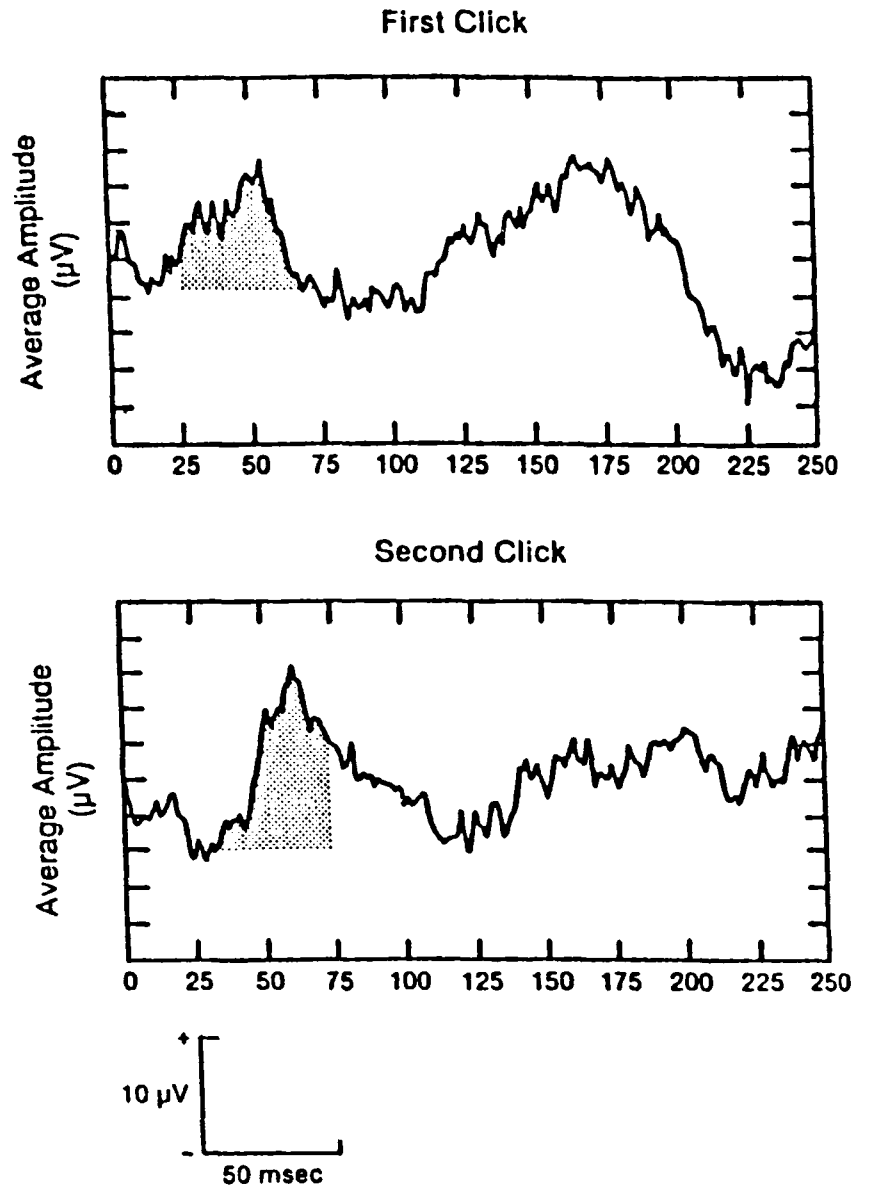
Şekil 20



Şekil 21



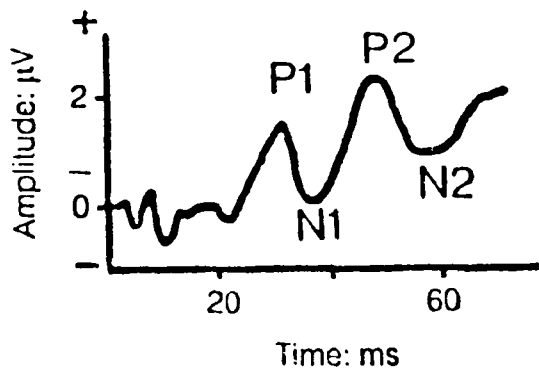
Şekil 22



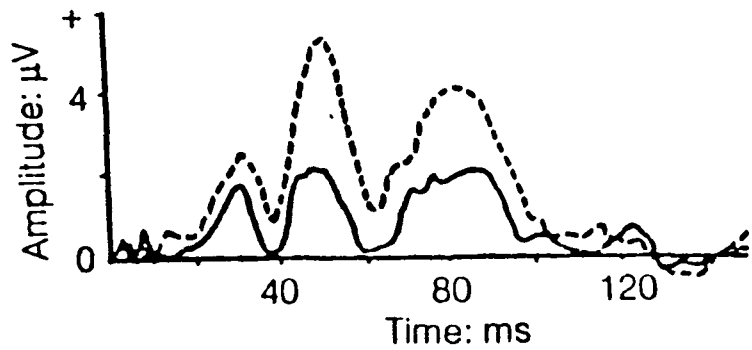
Şekil 23

Bir thioxanthene türevi olan thiothixene şizofrenlere uygulandığında somatosensory evoked potentials değişimlerine sebep olmaktadır. Doza bağlı olarak ilk üç hafta içerisinde SEP latensi uzamaktadır. İlaçlar kesildikten sonra latensin azaldığı saptanmaktadır. Düşük dozda amplitüd azalırken doz yükseltiğinde bu durum düzelebilmektedir. Tedavi sonrasında plasebo periodu uygulandığı takdirde amplitüdde artma tespit edilmiştir. Bu bir rebound fenomeni olarak kabul

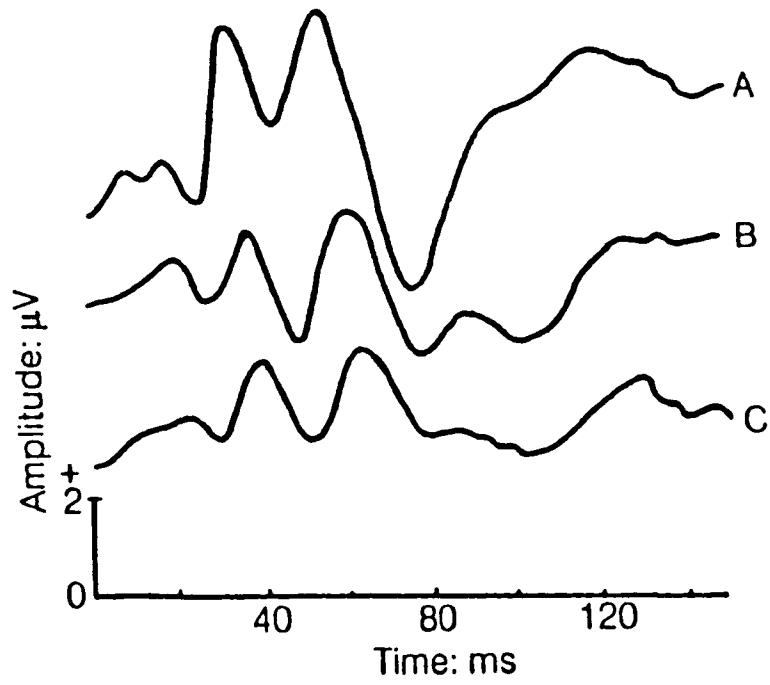
edilmektedir. Tedavi sırasında latens artışı fazla olanlar tedaviye iyi cevap vermekte, latens azalması gösterenlerde çok daha belirgin olmak üzere az latens artışı gösterenlerde tedaviye direnç saptanmıştır (21). Cognitive EP, alfa koherans ve benzeri elektrofizyolojik testlerde elde edilen lateralizasyon somatosensory evoked potentials çalışmalarında saptanamamıştır. Demek ki şizofrenik süreçte parietal korteks etkilenmemektedir (66) (Şekil 24, 25, 26).



Şekil 24



Şekil 25

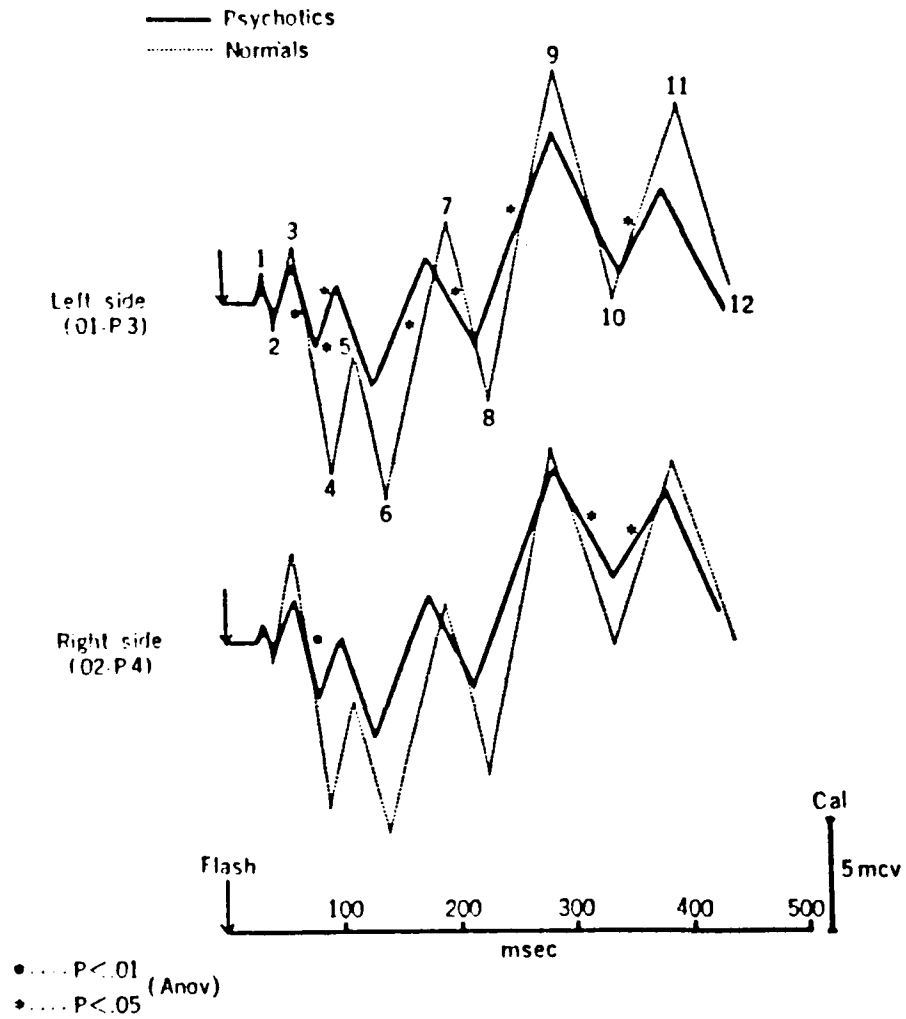


Şekil 26

Psikotik çocuklarda evoked potentials bulguları:

10-12 yaş grubunda visual evoked potentials bulgularına göre psikotik çocuklarda latens kısa ve

amplitüd düşüktür (8, 22). (şekil 27).

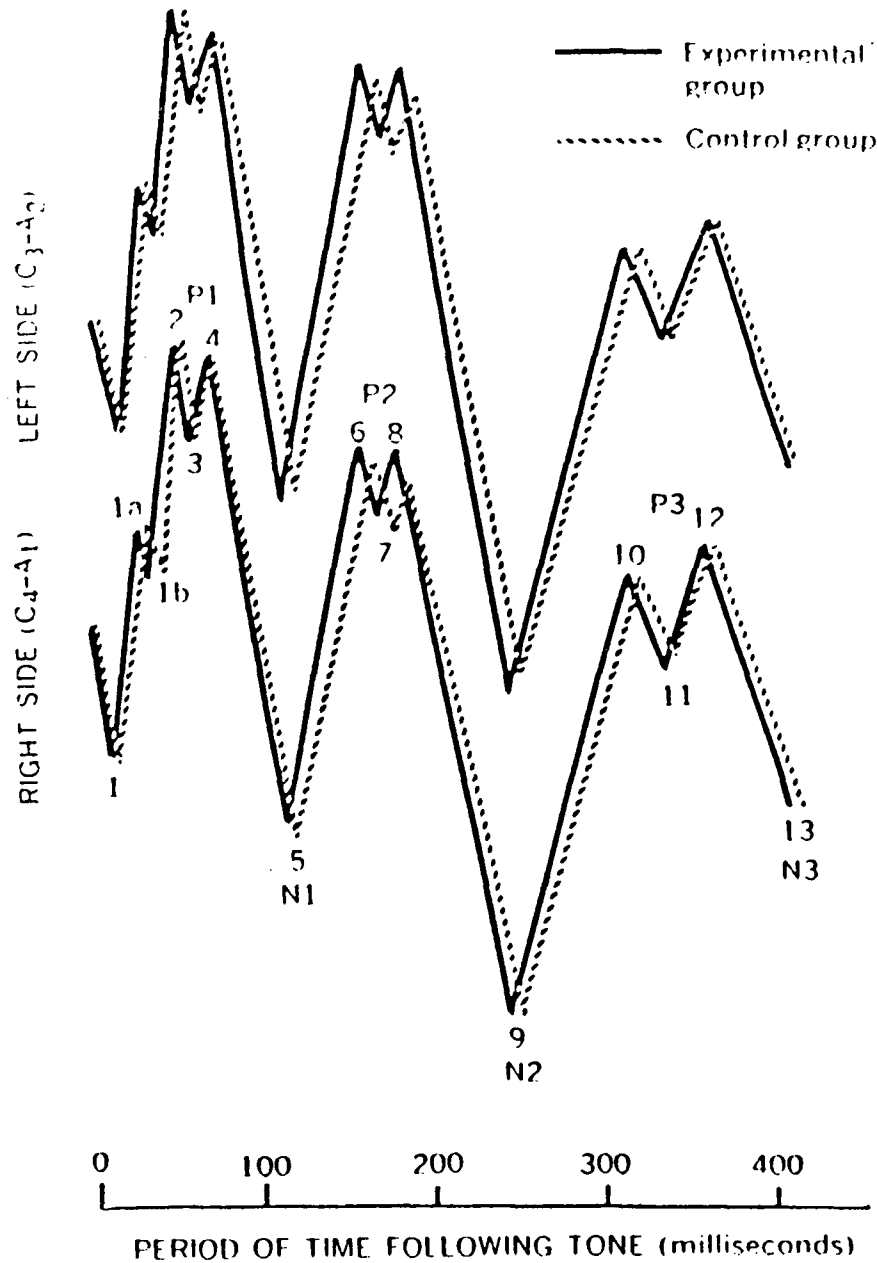


Şekil 27

Yüksek Riskli Çocuklarda Evoked Potentials Bulguları:

Auditory evoked potentials bulgularına göre yüksek riskli grupta latens kısa, P1 amplitüdü yüksek, habituasyon az, sağ sol farkı düşüktür (şekil 28).(23).

Erişkin şizofrenisi, çocuk şizofrenisi ve yüksek riskli grubun evoked potentials bulguları birbirlerine çok benzemektedir.



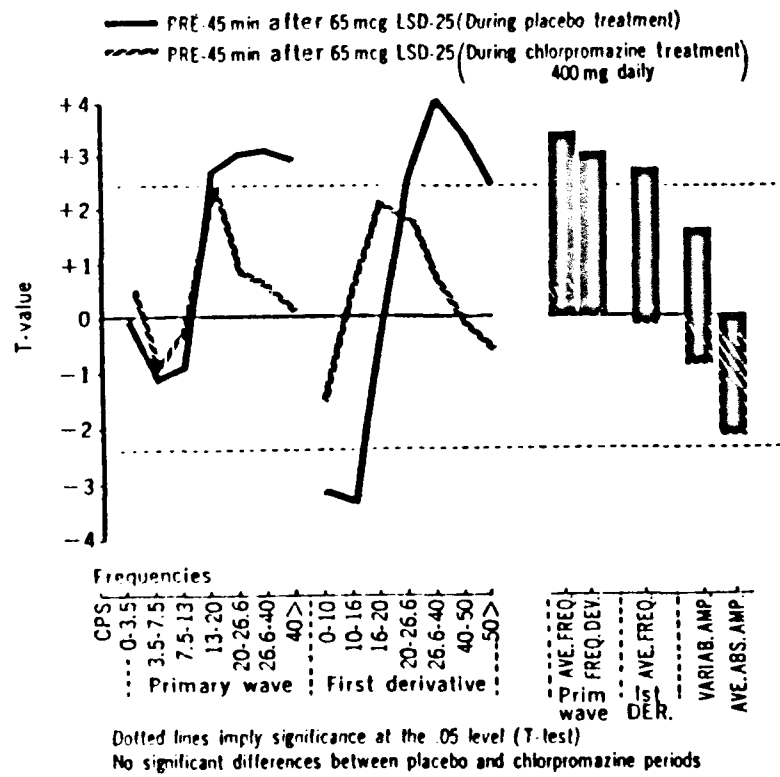
Şekil 28

Psikoaktif ilaçlarla ortaya çıkan komputerize EEG bulguları:

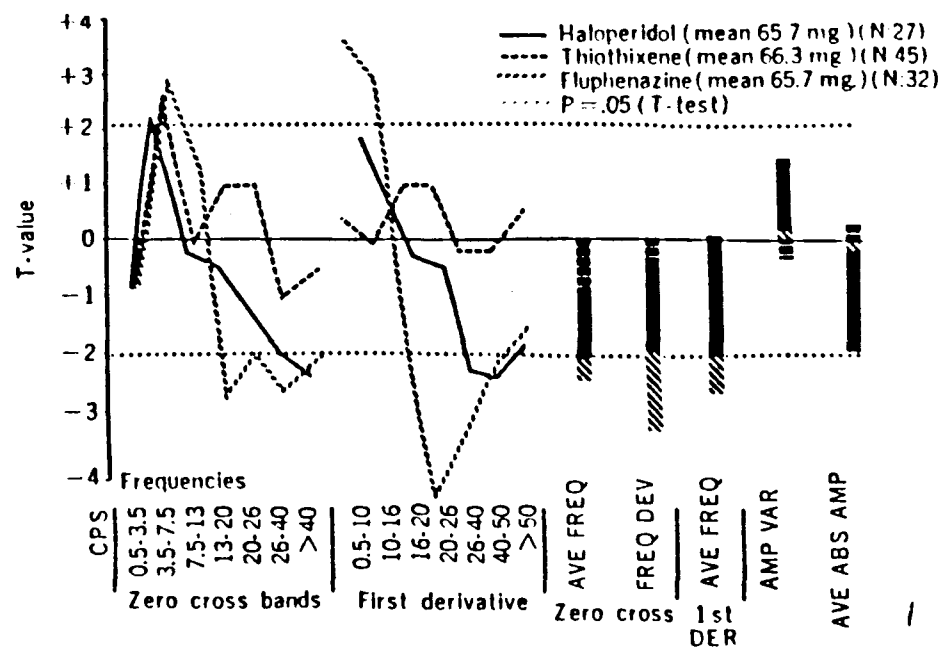
Hallusinojenler (LSD-25 gibi) slow wave ve alfa aktiviteyi azaltır, hızlı beta ve frekans değişkenliğini artırır. Nöroleptikler ise tam tersi bir etkiye sahiptir. Nöroleptiklerle slow wave artar, hızlı aktivite azalır (Şekil 29, 30) (27).

İtil'in önerdiği 20 band EEG verileri incelendiğinde ise yavaş dalgalarda artma, alfa ve yavaş betada ve çok hızlı betada bir azalma gözlenir (Şekil 31).

Yine İtil'in son yıllarda yaptığı çalışmalarda elde ettiği 4 band EEG verileri önceki yıllarda elde edilenlerle farklılıklar göstermektedir. Oysa depresyonda elde edilen veriler yıllar içerisinde belirgin bir tutarlılık arz etmektedir (Şekil 32,33 34, 35, 36).

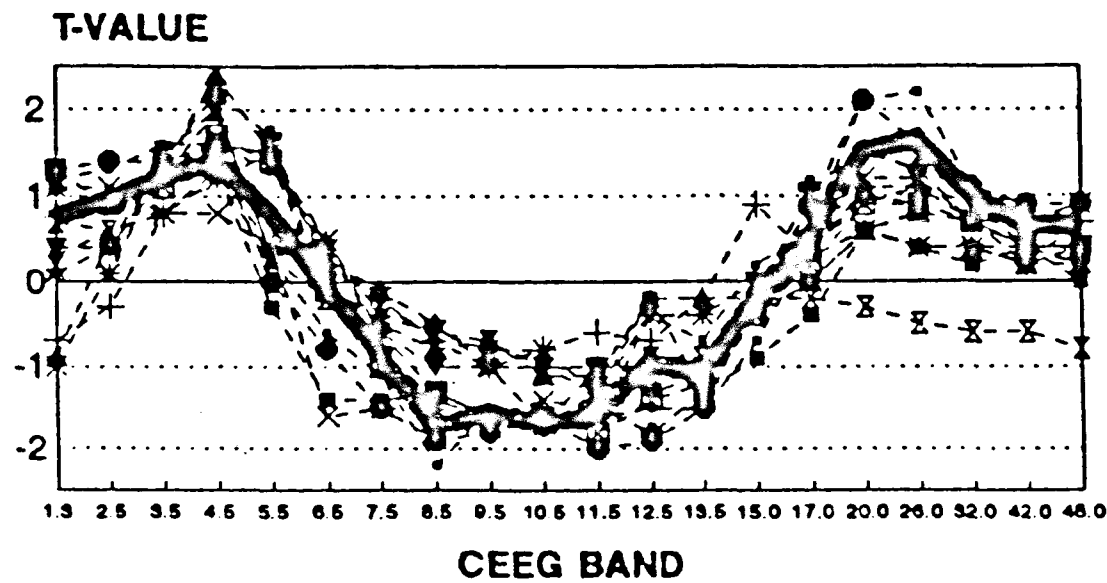


Şekil 29



Şekil 30

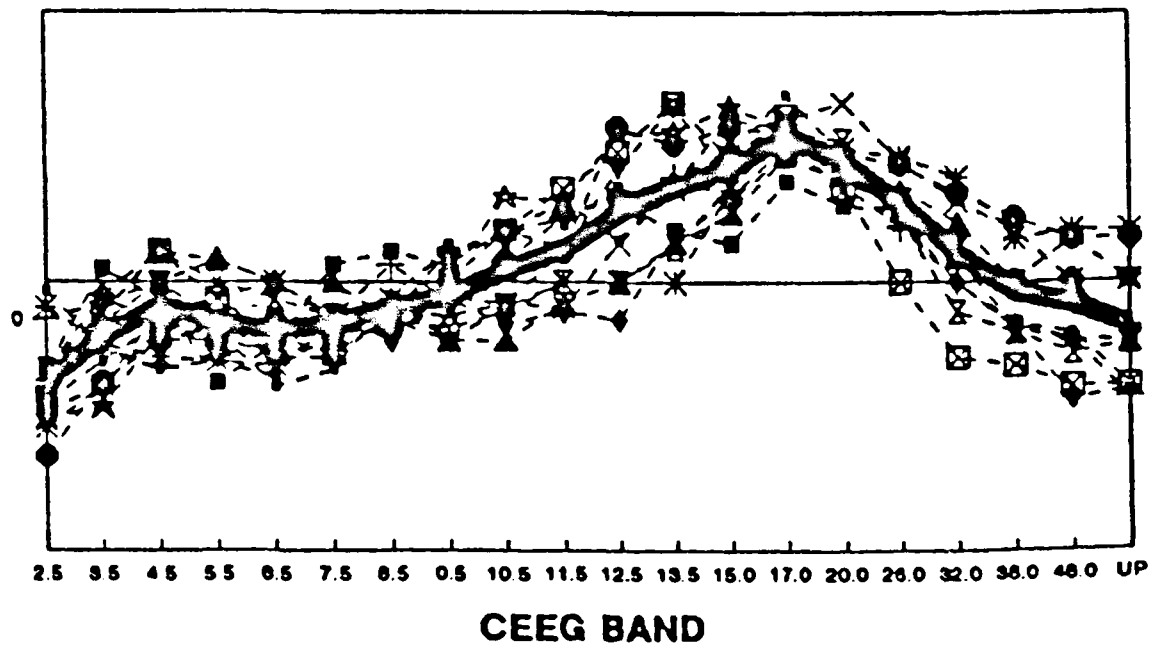
MULTICHANNEL NEUROLEPTIC DATA BASE PROFILE
BASED ON MULTICHANNEL T-PROFILES



Şekil 31 (From Itil et al. In press, 1992)

Group T-score Plots. Depressive Group Vs Age Matched Control Group (İtil et al., in press, 1992.)

T-VALUE Patients [N:237] vs. Normals [N:205]



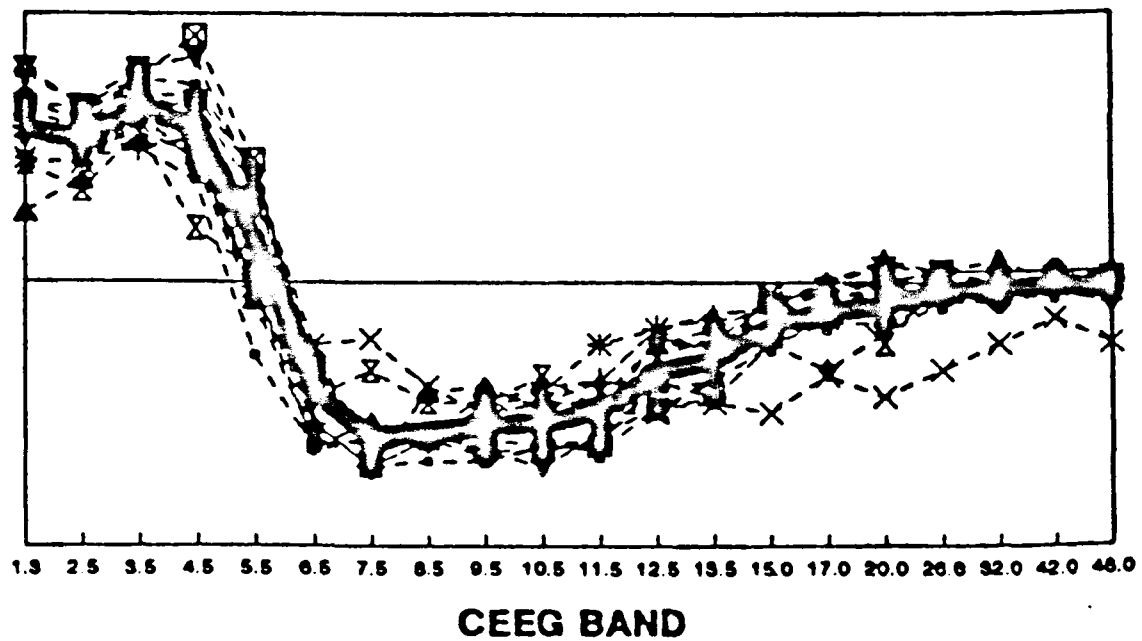
DIAGNOSTIC GROUP AGE:26-64 MEAN AGE:39.94
CONTROL GROUP AGE:26-64 MEAN AGE:37.03

— MEAN
- - - INDIVIDUAL LEADS

Şekil 32

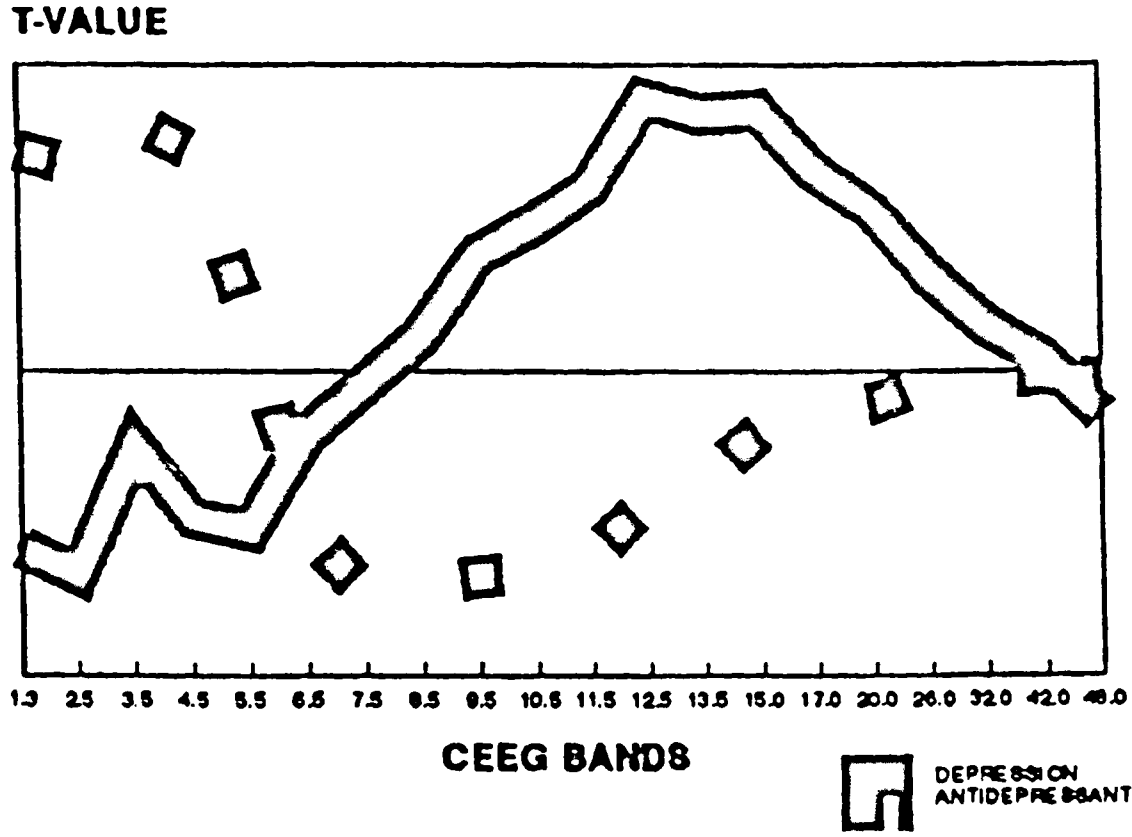
CEEG DATA BASE OF ANTIDEPRESSANTS
BASED ON MULTICHANNEL MULTIFREQUENCY T-PROFILES
(HZI DATA BASE 21)

T-VALUE

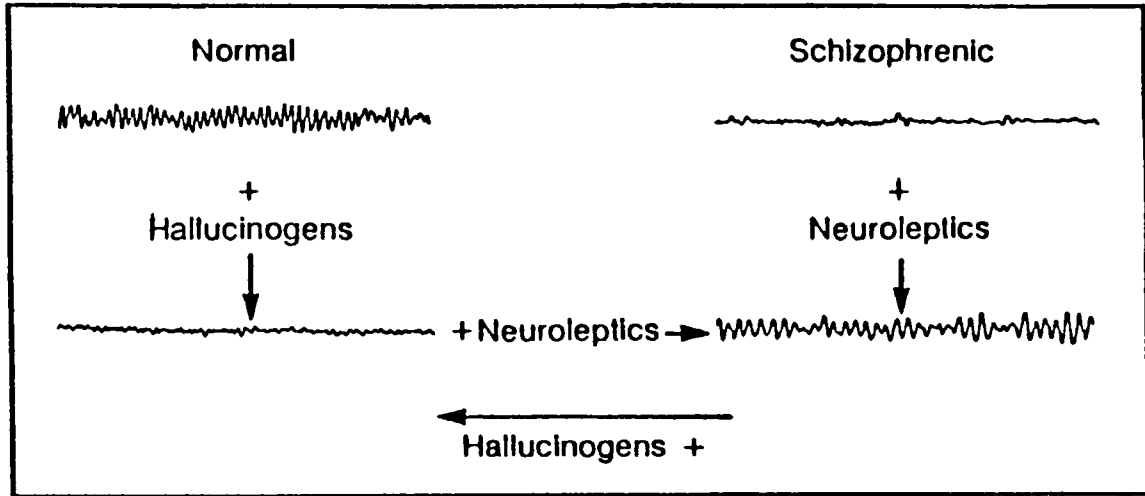


Şekil 33 (From İtil et al. In press, 1992)

DEPRESSION PROFILE VS. ANTIDEPRESSANT PROFILE BASED ON MULTICHANNEL MULTIFREQUENCY T-PROFILES (MZI DATA BASE XXIII)



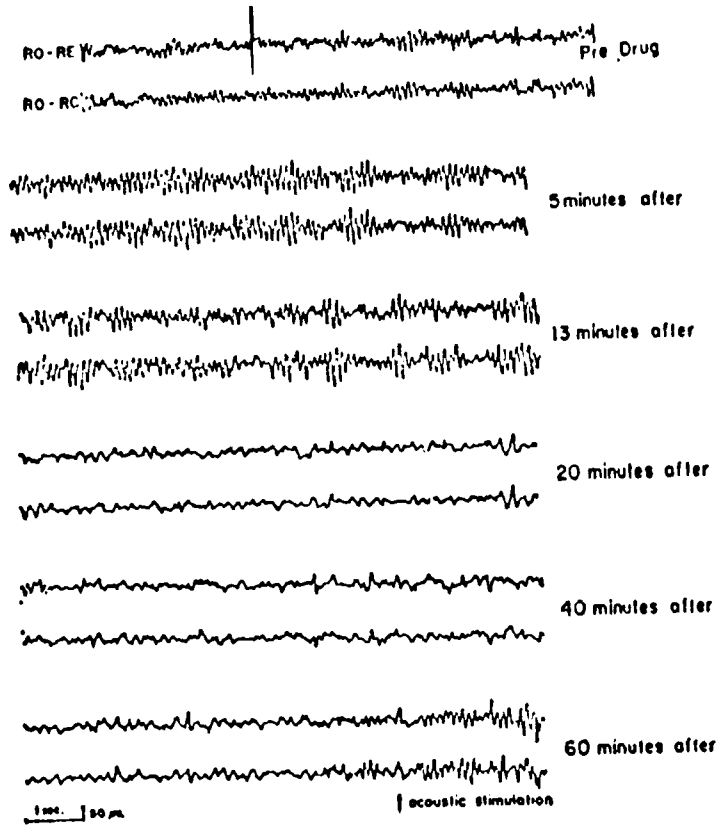
Şekil 34



Şekil 35

Bunun sebebi, depresyonda şizofreniye oranla bilgi yetersizliği ve sampling bias sorununun daha az olmasıdır. Yani depresyon tanısında evrensel düzeyde bir konsensus vardır. Örneğin Dünya Sağlık Örgütü tarafından yürütülen, uluslararası bir çalışmanın ön verilerine göre, bir psikiyatristin farklı dillerden konuşan, farklı milletlerden insanlara, sadece mimiklerine bakarak koyduğu teşhis diğer ülke

psikiyatristlerinin koyduğu teşhis ile üst düzeyde uyum içerisinde bulunurken, şizofreni teşhisinde kesinlikle sözkonusu uyuma ulaşılamamaktadır. Ayrıca depresyonun kronik olmayan, epizodlarla giden doğası, hastaların ilaç etkisinde olmaksızın test edilebilmesine olanak sağlamaktadır. Şizofrenide bu genellikle mümkün olamamaktadır.



Şekil 36

Ancak şizofreni çalışmaları deneysel veya prospektif kohort dizaynında olduğu takdirde çok güçlü ipuçları elde edilebilmektedir. Örneğin, şizofreni için elde edilen veriler LSD etkisi ile oluşturulan EEG değişimlerine çok benzemektedir. Bu durumda

dışarıdan verilen nöroleptikler LSD etkisini ortadan kaldırmaktadır (şekil 36). Bu şekilde yapılan deneysel bir çalışma yıllarca değişik araştırmacılar tarafından tekrarlanmış ve daima aynı sonuca ulaşılmıştır.

Komputerize EEG-Davranış İlişkisi:

Davranışların değerlendirildiği rating skalalarındaki değişikliklerle komputerize EEG de meydana gelen değişiklikler kıyaslanarak incelendiğinde bu ikisi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır (25). En büyük korelasyonun klinik global izlenim skalasına göre psikopatolojide meydana gelen iyileşme ile nöroleptik kullanımına bağlı olarak ortaya

çıkın EEG de süperimpoze yüksek frekans beta aktivitesindeki azalma arasında olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek frekans betası fazla, alfası ve "slow wave"i az olan şizofreniklerin tedavide daha iyi cevap verdikleri tespit edilmiştir. Buna mukabil ritmik alfa ve senkronizasyonu belirgin olaların tedavide iyi cevap vermedikleri saptanmıştır.

SONUÇ

Yakın yıllarda dijital komputer period analiz yöntemleri kullanılarak uyanıklık ve uyku EEG ve EP analizleri yapıldığı takdirde, açıkça gösterilmiştir ki, şizofrenik erişkin ve çocuklar ile şizofreniye riskli çocukların elektrofizyolojik özellikleri normal gruba kıyasla belirgin farklılıklar göstermektedir. Şizofreniklerin komputerize serebral bio-potansiyellerinden alfa aktivitesinde azalma ve hızlı beta aktivitesinde artma en belirgin değişiklikler olarak ortaya çıkarken, EP bulgularından amplitüd ve bazı özel alt tiplerde latenslerinde azalma özellikle dikkati çekmektedir. Şizofrenide sık rastlanan bir diğer elektrofizyolojik parametre ise "sensory gating

deficit" bulgusu olarak P50 anomalitesidir. Bu bulgular Davis tarafından 1940 da yayınlanan verilerle uygunluk içerisindedir. Ayrıca Hurst tarafından (26) ileri sürüldüğü gibi şizofreninin genetik özellik gösteren bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir. Benzeri bir iddia İtil tarafından ortaya atılmıştır. Şizofreniklerde tiopental ile aktive edilen EEG değişikliklerine dayanarak kendisi şizofreninin bir progresif subkortikal disfonksiyon süreci olduğu sonucuna varmıştır (16). Sonra günümüze dek bu tür iddialar diğer araştırma teknikleri de kullanılarak devam edip gelmiş ve sonuçlar hep birbirini destekler mahiyette olmuştur.

Ancak tüm bu istatistiksel ve indirekt veri zenginliğine karşın genetik bilimi şizofreniden sorumlu gen için belirli bir lokalizasyon henüz saptanmış değildir.

Diskriminant analizi kullanarak yapılan çalışmalarda ise, şizofrenik erişkin, çocuk ve yüksek riskli çocuk EEG lerinde özellikle bir parametrenin bu insanları diğer gruplardan ayırdığını ortaya koymaktadır. Bu:

düşük voltaj yüksek frekans desenkronize EEG olma özelliğidir. Demekki şu iddia edilebilir; düşük voltaj yüksek frekans desenkronize EEG paterni şizofrenide genetik predispozisyonun elektrofizyolojik representasyonudur. Ve madem ki hallusinojenler de benzeri bir EEG paternini ortaya koymaktadır, şizofreninin biyokimyasal alt yapısı hakkında da önemli bir ipucu bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Berger H. (1931): Über das Electro-Enzephalogramm des Menschen (Part 3). Arch Psychiatr Nervenkr. 94, 16-37
- Davis PA (1940): Evaluation of the Electroencephalograms of schizophrenic patients. Am. J. Psychiatry 96, 851-860
- Goldstein L., Sugerman AA., Stolberg H., Murphree HB., Pfeifer CC (1965): Electroencephalographic activity in schizophrenics and nonpsychotic subjects: quantitative EEG amplitude analysis. Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. 19, 350.
- Kennard MA, Schwartzman AF (1957): A longitudinal study of electroencephalographic frequency patterns in mental hospital patients and normal controls. Electroencephalog. Clin Neurophysiol. 9, 263.
- Volavka J., Matousek M., and Roubicek J (1966): EEG frequency analysis in schizophrenia. Acta Psychiat. Scand. 42, 237.
- İtil TM (1964): Elektroencephalographische Studien Bei Endogenen Psychosen und deren Behandlung mit psychotropen medikamenten unter besonderer Berücksichtigung des pentothal-elektroencephalogramms, Ahmet Sait Matbaası, İstanbul.
- İtil TM, Saletu B., Davis S., (1972) EEG findings in chronic schizophrenics based on digital computer period analysis and analog power spectra. Biol. Psychiatry 5, 1-13.
- İtil TM, Saletu B., Davis S., Allen M.(1974): Stability studies in schizophrenics and normals using computer analysed EEG. Biol. Psychiatry 8, 3, 321-335.
- İtil TM., Hsu W., Klingenberg H (1972): Digital computer analysed all-night sleep EEG patterns (sleep prints) in schizophrenics. Biol Psychiatry 4, 3-16.
- Mednick SA., Schulsinger F. (1965): Children of schizophrenic mothers. Bulletin of the International Association of Applied Psychology 14, 11-27.
- İtil TM., (1974): Computerized EEG findings in schizophrenia and effects of Neuroleptic drugs, Biological Mechanisms of Schizophrenia and Schizophrenia-Like Psychosis, Hisatoshi Mitsuda and Tetsuo Fukuda (eds). Igaku Shoin Ltd Tokyo, pp. 196-207.
- Friedhoff AM., (1973) Biogenic amines and schizophrenia. In Biological Psychiatry, Ed. by Mendels J., Philadelphia, John Wiley and Sons, pp. 113-129.
- Fink M., Kahn RL. "Relation of electroencephalographic delta activity to behavioral response in electroshock" Arch. Neurol. Psychiatry 78, 516-525, 1957.
- Fink M. "Unified theory of action of psychodynamic therapies" J. Hillside Hosp. 6: 197-206, 1957.
- Goldman D. "Differential response to drugs useful in treatment of psychosis revealed by pentothal activated EEG." Grube & Stratton, New York 1960.
- İtil TM., Elektroencephalographische studien bei endogenen psychosen und deren Behandlung mit psychotropen medikamenten, 2nd ed. Ahmet Sait Matbaası İstanbul, 1964.
- İtil TM., Marasa J., Saletu B., Davis S., Mucciardi AN. "Computerized EEG: Predictor of Outcome in Schizophrenia" J. Nerv. and Mental Disease 16(3), 188-203, 1975.
- İtil TM., Shapiro D., Schneider SJ., Francis I.: Computerized EEG as a predictor of drug response in treatment resistant schizophrenics. J. Nerv. Ment. Dis. 169 (10), 629-637, 1981.
- İtil TM: The use of electroencephalography in the practice of psychiatry. Psychosomatics. 23(8), 1982
- İtil TM., Patterson CD., Keskiner A., Holden JM. "Comparison of phenothiazine and nonphenothiazine neuroleptics according to psychopathology, side effects and computerized EEG". The Phenothiazines and Structurally Related Drugs, ed. I.S. Forrest, C.J. Carr, and E. Usdin Raven Press, NY., 1974, pp. 499-509.
- Saletu B., Saletu M., İtil M., Jones J. "Somatosensory evoked potentials changes during thiothixene treatment in schizophrenic patients" Psychopharmacologia (Berl) 20, 242-252, 1974.
- Simeon J., İtil TM., Saletu B., and Saletu M.: EEG and Evoked potential alterations in psychotic children, Presented at the Biological Psychiatry Meeting in Montreal, 1973.
- İtil Tm., Hsu W., Saletu B., and Mednick S.(1974): Computer EEG and auditory evoked potential investigations in children at high risk for schizophrenia. Am. J. Psychiatry 131, 8, 892-900
- Saletu B., İtil TM., and Saletu M.: Auditory evoked response, EEG and thought process in schizophrenics. Am. J. Psychiatry, 128: 116, 1971.
- İtil TM., Saletu B., Marasa J., Mucciardi A.: Digital computer analyzed EEG: a predictor of therapeutic outcome in schizophrenia. Presented at American Psychiatric Association Meeting in Honolulu, Hawaii, 1973.
- Hurst LA.: Electroencephalographic support for a genetically oriented organic concept of schizophrenia. J. Nerv. Ment. Dis. 115: 95, 1952.
- İtil TM., Fink M.: Electroencephalographic effects of trifluoperidol: Dis. Nerv. System, 30, 524-529, 1969
- Ellingson RJ.: Brain waves and problems of psychology. Psychol. Bull. 53, 1, 1956
- Hill D.: Electroencephalogram in schizophrenia. Somatic Aspects. pp. 33-51. Mac Millan New York, 1957
- Huber G., Penin H.: Klinische Elektroencephalographische Korrelationsuntersuchungen bei den schizophrenien. Fortschr. Neurol. Psychiat. 36, 641, 1968.
- Gibbs FA., Gibbs EL., Lennox WG.: The likeness of the cortical dysrhythmia. Brain. 60, 377, 1938.
- Davis PA., Davis H.: The electroencephalograms of psychotic patients. Am. J. Psychiat. 95, 1007, 1939.
- Hill D.: EEG in episodic psychotic and psychopathic behavior, a classification of data. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 4, 419, 1952.

34. Noel P., Leroy C.: L'EEG des schizophrènes, *Rev. Neurol.* 101, 445, 1959.
35. Gibbs EL., Gibbs FA.: Electroencephalographic evidence of thalamic and hypothalamic epilepsy. *Neurology.* 1, 36, 1951.
36. Small JG., Small IF.: Reevaluation of clinical EEG findings in schizophrenia. *Dis. Nerv. Sys.* 26, 345, 1965.
37. Roth WT., Cannon EH.: Some features of the auditory evoked responses in schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 27, 466-471, 1972
38. Shagass C., Straumanis JJ., Roemer RA., Amadeo M.: Evoked potentials of schizophrenics in several sensory modalities. *Biol Psychiatry.* 12: 221-235, 1977
39. Pfefferbaum A., Horvath TB., Roth WT., Tinklenberg JR., Kopell BS.: Auditory brainstem and cortical evoked potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 15:209-223, 1980
40. Roth WT., Horvath TB., Pfefferbaum A., Koppel BS.: Event-related potentials in schizophrenics. *EEG Clin Neurophysiol* 48: 127-139, 1980
41. Roth WT., Pfefferbaum A., Horvath TB., Berger PA., Kopell BS.: P3 reduction in auditory evoked potentials of schizophrenics. *EEG Clin Neurophysiol* 49: 497-505, 1980
42. Brecher M., Begleiter H.: Event-related brain potentials to high-incentive stimuli in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 18: 661-674, 1983
43. Pfefferbaum A., Wenegrat BG., Ford JM., Roth WT., Kopell BS.: Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, Depression and Schizophrenia. *EEG Clin Neurophysiol* 59:104-124, 1984
44. Brecher M., Porjesz B., Begleiter H.: The N2 component of the event-related potential in schizophrenic patients. *EEG Clin Neurophysiol* 66: 369-375, 1987.
45. Morstyn R., Duffy FH., McCarley RW.: Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 40:729-734, 1983
46. Adler LE., Pachtman E., Franks RD., Pecevich M., Waldo MC., Freedman R.: Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1982, 17: 6239-654
47. Freedman R., Adler LE., Waldo MC., Pachtman E., Franks RD.: Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry* 1983, 18: 537-551
48. Siegel C., Waldo M., Mizner G., Adler LE., Freedman R.: Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1984, 41: 607-612.
49. Kathmann N., Engel RR.: Sensory gating in normals and schizophrenics: a failure to find strong P50 suppression in normals. *Biol Psychiatry* 1990, 27: 1216-1226
50. Adler LE., Rose G., Freedman R.: Neurophysiological studies of sensory gating in rats: effects of amphetamine, phencyclidine and haloperidol. *Biol Psychiatry.* 1986, 21: 787-798
51. Judd LL., McAdams L., Budnick B., Braff D.: Sensory - Gating deficits in schizophrenia: New Results. *Am J Psychiatry.* 1992, 149:488-493
52. Fukuda M., Niwa SI., Hiramatsu KI., Hayashida S., Saitoh O., Kameyama T., Nakagome K., Iwanami A., Sasaki T., Itoh K.: Psychological intervention can partly alter P300 amplitude abnormalities in schizophrenics. *Jpn. J Psychiatr. Neurol.* 43(4): 633-638, 1989
53. Pratt H., Ben-David Y., Peled R., Podoshin L., Scharf B.: Auditory brain stem evoked potentials: Clinical promise of increasing stimulus rate. *EEG Clin Neurophysiol.* 39: 394-400, 1981
54. Grillon C., Ameli R., Glazer W.: Brainstem Auditory evoked potentials to different rates and intensities of stimulation in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1990, 28, 819-823
55. Slater E., Beard AW.: The schizophrenia-like psychosis of epilepsy:(I) Psychiatric aspects. *Br. J. Psychiatry.* 109, 95-112, 1963
56. Slater E., Beard AW.: The schizophrenia-like psychosis of epilepsy: (V) Discussion and conclusions. *Br. J. Psychiatry,* 14, 461-471, 1963
57. Trimble MR.: Kindling, epilepsy and behaviour. In *The clinical relevance of kindling* (eds. TG Bolwin, MR Trimble), pp. 177-190, Chichester, Wiley, 1989
58. Stevens JR.: Psychosis and the temporal lobe. In *Advances in neurology* Vol. 55 (eds. Treiman SD., Trimble M.) pp. 79-95, New York, Raven Press, 1991
59. Kendrick JR., Gibbs FA.: Origin, spread and neurological treatment of the psychomotor type of seizure discharge. *J. Neurosurg.* 14, 270-284, 1957
60. Heath RG.: Studies with deep electrodes in patients intractably ill with epilepsy and other disorders. In *What is epilepsy?* (eds. Trimble MR., Reynolds EH.) pp. 126-138. Edinburgh: Churchill, Livingstone, 1986
61. McCarley RW., Shenton ME., O'Donnell BF., Faux SF., Kikinis R., Nestor P., Jolesz FA.: Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry,* 50: 190-197, 1993
62. Tiihonen J., Nousiainen U., Hakola P., Leinonen E., Tuunainen A., Mevaala E., Paanila J.: EEG abnormalities associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 148(10), 1406, 1991
63. Ward PB., Catts SV., Fox AM., Michie PT., McConaghy N.: Auditory selective attention and event related potentials in schizophrenia. *Br J Psychiatry,* 158: 534-539, 1991.
64. Tiihonen J., Hari R., Naukkarinen H., Rimon R., Jausmaki V., Kajola M.: Modified activity of the human auditory cortex during auditory hallucinations. *Am J Psychiatry,* 149: 255-257, 1992
65. Morrison SL., Williamson PC., Corning WC., Kutcher SP., Merskey H.: Coherence on electroencephalography and aberrant functional organisation of the brain in schizophrenic patients during activation tasks. *Br J Psychiatry,* 159: 636-644, 1991
66. Allan JE., Jenner A., Stevens JC.: Early cortical tactile-evoked potentials, laterality and schizophrenia. *Br J Psychiatry,* 158: 529-533, 1991
67. Weinberger DR.: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry,* 44: 660-669, 1987