

## ŞİZOFRENİK HASTALAR VE AKRABALARINDA İŞİTSEL OLAYA İLİŞKİN UYARILMIŞ POTANSİYELLER

### Auditory event-related potentials in schizophrenics and their first-degree relatives

Ertuğrul Eşel<sup>1</sup>, M Fatih Karaaslan<sup>2</sup>, Aslan Oğuz<sup>3</sup>, Tayfun Turan<sup>1</sup>, Fehim Arman<sup>4</sup>

**Özet:** Şizofrenide biyolojik bir belirleyici olduğu düşünülen olaya ilişkin (event-related) işitsel potansiyelleri, şizofrenik hasta (N=38) ile onların birinci dereceden akrabalarında (N=53) ve sağlıklı kontrollerde (N1=41, N2=22) "oddball" tekniği ile inceledik. Şizofreniklerin N2 ve P3 latanslarında, hem kontrollere hem de akrabalarına nazaran önemli uzama, P3 amplitüdlerinde ise önemli düşme tesbit ettik. Ayrıca N2 ve P3 latansları hasta akrabalarında kontrollere nazaran önemli şekilde uzamış idi. Bulgularımıza dayanarak, uyarılmış potansiyel kayıtlarındaki bu değişikliklerin bilgi işleme olayının bazı aşamalarındaki bozukluğu yansıtabileceği ve bu bozukluğun hastalardaki düzeyde olmasa bile, akrabalarında da bulunabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak bulgularımız, uyarılmış potansiyel kayıtlarındaki değişikliklerin, şizofreni için bir biyolojik işaretleyici olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Şizofreni, Şizofren akrabaları, Olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller, P300

**Summary:** We studied auditory event-related potentials (ERP) that have been suggested to be a "biological marker" for schizophrenia by using "oddball" method in both schizophrenics (N=38) and their first-degree relatives (N=53) and control subjects (N1=41, N2=22). The schizophrenic patients had significantly longer N2 and P3 latencies and lower P3 amplitudes than those of the relatives and the controls. But N2 and P3 latencies were significantly prolonged in the relatives compared to the controls. Based on our findings, we conclude that the differences in event-related potentials recording may reflect a deficient information processing in schizophrenic patients and their first-degree relatives but in a less degree in the latter. In conclusion, our findings support the hypothesis that the alterations in evoked potentials may be a "biological marker" for schizophrenia.

**Key Word:** Schizophrenia, First-degree relatives, Event-related potentials, P300

Olaya ilişkin (event-related) potansiyel (ERP) komponentleri uyarıcı tarafından uyarılan algısal ve kognitif işlevlerle ilişkili olarak ortaya çıkarılırlar (1-3). N1, P2, N2 ve P3 olarak isimlendirilen ERP komponentlerinin bilgi işlemenin değişik basamaklarını yansıttığı da düşünülmektedir (4). Bu potansiyellerin kaynağının daha ziyade bazal temporal lob, entorhinal korteks, amigdala ve hipokampus olduğu belirtilmektedir (5-10). Dolayısıyla kognitif fonksiyonlarda bozulma görülen psikiyatrik hastalıkların nöral temeli hakkında bilgi alabilmek mümkün olabilmektedir (2). Bu sebeple bu komponentler psikofizyoloji alanında ilgi çekici bir alan olmakta ve giderek biyolojik belirleyici olma özelliği belirginleşmektedir. Demanslarda P3

latansı uzamakta amplitüdü düşmektedir (11-13). Bu bulgu Alzheimer tipi demansta varken Korsakoff sendromlu hastalarda bulunmamıştır (14). Multiinfarkt demansta P3 latansı uzamaktadır (12). Demans hastalarında P3 latansı ile kognitif bozulma arasında direkt bir ilişki de bulunmaktadır (15). Depresyonlu hastalarda P3 amplitüdü düşmektedir (16-18) ve tedaviyle bu durum normale dönmektedir (16). Anksiyete bozukluklarında da ERP çalışmaları, daha az olmakla beraber yapılmaktadır. Şizofreni bu alanda da en çok araştırılan hastalıktır. Şizofreniklerde yapılan çalışmalarda tutarlı sayılabilecek bir şekilde, P3 latansında uzama, amplitüdünde düşme olduğu bildirilmektedir (5, 16, 19-23). Bu değişikliklerin depresyondakinin aksine klinik durumdan bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (16, 20). Hatta negatif semptomatoloji skoru ile P3 amplitüdü arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (20, 21, 24). Anatomik korelasyonla-

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Psikiyatri. Uzm.Dr.<sup>1</sup>, Doç.Dr.<sup>2</sup>, Prof.Dr.<sup>3</sup>, Nöroloji. Prof.Dr.<sup>4</sup>.

Geliş tarihi: 21 Nisan 1995

rı da araştırılmış ve P3 latansının sağ ve sol cingulate korteks alanlarıyla negatif, sağ ve sol amigdala arasındaki hacim farkıyla pozitif olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada P3 latansı ile ventrikül beyin oranı arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur(5). Bundan başka sol silviyan fissur genişlemesi ile P3 amplitüdü düşüklüğü arasında ilişki bulunmuştur (25). Multipl elektrod ile yapılan çalışmalarda şizofreniklerde P3 amplitüd düşüklüğünün özellikle sol temporal bölgede hakim olduğu, bu defisit pozitif semptomların şiddetiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (6, 26-28).

## MATERYAL VE METOD

### Denekler

**Hasta grubu:** Son iki yıl içerisinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran veya psikiyatri kliniğinde yatmakta olan, DSM-III R kriterlerine göre şizofreni tanısı almış hastalardan oluşturuldu. Bu grupta 14'ü kadın, 24'ü erkek olmak üzere toplam 38 denek vardı. Yaş ortalamaları  $36.82 \pm 1.56$  yıl idi ve yaşları 20-62 yıl arasındaydı. Hastalık süreleri 2-30 yıl arasında olup ortalaması  $11.68 \pm 1.11$  yıl idi. Hastalık başlama yaşları ise 16-37 yıl arasında ve ortalaması  $25.10 \pm 0.91$  yıl idi. Sekiz tanesi, çalışma öncesi, en az bir ay süreyle ilaç almıyordu. Yirmibiri sadece nöroleptik, 9'u nöroleptik ve biperiden kullanıyordu. Alınan nöroleptik dozu ortalaması klorpromazin eşdeğeri olarak  $382.33 \pm 77.37$  mg idi. Biperiden dozu ortalaması ise  $2.89 \pm 0.35$  mg idi. Andreasen (29) kriterlerine göre 14'ü pozitif, 17'si negatif ve 7'si karışık alt grubu olarak tanımlandı. Hastaların hiçbirine daha önce ECT uygulanmamıştı. Onikisinin ailesinde şizofreni anamnezi vardı. Anamnez bilgileri ışığında ya da gerektiğinde muayene ile nörolojik veya fizik bir hastalığın olmamasına dikkat edildi.

**Hasta akrabaları grubu:** Hastaların, kendilerine ulaşılabilen ve kabul eden I. dereceden akrabalarından oluşturuldu. Grup 25'i kadın, 28'i erkek olmak üzere toplam 53 kişi idi. Yaş ortalaması  $44.86 \pm 1.74$  yıl ve yaşları 14-65 yıl arasında idi. Bir nörolojik veya psikiyatrik hastalık anamnezi ya da bulguları yoktu. Gruba, 27 hastanın 1, 10 hastanın 2, 1 hastanın 3 yakını alındı.

**Kontrol grupları:** Herhangi bir psikiyatrik nörolojik hastalık anamnezi ve bulgusu olmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Yaş ortalamaları farklı olduğu için hasta grubu ve hasta akrabaları grubunu karşılaştırmak üzere iki ayrı kontrol grubu oluşturuldu.

I. kontrol grubu hasta grubunun verilerini karşılaştırmak üzere oluşturuldu. Onikisi kadın, 29'u erkek 41 denekten oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları  $36.12 \pm 1.66$  yıl olup yaşları 19-67 yıl arasında idi.

II. kontrol grubu hasta akrabaları grubunun verilerini karşılaştırmak üzere oluşturuldu. Yedisi kadın, 15'i erkek olmak üzere 22 kişi idi. Yaş ortalamaları  $44.04 \pm 1.69$  yıl olup, yaşları 35-67 yıl arasında idi.

Tüm gruplardaki deneklerin hiçbirinde alkol ve başka madde bağımlılığı, kafa travması anamnezi, işitme kusuru yoktu.

### Yöntem

ERP'ler işitsel "odd-ball iki ton ayırım ödevi" metodu (2, 16) kullanılarak kaydedildi. Aktif elektrodlar 10-20 EEG elektrod bağlama sistemine göre, Cz ve Fz'ye yerleştirildi. Toprak elektrodları Fpz ve birbiriyle bağlantılı olmak üzere mastoid çıkıntılara uygulandı. Deneklere, iki kulağa aynı anda 50 msn süreli 75 dBHL şiddetinde iki farklı frekansta sesler 2 saniyede bir sıklıkla verildi. Bu seslerden biri 1000 Hz diğeri 2000 Hz frekansında idi. Deneklerden %20 oranında rastgele serpiştirilmiş 2000 Hz'lik sesleri sessizce saymaları istendi. Elektrod impedanslarının 5 k $\Omega$  veya altında olmasına dikkat edildi. Kayıtlar Nihon Kohden Neuro-pack model MEB-530 4 K/6 EMG cihazı preamplifikatörü ile yapıldı. Yirmi artefaktsız trase averajlandı. Analiz süresi 1 sn idi. Ortamın gürültüden izolasyonuna dikkat edildi. Tüm kayıtlar saat 14-16 arası alındı.

Pikler Cz kaydından vizüel gözlem yoluyla N1 (N100), P2 (P200), N2 (N200), P3 (P300) olarak belirlendi. N1 dalgası 70-120 msn arasındaki maksimum negativite, P2 dalgası 140-230 msn arasındaki maksimum pozitif defleksiyon, P3 dalgası 265-600 msn arasındaki pozitif defleksiyon, N2

dalgası da P3'den hemen önceki negatif defleksiyon olarak alındı. Pik latansı amplitüdün maksimum olduğu noktaya göre bir kursor kullanılarak ölçüldü. P3 pikinin iki tepe oluşturduğu durumlarda potansiyelin yükselen ve inen kollarına paralel çizilen teğetlerin kesiştiği noktadan latans ölçümü alındı. Amplitüd ölçümleri pik noktasından pik noktasına yapıldı. P2 amplitüdü N1-P2, N2 amplitüdü P2-N2, P3 amplitüdü N2-P3 pikler arası mesafeler olarak ölçüldü. P3 dalgası için ayrıca baseline'dan pik noktasına olmak üzere amplitüd ölçümü yapıldı. Sonuçların istatistiki anlamlılığı "student t testi" ile ölçüldü. Veriler arasındaki ilişki korelasyon-regresyon analizi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Şizofrenik hasta grubu ile I. kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılmaları sonuçları tablo I'de görülmektedir.

Buna göre N2 ve P3 latanslarının anlamlı ölçüde uzadığı ( $p < 0.01$ ), P3 amplitüdünün, hem pikten pike hem baseline'a göre ölçümlerle, düşmüş olduğu ( $p < 0.01$ ) görülmektedir. P2 latansı uzama eğilimi göstermektedir. N2 amplitüdü hasta grubunda yükselme eğilimi göstermiştir.

Hasta akrabaları grubu ile II. kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılmaları sonucu tablo II'de görü-

mektedir.

Bu karşılaştırma sonucu, hasta akrabaları grubunun N2 ve P3 latansları anlamlı ölçüde uzamış bulunmuştur. Anlamlılık değeri sırasıyla  $p < 0.05$  ve  $p < 0.02$  dir. P2 amplitüdü de kontrol grubuna göre yüksektir ( $p < 0.05$ ).

Hasta grubu ile akrabaları grubunun değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun N2 ve P3 latansı anlamlı ölçüde (sırasıyla  $p < 0.02$  ve  $p < 0.05$ ) uzamış; P3 amplitüdü ise anlamlı ölçüde düşmüş bulunmuştur (Anlamlılık pikten pike ölçümde  $p < 0.01$ , baseline'a göre ölçümde  $p < 0.05$ 'dir)

Pozitif, negatif ve karışık semptomlu alt gruplar birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Negatif semptomlu hasta grubunun N2 amplitüdü pozitif semptomlu grubununkine göre yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Karışık semptomlu grubun P3 latansı negatif semptomlu grubununkine göre uzun bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Pozitif ve karışık semptomlu grupların verileri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Ailesinde kendisinden başka hastalık anamnezi olmayan hastaların N1 latansı olanlarına oranla daha uzun bulunmuştur ( $\bar{x} \pm s_x = 103.23 \pm 3.19$  ve  $86.00 \pm 6.73$ ,  $p < 0.02$ ).

Korelasyon analizleri sonucu hastalık süresi ile ERP parametreleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Tablo I. Hasta grubu ve I. kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu n=38 $\bar{x} \pm s_x$	Kontrol grubu n=41 $\bar{x} \pm s_x$	t
<b>Latans (Milisaniye)</b>			
N1	97.78 $\pm$ 3.27	95.80 $\pm$ 2.24	0.50
P2	179.10 $\pm$ 4.72	170.39 $\pm$ 2.41	1.68
N2	247.89 $\pm$ 7.03	212.68 $\pm$ 2.72	4.80*
P3	359.05 $\pm$ 7.77	310.73 $\pm$ 3.90	5.68*
<b>Amplitüd (Mikrovolt)</b>			
<b>Pikten pike:</b>			
P2	9.53 $\pm$ 0.74	10.49 $\pm$ 0.51	1.08
N2	7.12 $\pm$ 0.92	5.44 $\pm$ 0.50	1.62
P3	9.35 $\pm$ 0.94	12.73 $\pm$ 0.79	2.75*
<b>Baseline'a göre:</b>			
P3	7.76 $\pm$ 0.85	11.28 $\pm$ 0.92	2.79*

\* $p < 0.01$

Tablo II. Hasta akrabalari grubu ve ikinci kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

	Akraba grubu n=53 x±sx	Kontrol grubu n=22 x±sx	t
<b>Latans (Milisaniye)</b>			
N1	99.92 ± 1.97	96.54 ± 3.53	0.88
P2	175.09 ± 2.62	174.54 ± 3.81	0.11
N2	231.02 ± 2.90	219.09 ± 4.05	2.29*
P3	341.17 ± 4.51	323.18 ± 3.93	2.40**
<b>Amplitüd (Mikrovolt)</b>			
<b>Pikten pike:</b>			
P2	11.46 ± 0.67	9.00 ± 0.70	2.16*
N2	7.29 ± 0.44	5.95 ± 0.77	1.58
P3	13.16 ± 0.81	11.67 ± 1.08	1.04
<b>Baseline'a göre:</b>			
P3	10.44 ± 0.77	8.73 ± 0.94	1.27

\*p<0.05

\*\*p<0.02

## TARTIşMA

Çalışmamız sonucu şizofreniklerde, hem kontrol- lere göre hem de hasta akrabalari grubuna oranla, anlamlı olarak N2 ve P3 latansları daha uzun, P3 amplitüdü daha düşük bulunmuştur. Hasta akraba- ları da kontrollerden N2 ve P3 latanslarının anlamlı ölçüde daha uzun olmasıyla ayrılmıştır. şizofrenik hastalarda görrel, işitsel, somatosensoryel uya- rılarla elde edilen ERP'in geç komponentlerinde la- tans uzaması ve amplitüd düşüklüğü olduğu bul- nan birçok çalışma sonucu bildirilmiştir (5, 16, 19-23).

ERP komponentlerinin uyararı tanıma, hafızadan bulup çıkarma ve önemini değerlendirme gibi "bil- gi işleme"nin değişik aşamalarını yansıttığı (4) kabul edilirse, şizofrenlerde bu aşamalarla ilgili kognitif süreçlerde bozukluk olduğu da kabul edi- lecektir (24). Yaşlılarda (30, 31) ve demanslılarda (11-13, 15) benzer ERP değişikliklerinin olması, benzer kognitif bozukluğa sahip olduklarını dü- şündürmektedir. P3'ün bazal temporal lop, entorhin- nal korteks, amigdal ve hipokampusta üretildiği (5- 10) varsayırsa şizofrenideki kognitif bozukluğun bu bölgelerdeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünelibilir. Bu düşünce postmortem çalışma- larında (32) CT (33, 34) ve NMR (35, 36) çalışma- larında bildirilen, şizofren hastaların temporal ve

limbik yapılarındaki hacim azalması bulgusuyla uyumaktadır. Hatta P3 amplitüd düşüklüğü sol temporal bölgede hakim olmaktadır (6, 26-28).

Çalışmamızda hastalık süresi ile ERP latans ve amplitüdüleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Daha önceki çalışmalarda da şizofrenideki P3 de- ğişikliklerinin hastalığın kronisitesinden (23), akut ya da remisyonda oluştan (16, 20) etkilenmediği bildirilmiştir. İşitsel P3 değişiklerinin bir "state marker" değil de bir "trait marker" olduğu belirtil- miştir (37). Hasta akrabalarında benzer ERP deği- şikliklerinin varlığı hem bu değişikliklerin biyolo- jik marker olabileceğine hem de şizofreninin genetik karakterine işaret etmesi yönünden önemlidir. Çalışmamızda hasta akrabalari grubu N2 ve P3 la- tansı kontrollere oranla uzamış bulunmuştur (sıra- sıyla p<0.05 ve p<0.02). Önceki çalışmalarda ři- zofreniklerin çocuklarında P3 amplitüdü düşük bu- lunmuş (38) ancak daha sonra bu teyid edilmemiş- tir (39, 40). Sağlıklı şizofren kardeşlerinde geç uyarılmış potantiyellerde amplitüd düşüklüğü ta- nımlanmıştır (41). Fiziksel anhedoni skoru yük- sek olan bireylerde de somatosensoryel P400 amp- litüdü düşük bulunmuştur (42). Bizim çalışma- mızda latans uzaması bulunurken bu çalışmalarda amplitüd düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. Border- line ve şizotipal kişilik bozukluklarında P3 latansı uzamış, amplitüdü ise düşmüş bulunmuştur (43,

44). Bu sonuç da aynı çerçevede içinde değerlendirilebilir. Az sayıda da olsa bu çalışmalar ERP tetkiklerinin biyolojik belirleyici olabileceği düşüncesini destekler.

Bizim çalışmamızda, şizofren akrabalarında amplitüd değerleri yükselme eğiliminde olduğu gibi P2 amplitüdü anlamlı olarak daha yüksektir. Bu açıdan diğer çalışmalarla uyumlu değildir.

Çalışmamızda şizofrenik grupta yakın akrabalarda başka şizofreni olması ile P3 latans ve amplitü-

dü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç iki çalışmayla (22, 23) uyumludur. Ancak ailede şizofreni hikayesi olmasıyla P3 amplitüd düşüklüğü arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildiren çalışmayla (45) çelişmektedir.

Bulgularımızın şizofreninin genetik geçiş gösterdiği sonucunu veren çalışmaları ve ERP tetkiklerinin biyolojik marker olarak kullanılabileceği düşüncesini destekler ve şizofreni etyolojisinde limbik sistemdeki değişikliklerin önemini belirler nitelikte olduğu kabul edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Goodin DS. *Event-related (endogenous) potentials*. In: Aminoff MJ (ed), *Electrodiagnosis in Clinical Neurology (Third edition)*. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo 1992, pp 627-648.
2. Kutas M, Hillyard SA. *Event-related potentials and psychopathology*. In: Michels R (ed), *Psychiatry*. JB Lippincot Co, Philadelphia 1990, pp 1-17.
3. Polich J. *On the clinical application of P300*. *Biol Psychiatry* 1992; 31:647-649.
4. Blackwood DHR, Muir WJ. *Cognitive brain potentials and their application*. *Br J Psychiatry* 1990; 157 (suppl 9): 96-101.
5. Blackwood DHR, Young AH, McQueen JK, et al. *Magnetic resonance imaging in schizophrenia. altered brain morphology associated with P300 abnormalities and eye tracking dysfunction*. *Biol Psychiatry* 1991;30:753-769.
6. Faux SF, Torello MW, McCarley RW, et al. *P300 in schizophrenia. confirmation and statistical validation of temporal region deficit in P300 topography*. *Biol Psychiatry* 1988; 23:776-790.
7. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, et al. *Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events*. *Science* 1980; 210:803-805.
8. Maurer K, Riederer P, Heinsen H, et al. *Altered P300 topography due to functional and structural disturbances in the limbic system in dementia and psychoses and to pharmacological conditions*. *Psychiatr Res* 1989; 29:391-393.
9. Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ. *The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 55:417-426.
10. Smith ME, Stapleton JM, Halgren E. *Human medial temporal lobe potentials evoked in memory and language tasks*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63:145-159.
11. Goodin DS, Squires KC, Starr A. *Long latency event-related components of the auditory evoked potentials in dementia*. *Brain* 1978; 101: 635-648.
12. Neshige R, Barrett G, Shibasaki H. *Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1120-1125.
13. Patterson JV, Michalewski HJ, Starr A. *Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer-type dementia, and depression*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;

- 71:450-460.
14. St Clair D, Blackburn I, Blackwood D, et al. Measuring the course of neuropsychological function and changes in P3 event-related potential. *Br J Psychiatry* 1988; 152:48-54.
  15. Polich J, Ehlers CC, Otis S, et al. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63:138-144.
  16. Blackwood DHR, Whalley LJ, Christie JE, et al. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 1987; 150:154-160.
  17. Levit RA, Sutton S, Zubin J. Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. *Psychol Med* 1973; 3:487-494.
  18. Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, et al. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59:104-124.
  19. Baribeau-Braun J, Picton TW, Gosselin JY. Schizophrenia. a neurophysiological evaluation of abnormal information processing. *Science* 1983; 219:874-876.
  20. Eikmeier G, Lodemann E, Zerbin D, et al. P300, clinical symptoms, and neurophysiological parameters in acute and remitted schizophrenia. a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1992; 31:1065-1069.
  21. Karaman T, Nuzumlalı D, Özkaynak S, ve ark. Şizofrenide P300 klinik ve nörofizyolojik bir çalışma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1994; 5:170-174.
  22. Romani A, Merello S, Gozzoli L, et al. P300 and CT scan in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987; 151:506-513.
  23. St Clair D, Blackwood D, Muir W. P300 abnormality in schizophrenic subtypes. *J Psychiat Res* 1989; 23:49-55.
  24. Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, et al. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1035-1044.
  25. McCarley RW, Faux SF, Shenton M, et al. CT abnormalities in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:698-708.
  26. Faux SF, Shenton ME, McCarley RW, et al. Preservation of P300 event-related potential topographic asymmetries in schizophrenia with use of either linked-ear or nose reference sites. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75:378-391.
  27. McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, et al. Is there P300 asymmetry in schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:380-381.
  28. Shenton ME, Faux SF, McCarley RW, et al. Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia. a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1989; 25:710-716.
  29. Andreasen NC, Olsen SA. Negative and positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 789-794.
  30. Brown WS, Marsh JT, LaRue A. Exponential electrophysiological aging. P3 latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 55:227-285.
  31. Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, et al. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44:447-458.
  32. Roberts GW. Schizophrenia. a neuropathological perspective. *Br J Psychiatry* 1991; 158:8-17.
  33. Boronow J, Pickar D, Ninan PT, et al. Atrophy limited to third ventricle only in chronic schizophrenic patients. reports of a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:265-271.
  34. DeLisi LE, Goldin LR, Hamovit JR, et al. A family study of the association of increased ventricular size with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:148-153.
  35. Kelsoe JR, Cadet JL, Pickar D, et al. Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:533-541.
  36. Rossi A, Strata PM, Gallucci M, et al. Brain morphology in schizophrenia by magnetic

- resonance imaging (MRI). *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77:741-745.
37. Duncan CC. Event-related brain potentials. a window on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14:199-203.
  38. Friedman D, Vaughan HG, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive brain potentials in children at risk for schizophrenia. preliminary findings and methodological considerations. *Schizophr Bull* 1982; 8:514.
  39. Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L, Vaughan HG. Auditory evoked potentials in children at risk for schizophrenia revisited. re-diagnosis of the patient parents and inclusion of the psychiatric control group. *Psychophysiology* 1985; 22:590.
  40. Friedman D, Cornblatt B, Vaughan HG, et al. Event-related potentials in children at risk for schizophrenia during two versions of the continuous performance test. *Psychiatr Res* 1986; 18: 161-177.
  41. Saitoh O, Niwa S, Hiramatsu K, et al. Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1984; 19:293-303.
  42. Josiassen RC, Shagass C, Roemer RA, et al. Attention-related effects on somatosensory evoked potentials in college students at high risk for psychopathology. *J Abnorm Psychol* 1985; 94:507-518.
  43. Blackwood DHR, St Clair DM, Kutcher SP. P300 event-related potential abnormalities in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1986; 21:557-560.
  44. Kutcher SP, Blackwood DHR, Gaskell DF, et al. Auditory P300 does not differentiate borderline personality disorder from schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 1989; 26:766-774.
  45. Ebmeier KP, Potter DD, Cochrane RHB, et al. P300 and smooth eye pursuit. concordance of abnormalities and relation to clinical features in DSM-III schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82:283-288.