

Potencjały wywołane u chorych na schizofrenię: aktualny stan wiedzy

Evoked potentials in schizophrenia: An update

WALDEMAR SZELENBERGER

Z Kliniki Psychiatrycznej AM w Warszawie,

STRESZCZENIE. Wyniki badań potencjałów wywołanych w schizofrenii świadczą o czynnościowych zaburzeniach w różnych fazach przetwarzania informacji. Upośledzenie bramkowania załamka P50 oraz obniżenie amplitudy potencjału niezgodności (MMN) sugerują zaburzenia na poziomie pierwotnego pola słuchowego. Podczas licznych badań stwierdzono również spadek amplitudy komponenty P300, odzwierciedlającej moment rozwiązania problemu. Są także doniesienia o mniejszej amplitudzie komponenty N400, związanej z zadaniami natury semantycznej.

SUMMARY. Evoked potential data in schizophrenia suggest the existence of functional disorders in different stages of information processing. Impairment in gating of P50 component and a diminished amplitude of Mismatch Negativity (MMN) suggest disordered processing at the level of primary auditory cortex. In several investigations diminished amplitude of P300 component was reported, which points to the moment of problem solving. There are also data on diminished amplitude of N400, which is connected with semantic processing.

Słowa kluczowe: schizofrenia / potencjały wywołane

Key words: schizophrenia / evoked potentials

Potencjały wywołane są zapisem bioelektrycznej reakcji komórek nerwowych na bodźce zewnętrzne, odbierane przez narządy zmysłów. Spoczynkowa czynność bioelektryczna mózgu jest dla osoby zajmującej się potencjałami wywołanymi tylko szumem wymagającym odfiltrowania.

Jakie są teoretyczne przesłanki badania potencjałów wywołanych u chorych na schizofrenię? Badania te najczęściej wywodzą się z różnych odmian teorii filtrowania nieistotnych bodźców w procesie percepcji (Broadbent, 1958) oraz teorii automatycznego i kontrolowanego przetwarzania informacji (Schneider i Shiffrin, 1977; Shiffrin i Schneider, 1977) wraz z późniejszymi modyfikacjami, w polskim piśmiennictwie omówionymi przez Kolańczyk (1992). Można powiedzieć, że najbardziej rozpowszechnione koncepcje zaburzeń poznaw-

czych w schizofrenii wynikają z tych dwóch teorii (Venables, 1964; Shagass, 1976; Braff i wsp., 1977). Istotą tych koncepcji jest założenie, że skutek zaburzonego filtrowania bodźców chorzy na schizofrenię przeżywają zalew nieistotnych wiadomości, mają trudności z orientacją, uwagą i pamięcią, a ponadto nadmierne wzbudzenie uniemożliwia im automatyzowanie funkcji poznawczych. Wszystko zatem, co robią, wymaga pełnego i świadomego zmobilizowania uwagi, w przeciwnym bowiem razie ich reakcje emocjonalne i zachowanie są nieadekwatne do sytuacji, a zaburzenia poznawcze prowadzą do sądów urojeniowych. Nadmierne wzbudzenie układów percepcji może być również przyczyną omamów. Mimo że badania potencjałów wywołanych prowadzone są od lat, w pełni tych hipotez nie potwierdzono. Metody elektrofizjologiczne nie

pozwalają dotychczas uzyskać odpowiedzi na pytania stawiane na płaszczyźnie psychologicznej, a ponieważ kryteria diagnostyczne schizofrenii nie są zbyt precyzyjne, wielu autorów doszło zgodnie do wniosku, że u chorych stwierdza się po prostu rozrzut wyników większy niż u osób zdrowych.

W ostatnim dziesięcioleciu osiągnięto znaczny postęp w analizie potencjałów wywołanych. Jedną z nowości jest stopniowe odchodzenie od identyfikacji maksymalnych wychyleń krzywej potencjału wywołanego, zwanych załawkami, oraz pomiaru ich latencji, czyli czasu utajonego pobudzenia. Taka metoda była uzasadniona wtedy, gdy latencja (w milisekundach) i amplituda (w mikrowoltach) były jedynymi metodami pomiaru potencjałów wywołanych, samego zaś pomiaru dokonywano za pomocą linijki. W miarę gromadzenia wiedzy krzywą potencjału wywołanego zaczęto dzielić na komponenty odpowiadające kolejnym etapom procesów percepcji i poznania (Lehmann i Skrandies, 1984; Gevins i Cutillo, 1986; Brandeis i Lehmann, 1986; 1989; Lehmann, 1987; Näätänen, 1988). W zależności od poglądów na sposób przetwarzania informacji można przyjąć, że etapy te następują kolejno po sobie albo że się zająbiają (Meyer i wsp., 1988a; 1988b; Miller, 1991). Do rozdzielenia krzywej potencjału wywołanego na poszczególne komponenty stosuje się najczęściej metodę statystyczną zwaną metodą składowych głównych (Roemer i wsp., 1986; Jajuga, 1993).

Zasadniczym zwrotem było także zastąpienie analizy pojedynczego potencjału przez analizę przestrzenną, to znaczy opartą na rejestracji z wielu kanałów. Identyfikacja załawków traci wtedy sens, gdyż w różnych odprowadzeniach ich latencja jest różna, a często nawet faza zmienia się na przeciwną (Gevins i Cutillo, 1993). W początkowym okresie analizy przestrzennej ograniczano się do wykreślenia map rozkładu amplitudy, podobnie jak się to robi w kartografii. Metoda ta ma swoje zalety, gdyż mapy są czytelne dla każdego, ale ma też i wady, ponieważ nadmiar

danych z map, rejestrowanych na przykład co 1 milisekundę, nastęrcza poważne trudności ze statystyczną oceną wyników. Zespół Lehmana z uniwersytetu w Zurychu opracował metodę analizy przestrzennej, która pozwala na znaczną redukcję danych i całkowite zarzucenie arbitralnego pomiaru załawków (Lehmann i Skrandies, 1980; 1984; Brandeis i Lehmann, 1986; 1989; Lehmann, 1987). Zgodnie z tą metodą mapę biopotencjałów w danym momencie określają trzy zmienne: całkowita moc w badanym obszarze oraz lokalizacja maksymalnej i minimalnej amplitudy. Odcinki czasu, w których w kolejnych mapach utrzymuje się ten sam obraz, odpowiadają, zdaniem autorów, kolejnym etapom procesu przetwarzania informacji (Lehmann i Skrandies, 1980; 1984; Lehmann, 1987).

Potencjały rejestrowane w czasie do około 200 milisekund po bodźcu nazywamy egzogennymi, ponieważ ich parametry tylko w niewielkim stopniu zależą od stanu emocjonalnego, uwagi, a nawet poziomu czuwania osoby badanej, czyli czynników wewnętrznych, zależą natomiast od rodzaju oraz właściwości fizycznych bodźca, takich jak natężenie i barwa światła czy wysokość dźwięku.

Zjawiska bioelektryczne występujące bezpośrednio po bodźcu odzwierciedlają przetwarzanie informacji w odpowiednich narządach zmysłów. Badania tak wczesnego etapu przetwarzania informacji są uzasadnione ze względu na wpływ przekazywany drogami zstępującymi z tworów siatkowatego. Wpływ ten polega prawdopodobnie na regulacji pobudzenia w miejscu dotarcia sygnału do organizmu (Galambos, 1956; Desmedt, 1960). Przykładem może tu być rozszerzanie się źrenic pod wpływem emocji.

Pobudzenie siatkówki rejestrowane jest pod postacią elektroretinogramu (ERG). Mimo że w komórkach amakrynowych stwierdzono obecność dopaminy, neuroprzekaznika prawdopodobnie odgrywającego istotną rolę w genezie schizofrenii, Schechter i wsp. (1987) nie wykryli żadnych różnic w ERG u chorych w porównaniu z grupą kontrolną.

Ze względu na anatomiczną budowę drogi wzrokowej dokładna lokalizacja pobudzenia w jej części podkorowej nie jest możliwa, jednak pobudzenie pierwotnego pola wzrokowego widoczne jest około 40 milisekund po bodźcu pod postacią dodatniego załamka potencjału wywołanego. Dalsze załamki pochodzą z wielu generatorów pól kojarzeniowych kory mózgowej i układu limbicznego (Goff i wsp., 1978).

Kilka opracowań poświęcono słuchowym potencjałom wywołanym pnia mózgu (BAEP, brain auditory evoked potentials) w schizofrenii. Potencjały te odzwierciedlają przebieg bodźca wzdłuż drogi słuchowej, od potencjału czynnościowego nerwu VIII do załamka powstającego w obrębie promienistości słuchowej.

Niektórzy badacze stwierdzali u chorych na schizofrenię odchylenia od normy BAEP (Harell i wsp., 1986; Hayashida i wsp., 1986; Lindström i wsp., 1987), inni nie wykryli różnic między chorymi a zdrowymi (Pfefferbaum i wsp., 1980; Szelenberger, 1983).

Nie ma pewności, który załamek odpowiada pobudzeniu pierwotnego pola słuchowego. Podobnie jak w przypadku bodźców wzrokowych, dalsza część potencjału wywołanego reprezentuje pobudzenie wielu generatorów korowych i podkorowych (Goff i wsp., 1978).

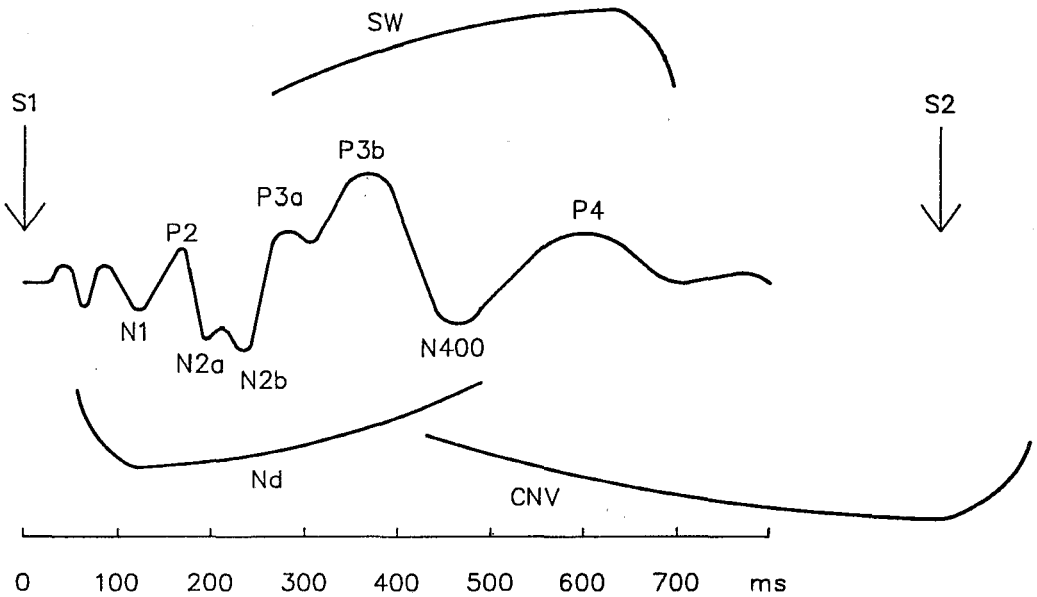
Większość publikacji na temat wczesnego etapu przetwarzania informacji w korze mózgowej pochodzi z lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych. Próbkę czasu przetrwała jedynie teoria bramkowania (Braff i wsp., 1977). Punktem wyjścia jest tu założenie, że bodźce są filtrowane w bardzo wczesnym okresie przetwarzania. Jeżeli bodźce występują parami, a odstęp między parą bodźców wynosi około 500 milisekund, to odpowiedź na drugi z nich zazwyczaj jest mniejsza. Zjawisko to, zwane bramkowaniem, najwyraźniej dotyczy P50, dodatniego załamka o latencji zaledwie 50 milisekund (Braff i wsp., 1977). P50 prawdopodobnie pochodzi z części kory słuchowej ukrytej w głębi bruzdy bocznej (Wood i Wolpaw, 1982). U chorych na schizofrenię

bramkowanie jest istotnie zmniejszone (Nagamoto i wsp., 1989, Braff i Geyer, 1990).

Teoria bramkowania wywodzi się z badań nad cyklem pobudliwości, prowadzonych przez zespół Shagassa w latach sześćdziesiątych (Shagass, 1976). Stosując pary bodźców, oddalone od siebie w granicach 100-120 ms, można zarejestrować zjawisko torowania. Polega ono na tym, że potencjał wywołany drugim bodźcem z pary będzie miał wyższą amplitudę. U chorych torowanie jest mniejsze (Shagass, 1976). Upośledzenie torowania w grupie chorych na schizofrenię zostało potwierdzone również w naszych badaniach (Szelenberger, 1979).

Od około 200 milisekund po bodźcu zaczynają się endogenne potencjały wywołane, związane z procesami poznawczymi. Ich kształt w mniejszym stopniu zależy od siły i rodzaju bodźca, a w większym - od zadania wykonywanego przez osobę badaną i jej stanu psychicznego. Szczególną cechą potencjałów endogennych są trudności w standaryzacji badań. Niełatwo jest porównać wyniki pochodzące z różnych pracowni, bo rezultat pomiaru zależy od znaczenia bodźca dla badanego i wyobraźni eksperymentatora ustalającego warunki badania. Najważniejsze wybrane składniki endogenne potencjału wywołanego przedstawiono na rysunku 1. Niektóre z nich noszą tradycyjne nazwy składające się liter P i N, oznaczających dodatnią i ujemną polaryzację, oraz liczby określającej przeciętną latencję, inne mają nazwy własne charakteryzujące niekiedy warunki ich powstawania.

Załamki N1 i P2 można by jeszcze zaliczyć do części egzogennej ze względu na ich zależność od fizycznych parametrów bodźca. Są to jednak najwcześniejsze załamki zmieniające się pod wpływem czynników psychicznych. Amplituda N1 narasta w stanie skupienia uwagi (Picton i Hillyard, 1974), amplituda P2 zdaniem jednych autorów narasta (Picton i Hillyard, 1974), a według innych autorów maleje (Kameyama i wsp., 1987). Wzrost amplitudy N1 i spadek amplitudy N2 mogą być jednak skutkiem długotrwałej ujemnej polary-



Rys. 1. Uproszczony obraz potencjału wywołanego z zaznaczonymi najważniejszymi komponentami. Wychylenie do góry oznacza polaryzację dodatnią. Symbole S1 i S2 przedstawiają bodźce. Zgodnie z przyjętą konwencją litery P oznaczają komponenty dodatnie, a N - ujemne. Cyfry po literach pozwalają rozróżnić kolejne załamki. Niekiedy podaje się czas przeciętnej latencji po literze określającej polaryzację, np. N400. SW - fala wolna modyfikująca krzywą potencjału podczas trudnych zadań, Nd - ujemna fala wolna modyfikująca krzywą potencjału w trakcie skupienia uwagi, CNV - fala oczekiwania, czyli ujemna fala wolna poprzedzająca oczekiwany bodziec i zanikająca po jego wystąpieniu.

zacji (Nd, processing negativity), również powstającej podczas skupienia uwagi (Näätänen, 1988). N1 i P2 prawdopodobnie odzwierciedlają nieselektywny proces kodowania informacji, pewien stan napięcia czy też wzbudzenia, ale nie są różne podczas prezentacji bodźców istotnych i nieistotnych (Hillyard i wsp., 1978; Näätänen i Picton, 1987). Psychologiczną interpretację komponenty N1 ułatwia stwierdzenie większej amplitudy N1 u osób z napadami paniki niż u osób z grupy kontrolnej (Knott i wsp., 1991). Kilka doniesień poświęcono również nieprawidłowościom załamków N1 i P2 w schizofrenii. Hegerl i wsp. (1988) opisali zmniejszoną amplitudę N1 u chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną. Kessler i Stein-

berg (1989) wykryli u chorych na schizofrenię obniżenie amplitudy N1 w okolicach czołowych. W badaniach magnetoencefalograficznych stwierdzono obniżenie załamka N1 w lewej półkuli u chorych na schizofrenię, ponadto u chorych nie występowała fizjologiczna przewaga amplitudy N1 po stronie lewej (Reite i wsp., 1989). Pfefferbaum i wsp. (1989) stwierdzili, że chorzy na schizofrenię w trakcie leczenia mają mniejszą amplitudę załamka N1 w porównaniu z chorymi nie leczonymi, a zatem stwierdzane często zmniejszenie amplitudy tego załamka u chorych może być spowodowane lekami. Amplituda załamka P2 jest obniżona u leczonych chorych z przewagą objawów negatywnych (McCarley i wsp., 1991). Obniżenie P2 w zadaniach wy-

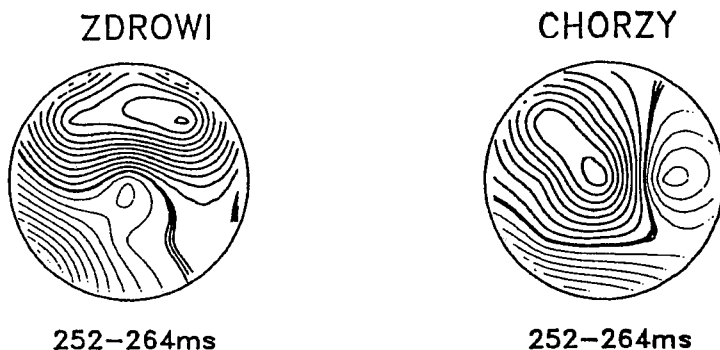
magających uwagi koreluje z nasileniem zaniku płatów czołowych, stwierdzanego u niektórych chorych na schizofrenię w komputerowej tomografii osiowej (McCarley i wsp., 1989).

Okolo 200 ms po bodźcu można wywołać kilka ujemnych załamków odzwierciedlających różne funkcje układu nerwowego. Lokalizacja owych załamków zależy jeszcze od rodzaju bodźca. Pierwszy z nich, oznaczony na rysunku 1 jako N2a, opisany został po raz pierwszy jako załamek niezgodności (MMN, mismatch negativity; Näätänen, 1988). Jest on wyrazem reakcji automatycznej, niezależnej od uwagi osoby badanej, przejawem, jak można przypuszczać, mechanizmu obronnego, wykształconego w toku filogenezy w celu wyróżniania z monotonnego tła bodźców zagrożających. MMN jest widoczny jeszcze w stadium 2 snu, a zanika dopiero w stadiach 3 i 4 (Nielsen-Bohlman i wsp., 1991). Amplituda MMN jest u chorych na schizofrenię obniżona (Shelley i wsp., 1991; Jawitt i wsp., 1993; Shutara i wsp., 1993)

Chapman i wsp. (1981) za pomocą wspomnianej powyżej analizy składowych głównych

wyodrębnili z wzrokowych potencjałów wywołanych komponentę o latencji 250 milisekund, powstającą podczas rozwiązywania zadań angażujących pamięć krótkotrwałą. Z kolei Begleiter i wsp. (1993) metodą analizy przestrzennej wykryli w prawej okolicy skroniowej dodatnią komponentę o latencji 240 milisekund, związaną z krótkotrwałą pamięcią wzrokową. Lokalizacja ta jest zgodna z danymi pochodzącymi z badań eksperymentalnych na małpach (Baylis i Rolls, 1987; Miyashita i Chang, 1988).

W naszych badaniach, przeprowadzonych według opisanej powyżej metody zespołu Lehmana u osób zdrowych i u chorych na schizofrenię, stwierdziliśmy istotną różnicę w lokalizacji maksymalnego dodatniego wychylenia rejestrowanego w czasie 252-264 milisekund po bodźcu. Podczas wykonywania zadań angażujących pamięć kształtów geometrycznych u osób zdrowych maksymalną amplitudę owego wychylenia stwierdzono w prawej okolicy czołowej, u chorych - w lewej okolicy centralnej (Szelenberger i wsp., 1993; Szelenberger i wsp., praca oddana do druku) (rys. 2).



Rys 2. Rozkład średniej amplitudy fragmentu krzywej potencjału wzrokowego rejestrowanego z powierzchni głowy w czasie od 252 do 264 ms po bodźcu. Po stronie lewej przedstawiono średnie wyniki osób zdrowych, po stronie prawej - średnie wyniki chorych na schizofrenię. Górna część każdej z map oznacza okolicę czołową. Poziomice wyznaczono co 0,1 mikrowolta. Linie cienkie odpowiadają poziomicom ujemnym, linie grube - poziomicom dodatnim. Linia najgrubszą oznaczono poziomice zerową. Obie mapy przedstawiają potencjał wywołany bodźcem pod postacią figury geometrycznej. U osób zdrowych widoczna jest przewaga dodatnich poziomicy w półkuli prawej, u chorych - w półkuli lewej. Ta różnica lokalizacji okazała się istotna statystycznie (Szelenberger i wsp., praca oddana do druku).

Podobne zróżnicowanie lokalizacji obszarów zwiększonej aktywności kory między chorymi na schizofrenię a osobami zdrowymi wykryto również za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej (Gur, 1987).

Następny załamek, N2b, powstaje w chwili uświadomienia sobie wyróżnionego bodźca. Prawdopodobnie stanowi on funkcjonalną całość z kolejnym załamkiem dodatnim - P3a. Załamek P3a jest pierwszym elementem potencjału wywołanego całkowicie niezależnym od fizycznych parametrów bodźca. Dopiero bowiem od tego załamka dalszy przebieg krzywej potencjału wywołanego i rozkład amplitudy na powierzchni głowy może być taki sam zarówno w przypadku bodźców słuchowych, jak i wzrokowych (Gevins i Cutillo, 1986). P3a ma największą amplitudę w okolicach czołowych.

Następny z kolei jest załamek P3b lub P3, inaczej załamek P300, o najwyższej amplitudzie w okolicach ciemieniowych. Chociaż jego psychologiczne znaczenie jest nadal przedmiotem dyskusji, przeważa pogląd, że odzwierciedla on moment intelektualnego rozwiązania sygnalizowanego przez bodziec problemu (Gevins i Cutillo, 1986). Załamek P300 ma największą amplitudę w odprowadzeniach ciemieniowych, jednak bodźce nieoczekiwane wyzwalają potencjał P300 o najwyższej amplitudzie w okolicach czołowych (Courchesne i wsp., 1975). Zadania wymagające dużego wysiłku umysłowego wyzwalają załamek P4, który może być wyrazem współlistnienia wolnozmiennnej fali o dodatniej polaryzacji i maksymalnej amplitudzie w okolicach ciemieniowych (Ruchkin i Sutton, 1983). W licznych publikacjach autorzy nie różnicują komponent P3a, P3b i P4, często analizują je łącznie, nazywając odcinek krzywej potencjału między około 296 a 500 milisekund po bodźcu późnym kompleksem dodatnim. Badaniom komponenty P3 poświęcono najwięcej publikacji. W przeważającej liczbie owych publikacji opisywano obniżenie amplitudy P3 czy też późnego kompleksu dodatniego u chorych na schizofrenię (Pfefferbaum i wsp., 1984; Gal-

derisi i wsp., 1988; Grillon i wsp., 1990; 1991), chociaż zdarzają się też doniesienia, że amplituda P3 nie jest w schizofrenii obniżona, zwłaszcza u pacjentów z ostrymi objawami psychozy (Wagner i wsp., 1989). W kilku publikacjach opisano obniżenie amplitudy P3 w okolicach czołowych i okolicach skroniowych, zwłaszcza po stronie lewej (Morstyn i wsp., 1983; McCarley i wsp., 1989; 1991; 1993; Shenton i wsp., 1989a; 1989b). W naszych badaniach stwierdziliśmy obniżenie amplitudy P3 u chorych na schizofrenię w okolicach czołowych (Szelenberger i wsp., 1991). Obniżenie amplitudy P3 jest niespecyficzne dla schizofrenii (Pfefferbaum i wsp., 1984; 1990), dlatego coraz częściej wyniki badania potencjałów wywołanych koreluje się z objawami psychopatologicznymi, a nie z rozpoznaniem nozologicznym (Shenton i wsp., 1989a; 1989b).

Bodźce wymagające analizy semantycznej wywołują składową N400, o maksymalnej amplitudzie w okolicach ciemieniowych (Kutas i Hillyard, 1980). Amplituda N400 jest obniżona u chorych na schizofrenię (McCarley i wsp., 1991; Adams i wsp., 1993).

Ostatni wreszcie z omawianych składników potencjału wywołanego jest wolnozmienną falą o ujemnej polaryzacji i amplitudzie największej w okolicach centralnych. Jest to fala oczekiwania (CNV, contingent negative variation). Poprzedza ona bodziec znaczący i może być uważana za wskaźnik selektywnej uwagi (Tecce, 1972; Nowakowska i wsp., 1977). U chorych na schizofrenię amplituda CNV jest obniżona (Roth i wsp., 1986).

Obniżenie amplitudy komponent endogenych w okolicach czołowych i skroniowych można traktować jako ewentualny dowód lokalizacji zmian anatomicznych w schizofrenii. Udział płatów czołowych w powstawaniu endogennych potencjałów wywołanych wydaje się bezsporny, jednak w ostatnich latach coraz więcej danych wskazuje na dużą rolę ośrodków podkorowych, zwłaszcza układu limbicznego (Ganglberger i wsp., 1986; Rogers i wsp., 1991). Informacje o lokalizacji genera-

torów potencjałów endogennych w głębokich strukturach mózgu pochodzą głównie z dwóch źródeł: ze stosunkowo nowych badań magnetoencefalograficznych oraz analizy wewnątrzmoźgowych potencjałów wywołanych, rejestrowanych w czasie zabiegów neurochirurgicznych (Weinberg i wsp., 1987; Wood i wsp., 1980; Kropotov i Etlinger, 1991).

Obniżenie amplitudy komponent endogennych można też traktować jako nieswoiste czynnościowe upośledzenie funkcji poznawczych, spowodowane zaburzeniami uwagi lub obniżeniem poziomu czuwania. A zatem interpretacja wyników różni się w zależności od założeń teoretycznych. Odrębny kierunek poszukiwań reprezentują badania nad modyfikacją potencjałów wywołanych przez środki psychotropowe. Najwięcej badań farmakologicznych poświęcono kompleksowi P3 i CNV. U chorych z psychozami obserwuje się zmiany w kierunku normalizacji niezależnie od rodzaju leku, a w ścisłym związku z poprawą stanu klinicznego (Duncan i wsp., 1987).

Badanie potencjałów wywołanych nie ma wprawdzie większego znaczenia diagnostycznego u indywidualnych chorych, stwarza jednak możliwość wglądu w zaburzenia procesów poznawczych w schizofrenii. Złożoność owych procesów oraz pochodzenie potencjałów endogennych z wielu generatorów, korowych i podkorowych, utrudnia interpretację, ale powtarzalność wyników, a także ich zgodność z wynikami, które uzyskano za pomocą innych technik badawczych, pozwala traktować krzywą potencjału wywołanego jako stenogram procesów psychicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams J., Faux S.F., Nestor P.G., Shenton M., Marcy B., Smith S., McCarley R.W.: ERP abnormalities during semantic processing in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 1993,10,247-257.
2. Baylis G.C., Rolls E.T.: Responses of neurons in the inferior temporal cortex in short term and serial recognition memory tasks. *Exp. Brain Res.* 1987,65,614-622.
3. Begleiter H., Porjesz B., Wang W.: A neurophysiologic correlate of visual short-term memory in humans. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1993, 87,46-53.
4. Braff D.L., Callaway E., Naylor H.: Very short-term memory dysfunction in schizophrenia: defective short time constant information processing in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1977,34,25-30.
5. Braff D.L., Geyer M.A.: Sensorimotor gating and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990,47,181-188.
6. Brandeis D., Lehmann D.: Event-related potentials of the brain and cognitive processes: approaches and applications. *Neuropsychologia* 1986,24,151-168.
7. Brandeis D., Lehmann D.: Segments of event-related potential map series reveal landscape changes with visual attention and subjective contours. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1989,73,507-519.
8. Broadbent D.E.: Perception and communication. Pergamon Press, London 1958.
9. Chapman R.M., McCrary J.W., Chapman J.W.: Memory processes and evoked potentials. *Canad. J. Psychol.* 1981,35,201-212.
10. Courchesne E., Hillyard S., Galambos R.: Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1975,39,131-143.
11. Desmedt J.E.: Neurophysiological mechanisms controlling acoustic input W: G.L. Rasmussen, W.F. Windle (red.): Neural mechanisms of the auditory and vestibular systems. Charles C.Thomas, Springfield 1960, s. 152-164.
12. Duncan C.C., Perlstein W.M., Morihisa J.M.: The P300 metric in schizophrenia: effects of probability and modality. W: R. Johnson, J.W. Rohrbaugh, R. Parasuraman (red.): Current Trends in Event-Related Potential Research. Elsevier Science Publ. B.V., Amsterdam 1987, s. 670-674.
13. Galambos R.: Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. *J. Neurophysiol.* 1956,19,424-427.
14. Galderisi S., Maj M., Mucci A., Monteleone R., Kemali D.: Lateralization patterns of verbal stimuli processing assessed by reaction time and event related potentials in schizophrenic patients. *Int. J. Psychophysiol.* 1988,6,167-176.
15. Ganglberger J.A., Groll-Knapp E., Haider M., Schmid H., Trimmel M.: Event-related slow potentials and the limbic system. W: W.C. McCallum, R. Zappoli, F. Denoth (red.): Cerebral Psychophysiology: Studies in Event Related Potentials. Elsevier Science Publ. B.V., Amsterdam 1986, s. 546-548.
16. Gevins A.S., Cuttillo B.A.: Signals of cognition. W: F.H. Lopes da Silva, W. Storm van Leeuwen, A. Rémond (red.): Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Vol. II: Clinical Applications of Computer Analysis of EEG and Other Neurophysiological Signals. Elsevier, Amsterdam 1986, s. 335-381.
17. Gevins A., Cuttillo B.: Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1993,87,128-143.

18. Goff W.R., Allison T., Vaughan H.G.: The functional neuroanatomy of event related potentials. W: Callaway E., Tueting P., Koslow S.H. (red.): *Event-Related Brain Potentials in Man*. Academic Press, New York 1978, s. 1-79.
19. Grillon C., Courchesne E., Ameli R., Geyer M.A., Braff D.L.: Increased distractibility in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990,47,171-179.
20. Grillon C., Ameli R., Courchesne E., Braff D.L.: Effects of task relevance and attention on P3 in schizophrenic patients. *Schizophrenia Res.* 1991,4,11-21.
21. Gur, R.E.: Regional brain dysfunction in schizophrenia: PET and regional cerebral blood flow studies. W: R. Takahashi, P. Flor-Henry, J. Gruzelier, S. Niwa (red.): *Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology*. Elsevier Science Publ., Amsterdam 1987, s. 503-512.
22. Harell M., Englender M., Demer M., Kimhi R., Zohar M.: Auditory brain stem responses in schizophrenic patients. *Laryngoscope* 1986,96,908-910.
23. Hayashida Y., Mitani Y., Hosomi H., Amemiya M., Mifune K., Tomita S.: Auditory brain stem responses in relation to the clinical symptoms of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1986,21,177-188.
24. Hegerl U., Gaebel U., Gutzman H., Ulrich G.: Auditory evoked potentials as possible predictors of outcome in schizophrenic outpatients. *Int. J. Psychophysiol.* 1988,6,207-214.
25. Hillyard S.A., Picton T.W., Regan D.: Sensation, perception and attention. W: E. Callaway, P. Tueting, S.H. Koslow (red.): *Event-Related Brain Potentials in Man*. Academic Press, New York 1978, s. 223-321.
26. Jajuga K.: *Statystyczna analiza wielowymiarowa*. PWN, Warszawa 1993, s. 191-210.
27. Jawitt D.C., Doneshka P., Zylberman I., Ritter W., Vaughan H.G.: Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. *Biol. Psychiatry* 1993,33,513-519.
28. Kameyama T., Niwa S., Hiramatsu K., Saitoh O., Fukuda M., Nakagome K., Itoh K.: Event-related potential correlates of psychotropic drug effects on attentional and hemispheric dysfunction in schizophrenia. W: R. Takahashi, Flor-Henry P., Gruzelier J., Niwa S. (red.): *Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology*. Elsevier Science Publ., Amsterdam 1987, s. 221-230.
29. Kessler C., Steinberg A.: Evoked potential variation in schizophrenic subgroups. *Biol. Psychiatry* 1989, 26,372-380.
30. Knott V., Lapierre Y.D., Fraser G., Johnson N.: Auditory evoked potentials in panic disorder. *J. Psychiatr. Neurosci.* 1991,16,215-220.
31. Kolańczyk A.: Uwaga w procesie przetwarzania informacji. W: M. Materska, T. Tyszka (red.): *Psychologia i poznanie*. PWN, Warszawa 1992, s. 78-99.
32. Kropotov J.D., Etlinger S.C.: Human depth ERP in a visual threshold recognition task. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1991,79,45-51.
33. Kutas M., Hillyard S.A.: Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980,207,203-205.
34. Lehmann, D.: Principles of spatial analysis. W: A.S. Gevins, A. Rémond (red.): *Methods of Analysis of Brain and Magnetic Signals*. EEG Handbook (revised series, vol. I). Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam 1987, s. 309-354.
35. Lehmann D., Skrandies W.: Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1980,48,609-621.
36. Lehmann D., Skrandies W.: Spatial analysis of evoked potentials in man - a review. *Progr. Neurobiology* 1984,23,227-250.
37. Lindström L., Klockhoff I., Svedberg A., Bergström A.: Abnormal auditory brain-stem responses in hallucinating schizophrenic patients. *Brit. J. Psychiatry* 1987,151,9-14.
38. McCarley R.W., Faux S.F., Shenton M., LeMay M.: CT abnormalities in schizophrenia. A preliminary study of their correlations with P300/P200 electrophysiological features and positive/negative symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989,46,698-708.
39. McCarley R.W., Faux S.F., Shenton M.E., Nestor P.G., Adams J.: Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophrenia Res.* 1991,4,209-231.
40. McCarley R.W., Shenton M.E., O'Donnel B.F., Faux S.F., Kikinis R., Nestor P.G., Jolesz F.A.: Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993,50,190-197.
41. Meyer D.E., Osman A.M., Irwin, D.E., Yantis S.: Modern mental chronometry. *Biol. Psychology* 1988a,26,3-67.
42. Meyer D.E., Irwin D.E., Osman A.M., Kounios J.: The dynamics of cognition and action: Mental processes inferred from speed-accuracy decomposition. *Psychol. Rev.* 1988b,95,183-237.
43. Miller J.: Discrete versus continuous information processing: introduction and psychophysiology. W: C.H.M. Brunia, G. Mulder, M.N. Verbaten (red.): *Event-Related Brain Research*. Elsevier Science Publ. B.V., Amsterdam 1991, s. 244-259.
44. Miyashita Y., Chang H.S.: Neuronal correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortex. *Nature* 1988,331,68-70.
45. Morstyn R., Duffy F.H., McCarley R.W.: Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983,40,729-734.
46. Näätänen, R.: Implications of ERP data for psychological theories of attention. *Biol. Psychology* 1988,26,117-163.
47. Näätänen, R., Picton T.: The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 1987,24,375-415.
48. Nagamoto H.T., Adler L.E., Waldo M.C., Freedman R.: Sensory gating in schizophrenic and normal con-

- trols: effects of changing stimulation interval. *Biol. Psychiatry* 1989,25,549-561.
49. Nielsen-Bohman L., Knight R.T., Woods D.L., Woodward K.: Differential auditory processing continues during sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1991,79,281-290.
 50. Nowakowska M., Szelenberger W., Wilczak-Szadkowska H.: Contingent negative variation as a measure of motivation in investigation of associative process. *Biol. Psychiatry* 1977,12,701-705.
 51. Picton T.W., Hillyard S.A.: Human auditory evoked potentials. II: Effects of attention. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1974,36,191-199.
 52. Pfefferbaum A., Horvath T.B., Roth W.T., Tinklenberg J.R., Kopel B.S.: Auditory brain stem and cortical evoked potentials in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1980,15,209-223.
 53. Pfefferbaum A., Wenegrat B.G., Ford J.M., Roth W.T., Kopell B.S.: Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1984,59,104-124.
 54. Pfefferbaum A., Ford J.M., White P.M., Roth W.T.: P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989,46,1035-1044.
 55. Pfefferbaum A., Ford J.M., Kraemer H.C.: Clinical utility of long latency cognitive event-related potentials (P3): the cons. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1990,76,6-12.
 56. Reite M., Teale P., Goldstein L., Whalen J., Linnville S.: Late auditory magnetic sources may differ in the left hemisphere of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989,46,565-572.
 57. Roemer R.A., Shagass C., Josiassen R.C., Straumanis J.J.: Principal component analysis of somatosensory evoked potential waveforms: A preliminary demonstration of factor score differences between psychiatric groups. W: C. Shagass, R.C. Josiassen, R.A. Roemer (red.): *Brain Electrical Potentials and Psychopathology*. Elsevier Science Publ, New York 1986, s. 307-328.
 58. Rogers R.L., Baumann S.B., Papanicolaou A.C., Bourbon T.W., Alagarsamy S., Eisenberg H.M.: Localization of the P3 sources using magnetoencephalography and magnetic resonance imaging. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1991,79,308-321.
 59. Roth W.T., Duncan C.C., Pfefferbaum A., Timsit-Berthier M.: Applications of cognitive ERPs in psychiatric patients. W: W.C. McCallum, R. Zappoli, F. Denoth (red.): *Cerebral Psychophysiology: Studies in Event-Related Potentials*. Elsevier Science Publ, Amsterdam 1986, s. 419-438.
 60. Ruchkin D.S., Sutton S.: Positive slow wave and P300: association and disassociation. W: A.W.K. Gailard, W. Ritter (red.): *Tutorials in ERP Research: Endogenous Components*. North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1983, s. 233-250.
 61. Schechter G., Hock P., Rodgers K., Pfefferbaum A., Marmor M.F., Berger P.A.: Electroretinographic assessment in schizophrenia. W: R. Johnson, J.W. Rohrbaugh, R. Parasuraman (red.): *Current Trends in Event-Related Potential Research*. Elsevier, Amsterdam 1987, s. 746-751.
 62. Schneider W., Shiffrin R.M.: Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search and attention. *Psychol. Rev.* 1977,84,1-66.
 63. Shagass C.: An electrophysiological view of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1976,11,3-30.
 64. Shelley A.M., Ward P.B., Catts S.V., Michie P.T., Andrews S., McConaghy N.: Mismatch negativity: an index of preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1991, 30, 1059-1062.
 65. Shenton M.E., Faux S.F., McCarley R.W., Ballinger R., Coleman M., Torello M., Duffy F.H.: Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia: a preliminary report. *Biol. Psychiatry* 1989a,25,710-716.
 66. Shenton M.E., Ballinger R., Marcy B., Faux S.F., Cane M., LeMay M., Cassens G., Coleman M., Duffy F.H., McCarley R.W.: Two syndromes of schizophrenic psychopathology associated with left vs. right temporal deficits in P300 amplitude. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1989b,177,219-225.
 67. Shiffrin R.M., Schneider W.: Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending, and a general theory. *Psychol. Rev.* 1977,84,127-190.
 68. Shutara Y., Fujita K., Takeuchi K., Koga Y., Takemasa K.: Impairment of automatic processing of auditory input in schizophrenia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1993,87,89P.
 69. Szelenberger W.: Visual evoked response modified recovery cycle and personality in healthy and schizophrenic subjects. *Biol. Psychiatry* 1979,14,141-153.
 70. Szelenberger W.: Brain stem auditory evoked potentials and personality. *Biol. Psychiatry* 1983,18,157-174.
 71. Szelenberger W., Skubis K., Skalski M., Zak N: Field distribution of P300 in schizophrenic patients. *Brain Topography* 1991,3,467.
 72. Szelenberger W., Wiśniewski J., Skubis K.: Event-related vector orientation in schizophrenic patients. *Brain Topography* 1993,5,311-312.
 73. Szelenberger W., Wiśniewski J., Skubis K., Tiplady B.: Spatial analysis of evoked potentials and vigilance deficit in schizophrenia (praca oddana do druku).
 74. Tecce J.J.: Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychol. Bull.* 1972,77,73-108.
 75. Venables P.H.: Input dysfunction in schizophrenia. W: B.A. Maher (red.): *Progress in Experimental Personality Research*. Academic Press, New York 1964, s. 1-42.
 76. Wagner M., Kurtz G., Engel R.R.: Normal P300 in acute schizophrenics during a continuous performance test. *Biol. Psychiatry* 1989,25,792-795.
 77. Weinberg H., Robertson A., Brickett P., Cheyne D., Harrop R., Dykstra C., Baff M.: Functional localization of current sources in the human brain associated with the discrimination moving visual stimuli. W: R. Johnson, J.W. Rohrbaugh, R. Parasuraman (red.):

- Current Trends in Event-Related Potential Research. Elsevier Science Publ. B.V., Amsterdam 1987, s. 499-506.
78. Wood C.C., Wolpaw J.R.: Scalp distribution of human auditory evoked potentials. II. Evidence for overlapping sources and involvement of auditory cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1982, 54,25-38.
79. Wood C.C., Allison T., Goff W.R., Williamson P.D., Spencer D.D.: On the neural origin of P300 in man. W: H.H. Kornhuber, L. Deecke (red.): *Motivation, Motor and Sensory Processes of the Brain: Electrical Potentials, Behaviour and Clinical Use.* Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1980, s. 51-56.

*Adres: Prof. Waldemar Szelenberger, Klinika Psychiatryczna AM,
00-665 Warszawa, ul. Nowowiejska 27*