

---

Fókuszban

---

## KOGNITÍV ÉS PSZICHOFIZIOLÓGIAI ZAVAROK SZKIZOFRÉNIÁBAN

---

KÉRI SZABOLCS–JANKA ZOLTÁN

Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Szeged  
E-mail: szkeri@phys.szote.u-szeged.hu; janka@nepsy.szote.u-szeged.hu

*Az elmúlt években a szkizofréniával kapcsolatos kognitív deficit számos jellegzetessége feltárára került. A neuropszichológiai jellemzők meghatározásával lehetőség nyílik a heterogén betegcsoport diszkrét alpopulációkra történő felosztására, amely a biológiai mechanizmusok feltérképezésénél következetesebb eredményekhez vezethet. Másrészt olyan pszichofiziológiai jellegzetességek is ismertté váltak, amelyek szkizofrén betegek tünetmentes rokonaiban is kimutathatók (például P50 diszhabituáció, a szemmozgások zavara, vizuális backward masking deficit). Ezek a „trait” markerek fontos segítséget nyújthatnak a molekuláris genetikai vizsgálatokban. A funkcionális képalkotó eljárások segítségével a kognitív zavarok idegrendszeri alapjaiba is betekintés nyerhető. Az ide vágó tanulmányok egy kiterjedt neuronális hálózat dezintegrált működését mutatták ki (diszkonnekciós szindróma). Az alábbi összefoglalás a munkamemória, a figyelem, a szenzoros kapuzás és a szemantikus memória területén feltárt eredményeket tekinti át.*

**Kulcsszavak:** szkizofrénia, kognitív zavar, funkcionális képalkotás, munkamemória, figyelem, szenzoros kapuzás, szemantikus memória

### BEVEZETŐ

Az elmúlt évtized kutatási eredményei jelentős szemléletváltozást hoztak a szkizofrénia mechanizmusainak megértésében (ANDREASEN, 1997). A klasszikus pszichológiai megközelítések a pszichoanalízis és a behaviorizmus oszlopaira épültek. Az utóbbi fő jellegzetessége a reflex alapú kondicionálási folyamatok hangsúlyozása – a radikális skinneri felfogás a gondolkodást és a szubjektív átélést a megfigyelhető viselkedés epifenoménjeinek tekinti (SKINNER, 1974). A kognitív pszichológia ugyanakkor belső reprezentációkat vizsgál az emberi elmében, amelyeket a neuro-

A munka az OTKA T025160 pályázat támogatásával készült el.

kognitív megközelítések idegi struktúrák funkciójaként értelmeznek. Ennek megvalósulásához volt szükség a képalkotó eljárások megjelenésére. Ezek jórészt közös elveken nyugszanak. Egy adott feladatot kísérő mentális műveletek közben aktivítást mutató neuroncsoportok környezetében értágulat tapasztalható, amely a lokális agyi vérátáramlás növekedéséhez vezet. Ennek következtében pozitron emissziós tomográfia (PET) esetében a pozitront kibocsátó izotóp mennyisége nő meg az adott agyi területen, míg egyfoton emissziós komputer tomográfiánál (single photon emission computer tomography – SPECT) ugyanez a gamma-fotonokat kibocsátó anyagokkal játszódik le. A funkcionális mágneses rezonancia (functional magnetic resonance imaging – fMRI) eljárásnál az értágulat következtében lokálisan megnövekedett oxigenált hemoglobin koncentrációját mérik radioizotópok felhasználása nélkül. A módszer az oxigént hordozó és az oxigén nélküli hemoglobin eltérő mágneses tulajdonságain alapszik (DEGRELL, 1998). E technikai lehetőségekkel az egyes kognitív folyamatok in vivo nyomon követhetők. Rendkívül fontos az agyi területek aktiválására használt teszt kiválasztása. Alkalmasnak kell lennie viszonylagosan körülírt kognitív folyamatok vizsgálatára, ugyanakkor meg kell felelnie a képalkotás módszertani sajátosságainak is. A feladat során kapott aktivítást mindig egy referenciaállapothoz viszonyítva adják meg.

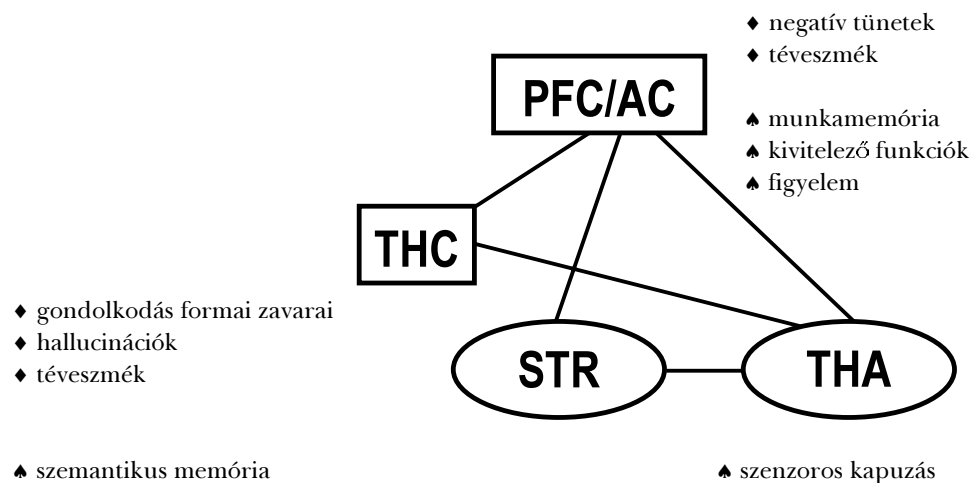
Összességében tehát a neurokognitív megközelítés a kísérletes pszichológia eszköztárának, valamint a modern neurobiológia módszereinek integrálását jelenti. Az elkövetkező összefoglalás áttekintést nyújt azon legfontosabb kutatási irányvonalakról, amelyek a szkizofrénia jelenségekörének vizsgálatában a neurokognitív megközelítést helyezik előtérbe.

#### LOKALIZÁCIÓS ELMÉLETEK: DISZKONNEKCIÓ ÉS KOGNITÍV DISZMETRIA

A szkizofréniával foglalkozó tanulmányok két kérgi és két kéreg alatti terület zavarát emelik ki leggyakrabban: 1. prefrontális cortex, 2. temporo-hippocampális rendszer, 3. striatum, 4. thalamus (BUCHSBAUM, 1990; HECKERS, 1997; LAWRIE, ABUKMEIL, 1998; HARRISON, 1999). A klasszikus értelmezések a pozitív tüneteket a temporális lebenyhez, a negatív tüneteket pedig a prefrontális kéreghez rendelik (1. ábra). Valószínű azonban, hogy a szkizofrénia komplex jelenségeköre nem értelmezhető kielégítően a tradicionális neuropszichológia keretein belül, amely a klinikai tüneteket diszkrét kérgi területek károsodásával magyarázza. Helyesebb, ha a fent említett struktúrák összehangolt és integrált működésének zavarát tételezzük fel. Ez a kognitív diszmetria az egyes struktúrákat összekötő idegpályák károsodásán alapulhat (FRISTON, FRITH, 1995; ANDREASEN és munkatársai, 1998; O'DONNELL, GRACE, 1998). A hipotézist, mely szerint a pszichózis egyfajta kérgi diszkonnekciós („szétkapcsolódási”) szindróma, elsőként Wernicke vetette fel. Mindazonáltal az érintett területek mibenléte a mai napig nem tisztázott pontosan. Az Andreasen-csoport a cortico-thalamo-cerebelláris körök károsodását hangsúlyozza (ANDREASEN és munkatársai, 1998, 1999), míg mások a fronto-hippocampális és fronto-striatális integráció zavarát emelik ki (ROBBINS, 1990; WEINBERGER

és munkatársai, 1992). Végül az utóbb időben a figyelem középpontjába került londoni kognitív irányzat képviselői (FRITH, 1992; FRITH, FRISTON, 1995) az akaratlagos cselekvések (willed actions) és a self-monitorozás eltéréseit fronto-(cingulo)-temporális szétkapcsolódással magyarázzák (KÉRI, JANKA, 1999). Az Andreasen-féle kognitív diszmetriaelmélet eredeti szándéka szerint a rendkívül heterogén kognitív zavarok integrálására törekszik. A cortico-thalamo-cerebello-corticalis (CTCC) körök az információfeldolgozási folyamatok finom időbeli koordinálását, visszajelzések alapján történő folyamatos on-line módosítását látják el. E folyamat zavara a kognitív funkciók széles skálájának másodlagos eltéréséhez vezethet (például tervezés és absztrakció, figyelem, memória stb.).

A diszkonnekciós hipotézist támasztja alá, hogy a mielin-hüvelyt károsító leukodystrophiában, valamint a sclerosis multiplex egyes eseteiben a pszichotikus tünetek megjelenése nem ritka. Valószínű, hogy szkizofréniában a diszkonnekció funkcionális eredetű. Ebben fontos szerepet játszhat a mesocorticalis dopaminerg pályák, valamint a glutaminerg neurotranszmisszió zavara (FRITH, FRISTON, 1995). Mindezek ellenére, jórészt didaktikai okok miatt, a munkamemória és a figyelem zavarát a prefrontális struktúrákhoz (WEINBERGER és munkatársai, 1994; GOLDMAN-RAKIC, SELEMON, 1997; BERMAN, WEINBERGER, 1999), a szemantikus memória eltéréseit a temporális lebenyhez (MCCARLEY és munkatársai, 1993b; SPITZER, 1997), a szenzoros kapuzás károsodását pedig a limbiko-striato-thalamikus rendszerhez (SWERDLOW, GEYER, 1998) szokták rendelni (1. ábra). Az elkövetkezőkben az egyes funkciók eltéréseit ezek szerint tárgyaljuk.



1. ábra. A szkizofrénia patomechanizmusában részt vevő idegrendszeri struktúrák és kapcsolataik. Az ábra a szkizofrénia klinikai tüneteit (◆) és a kognitív deficit komponenseit (▲) mutatja az egyes idegrendszeri struktúrákhoz rendelve (PFC – prefrontális cortex; AC – anterior cingulum; THC – temporo-hippocampális rendszer; STR – striatum; THA – thalamus).

## MUNKAMEMÓRIA

*Az aktív emlékezethez a prefrontális és a posterior kérgi területek együttműködése szükséges*

A munkamemória (working memory) rövid távú, aktív emlékezési folyamatot jelent. BADDELEY (1992) szerint három részfunkcióból áll: 1. a központi végrehajtó (central executive) az emlékezetben megragadott információval kapcsolatos műveleteket szabályozza, szoros kapcsolatban a figyelmi funkciókkal (például az emlékezetben tartott számokkal számtani műveletek végrehajtása); 2. a fonológiai hurok (phonological loop – PL) a verbális információt tároló egység, végül 3. a vizuális-téri „vázlatfüzet” (visuo-spatial scratch pad – VSSP) a vizuális információt tároló egység. Képzeljük például el, hogy egy tárgyat látunk. Az észlelési folyamat során funkcionális képalkotó eljárásokkal neuronális aktivitás mutatható ki a látórendszer ventrális részén (occipito-temporális cortex) (COURTNEY, UNGERLEIDER, 1997). Ha az inger eltűnik, képesek vagyunk arra aktívan emlékezni. Ilyenkor a VSSP lép működésbe, amelynek neuronális alapja szintén a posterior vizuális kéreghez kötődik. Hasonlóképpen egy szólistát is képesek vagyunk megjegyezni a PL révén. Amennyiben az emlékezési idő hosszabb, a tárolt ismeretet át kell dolgozni, vagy újabb információ feldolgozására kerül sor, aktivitás jelenik meg a dorsális prefrontális területeken is (SMITH, JONIDES, 1997; 1999; DOLAN és munkatársai, 1997). Ez lényegében a VSSP és a PL figyelmi működésekkel kapcsolatos szabályozását látja le.

Vitatott, hogy a prefrontális lebenyben vannak-e az egyes modalitásoknak megfelelő specifikus területek. A térbeli lokalizációhoz kapcsolódó részek a frontális szemmozgató terület közelében elhelyezkedő dorsális régiót, míg a tárgyak és arcok feldolgozásáért felelősek a ventrálisabb areákat foglalják magukban. Más megközelítések a térbeli információ tekintetében a jobb, tárgyakra vonatkozóan pedig a bal hemisphaerium dominanciáját vetik fel. Végül a verbális munkamemória tekintetében a bal gyrus temporalis superior és a temporoparietális junkció szolgálja a tárolási funkciókat, míg a Broca-area az információ aktív felfrissítéséért felelős (SMITH, JONIDES, 1997; DOLAN és munkatársai, 1997; GOLDMAN-RAKIC, SELEMON, 1997). A központi végrehajtó feltételezett neuronális szubsztrátuma egy kiterjedt ideghálózathoz kapcsolható (dorsolaterális prefrontális cortex [9-es, 10-es és 46-os Brodmann-areák] és a posterior parietális kéreg [7-es Brodmann-area], lásd COLLETTE és munkatársai, 1999; SMITH, JONIDES, 1999).

*A munkamemória számos aspektusa károsodott szkizofréniában*

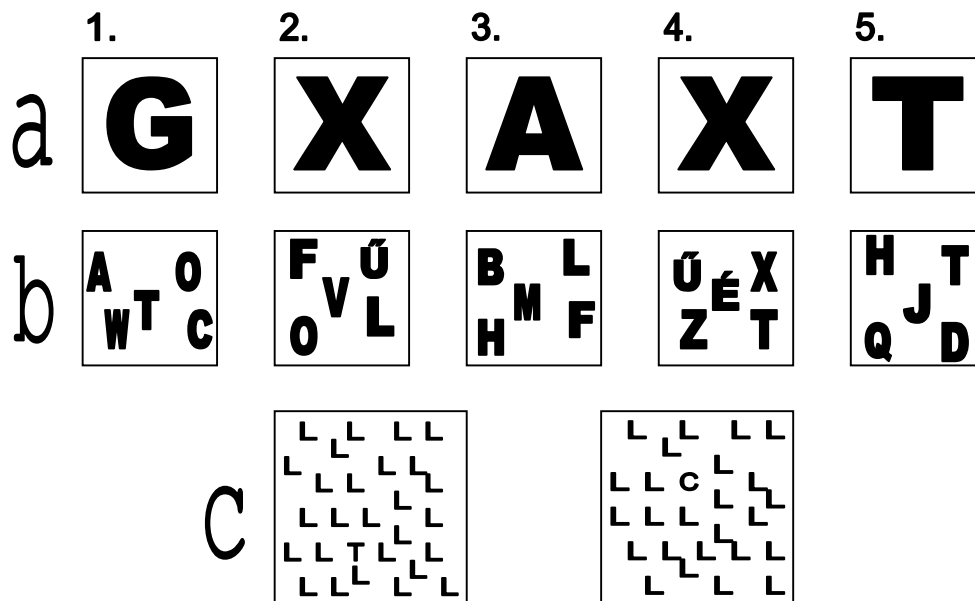
*1. Késleltetett válasz paradigmák.* A munkamemóriát vizsgáló feladatokban a megjegyzett információt bizonyos idő eltelte után (késleltetési periódus) kell felidézni, például új ingerek közül történő kiválasztással (delayed matching to sample – DMS). A késleltetési fázis alatt az PL vagy a VSSP lép működésbe (reprezentáció az inger jelenléte nélkül). Amennyiben a tárolt ismeret tervezésben és probléma-

megoldásban kerül felhasználásra, a központi végrehajtóra is jelentősebb feladat hárul. Szkizofréniában mind a verbális adatokra, mind a térbeli lokalizációra, mind pedig a formákra és színekre vonatkozó munkamemória károsodott (PARK, HOLZMAN, 1992; SPITZER, 1993; GOLDMAN-RAKIC, 1994; FLEMING és munkatársai, 1997; SPINDLER és munkatársai, 1997). A verbális rendszerrel kapcsolatban ez akkor igaz, ha a késleltetés alatti kognitív terhelés nagy. A munkamemória komponenseit tekintve tehát a központi végrehajtó és a VSSP kifejezett zavaráról beszélhetünk, míg az PL relatíve megkímélt (SALAMÉ és munkatársai, 1998).

Az újabb vizsgálatok eredményei szerint azonban a verbális munkamemóriában szerepet játszó prefrontális területek szelektíven károsodást mutatnak egyes szkizofrén betegeknél. A vizsgálati személyeknek különböző magasságú egyszerű hangokat, illetve szavakat kellett aktívan emlékezetükben tartani. Bár a hangokra vonatkozó feladat nehezebb volt, a betegek a verbális feladat során szelektív károsodást mutattak. Mindehhez a bal inferior frontális gyrus hipoaktivitása társult (WEXLER és munkatársai, 1998; STEVENS és munkatársai, 1998).

Ha egyszerűen egy szám- vagy szólistát kell rövid ideig megjegyezni (digit/word span), a szkizofrén személyek a kontrollokhoz hasonlóan teljesítenek (PARK, HOLZMANN, 1992), bár ezzel ellentétes eredmények is vannak (STRATTA és munkatársai, 1997). Amennyiben azonban a megjegyzett sort fordított sorrendben kell felidézni (digit/word span backward), vagyis a tárolt ismeretet át kell szerkeszteni, a betegek teljesítménye alacsonyabb lesz (MORICE, DELAHUNTY, 1996). Egy vizsgálat hasonló effektust talált tünetmentes rokonokban is (CONKLIN és munkatársai, 2000). Az első feladat megoldásához az ép PL elegendő (a számsor ismételtetése a „belső beszéd” segítségével), míg a második esetben a károsodott központi végrehajtó funkciókra nagyobb teher hárul, hasonlóan az olyan paradigmákhoz, ahol a késleltetési fázis alatt valamilyen zavaró inger van jelen, vagy párhuzamosan több feladatot kell elvégezni.

*2. A kognitív terhelés változtatása: „n-visszafelé” és módosított késleltetett válasz paradigmák.* A nehézség és a kognitív terhelés rendszerezett vizsgálata az „n-visszafelé” („n-back”) feladat révén válik lehetségessé (SMITH, JONIDES, 1997, 1999). A résztvevőknek betűket mutatnak sorban, egymás után. Az alapfeladatban („0-visszafelé”) az aktuálisan megjelenő betűt kell észlelni munkamemória-komponens nélkül: minden megjelenő kép esetén egy gombot kell megnyomni. Az „1-visszafelé” fokozatban csak akkor kell válaszolni, ha az aktuálisan megjelenő betű megegyezik a sorban eggyel előtte bemutatott betűvel. Itt a munkamemória feladata a már nem látható (eggyel előbbi) stimulus tárolása, nem megfelelő betű esetén a válasz gátlása, és természetesen a memória tartalmának folyamatos felfrissítése. A „2-visszafelé” kondícióban a célingert az aktuálisan bemutatott képet kettővel megelőző betű képezi (*2a ábra*). Ebben az esetben a munkamemória-terhelés nagyobb, mint az „1-visszafelé” feladatban. A szkizofrén személyek teljesítménye a kognitív terhelés függvénye: nehezebb feladatokban jelentősebb zavar mutatkozik (WEINBERGER és munkatársai, 1997). Funkcionális képalkotási eljárásokat alkalmazó tanulmányok igazolták, hogy az „n-visszafelé” feladat alatt a szkizofrén betegek bal dorsolaterális prefrontális területei hipoaktivitást mutatnak, abban az esetben is, ha



2. ábra. A figyelmi funkciók vizsgálatát szolgáló eljárások

- a) A *Continuous Performance Test*-ben (CPT) egymást követően bemutatott betűk közül csak a célbetű esetén kell válaszolni egy gomb lenyomásával (például X, 2. és 4. kép). Az ingerek bemutatási ideje 20–40 ms. A kontextusfüggő CPT során csak akkor kell válaszolni, ha az X célbetűt egy A betű előzi meg (3. inger). Az „*n*-visszafelé” feladatokban szintén sorban bemutatott betűk szerepelnek. A „2-visszafelé” fokozatban a 4. kép esetén jelezni kell, mivel az megfelel a kettővel előtte bemutatott betűnek.
- b) *Span of Apprehension* (SA) feladatban minden kép tartalmaz egy „T” vagy „L” betűt. A bemutatási idő itt is 20-40 ms körül van. Az SA feladat nehézsége a betűk számának növelésével változtatható.
- c) A bal oldali képen a „T” kiválasztása az „L” betűk közül aktív figyelmet igényel (attentív, top-down folyamat), míg a jobb oldali képen a „C” automatikusan kiemelkedik a környezetéből (preattentív, bottom-up folyamat).

a teljesítményük nem marad el a kontrollokétól (CARTER és munkatársai, 1998). Egészséges személyek a kognitív terhelés (jelen esetben az *n* érték) növekedésével arányosan nagyobb prefrontális aktivációt mutatnak, amely a „2-visszafelé” feladatban ugrásszerűen megnő. Szkizofrén betegek esetében meglepő módon ez fordítva jelenik meg, sőt, a terhelés növekedésével az aktivitási mintázat abnormális módon eltolódik a parietális lebeny felé (WEINBERGER és munkatársai, 1997).

A kognitív terhelés az „*n*-visszafelé” feladattól eltérő módszerekkel is változtatható. A résztvevőknek egy színes mintázatot mutattak (referencia inger). Az első feladat alkalmával a tesztképek közül azokat kellett kiválasztani, amelyek színükben vagy mintázatukban megfeleltek a referenciaingernek (DMS feladat). A második feladatban váltakozva a referenciaingernek megfelelő mintázat, majd szín

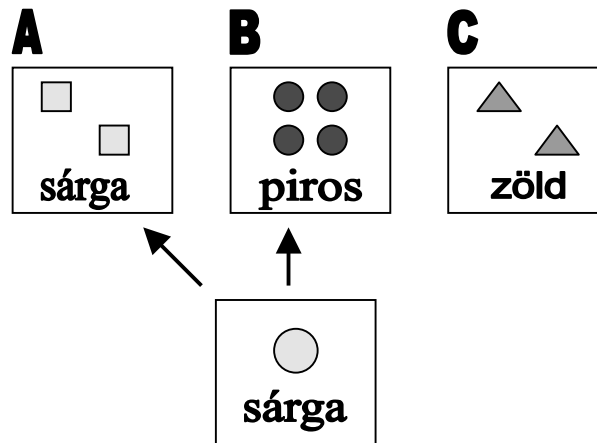
szerint kellett választani, az egyik paramétert mindig figyelmen kívül hagyva (altered delayed matching to sample – ADMS). Az ADMS lényege az információ szabályszerű átmeneti gátlása majd aktiválása. A DMS feladatban neuronális aktivitás figyelhető meg a bal dorsolaterális prefrontális cortex és a bal inferior parietális cortex területén. A kognitív terhelés növekedésével (ADMS) a jobb oldali fronto-parietális régióknál is megnő a vérátáramlás (KLINBERG és munkatársai, 1997). A szkizofrén személyek a DMS teszttel összevetve az ADMS feladatban alacsonyabb teljesítményt mutattak, kifejezett hipofrontális kíséretében (O’SULLIVAN és munkatársai, 1996).

### *Végrehajtó funkciók: tervezés és stratégiaváltás*

A végrehajtó funkciók legfontosabb feladata az aktív emlékezet által megragadott információ problémamegoldásban történő felhasználása, az eredmény ellenőrzése és a visszajelzéseknek megfelelően a megoldási stratégia rugalmas megváltoztatása. A tervezés során a cél eléréséhez szükséges folyamatot lépésekre kell bontani, majd azokat megfelelő sorrendbe kell rendezni. Gyakran előfordul, hogy az egyes résztervek önmagukban nem a cél felé mutatnak. Ilyenkor szükség van a kézenfekvő, de a végeredményt tekintve nem célravezető viselkedés gátlására, valamint a résztervek összefüggésekben való szemlélésére. A terv kivitelezése közben elengedhetetlen a cselekvés eredményének folyamatos monitorozása, figyelmi modulációja, hiba vagy nem várt következmények esetén a programok rugalmas módosítása. A tervezésnek és ellenőrzésnek tehát szétválaszthatatlanul összeforrvan kell megjelenennie az adaptív viselkedés kialakításához (SHALLICE, 1982; OWEN, 1997).

### *Kognitív stratégiaváltás, negatív tünetek és a dopamin receptorok*

1. *A Wisconsin Card Sorting Test (WCST) eltérései szkizofréniában.* A rugalmas kognitív stratégiaváltás kérdéséhez kapcsolódó vizsgálati módszerek közül a legismertebb a Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (HEATON, 1981). A feladat lényege, hogy geometriai formákat ábrázoló kártyákat kell osztályozni a formák színe, alakja vagy száma szerint. A vizsgálat közben a kísérletvezető előzetes jelzés nélkül megváltoztatja a válogatás szempontját (például színről formára). A helytelen választást követő visszajelzés alapján új osztályozási stratégiára kell váltani (3. ábra). Szkizofrén személyek, hasonlóan a prefrontálislebenszérült betegekhez, nem képesek a váltást végrehajtani – a kártyák osztályozását a régi stratégia szerint folytatják (perszeveráció) (FEY, 1951; GOLDBERG és munkatársai, 1987; MORICE, 1990; HAUT és munkatársai, 1996; MORICE, DELAHUNTY, 1996; BERMAN, WEINBERGER, 1999). Hasonló jelenség tapasztalható a Rorschach-teszt perszeverációt vizsgáló változatának alkalmazásakor is (PERRY és munkatársai, 1998). PET vizsgálatokkal szkizofrén betegekben a WCST feladat alatt csökkent perfúziót találtak a bal dorsolaterális prefrontális kéreg területén (9-es és 46-os Brodmann-area). A jelenség részben



3. ábra. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Az ábra a teszt elvét mutatja. A tesztkártya (egy sárga kör) elvileg az *A* és a *B* csoportba is osztályozható (az előbbibe a szín, az utóbbiba a forma szerint), azonban mindig csak egy osztályozási szempont a helyes. A stratégiát a vizsgálati személyek visszajelzés alapján sajátítják el. A vizsgálat során 10 helyes válasz után szempontváltás történik, például színről formára. Kezdetben a résztvevők továbbra is az *A* csoportba sorolják a kártyát (régí szempont), ám rossz válasz esetén visszajelzést kapnak. Intakt prefrontális funkciók esetén stratégiaváltás történik, és a vizsgálati személyek áttérnek az új, jutalmazott osztályozási szempontra.

függetlennek bizonyult a figyelmi kapacitás zavarától, az akaratlagos mentális teljesítmény általános károsodásától, valamint az antipszichotikus gyógykezeléstől (BERMAN és munkatársai, 1986, 1988; WEINBERGER, BERMAN, 1996; BERMAN, WEINBERGER, 1999). A hipofrontális-hipotézis továbbfejlesztéseként a prefronto-limbikus kapcsolatok zavarára utalnak azok a mérések, amelyek a csökkent homloklebény-aktiváció és a medio-temporális struktúrák patológiája között összefüggést találtak. Monozigóta ikerpárok esetében a beteg testvérek kifejezettebb hipofrontalitást és ehhez kapcsolódóan jelentősebb bal hippocampális hiperaktivitást és csökkent térfogatot mutattak, mint a nem beteg testvérek (WEINBERGER és munkatársai, 1992). A szkizofrén páciensek WCST teljesítménye a kontrolloktól eltérően korrelál a parahippocampális területek aktivitásával, sőt egyes adatok szerint a betegek és a kontrollok eltérő prefrontális területeket aktiválnak a teszt során (RAGLAND és munkatársai, 1998; WEINBERGER, BERMAN, 1996; BERMAN, WEINBERGER, 1999). Bár a WCST igen érzékeny a homloklebény károsodására, kivitelezéséhez egy kiterjedt idegrendszeri hálózat kapcsolható, amely a dorsális frontális területeken kívül magában foglalja az inferior parietális, temporális és cerebelláris régiókat is. Hasonlóan aktiváció figyelhető meg a „2-visszafelé” feladat során. Mindezek ellenére szkizofrén páciensek esetében a tesztben tapasztalt zavar fő meghatározója a dorsolaterális prefrontális cortex károsodása (BERTOLINO és munkatársai, 2000).



Figyelemre méltó, hogy míg egyes tanulmányok összefüggést találtak az auditoros/térbeli munkamemória és a WCST deficit között (GOLD és munkatársai, 1997; SNITZ és munkatársai, 1999), addig mások ezt az eredményt a verbális munkamemória esetén nem reprodukálták (STRATTA és munkatársai, 1997). Egyes adatok arra utalnak, hogy a verbális segítség és a motivációt fokozó hatások (token, pénzjutalom) javítják a szkizofrének WCST zavarát. Ez a hatás azonban bizonytalan és átmeneti (GREEN és munkatársai, 1992; HELLMAN és munkatársai, 1998). GOLDMAN-RAKIC (1994) szerint a szkizofréniában tapasztalható kategorizációs deficit egyszerűen az információ aktív fenntartásának zavarából adódik. Újabb tanulmányok ezt a feltételezést részben alátámasztják, kiegészítve azzal, hogy egyszerű vizuális ingerek osztályozása az aktív információfenntartó mechanizmusok terhelése nélkül is károsodik (GLAHN és munkatársai, 2000). Ennek egy lehetséges mechanizmusa, hogy a páciensek nem képesek több perceptuális vonás integrációjára (például ha a kategóriába tartozás megítéléséhez a formát és méretet is figyelembe kell venni), illetve a kategorizációt meghatározó legmegfelelőbb szabály kiválasztására (KÉRI és munkatársai, 1999; CARTER, NEUFELD, 1999).

*2. A WCST receptormechanizmusai és komponensei.* A WCST-t alkalmazó PET vizsgálatot megismételték olyan speciális izotópokkal is, amelyek szelektíven a D1 és D2 dopamin receptorokhoz kötődnek (OKUBO és munkatársai, 1997). Érdekes módon a szkizofrének és a kontrollszemélyek között kizárólag a D1 ligandok esetén volt különbség: a betegek esetében csökkent D1 receptor sűrűséget észleltek a prefrontális kéreg területén, amely összefüggést mutatott a teljesítménycsökkenés mértékével és a negatív tünetek súlyosságával. A negatív tüneteket és egyes kognitív eltéréseket tehát a prefrontális cortex kóros dopaminerg beidegzése magyarázhatja. A kognitív deficit utalhat az adott kórforma prognózisára és a szociális funkciók károsodására: a WCST zavar és a kórházi kezelések gyakorisága között például összefüggést sikerült kimutatni (GREEN, 1996; LYSAKER és munkatársai, 1997; GREEN, NUECHTERLEIN, 1999b). Legrosszabb prognózissal és terápiás válasszal a végrehajtó funkciók (dorsolaterális prefrontális deficit) és a motorium (premotor cortex/basal ganglionok) zavarának együttállása esetén kell számolni (POOLE és munkatársai, 1999).

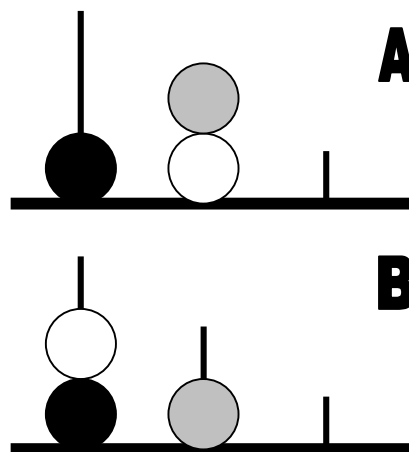
A WCST számos folyamatot magában foglaló eljárás. A modern kognitív neuropszichológiai eljárásokkal ezek szétválaszthatók. A dimenzióon belüli váltás új inger jutalmazott paraméter szerinti kategorizációját jelenti (például egy eddig nem látott zöld háromszöget továbbra is a szín szerint kell osztályozni). Ezzel szemben a dimenziók közötti váltás esetében a klasszifikáció szempontja érintett (például a továbbiakban nem a szín, hanem a forma szerint kell kategorizálni). Itt kétféle hibalehetőség van: 1. perszeveráció (ragaszkodás az előző szemponthoz, bár az már megváltozott), 2. tanult irrelevancia (új vonás jelenik meg, de ez az osztályozás régi szempontját nem változtatja meg, tehát irreleváns ingerként van jelen). Az általános intellektust kevésbé károsító szkizofréniás kórkép esetében egyetlen aspektus szelektív károsodása áll fenn: ez a perszeveráció (ELLIOTT és munkatársai, 1998; KOREN és munkatársai, 1998). A jelenség a dorsolaterális prefrontális cortex és a dorzális striatum diszfunkciójára utal. Parkinson-kórban és súlyos mentális

hanyatlással járó szkizofréniában, ahol a ventrális fronto-striális körök is károsodtak, az intradimenzionális váltás sem megtartott, amely a WCST-ben a jutalmazott stratégia elhagyását jelenti (KÉRI és munkatársai, 2000; áttekintésként lásd LAWRENCE és munkatársai, 1998).

A frontális lebeny alsó-mediális része (orbitofrontális cortex) a laterális részekkel ellentétben a limbikus rendszerrel áll összeköttetésben, fontos szerepet betöltve az egyes helyzetek emocionális, jutalmazási-büntetési vonatkozásainak felbecslésében, így például a döntéseink következményeinek meghatározásában (BECHARA és munkatársai, 1994). A nevezetes „gambling” teszt eredményei szerint e funkciók kompenzált állapotban lévő betegekben megtartottak (WILDER és munkatársai, 1998), ám dezorganizált tünetek jelenléte esetén valószínűleg károsodást mutatnak. Az orbitofrontális területek zavarára utalnak azok a vizsgálatok is, amelyek szagészlelési folyamatokban zavart mutattak ki egyes szkizofrén páciensekben (MOBERG és munkatársai, 1999).

### 3.5. A tornyok Londonban, Hanoiban és Torontóban is magasak

1. A „torony” típusú feladatok mechanizmusa és eltérései. Míg a WCST esetében a flexibilis kognitív stratégiaváltás áll előtérben, a „torony” típusú feladatok (London tornyai, Hanoi tornyai, Torontó tornyai) a tervezési tevékenységet vizsgálják (SHALLICE, 1982; OWEN, 1997). A London tornyai (Tower of London) tesztben



4. ábra. A „torony” típusú feladatok elve

A feladat célja az A ábrán lévő elrendezés kirakása a B-ből kiindulva. A leghosszabb rúdon egyszerre három, a középsőn kettő, a legkisebben pedig egy golyó foglalhat helyet. Az ábrán bemutatott feladat három lépésben oldható meg. A feladat nehézsége a golyók és a rudak számának növelésével változtatható. Komputeres változatával a kivitelezést megelőző gondolkodási idő és a kivitelezéshez szükséges idő is mérhető.

függőleges rudakra golyók vannak felfűzve. A cél bizonyos golyóelrendezés kirakása (4. ábra). A feladat végrehajtása során meg kell tervezni az egyes lépéseket, azokat megfelelő sorrendben a munkamemóriában tárolva. Funkcionális képalkotással nyert adatok szerint a ventrolaterális prefrontális cortex (45-ös és 47-es Brodmann areák) szerepet játszik az emlényomok előhívásában és aktív fenntartásában, míg a London tornyai feladat alkalmával is aktiválódó rostrális és dorsolaterális régiók (46-os és 9-es Brodmann-areák) az információ célirányos kombinációjában és a feladat monitorozásában fontosak. Kiemelendő az a hasonlóság, amely a térbeli lokalizációra vonatkozó munkamemória és a tervezési feladatokban található kérgi aktiváció között fennáll. Egyes rostro-anterior területek azonban szelektíven a tervezési feladatokban aktiválódtak (OWEN, 1997; FRITH, DOLAN, 1997).

Szkizofréniában a „torony” típusú paradigmákban is markáns károsodás tapasztalható (GOLDBERG és munkatársai, 1990; SCHMAND és munkatársai, 1992; PANTELIS és munkatársai, 1992; GRAS-VINCEDON és munkatársai, 1994; MORICE, DELAHUNTY, 1996; PANTELIS és munkatársai, 1997). A betegek lassabbak, a feladatot csak sok lépésben vagy egyáltalán nem tudják megoldani. SPECT vizsgálatok a London tornyai feladatban a prefrontális lebeny hipoaktivitását igazolták (ANDREASEN és munkatársai, 1992). Érdekes azonban, hogy a rendkívül bonyolult, tizenöt lépéses elrendezésben nem volt különbség a szkizofrének és a kontrollok teljesítménye között (GOLDBERG és munkatársai, 1990). Valószínűleg a feladat összetettsége miatt nem oldható meg tervezési folyamatok segítségével, sokkal inkább próba-szerencse alapon történő válaszok alapján lehet eljutni a helyes megoldáshoz. Megfelelően hosszú gyakorlás után a megoldási mintázat tudatos összpontosítás nélkül is „berögzül”.

A tervezési folyamatok abnormalitása belsőleg generált ujjmozgatási feladatokban is nyomon követhető. A tervezett mozgások kivitelezése előtt a supplementer motoros kéregről elvezethető készenléti potenciál (readiness potential, RP) amplitúdója csökken, latenciája növekszik szkizofrén betegek esetében (DREHER és munkatársai, 1999). SPENCE, HIRSCH, BROOKS és GRASBY (1998) a dorzális homloklebeny hipoaktivációját találta hasonló, belsőleg generált joystick-mozgatási feladatban. A csökkent frontális aktiváció a tünetek enyhülésével fokozatos normalizációt mutatott.

2. *A fronto-striatális kapcsolatok jelentősége.* A tervezéssel járó kognitív folyamatokban is nagy fontossággal bírnak a fronto-striatális kapcsolatok (lásd még a WCST-nél) (ROBBINS, 1990; PANTELIS és munkatársai, 1992, 1997a; BUCHSBAUM és munkatársai, 1992). A szkizofrén pácienseknek és a prefrontális lézió átesett betegeknek egyaránt több időre van szükségük a London tornyai feladat kivitelezéséhez, míg Parkinson-kórban ezen felül a kivitelezést megelőző gondolkodási idő is hosszabb. A kivitelezési idő csupán a prefrontális betegek esetében függött a feladat nehézségétől: a Parkinson-kóros és a szkizofrén betegek már a legegyszerűbb, kétlépéses feladatban is lassabbak voltak. Különböző reakcióidőt mérő feladatokban a szkizofrének latenciája hosszabb, mozgáskivitelezési ideje pedig lassabb. Bár a választ kiváltó célingert megelőző figyelmeztető jelzés teljesítményüket javítja, olyan ese-

tekben, ahol a válaszmintázatot hosszabb ideig kell aktívan fenntartani (például a figyelmeztető inger és a kulcsinger közötti intervallum hosszabb), károsodás tapasztalható (FULLER, JAHANSAHI, 1999). A szkizofrén személyeknél észlelt deficit tehát kifejezettebb, mint a körülírt prefrontális betegek esetében, bizonyos tekintetben a basal ganglion betegségek neuropszichológiai profiljára emlékeztetve (ELLIOTT, SAHAKIAN, 1995; PANTELIS és munkatársai, 1997a).

A torony típusú teszteken kívül a klasszikus labirintusfeladatok is kiválóan alkalmasak a frontális funkciók (tervezés) és a basal ganglionok (motoros output) együttes vizsgálatára. A szkizofrén betegek típusosan hosszabb utat megtéve jutnak el a labirintus kijáratáig, mozgásuk lassabb, vizuo-motoros koordinációjuk gyengébb (GALHOFFER és munkatársai, 1999). Érdekes, hogy a feladat manuális gyakorlásával a kontrollszemélyekhez hasonló ütemben javul teljesítményük, ami a motoros készségek viszonylagosan megkímélt procedurális tanulására utal (vö. a 15-lépéses toronyfeladattal és a memória kérdésénél későbbiekben leírtakkal). Egészséges személyekben a labirintusfeladat gyakorlásával a kezdeti robusztus jobb prefrontális aktivitás áthelyeződik a posterior kérgi területekre (posterior cingulum, precuneus) (VAN HORN és munkatársai, 1998). Ez utóbbi mechanizmusok lehetnek megkíméltek szkizofréniában.

A fronto-striatális kapcsolatok zavarának központi szerepe van a szkizofrénia patofiziológiájában. A frontális területek hipoaktivitásához csökkent tónusos dopaminfelszabadulás társul a striatumban, amely a dopamin preszinaptikus felhalmozódásához vezet. Így bizonyos körülmények között (például stressz) túlzott dopaminfelszabadulás játszódhat le. A bazális hipodopaminerg állapot a negatív tünetekkel, míg a túlzott fázisos felszabadulás a pozitív tünetekkel állhat összefüggésben (BERTOLINO és munkatársai, 1999). Érdekes, hogy kísérleti állatokban a hippocampus korai sérülése a fronto-striatális dopaminerg-szabályozás fentiekben vázolt károsodásához vezet (SAUNDERS és munkatársai, 1998). E modell szerint tehát az elsődleges károsodás a medio-temporális lebeny területén van, amely a fejlődés során egy kiterjedtebb idegrendszeri hálózat diszfunkciójához vezet.

Itt kell megemlíteni a neuroleptikus kezelés hatását. A klasszikus D2 dopamin receptor antagonisták nem gyakoroltak kedvező hatást a kognitív funkciókra, sőt, Parkinson-szindróma indukálásával még rontották is azokat. Az újabb szerek (például clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin) ezzel szemben javítani látszanak a vizuo-motoros képességeket, a munkamemóriát és a verbális tanulást (GALLHOFFER és munkatársai, 1999; KEEFE és munkatársai, 1999). A D2 antagonizmussal a thalamo-limbikus kapuzási folyamatokat (lásd később) és a basal ganglionok output funkcióit „bénították”, a D1 receptorok gátlása pedig a prefrontális funkciók további zavarához vezetett. Ezzel a fázisos hiperdopaminerg állapotot (pozitív tünetek) ellensúlyozták ugyan, ám a tónusos hipodopaminerg mechanizmusra (negatív tünetek) kedvezőtlenül hatottak. Az új szerek a szerotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor gátlásával némileg ellensúlyozzák a D2 blokádnak kedvezőtlen hatásait a fronto-striatális rendszerben. A jövő farmakológiája ebbe az irányba fejlődik. Az NMDA receptor agonistákkal (glicin, d-cikloszerin), D1 receptor stimulálókkal és parciális dopamin antagonistákkal a kognitív funkciók tekintetében további kedvező hatások várhatók (FRIEDMAN és munkatársai, 1999).

## FIGYELEM ÉS SZENZOROS KAPUZÁS

*Koktélparti és a fronto-parietális rendszer*

A koktélparti-effektussal a figyelmi funkciók lényegét szokták illusztrálni. Ha egy összefüggésen egy bizonyos beszélgetésre összpontosítunk, számos zavaró ingerteret képesek vagyunk kizárni. Mégis, ha valahol a nevünket halljuk, figyelmünket önkéntelenül is az adott irányba fordítjuk. A figyelem tudatos és akaratlagos összpontosítását „felülről lefelé” ható (top-down) folyamatoknak nevezzük, míg az akaratlanul és automatikusan a tudatba „törő” események „alulról felfelé” (bottom-up) irányulnak. Az utóbbiak váratlanul, rövid ideig megjelenő ingerekkel kapcsolatosak, amelyek tudatos kontroll nélkül kerülnek feldolgozásra. Az ilyenek preattentív folyamatok (2c ábra). A vizuális figyelem neurobiológiai alapjait tekintve a prefrontális cortex és az anterior cingulum fontos a figyelem tárgyának kiválasztásában és a figyelem fenntartásában, míg a parietális kéreg a figyelem irányának váltásáért felelős. Az említett területek kéreg alatti struktúrák által összekapcsolva alkotnak egységes funkcionális hálózatot (POSNER, DEHAENE, 1994). Látható, hogy a munkamemória nem határolható el élesen a figyelmi szabályozás elemeitől. Ezért egyes szerzők egyetlen kognitív mechanizmusként értelmezik ezeket, lásd például NORMAN és SHALLICE Supervisory Attentional System (SAS) modelljét (1980).

*Figyelmi kapacitás, kontextus és az eseményfüggő potenciálok*

1. *A Continuous Performance Test (CPT), a Span of Apprehension (SA) feladat és az ismétléses kioltás.* A figyelmi kapacitás felmérésére két vizsgálati eljárást szoktak leggyakrabban alkalmazni. A Continuous Performance Test-ben (CPT) egymást követő számokat vagy betűket mutatnak be. Csak akkor kell válaszolni, ha az előre meghatározott inger látható (2a ábra). A Span of Apprehension (SA) feladatban betűk csoportját vetítik fel, amelyek közül egy mindig T vagy F. A résztvevők gombnyomással jelzik, hogy melyik van az aktuálisan bemutatott betűcsoportban elrejtve (2b ábra). A szkizofrén betegek és rokonaik mindkét feladatban csökkent teljesítményt mutatnak, különösen negatív tünetek jelenlétének esetében (NUECHTERLEIN, 1991; ASARNOW és munkatársai, 1991; CORNBLETT, KELIP, 1994; BUCHANAN és munkatársai, 1997). A modalitások közötti figyelmi kapacitást igénybe vevő feladatoknál kifejezetten gyenge teljesítmény figyelhető meg (például akusztikus CPT vizuális zavaró ingerekkel) (ASARNOW, MCGRIMMON, 1978). Egyes adatok szerint dezorganizált tünetek esetén jellegzetes „irreleváns hipervigilancia” tapasztalható (MAR és munkatársai, 1996), melynek lényege, hogy a betegek a nem célingerekre is válaszolnak hosszabb tesztelési folyamat után is, bár a figyelmi deficit – a WCST-hez hasonlóan – gyakorlással módosítható (BELLACK és munkatársai, 1998).

Néhány szerző szerint a CPT eltérései nem figyelemzavart, hanem a korai percepció folyamatok patológiáját tükrözik (NUECHTERLEIN és munkatársai, 1994).

Amennyiben az ingerekből a nagy térbeli frekvenciájú komponenseket kivonjuk (2a ábra), azok dominánsan a „tranziens” vizuális pályákat fogják stimulálni. Ilyenkor a szkizofrén személyek teljesítménye nagymértékben romlik (a részletekkel kapcsolatban lásd a backward masking-nál tárgyalta). A kérdés azonban nyitott, vajon szkizofréniában a korai perceptuális folyamatok (például vizuális elemek csoportosítása, figura-háttér szétválás) károsodottak-e. Egyes tanulmányok az alapszintű perceptuális szerveződés zavarára tesznek utalás (PLACE, GILMORE, 1980), míg mások a Gestalt-faktorok érvényesülésének épségét írták le (CHEY, HOLZMAN, 1997).

A CPT egy különleges változatában (AX-CPT) csak akkor kell jelezni, ha a célbetűt (X) egy specifikus betű előzi meg (A), vagyis a kontextust is figyelembe kell venni a döntés során (2a ábra) (SERVAN-SCHREIBER és munkatársai, 1996). A kontextusfüggő feladatok alkalmazásakor szkizofréniában kiemelten súlyos zavar tapasztalható. PET vizsgálatok eredményei szerint a CPT deficithez a prefrontális cortex és a basal ganglionok csökkent aktivációja, valamint a parieto-temporális területek fokozott perfúziója társult (BUCHSBAUM és munkatársai, 1990; SCHROEDER és munkatársai, 1994). Egy terápiás hatékonyságot ismertető publikáció szerint a középső cingulum területén hipometabolizmust, a striatumnál pedig hipermetabolizmust mutató betegek esetén rosszabb válaszkészség volt tapasztalható, mint az anterior prefrontális kéreg diszfunkciója esetén (COHEN és munkatársai, 1998).

A szkizofréniakutatásban új ismétléses kioltás (repetition blindness, RB) tesztben az ingerek időbeli, gyors feldolgozását vizsgálják. Ha gyors egymásutánban vizuális ingereket mutatunk be (szavak, geometriai formák, színek stb.), a vizsgálati személyek nem veszik észre az ismétlődéseket (például ha kétszer ugyanazon szót látják). A RB jelenség szkizofrén betegekben és rokonaikban szavak esetén szignifikánsan kifejezettebb (PARK, HOOKER, 1998).

Összességében tehát a figyelmi teljesítmény aktivációjának, fenntartásának és időbeli diszkriminációs kapacitásának zavara figyelhető meg, melynek egyik jellegzetessége, hogy az irreleváns ingerek kiküszöbölése nem történik meg. Mindez kapcsolatban áll a munkamemória károsodásával is, amely a kontextus fenntartásáért felelős. Mindezek a Kraepelin által megfogalmazott akaratlagos cselekvési deficit részjelenségei (ZEC, 1995).

2. *A figyelmi funkciók elektrofiziológiai vizsgálata: P300 és ami előtte van.* A CPT-hez hasonló paradigma alkalmas a P300 eseményfüggő potenciál vizsgálatára is (BRAFF, 1993). A feladat egy tetszőleges modalitású, gyakori ingerek között ritkán megjelenő célinger detekciója. A célinger bemutatását követően 300–500 ms eltelével egy nagyobb pozitív hullám jelenik meg, a P300. Egyes elméletek szerint e késői komponens a munkamemória tartalmának felfrissítésével, az újdonság-detekcióval és a szelektív figyelemmel áll kapcsolatban. Számos vizsgálat által megerősített tény, hogy szkizofréniában a P300 amplitúdója csökkent, elsősorban a bal temporális elvezetéseknel (PRITCHARD, 1986; FORD és munkatársai, 1992; MCCARLEY és munkatársai, 1993b; POTTS és munkatársai, 1998). Ez korrelációt

mutat a gyrus temporalis superior hátsó részének térfogatcsökkenésével és egyes pozitív tünetekkel (MCCARLEY és munkatársai, 1993a). Mások ugyanakkor a negatív tünetekkel találtak összefüggést (PFEFFERBAUM és munkatársai, 1989). Neuropszichológiai megközelítésben a P300 amplitúdócsökkenés a verbális tanulás zavarával korrelál (bal temporális lebeny), míg az időben korábban elvezethető P200 a frontális diszfunkciót tükrözi (NAGASAWA és munkatársai, 1999). Érdekes módon az AX-CPT paradigmában az olyan célingerekre (X), amelyeket nem a megfelelő kulcsinger előzött meg (más betű, mint az A), abnormisan nagy P300 amplitúdót kaptak (SHELLEY és munkatársai, 1996). Ez a kontextussal kapcsolatos gátlási folyamatok zavarára utal. Ugyanakkor habituális válaszok gátlásakor (go/no-go feladat) a kontrollokhoz hasonló bal oldali frontális P300-eltolódás a betegekben nincs jelen (WEISBROD és munkatársai, 1999b).

Nem egyértelmű, hogy a P300 eltérései a tünetek súlyosságát tükrözik-e. Egyes szerzők szerint a gyógyszeres kezelés hatására a P300 amplitúdó normalizációt mutat, mások szerint viszont a csökkent amplitúdó remisszióban lévő betegekben is kimutatható (TRUETSKY és munkatársai, 1998a). A vizuális P300 inkább az aktuális pszichotikus állapotot mutatja, míg az akusztikus P300 amplitúdó csökkenése tünetmentes betegekben, sőt egészséges hozzátartozókban is megfigyelhető (DUNCAN, 1988; PFEFFERBAUM és munkatársai, 1989; WEISBROD és munkatársai, 1999a). Az újabb eredmények tükrében mindkét elmélet igaznak bizonyul: az auditoros P300 amplitúdó a tünetek javulásával párhuzamosan növekszik, ám szignifikáns csökkenés még tüneti remisszió esetén is kimutatható (MATHALON és munkatársai, 2000). Párhuzamosan végzett SPECT- és P300-mérések szerint szkizofrén betegek és rokonaik csökkent agyi perfúziót mutattak a bal inferior frontális területeken és az anterior cingulumnál. A frontális hipoprefúzió összefüggést mutatott a P300 amplitúdó csökkenésével és a verbális memória zavarával, míg az anterior cingulum eltérése a P300 latenciájának növekedésével korrelált (BLACKWOOD és munkatársai, 2000).

A P300 összetett hullám, számos forrással a frontális, temporális és parietális lebeny területén. A modern forrásanalízis lehetővé teszi az egyes komponensek különálló vizsgálatát és a klinikai tünetekkel való összekapcsolását. Az új, váratlan ingerekre frontális maximummal elvezethető P3a az információfeldolgozás automatikusabb, korábbi fázisait tükrözi, míg a parietális maximumot mutató P3b a kontrollált folyamatokkal áll kapcsolatban. A P3a és P3b komponensek klinikai jelentősége nem egyértelmű, az ide vágó eredmények nem egyértelműek. A P3a a hallucinációkkal, depressziós tünetekkel és a szorongással, míg a P3b a téveszmékkel és a krónikusan fennálló negatív tünetekkel függ össze. A negatív tünetek jelenléte a vizuális P3b amplitúdócsökkenésével is összekapcsolódik (TRUETSKY és munkatársai, 1998b; MATHALON és munkatársai, 2000). A frontális komponens eltérése tünetmentes rokonokban is kifejezett (TRUETSKY és munkatársai, 2000). A P300 dipólus modellje szerint két elektromos dipólussal írható le, ezek temporo-bazális és temporo-superior lokalizációjúak. E modellt alkalmazva a pozitív tünetek és a temporo-bazális, valamint a negatív tünetek és a temporo-superior dipólus aktivitása között írtak le pozitív korrelációt (FRODL-BAUCH és munkatársai, 1999).

Az információfeldolgozás sebességét tükröző P300 latenciára vonatkozó adatok általában a hullám késésére tesznek utalást szkizofréniában. Egy vizsgálat az életkor előrehaladtával a kontrollokénál gyorsabb ütemű latencianövekedést talált szkizofrén betegeknél, amely progresszív kognitív hanyatlásra utal (O'DONNEL és munkatársai, 1995). Az újabb eredmények a megnyúlt P300 genetikai marker szerepére tesznek utalást (KAROUMI és munkatársai, 2000).

A váratlan ingerek megjelenése a P300 előtt mérhető válaszokban is megmutatkozik, amelyek az alacsonyabb szintű hallókéreg aktivitását tükrözik. Ilyen a mismatch-negativity (MMN), amely szkizofréniában, a P300 zavarával szorosan korrelálva, jelentős amplitúdócsökkenést mutat (JAVITT és munkatársai, 1995). Egyes hipotézisek szerint a MMN és a P300 zavara a kérgi glutaminerg NMDA- (N-metil-D-aszpartát) receptorok hipofunkciójának következménye. Kiemelendő, hogy a MMN, az egyszerű hangingerek és fonémák megkülönböztetését vizsgáló pszichológiai módszerekhez hasonlóan a korai, preattentív folyamatokat tükrözi, és a munkamemóriától független perceptuális zavarra tesz utalást (CIENFUEGOS és munkatársai, 1999).

A vizuális modalításban nyert korai ERP komponensekkel kapcsolatos eredmények ellentmondásosak. Fényingerrel kiváltott korai komponensek (P1, N1, P2) megkíméltek szkizofrén betegekben és rokonaikban (KATSANIS és munkatársai, 1996). Ezzel szemben a mintázatok felismerésével (NA) és osztályozásával (N2) kapcsolatos hullámok eltérést mutatnak (MATSUOKA és munkatársai, 1996). Az NA komponens késése utalhat a betegek visszaesésének valószínűségére (MATSUOKA és munkatársai, 1999).

### *Szelektív figyelem*

*1. A Stroop-teszt.* A szelektív figyelem vizsgálatában közkedvelt eljárás a Stroop-teszt (DALRYMPLE-ALFORD, BUDAYR, 1966). A résztvevőknek különböző színű betűkkel leírt szavakat mutatnak. A feladat a látott szín megnevezése a szó jelentésének figyelmen kívül hagyásával. Abban az esetben, ha a szín és a leírt szó ugyanaz (például piros színű „piros” szó) a reakcióidő rövidebb (facilitáció), míg inkongruencia esetén (például zöld színű „piros” szó) hosszabb (interferencia). Végül, ha egy szó színe megegyezik az előtte bemutatott szó jelentésével (például piros „zöld”, amelyet bármilyen színű „piros” előzött meg), az alanyok lassabban válaszolnak. Ez a negatív priming jól érzékelteti a szelektív figyelem lényegét: a feladat szerint a szavak jelentését figyelmen kívül kell hagyni pusztán a színre összpontosítva. Ezért a szavak jelentése gátlás alá kerül.

Szkizofréniában néhány tanulmány növekedett facilitációt (differenciálatlan al-típusnál) és interferenciát (paranoid al-típusnál) talált (GRAND és munkatársai, 1975; WYSOCKI, SWEET, 1985; CARTER és munkatársai, 1993; COHEN és munkatársai, 1999), míg mások ezt nem tudták reprodukálni (SALO és munkatársai, 1996). Az interferencia növekedése a teljesítmény, míg a facilitáció fokozódása a reakcióidő változásában tükröződik. A negatív priming csökkenése következetesebb adatnak tűnik (BEECH és munkatársai, 1989; SALO és munkatársai, 1996).



A Stroop-tesztben mért zavar szoros összefüggést mutat a WCST-deficittel és a verbális munkamemóriával, amely a Norman és Shallice által leírt SAS szerepét mutatja mindkét feladatban (ROSSI és munkatársai, 1997; BARCH, CARTER, 1998). Egy számítógépes változatban a figyelmen kívül hagyandó szót és a megnevezendő színt bizonyos idő-intervallummal elválasztva, egymás után mutatják be. Az interferencia és a facilitáció eltérő intervallumok esetén jelenik meg, amelyek azonban nem esnek egybe normál kontrollok és szkizofrének esetében. Ez az információ eltérő dinamikájú feldolgozására utal. A betegek teljesítménye jelentősen csökken, ha a szót és a színt hosszabb idő választja el, jelezve a munkamemória zavarát (SCHOOLER és munkatársai, 1997).

A Stroop-tesztben észlelhető gyengébb negatív priming egy általánosabb jelenséget takar, amennyiben az irreleváns ingerek kiszűrésének elégtelenségét mutatja. Ez klinikailag a figyelem disztraktibilitásához vezet, amely a pozitív dezorganizált tünetek egyik jellemzője. A negatív priming lényege, hogy egy elnyomott, figyelmen kívül hagyott inger későbbi detekciója hosszabb időt vesz igénybe, mivel az adott inger reprezentációja gátlás alá került. A negatív priming gyengülése tehát a gátló folyamatok zavarára utal. Szkizofréniában nem pusztán a Stroop-feladatban, de vizuális térbeli információra vonatkozóan is csökkent negatív-priming-hatást mutattak ki (PARK és munkatársai, 1996).

Milyen neuronális mechanizmusok állhatnak a figyelmi gátlás zavara mögött? Egészséges személyek a Stroop-feladat közben kifejezett aktivitást mutatnak az anterior cingulum területén, a gyakorlással párhuzamosan pedig növekvő perfúzió észlelhető a temporális lebeny és a hippocampus területén. Szkizofréneknél az anterior cingulum hipofunkciója figyelhető meg fronto-parietális aktiváció kíséretében (CARTER és munkatársai, 1997; PANTELIS és munkatársai, 1997b). A negatív priming humán és állatkísérletes modellek szerint függ a dopaminerg tónustól: fokozott dopaminerg-transzmisszió a negatívpriming-hatás csökkenéséhez vezet. Strukturális szempontból a septo-hippocampális rendszer sérülése a latens gátlás és a negatív priming kieséséhez vezet (GRAY és munkatársai, 1991).

*2. Vizuális és multimodális figyelem.* A figyelmi funkciók különbségei egyszerűbb körülmények között is megmutatkoznak. Egy passzív vizuális figyelemre irányuló vizsgálatban a képernyő közepén megjelenő keresztre kellett összpontosítani (MALASPINA és munkatársai, 1999). A kontrollokhoz képest a szkizofrén betegek-nél hipoaktivitást találtak a bal prefrontális kéreg területén (figyelmi szabályozás), míg a normál személyeknél nem észlelhető aktivitás jelent meg a magasabb szintű vizuális információfeldolgozással és a memóriával kapcsolatos területeken (gyrus fusiformis és a hippocampus). Egy másik tanulmányban a résztvevők fejhallgatón keresztül magánhangzókat és mássalhangzókat hallottak, miközben egy párhuzamos vizuális feladat ingereit figyelmen kívül kellett hagyniuk (O'LEARY és munkatársai, 1997). Egészséges személyek aktivitásfokozódást mutattak a bal prefrontális kéregben és az anterior cingulum területén (figyelmi komponens). E mellett a hallókéreg aktivitása fokozódott, míg az occipitális területeké csökkent. Szkizofréniában az anterior területek kisebb aktivitása mellett relatív hipoperfúzió volt

megfigyelhető a hallókéreg, a jobb parietális lebeny és a cerebellum területén. Ezzel ellentétben az occipitális cortex vérátáramlása fokozott volt.

A térbeli figyelmet vizsgáló módszerekben gyakran egy kulcsinger felvillanása hívja fel a figyelmet arra, hogy a célinger hol fog megjelenni. A látótér egyes pontjaira irányított figyelemmel kapcsolatos tanulmányok az irreleváns kulcsingerek gátlásának zavarát mutatták ki, valamint a kulcs és a célinger közötti idő növekedésével fokozott teljesítményesést írnak le szkizofrén páciensek csoportjaiban (POSNER és munkatársai, 1988; FUENTES és munkatársai, 1999).

A fenti adatok egy kiterjedt neuronális hálózat abnormális működési mintázatát mutatják. Egészségesekben a prefrontális területek és az anterior cingulum szabályozó hatást fejtenek ki a posterior kérgi areákra, a feladat figyelmi és munkamemória igényeinek megfelelően koordinálva működésüket. Szkizofréniában az anterio-posterior kapcsolatok károsodása révén irreleváns neuronhálózatok aktiválódhatnak, ami a percepció és gondolkodási folyamatok inkoherenciájaként jelenik meg.

### *Proaktív gátlás és spatialis információfeldolgozás*

*1. A szenzoros kapuzás jelentősége.* A proaktív gátlás (prepulse inhibition) a habituációval rokon jelenség: egy inger kisebb viselkedési választ vált ki, ha azt egy másik inger előzi meg. Ez a tudatos és kontrollált figyelemtől független, preattentív folyamat. Egyszerűsége ellenére a szenzoros kapuzás fontos, mivel megvédi a környezet ingereinek gáttalan tudatba törésétől, amely az észlelési és gondolkodási folyamatok dezintegrációjához vezethet (BRAFF és munkatársai, 1991; BRAFF, 1993; 1999). Az elkövetkező példák javarészt a proaktív gátlással állnak kapcsolatban.

*2. Exteroceptív reflexek habituációja.* A palpebrális reflexet kiválthatjuk egy hirtelen, nagy intenzitású hanggal (startle reflex). Ha ezt egy másik hang megelőzi, a reflex gyengébb lesz (prepulse inhibition) (5a ábra). Hasonló jelenség figyelhető meg az exteroceptív ingerek által kiváltott bőrgalván reflex tekintetében is (BERNSTEIN, 1987; BRAFF és munkatársai, 1991; BRAFF, 1993; 1999). Szkizofréniában számos tanulmány a proaktív gátlás hiányát vagy gyengülését mutatta ki a palpebrális és a bőrgalván reflex esetében is, amelyet a hatékony gyógyszeres kezelés normalizál (BRAFF és munkatársai, 1992, 1995; WEIKE és munkatársai, 2000). Egyes betegek váratlan ingerekre a bőrgalván reflexben csökkent reaktivitást mutatnak (PERRY és munkatársai, 1998). Vonzó az a hipotézis, amely a hiporeaktivitást a negatív, míg a gátlás csökkenését a dezorganizált tünetekkel (például a gondolkodás formai zavara) hozza összefüggésbe (PERRY és munkatársai, 1999). Néhány szerző a szenzoros kapuzás zavarát kizárólag attentív folyamatok esetén tapasztalta (5a ábra) (DAWSON és munkatársai, 1993; HAZLETT és munkatársai, 1998).

A proaktív gátláshoz a cortico-limbiko-thalamo-striatális rendszer intakt működése szükséges, melyet a prefrontális kéreg befolyásolhat. A preattentív deficit a

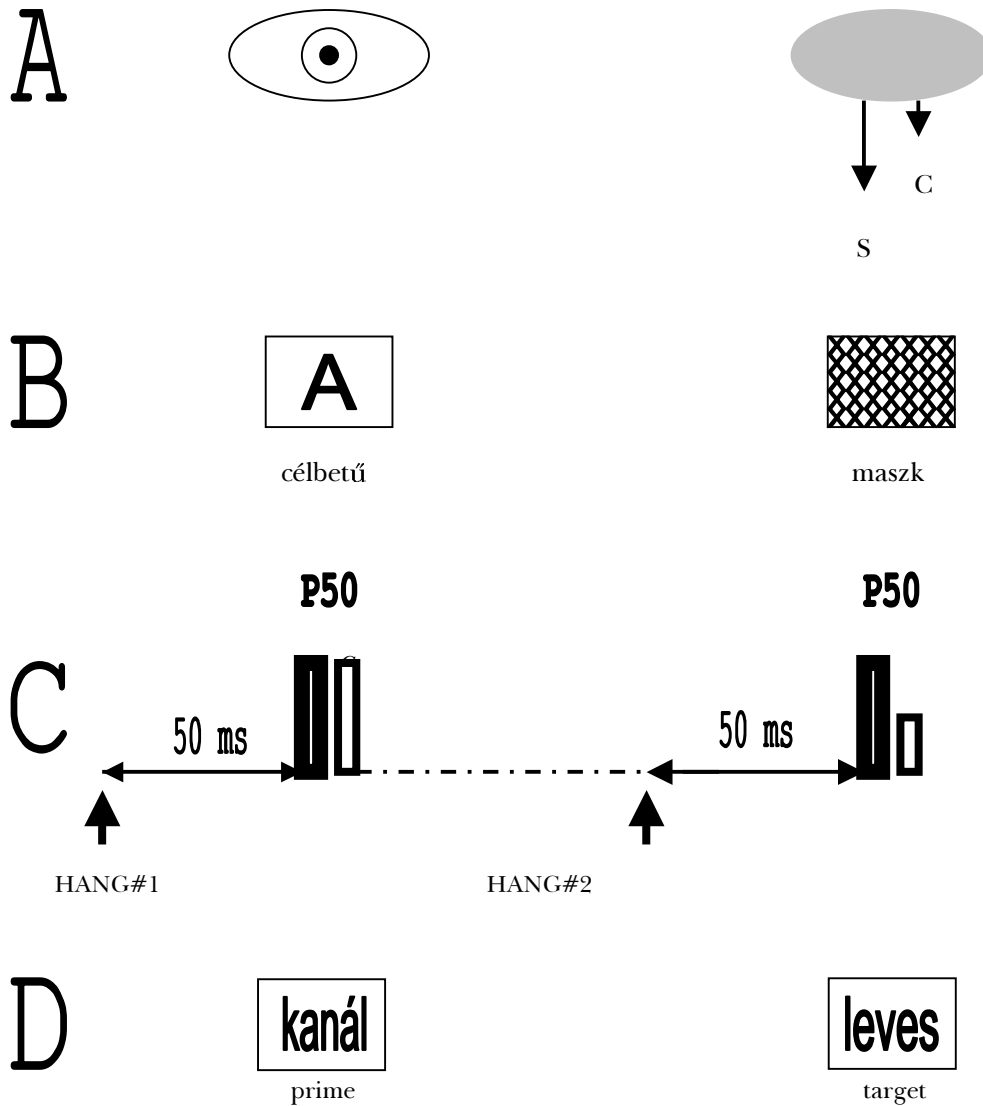
thalamus és a striatum károsodását mutatja, míg az attentív zavar a hipofrontali tással állhat kapcsolatban. Neurokémiaiag a dopamin agonisták (például amfetamin) és az NMDA receptor antagonisták (például fenciklidin, ketamin) a szkizofréniához hasonló kapuzási zavart idéznek elő. Lokalizáció szempontjából a prefrontális kéreg csökkent dopaminerg tónusa, valamint a striatum fokozott dopaminerg tónusa a zavar kialakulásához vezet (SWERDLOW és munkatársai, 1992; SWERDLOW, GEYER, 1998; HAZLETT és munkatársai, 1998).

3. *Vizuális backward masking.* A vizuális backward masking (BM) paradigmában egy célstimulus észlelését az időben utána következő maszk gátolja (5b ábra). A maszkolási hatás szkizofrén páciensekben és rokonaikban kifejezettebb (BRAFF és munkatársai, 1991; BRAFF, 1993; GREEN és munkatársai, 1997). Negatív tünetek jelenléte fokozza a BM deficitet (BRAFF, 1989; CADENHEAD és munkatársai, 1997). Tünetmentes rokonokban a vulnerabilitást jelző BM deficit a preattentív információfeldolgozási fázisra korlátozódik (LIEB és munkatársai, 1996; GREEN és munkatársai, 1997; GREEN, NÜECHTERLEIN, 1999b). Az úgynevezett forward masking effektus (a maszk megelőzi, nem pedig követi a célingert) viszont nem mutat eltérést (SACCUZZO és munkatársai, 1996).

BREITMEYER és GANZ elmélete szerint (1976) a célstimulus feldolgozását a formák és színek észlelésében részt vevő parvocelluláris (P) („sustained”), míg a maszk kezdeti feldolgozását a mozgás és a térbeli helyzet kódolásáért felelős magnocelluláris (M) („transient”) vizuális pálya végzi. Két elmélet lehetséges: 1. a proaktív gátlás gyengülése miatt a P pálya ingerülete nem gátolja megfelelően az M pályát vagy 2. az M pálya önmagában is hiperaktív (GREEN és munkatársai, 1994). Az utóbbi mellett szólnak azok az adatok, amelyek gyógyszermentes pácienseknél az M pályát ingerlő stimulusokra (kis térbeli és nagy időbeli frekvencia) abnormisan emelkedett kontraszt-érzékenységet találtak (KÉRI és munkatársai, 2000), ellentétben a dopamin antagonistá antipszichotikumokat szedő betegekkel (SLAGHUIS, 1998; KÉRI és munkatársai, 1998). Katekolaminerg szerek szkizofréniászerű BM zavart idéznek elő (BRAFF, HUEY, 1988), a csökkent dopaminerg transzmisszióval járó Parkinson-kór pedig az M pálya hipoaktivitásával jár (MASSON és munkatársai, 1993). Az antipszichotikumok szkizofrén betegekben csökkentik a maszkolási hatást és a reakcióidőt, bár ezt nem minden tanulmány erősítette meg (BRAFF, 1993). Végül számos funkcionális képalkotási eljárást alkalmazó tanulmány hiperaktivitást talált a szkizofrén személyek látórendszerében (hiperoccipitalitás) (BUCHSBAUM és munkatársai, 1990; ANDREASEN és munkatársai, 1997), amely kifejezettebbnek bizonyult az M pályát ingerlő, nagy frekvenciával fluktuáló ingerek esetén (TAYLOR és munkatársai, 1997).

Ha a maszk fizikai paramétereinél fogva az M pálya ingerlésének kedvez (kisebb térbeli frekvencia), kifejezettebb BM deficit mérhető szkizotip személyek és negatív tünetes szkizofrén betegek esetében (MERRIT, BALOGH, 1990; SLAGHUIS, CURRAN, 1999). Hasonlóan fokozott maszkolási effektust kapunk szkizofrén pácienseknél, amennyiben a célinger helyzetét, nem pedig a formáját kell észlelni, illetve a célingerből kivonják a nagy térbeli frekvenciájú komponenseket (GREEN

és munkatársai, 1994; CADENHEAD és munkatársai, 1998). Ezekben az esetekben már a célinger feldolgozása is az M pályához kapcsolódik. Összetettebb analízist igénylő, a mozgás és térbeli helyzet észlelését magukban foglaló feladatokban hasonló károsodás mutatható ki (O'DONNELL és munkatársai, 1996). Ez a spatio-temporális információ feldolgozásáért felelős dorzális (occipito-parietális) kérgi területek szelektív zavarát tükrözheti, amely intenzív afferentációt kap az M pályák felől.



5. ábra. Kettős stimulus módszerek

- a) A kép a *palpebrális reflex* proaktív gátlását mutatja. Egy nagy intenzitású hang (100 dB felett) a szemhéj zárását váltja ki (jobb oldali kép, csukott szem). Kontrollszemélyeknél (C), szkizofrén betegekkel ellentétben (S), a reflex jelentősen kisebb, amennyiben a kiváltó ingert időben egy másik, kisebb intenzitású inger megelőzi (2–20 dB; bal oldali kép, nyitott szem). Bár a palpebrális reflex proaktív gátlása preattentív jelenség (a legkifejezettebb gátlás akkor tapasztalható, ha az első és a második inger kezdete között eltelt idő [= stimulus onset asynchrony, SOA] 50–300 ms), a felülről lefelé ható folyamatok módosíthatják: ha az első ingerre összpontosítunk, annak gátló hatása kifejezettebb lesz. Érdekes, hogy hosszú SOA esetén (> 800 ms) a jelenség pontosan az ellenkezőjére fordul.
- b) A *vizuális backward masking (BM)* paradigmában a maszk (X betűk alkotta mátrix) gátolja a célinger (A betű) észlelését. A célingert általában a maszk nélküli észleléshez szükséges minimális időtartamig vetjük fel (critical stimulus duration [CSD] = 10–15 ms). Ha két inger ultrarövid vizuális memóriában tárolt ikonjai fuzionálnak, *integratív BM*-ről beszélünk, míg *interruptív maszkolás* során a maszk megszakítja a célinger feldolgozását. Ha a maszk energiája nagy (a bemutatási ideje a CSD többszöröse és a luminanciája nagy) lineáris maszkolási hatást kapunk, vagyis a célinger és a maszk bemutatása között eltelt idő (interstimulus interval, ISI) növekedésével javul a teljesítmény. A lineáris maszkolásban integratív és interruptív mechanizmusok is szerepet játszanak. Ha a maszk energiája kisebb, a teljesítmény 20 és 70 ms-os ISI-k között éri el minimumát, majd hosszabb ISI esetén növekedni kezd (U-alakú görbe). A nem-lineáris maszkolás során dominánsan az interruptív mechanizmussal kell számolni. Szkizofréniában az interruptív BM zavara hangsúlyozott. A BM deficit hosszú ISI-k esetén is fennáll (>70 ms), amely már az attentív információfeldolgozás zavarát tükrözi: a maszk a célingerre irányuló figyelmi komponenst szakítja meg.
- c) A P50 habituáció során a második hang kisebb amplitúdójú akusztikus kiváltott választ idéz elő, mint az első (a függőleges téglalapok az amplitúdó nagyságát szimbolizálják, C – kontroll, S – szkizofrén). Az effektus szkizofréniában csökkent. A második hang a legtöbb kísérletben kb. 500 ms-mal követi az első.
- d) Direkt szemantikus priming során a prime („kanál”) és a target („leves”) között kongruens fogalmi kapcsolat van, míg indirekt feladatokban a kapcsolat inkongruens (például „cukor-savanyú”). A kongruens kapcsolat elősegíti a célszóval kapcsolatos döntési folyamatokat. A döntés tárgya lehet, hogy a célszó értelmes-e vagy pusztán egy véletlenszerű betűsor. A szavak bemutatási ideje 100–200 ms. 500 ms-ot meghaladó SOA-k esetében az extralexikális folyamatok jelentősége növekszik. Az extralexikális folyamatok dominanciája a SOA-n kívül befolyásolható a fogalmilag kongruens prime-target párok arányának és a lexikai döntés jellegének változtatásával. Amennyiben a kongruens párok aránya nő, illetve a target esetén gombok lenyomásával (nem pedig a szó kimondásával) kell válaszolni, az extralexikális folyamatok előtérbe helyeződnek.

4. *Szemmozgászavarok.* Jellegzetes pszichofiziológiai eltérés a finom követő szemmozgások (smooth pursuit eye movements – SPEMs) zavara, amely szintén „trait” marker (összefüggés a 6p21 kromoszóma lókusszal, a tünetmentes hozzátartozók 30–50%-ában van jelen) (LEVY és munkatársai, 1993; BRAFF, 1999; WALDO és munkatársai, 2000; HOLZMAN, 2000). Egy mozgó tárgy követése két komponensből áll: gyors saccadicus szemmozgások révén fovealizáljuk az ingert, majd a SPEMs révén követjük. Szkizofréniában a SPEM aránya csökken, ellenben számos abnormális kompenzáló saccad jelenik meg. Valószínűleg a frontális szemmozgató területek zavaráról van szó (CLEMENTZ, 1996; O'DRISCOLL és munkatársai, 1999), de a mozgás észlelésében szerepet játszó posterior areák (parietális kéreg, V5) szerepe sem kizárható. Erre utalnak azok az adatok, melyek a különböző sebességgel mozgó ingerek megkülönböztetésének károsodását írták le szkizofrén bete-

gekben és biológiai rokonaikban (CHEN, PALAFOX és munkatársai, 1999; CHEN, NAKAYAMA és munkatársai, 1999). A sebesség észlelésének zavara összefüggést mutatott a követő szemmozgások zavarával (CHEN, LEVY és munkatársai, 1999), de független volt a CPT-vel meghatározott figyelemdeficitől (STUVE és munkatársai, 1997). Mindez integratív lehetőséget kínál a szemmozgászavar, az M-pályák patológiája és a téri információra vonatkozó munkamemória károsodása között. A legújabb modellek szerint a szemmozgások belső tervének munkamemóriában történő tárolása károsodik (THAKER és munkatársai, 1998). A prefrontális területek szerepét emeli ki a reflexes szemmozgásokkal ellentétes, akaratlagos anti-saccadok zavara, valamint a szemmozgászavarok és a térbeli munkamemória károsodásának összefüggése (O'DRISCOLL és munkatársai, 1988; SNITZ és munkatársai, 1999; NIEMAN és munkatársai, 2000). Végezetül a szemmozgászavarok a szociális megismerés és a paranoid téveszmék problémakörének összekapcsolásában is fontos szerepet töltenek be. Egészséges személyek arcok felismerésekor a szemek és a száj háromszögének megfelelően vezetik tekintetüket, míg a paranoid betegek irreleváns részletekre fixálódnak, amelyek rendszerint az arcon kívül eső pontokat jelentenek (PHILLIPS, DAVID, 1997; 1998).

*5. P50 diszhabituáció.* A proaktív gátlás zavara a P50 akusztikus kiváltott válasz habituációjával is vizsgálható (*5c ábra*). Egy hangingert 50 ms-mal követve a temporális lebenynek megfelelően pozitív hullám vezethető el (P50), amely azonban egy második ingert követően csökkent amplitúdóval jelenik meg. A habituáció szkizofrénekben és biológiai rokonaikban kisebb mértékben jelentkezik. A gátlási zavar 75–100 ms-os ingerek közötti időintervallum esetén még nem tapasztalható, maximumát 500 ms-nál éri el (vö. a palpebrális reflex és a BM időviszonyaival) (ADLER és munkatársai, 1998). A P50 deficitet (hasonlóan a SPEMs zavarához) a nikotinerg agonisták javítják, így a betegek fokozott dohányzása „öngyógyítási kísérletként” is értelmezhető. Az ozmoregulációban szerepet játszó subfornicalis szerv nikotinerg beidegzésének zavarát a egyes szkizofrén betegek fokozott folyadékfogyasztásával hozzák összefüggésbe. A P50 deficit az alfa 7-es nikotinos receptor alegységhez kapcsolódik (15q14) (ADLER és munkatársai, 1998). A kevert D2-5-HT2 antagonistá atípusos antipszichotikumok nemcsak a munkamemóriát és a verbális funkciókat, de a P50 diszhabituációt is kedvezőbben befolyásolják, mint a típusos szerek (KEEFE és munkatársai, 1999).

Néhány szerző szerint a P50 habituáció zavara a szenzoros feldolgozás időbeli instabilitását tükrözi. Az egyes komponensek latenciája ugyanis szkizofrén betegekben sokkal nagyobb variabilitást mutat, mint az egészséges kontrollokban. A kiváltott válaszok regisztrálásánál használt átlagolási folyamat során a variabilitás csökkent habituáció és csökkent amplitúdó formájában jelentkezik (PATTERSON és munkatársai, 2000).

## SZEMANTIKUS ÉS EGYÉB MEMÓRIAFUNKCIÓK

*A világról egy hálózatszerű reprezentációt hordozunk az agyunkban*

A szemantikus memória a valóság alkotóinak (élőlények, személyek, mesterséges tárgyak stb.) belső leképezése, egyfajta tárgyi-lexikális ismeretanyag formájában. Magában foglalja az objektumok fizikai sajátosságait (például szín, forma, hang, illat), funkcionális vonásait és jelentéseit, valamint az egyes alkotók kapcsolatait, asszociatív jellemzőit (TULVING, 1983). A szemantikus memória agykérgi reprezentációja egy hálózatszerű rendszer formájában képzelhető el. Így például egy „kanál” színe és alakja a vizuális cortex megfelelő részein, csörgésének hangja pedig a hallókéreg területén kerül tárolásra. A hálózatban kategóriaspecifikus konvergenciazónák helyezkednek el. Ez magyarázza, hogy körülírt kérgi károsodás esetén az élő vagy élettelen alkotók tudásának és felismerésének szelektív károsodása léphet fel (DAMASIO, 1990). Mai ismereteink szerint a személyek kategóriája a bal temporális lebeny pólusánál, az egyéb élőlényeké a bal temporális lebeny ventrális részén, az élettelen eszközöké pedig a bal gyrus angularis és supramarginalis környékén helyezkedik el (DAMASIO és munkatársai, 1996). Ezeket a reprezentációkat mentális lexikonnak is szokták nevezni. Végül a ventro-laterális prefrontális cortexhez köthető a szemantikus memória alkotóinak előhívása, aktív emlékezetben tartása (extralexikális folyamatok) (NYBERG, TULVING, 1998).

Tekintve, hogy a temporális lebeny a szkizofrénia patofiziológiájának egyik kulcspontja, nem meglepő, hogy a kórképben a szemantikus emlékezet sokrétű eltérése ismeretes. Ezek a legtöbb vizsgálat szerint a gondolkodás formái zavarai-val (fellazult és indirekt asszociációk, inkohereus gondolatvezetés) mutatnak összefüggést (MCCARLEY és munkatársai, 1993; SPITZER, 1997).

*Hogyan szerveződik a szemantikus információ a szkizofrén betegek agyában?*

*1. Szemantikus priming.* A szemantikus priming vizsgálat során két szót vetítenek fel gyors egymásutánban (SPITZER, 1997) (5d ábra). Az első (prime) mindig értelmes, míg a második (target) lehet értelmes (például „leves”) vagy értelmetlen (például „veles”). A résztvevők feladata, hogy a második szóról eldöntsék, értelmes-e vagy sem. Normál személyek esetében semleges szópárokhoz (például „kanál–ablak”) viszonyítva a döntés gyorsabb, ha a két szó között kongruens szemantikus kapcsolat van (például „kanál–leves” – direkt szemantikus priming). A válasz a semleges párokhoz hasonló vagy annál lassabb inkongruens viszonynál (például „cukor–sós” – indirekt szemantikus priming). Szkizofrén személyek esetében a priming-hatás nagyobb direkt és indirekt körülmények között is, amely a fogalmi kapcsolatok hiperaktivitására utal (MANSCHERK és munkatársai, 1988; KWAPIL és munkatársai, 1990; SPITZER és munkatársai, 1993).

A fenti vizsgálatokban a prime és a célinger (target) közötti idő igen rövid volt. Ez a feladatot automatikussá tette, kiküszöbölve az extralexikális folyamatokat.

Egészséges személyeknél a prime–target idő növelésével fokozott priminghatás érhető el, amely az extralexikális folyamatok megjelenésének köszönhető. A résztvevők ilyenkor a prime megjelenése után tudatos becsléseket tesznek a targettel kapcsolatban (5d ábra). Szkizofrén páciensek esetében az extralexikális tényezők hatása csökken, így hosszabb intervallumoknál hipopriming figyelhető meg (BARCH és munkatársai, 1996). Ezek az adatok a tudatos és kontrollált (top-down) információfeldolgozás zavarát támasztják alá, amely az alapjaiban hiperaktív szemantikus kapcsolatokat szegényessé teszi.

Az utóbbi időben a hiperpriming reprodukálhatóságát többen megkérdőjelezték (BARCH és munkatársai, 1996; OBER és munkatársai, 1995). Az ellentmondásos eredményekben a módszertani különbségeken kívül szerepet játszhat a betegcsoport kiválasztása is: a kórfolyamat időtartamának növekedésével a hiperpriming csökken automatikus információfeldolgozási körülmények között is (MAHER és munkatársai, 1996). Egyes adatok szerint a dorsolaterális prefrontális cortex zavara (negatív tünetek) csökkent kontrollált priminggel társul, míg az orbitofrontális cortex eltéréseit (dezorganizált tünetek) fokozott automatikus priming kíséri (POOLE és munkatársai, 1999).

ALOIA és munkatársai azonos kategóriába tartozó, de különböző erősségű asszociatív kapcsolattal rendelkező szópárok esetén vizsgálták az automatikus szemantikus primingfunkciókat (ALOIA és munkatársai, 1998). A kontrollszemélyek az asszociatív kapcsolattal arányos priminghatást mutattak. A kis mértékű gondolkodási zavarral jellemzett szkizofrén betegek a kontrollokhoz hasonló teljesítményt nyújtottak, ám esetükben a közepes és a kis asszociatív erősségű szópárok esetében nem volt különbség. Ez egyfajta relatív hiperpriminget jelent. Végül a kifejezett gondolkodási zavarral jellemzett betegek esetében priminghatás nem volt megfigyelhető. E személyek esetében a fiziológiás fogalmi kapcsolatok gátoltságához irreleváns kapcsolatok aktivációja társulhat, amely klinikailag fellazult asszociációkhoz vezethet.

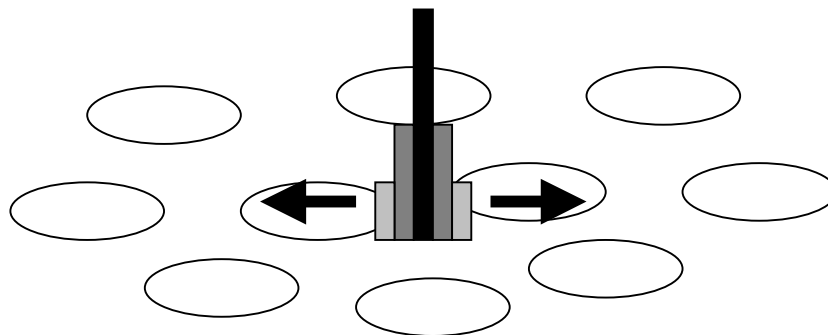
*2. Szemantikus folyamatok és hemisphericus specializáció.* Rendkívül érdekes a szemantikus priming hemispherikus specializációja (WEISBROD és munkatársai, 1998). Ha egészségesek jobb oldali látóterébe helyezzük a stimuluszavakat (bal hemispherium ingerlése), akkor indirekt priming esetén a semleges párokhoz hasonló vagy annál hosszabb reakcióidőt kapunk. Ha viszont a jobb hemispheriumot ingereljük a bal oldali látótérből, a szkizofrének teljesítményére emlékeztető hiperaktivitást tapasztalhatunk inkongruens szópároknál is. A betegek esetében a jobb és bal hemispherium közötti különbség kisebb, amely a bal hemispherium fellazult szemantikus kapcsolatait tükrözi. Ezen eredmények alátámasztani látszanak CROW (1997) elméletét, mely szerint a hemisphericus lateralizáció zavara a szkizofrénia patofiziológiájának kulcspontja. Számos vizsgálat a bal planum temporale csökkent térfogatára tett utalást, amely a hemisphericus dominancia és a nyelvi funkciók eltéréseinek morfológiai alapja lehet (CROW, 1997; GRUZELIER, 1999).

A szemantikus tár és a bal temporális cortex zavara dichotikus akusztikus feladatokban is megmutatkozik. Ha mindkét fülbe egy időben verbális ingereket (például beszédhangokat) juttatunk, kontrollszemélyek esetében a jobb fül felől



érkező (bal hemispheriumba jutó) stimulusok tudatosulnak. Ez a hatás szkizofrén betegekben, különösen auditoros hallucinációk esetén, hiányzik. Ezzel párhuzamosan a beszédhangok korai analízisével kapcsolatos N200 és a figyelmi komponenst tükröző P300 amplitúdója is kisebb a bal temporális elvezetésekben (lásd előbb) (GREEN és munkatársai, 1994; BRUDER és munkatársai, 1999). A dichotikus akusztikus feladatban a betegek teljesítménye akkor sem növekszik, ha a figyelmüket a jobb oldal felé irányítják. A neuronális alapokat tekintve ilyenkor a bal temporális területeken az aktiváció fokozódása elmarad (O'LEARY és munkatársai, 1996). A bal hemispherium károsodása vizuoperceptuális figyelmi feladatokban is megmutatkozik: szkizofrén személyek reakcióideje a jobb látótérbe vetített ingerekre kifejezetten lassabb, főleg ha előtte a bal látótérben irreleváns figyelmeztető inger jelent meg (POSNER és munkatársai, 1988). Kiemelendő azonban, hogy a bal hemispherium zavarát közel sem minden vizsgálat erősítette meg: paranoid téveszmék és perceptuális disztorziók jelenlétekor a jobb hemispherium diszfunkciója kifejezettebb lehet (GUPTA, 1993; WHITE és munkatársai, 1998). GRUZELIER elmélete szerint a két félteke működésében speciális dezintegráció játszódik le (1984, 1999). Amennyiben a bal félteke aktívabb, a pozitív tünetekhez hasonló jelenségek tapasztalhatók, míg a jobb félteke fokozott aktivitásakor a negatív tünetekhez közel álló klinikai vonások észlelhetők. Kiterjedt neuropszichológiai és pszichofiziológiai mérésekre támaszkodva e jelenségeket a nem specifikus thalamo-corticális és callosalis rendszer kórosságára vezetik vissza.

Összességében tehát a bal temporális területekhez kapcsolódóan az asszociációk természetes gátlása károsodott, amelynek következményei lehetnek a fellazult asszociációk (6. ábra). Neurokémiailag a dopamin, a szerotoninnal ellentétben,



6. ábra. A szemantikus hálózat aktivációja

Az egyes fogalmak csoportjait az oválisok jelképezik. Az aktiváció fókuszából (sötét oszlop) a hálózatban több irányba terjedhet az információ. Ennek megfelelően a lexikai döntés gyorsabb lesz, ha a prime által előidézett aktiváció eléri a target csomópontját. Szkizofréniában a terjedő információ a szemantikus hálózat messzi pontjaira is eljuthat a gátlási folyamatok zavara miatt, vagy ellenkezőleg, a terjedés erősen korlátozott. Az utóbbi esetben a gátolt normál kapcsolatok helyett inadekvát asszociációk aktiválódhatnak.

elősegíti a fogalmak közötti gátlás erősségét (SPITZER, 1997). Természetesen ezek a jelenségek a gondolkodás zavarára, mintsem a szkizofréniás kórképre jellemzőek. Fellazult asszociációkkal járó mániform állapotban, hallucinogének hatása alatt vagy éppen az alvás REM-fázisából történő közvetlen ébredés után egyaránt jelen vannak, míg fellazult asszociációkat kevésbé mutató betegeknél hiányoznak.

3. *Szemantikus kategóriák.* KRAEPELIN szerint (1919) szkizofréniában a fogalmak kapcsolatai fellazultak, a határok pedig bizonytalanok. Ennek következtében az egyes gondolati tartalmak szabadon áramlanak egymásba, overinkluzív és bizarr formációkat létrehozva. A szemantikus priming eredményeiből látható, hogy a fogalmak közötti kapcsolatok bizonyos tekintetben valóban túlságosan aktívak. Adódik a kérdés: vajon az egyes fogalmak határai mennyire szilárdak és diszkrétek? Egy feladatban szavakról kellett eldönteni, hogy egy adott kategóriába tartoznak-e vagy sem (CHEN és munkatásai, 1994). A tesztben helyet kaptak a kategóriára jellemző szavak (például „fecske” a madarak kategóriájában), kevésbé jellemzőek („pulyka”), a kategória határán lévők („pingvin”), a kategóriához kapcsolódó, de azon kívül esők („repülőgép”), valamint teljesen függetlenek szavak („csengő”). A normál kontrollok a leghosszabb reakcióidőt a kategóriahatáron lévő stimulusok esetében mutatták, míg a betegeknél ez a kategóriához kapcsolódó, de azon kívül eső szavak esetén volt megfigyelhető. A kontrollok számára egyértelmű és könnyen eldönthető volt, hogy a repülőgép nem madár, míg szkizofrének esetében ez specifikusan hosszabb időt vett igénybe, ami a konceptuális kategóriák határainak instabilitására a kategória-tér kitágulására utal. Ehhez a jelenséghez kapcsolódik, hogy tágabb kategóriák esetében (például „élő-élettelen” vagy „háztartási eszköz-jármű”) a betegek tárgyakat és élőlényeket ábrázoló képeket sikeresebben osztályoznak, mint szűkebb kategóriák esetén (például „elektromos–nem elektromos háztartási eszközök”) (MCKAY és munkatásai, 1996). Mindezek mellett az élő–nem élő kategorizációs feladat során szkizofrén személyek esetében a kontrollokétól eltérő funkcionális interakció tapasztalható a jobb és bal frontális, a fronto-cinguláris és a fronto-temporális területek között (JENNINGS és munkatásai, 1998).

Számos független bizonyíték utal arra, hogy a szemantikus kapcsolatok gondolkodást irányító és szervező ereje hiányzik szkizofréniában. Ha különböző szavakat kell megtanulnunk, önkéntelenül is fogalmi kategóriákba rendszerezzük azokat (például egy lista elmondásakor az állatokat és a növényeket egymás mellett soroljuk fel). A jelenség zavart szenved szkizofrén betegek esetében (GOLD és munkatásai, 1992). SHALLICE, BURGESS és FRITH esettanulmányukban a kategorizáció perzeptuális és konceptuális zavaráról is beszámoltak (1991). Például a betegek egy szokatlan szögből bemutatott elektromos csatlakozót „templomi gyertyatartóként” vagy „kapcsolóként” nevezték meg. A csatlakozó formája valóban hasonlít egy gyertyatartóra (perzeptuális dimenzió), funkciója pedig a kapcsolóval mutat rokonságot (konceptuális dimenzió).

4. *A szemantikus információfeldolgozás elektrofiziológiája: N400.* Ha a szemantikus priming vizsgálatoknak megfelelő elrendezésben a célszó utáni időszakban eseményfüggő potenciálokat rögzítünk, megközelítőleg 400 ms-mal a célszó bemutatását követően egy negatív hullám, az N400 jelenik meg (NOBRE, MCCARTHY, 1994). Az N400 amplitúdója negatívabb szemantikailag inkongruens szó- és képpárok esetében. Szkizofréniában az N400 amplitúdója és latenciája is eltér a kontrollok értékeitől (MITCHELL és munkatársai, 1991; KOYAMA és munkatársai, 1994; BOBES és munkatársai, 1996; NIZNIKIEWICZ és munkatársai, 1997). Az előbbi a gondolkodás meglassulásának, az utóbbi az inadekvát asszociációknak a jelzője lehet. Egyes tanulmányok az N400 amplitúdóját kizárólag a kongruens ingerpárok esetén találták negatívabbnak, míg a független párok között nem volt eltérés a betegek és a kontrollszemélyek között (BOBES és munkatársai, 1996). Ez bizonyos esetekben pusztán annyit jelent, hogy az N400 priming effektus hiányzik: nincs különbség a kongruens és inkongruens körülmények között nyert válaszok között (COUNDRAY és munkatársai, 1999). Ezzel ellentétben NIZNIKIEWICZ és munkatársai (1997) mondatok alkalmazásával kongruens és inkongruens körülmények között is negatívabb N400-at rögzítettek szkizofrén pácienseknél. Egyes tanulmányokban, amennyiben a feladat aktív információfeldolgozást nem foglalt magában (passzív olvasás), nem volt kimutatható különbség betegek és kontrollok között (MITCHELL és munkatársai, 1991). Kiemelendő, hogy az N400-zal kapcsolatos jelenség nem mutatott összefüggést a P300 zavarával, a szemantikus rendszer figyelmi funkcióktól független károsodására utalva (BOBES és munkatársai, 1996).

#### *A szemantikus memória zavara független lehet a végrehajtó funkcióktól*

1. *Fonológiai és szemantikus asszociációk.* Platón szerint a memórianyomok repkedő madarakhoz hasonlítanak. Az egyes emléknymok előhívása egy-egy madár elfogását jelenti. Durva hasonlattal élve, a repkedő madarak a szemantikus hálózat tartalmának felelhetnek meg, míg a madarász a prefrontális kérget jelképezi. Vegyük például a kontrollált szóasszociáció (phonological fluency) kérdését. A résztvevők feladata, hogy egy perc alatt minél több specifikus betűvel kezdődő szót soroljanak fel. Egyes szkizofrén páciensek kevesebb szót képesek felidézni (főleg negatív tünetek esetén), a felidézett szavak sorrendje pedig inkoherens és idioszinkráziás (főleg a gondolkodás formái zavara esetén) (GOLDBERG és munkatársai, 1988; ALLEN és munkatársai, 1993). A feladat alatt a dorzális prefrontális kéreg és az anterior cingulum hipoaktivitása, valamint a bal gyrus temporalis superior egyes részeinek abnormális hiperaktivitása figyelhető meg (FRITH és munkatársai, 1995; CURTIS és munkatársai, 1998). Más betegekben a fronto-cinguláris szétkapcsolódás áll előtérben (SPENCE és munkatársai, 2000). A dopaminerg ingerület-átvitelre ható anyagok (apomorfin) a cingulo-temporális abnormalitást normalizálják (DOLAN és munkatársai, 1995; FLETCHER és munkatársai, 1996; DOLAN és munkatársai, 1999). A szemantikus priming eredmények alapján felmerül, hogy a prefrontális diszfunkció a károsodott extralexikális folyamatokat tükrözi, míg a

temporális hiperaktivitás a dezorganizált szemantikus tár neuronális alapjaira utal. A fronto-temporális, és fronto-cinguláris kapcsolatok zavara azonban ennél sokkal általánosabb jelenséget is takarhat a realitás-tesztelés idegi alapjainak formájában (FRITH, 1992; FRISTON, FRITH, 1995; KÉRI, JANKA, 1999).

Néhány beteg nem mutat olyan fokú prefrontális deficitet, amely a kontrollált szóasszociációban a teljesítményt visszavetné. Ha azonban bizonyos szemantikus kategóriákból kell minél több szót felsorolni (kontrollált szemantikus szóasszociáció – semantic fluency), a teljesítmény elmarad a kontrollokétól. A két feladat diszszociációja arra utal, hogy a szemantikus memória zavara a prefrontális rendszer viszonylagos megkíméltsége mellett is jelen lehet (GOUROVITCH és munkatásai, 1997; FEINSTEIN és munkatásai, 1998).

2. *A szemantikus tár dezorganizációja.* A kontrollált szemantikus szóasszociáció alatt felidézett szavak rendszerének jellemzőit a „pathfinder” analízissel lehet leírni (PAULSEN és munkatásai, 1996). A módszer a kategóriatagok kapcsolatának szorosságát és az előhívott szavak által alkotott hálózatban elfoglalt helyét egyaránt figyelembe veszi. Szkizofréniában a lazább kapcsolattal rendelkező tagok (például az állatok kategóriájában az „elefánt” és a „medve”) az előhívott hálózatban egymáshoz közelebb helyezkednek el, mint a szorosabb kapcsolattal rendelkező tagok (például „ló” és „tehén”). A betegek ezen felül az állatnevek felidézésénél nem használtak olyan perceptuális paramétereket, mint a méret (a kontrollszemélyek hajlamosak a kis és a nagy állatokat külön felsorolni). Ezek a megfigyelések mind a dezorganizált szemantikus hálózatra, mind a perceptuális kategorizációra vonatkozó eredményeket megerősítik. Normál kontrollszemélyeknél szólisták megjegyzése könnyebb, ha a szavak között erősebb asszociatív kapcsolat van, és ha a szavakhoz kevés más (a megjegyzendő listán nem szereplő) fogalom kapcsolódik. Szkizofréniában az asszociatív kapcsolatok erőssége kiemelkedően elősegíti a megjegyzést, míg a kapcsolódó egyéb fogalmak száma nem gyakorol kifejezett hatást a teljesítményre (NESTOR és munkatásai, 1997). Ezek az adatok az asszociatív szemantikus hálózat abnormális szerveződésére utalnak, amely nem egyszerűen az általános kognitív zavar talaján kialakult aspecifikus károsodás következménye.

A szemantikus hálózatban vannak olyan tagok, amelyek között automatikus kapcsolat alakult ki (például „kávé” és „csésze”), illetőleg egyes többjelentésű szavakhoz a leggyakoribb jelentés erősebben kötődik. Ezen automatikus asszociációk felülírásához a kivitelező funkciók működése szükséges. Szkizofréniában a felülíró működés csökkent, amely a szemantikus tár és kivitelező funkciók kölcsönhatásának zavarát tükrözi (BENJAMIN, WATT, 1969; ROBERT és munkatásai, 1997). Ez a negatív és a dezorganizált tünetek együttes megjelenéséhez vezethet.

Összefoglalva: szkizofréniában a szemantikus deficit lényege a kategóriahatárok elmosódása és a kategóriatér kitágulása. A fogalmak hierarchikus szerveződése, kapcsolata és jelentése megváltozik (a szemantikus tér átrendeződése). Mindemellett a szemantikus tár tartalma, az Alzheimer-kórral ellentétben, jelentős mértékben nem redukálódik – az alapvető verbális képességek megtartottak, aphasia, alexia és agnosia nem alakul ki. A szemantikus memória zavara a fellazult asszociációkkal és a viselkedés dezorganizációjával áll összefüggésben. Neuropszi-

chológiailag önálló jelenség: a prefrontális funkciók zavarától és az általános kognitív deficitől független (SPITZER, 1993; GOLDBERG, WEINBERGER, 1995; GOLDBERG és munkatársai, 1998).

### *Amnéziások-e a szkizofrén betegek?*

*1. Memóriarendszerek.* A memória nem egységes jelenség. A hosszú távú memória lehet explicit és implicit. Az explicit (deklaratív) memóriát tudatos és kontrollált bevésés és előhívás jellemzi, míg az implicit (procedurális) memória tartalma tudatos megjelenés nélkül változtatja meg a viselkedést. Az explicit memória anatómiailag a temporo-hippocampális rendszerhez és a diencephalonhoz köthető, míg az implicit memória feltétele a neocortex és a striatum ép működése (DOLAN és munkatársai, 1997; GABRIELI, 1998). Az explicit memóriát szemantikus és epizodikus komponensekre szokták felosztani. Míg a szemantikus memória a világról kialakított tárgyszerű tudás, addig az epizodikus memória életrajz jellegű: bizonyos helyen és bizonyos időben megtörtént eseményeket tárol (TULVING, 1983).

*2. Explicit és implicit memória.* A temporo-hippocampális rendszer károsodása által előidézett amnéziás szindrómában az explicit memória károsodott, míg az implicit memória viszonylagosan megtartott. Ez lényegében igaz szkizofréniában is, ám néhány kikötés szükséges az állítás elfogadásához (MCKENNA és munkatársai, 1990; SAYKIN és munkatársai, 1991; TAMLYN és munkatársai, 1992; GOLD és munkatársai, 1992; CLARE és munkatársai, 1993; BRÉBION és munkatársai, 1997; SCHROEDER és munkatársai, 1996; RUSHE és munkatársai, 1999; ALEMAN és munkatársai, 1999; KÉRI és munkatársai, 2000). Az első a szemantikus memóriára vonatkozik, amely klasszikus amnéziában megkímélt (GABRIELI, 1998). A második az epizodikus memória károsodásának jellegével kapcsolatos. Érdekes módon szkizofréniában elsősorban a felnőttkor emlékei esnek ki, míg a gyermekkoré és a közelmúlté relatíve megtartottak. Az emlékvésztes maximuma sokszor egybeesik az első pszichotikus epizód megjelenésével, kezdete gyors, de jellege nem progresszív (FEINSTEIN és munkatársai, 1998). Végül a harmadik kitétel a szenzoros, motoros és kognitív készségek elsajátításával kapcsolatos procedurális memóriára vonatkozik (például tükörrajzolás – mirror drawing –, forgó célpont követése – pursuit rotor – és a „torony” típusú teszteknel említett soklépéses feladat). Hasonlóan az amnéziához, a legtöbb tanulmány a procedurális memória épségét írja le szkizofréniában (ALEMAN és munkatársai, 1999), ám egyes szerzők a negatív és a deluzív altípusú betegeknel ebben a feladatban is károsodást találtak (SCHROEDER és munkatársai, 1996). Valószínű, hogy ezeknek a pácienseknek jelentős neostriális károsodásuk van. Ezzel ellentétben az ismétléses priming feladatban az amnéziások és szkizofrének teljesítménye is megtartott (CLARE és munkatársai, 1993; GRASVINCEDON és munkatársai, 1994). Az utóbbi feladatban a vizsgálati személyek egy szólistát kapnak. Ha a feladat a szavak tudatos felidézése (explicit memória), mindkét csoport csökkent teljesítményt mutat. Az ismétléses priming paradigmá-

ban a résztvevőknek szótagokat kell az első eszükbe jutó szóra kiegészíteni. Ebben az esetben a szkizofrének és az amnéziások is szignifikánsan több szót írnak le az előzőleg bemutatott listából anélkül, hogy ennek tudatában lennének (implicit memória). Rendkívül érdekes a felismerés tudatossági szintje. Amennyiben az „emlékszem” szóval jelzünk, a felidézés tudatos (autonoetikus tudás), míg a „tudom” szónál kevésbé az (noetikus tudás). Jellegzetesen az autonoetikus tudást az adott információ forrására, az elsajátítás körülményeire, idejére vonatkozó tudás kíséri, míg noetikus tudásnál ez hiányzik (forrás amnézia) (HURON és munkatásai, 1995; DANION és munkatásai, 1999). Szkizofrén személyek szelektív deficitet mutattak az „emlékszem” típusú válaszoknál, kifejezett forrásamnéziát mutatva. Funkcionális képalkotást alkalmazó vizsgálatok szerint összetett történetek felidézésénél vagy szavak felismerésénél csökkent perfúzió tapasztalható a fronto-thalamo-cerebelláris területeken (ANDREASEN és munkatársai, 1998, 1999). Az explicit memóriafunkciókkal kapcsolatos medio-temporális területek (hippocampus, gyrus parahippocampalis) hipoaktivációjára is vannak adatok (FRISTON és munkatásai, 1992), amelyet a strukturális és szövettani vizsgálatok is alátámasztanak (LAWRIE, ABUKMEIL, 1998; HARRISON, 1999).

Az explicit és az implicit emlékezési folyamatok ugyanazon feladaton belül is vizsgálhatók. Betűsorok esetében az absztrakt szerkezet elsajátítása explicit, míg a felszíni szerkezet tanulása implicit folyamat (például az „ABCBA” és az „DEFEDF” betűsoroknak eltérő felszíni szerkezetük van – különböző betűkből állnak –, míg absztrakt szerkezetük megegyezik [123213]). A szkizofrén betegek, a Parkinson-kóros páciensekkel ellentétben, képtelenek voltak az absztrakt struktúra elsajátítására, megtartott felszíni struktúratanulás mellett (DOMINEY, GEORGIEFF, 1997). Hasonlóképpen, valószínűségi kategorizációs becsléseket is sikeresen hajtottak végre, míg a kategóriatagok tudatos kiválasztásakor véletlenszerűen választottak (KÉRI és munkatársai, 2000). Általánosságban igaz, hogy basal ganglion betegségeken a procedurális tanulás károsodott (például a felszíni struktúra és a valószínűségi kategorizációs döntések elsajátítása), ellentétben az amnéziával (GABRIELI, 1998).

3. *Átírás és előhívás a hosszú távú memóriából.* A munkamemóriával kapcsolatban már szóba került, hogy az egyszerű rövid távú emlékezet, az amnéziához hasonlóan, megkímélt szkizofréniában (MCKENNA és munkatársai, 1990; TAMLYN és munkatársai, 1992). Ha 4–5 szót kell rövid ideig megjegyezni, a betegek teljesítménye legtöbbször megegyezik a kontrollszemélyekével. Ha a szavak száma ennél több („supraspan” feladatok), akkor a hosszú távú memória kapacitására is szükség van. A hosszú távú memóriatartalmak kódolása és előhívása számos szerző szerint a munkamemória-funkciókat veszi igénybe. Ennek megfelelően több szavas listák esetén a betegek teljesítménye elmarad a kontrollokétól. PET vizsgálatok szerint a rosszabb teljesítményt a dorsolaterális prefrontális cortex és a posterior parietális area csökkent aktivitása kíséri (FLETCHER és munkatásai, 1998). Hat-nyolc szónál nagyobb terhelésnél a betegek paradox vérátáramlás-csökkenést mutatnak a frontális lebeny területén. Mindezekon felül, a referenciaszemélyekhez viszonyítva, az inferior parietális és a superior temporális területeken fokozott perfúzió figyelhető

meg. Ezek az eredmények nagyfokú hasonlóságot mutatnak az „n-visszafelé” és a kontrollált szóasszociációs feladatoknál leírtakkal, a vizsgálati paradigmától javarészt független hipofrontalitást és agykérgi diszkonnekciót igazolva. Figyelemre méltó azonban, hogy itt a hipofrontalitás, más tanulmányokkal ellentétben, kizárólag csökkent teljesítmény esetén jelent meg (FLETCHER és munkatársai, 1998). Hosszú távú memóriából történő előhívást (például szavak) egészséges személyekben a bal inferior prefrontális területek és a hippocampus aktivációja kíséri. Szkizofréniában a hippocampus aktivitása elmarad, súlyos negatív tünetek esetén pedig a frontális területeken is csökkent aktivitás figyelhető meg (HECKERS és munkatársai, 1999).

Összefoglalva: a szkizofréniára jellemző generalizált neuropszichológiai deficitből kiemelkedően súlyos az epizodikus és a szemantikus memória, valamint a prefrontális funkciók zavara. A neostriátumhoz és a posterior cortexhez kapcsolódó procedurális/implicit memória ezzel szemben viszonylagosan megkímélt, bár az egyes altípusoknál e tekintetben jelentős különbségek lehetnek.

## KRITIKAI MEGJEGYZÉSEK

### *Generalizált kognitív zavar*

A fentiekben ismertetett adatok néhány kritikai megjegyzést vonnak maguk után. Az első ezek közül a generalizált kognitív zavar kérdésével áll összefüggésben. Ismeretes, hogy a szkizofrén betegek teljesítménye a legtöbb neuropszichológiai tesztben a kontrolloké alatt marad (MILLER és munkatársai, 1995). Ez a bemutatott eltérések specificitásának érvényességét kérdőjelezi meg. A probléma kétféle módon közelíthető meg. Egyrészt törekedni kell az egyes kognitív eltérések hosszmetriai feltérképezésére, különös tekintettel a betegek tünetmentes rokonaira (az úgynevezett „trait” markerek kérdése, lásd fentiekben). Például a BM deficit mániában is megjelenik, de néhány tanulmány szerint a pszichotikus tünetek oldódásával normalizálódik. Ezzel ellentétben tünetmentes szkizofrén/szkizotip személyekben és rokonaikban is kimutatható (GREEN és munkatársai, 1999). Egy adott kognitív részfunkció vizsgálatánál figyelembe kell venni a többi részfunkcióhoz viszonyított eltérést is, szigorú pszichometriai és statisztikai ellenőrzésnek alávetve a nyers adatokat.

### *Integrációs lehetőségek*

A második kérdés a vizsgálati módszerek sokféleségéhez kapcsolódik. Valóban, a legmagasabb szintű nyelvi működésektől egészen a habituációig zavar mutatható ki. Ezek a jelenségek nem függetlenek egymástól. Fenomenológiailag a P50 diszhabituációhoz szemantikus hiperpriming (VINOGRADOV és munkatársai, 1996), a perszeverációhoz a bőrgalván-reflex csökkent reaktivitása társul (PERRY és munkatársai, 1998). A WCST-deficit és a proaktív gátlás zavara közötti korrelációról is

beszámoltak (BRAFF, 1993). A kontrollált szemantikus priming csökkenéséhez a végrehajtó funkciók, míg a hiperpriminghez az irreleváns válaszok gátlásának eltérése kapcsolódik (POOLE és munkatársai, 1999). Feltűnő továbbá a palpebrális reflex, a P50 diszhabituáció, a BM, a szemantikus priming, a CPT és a P300, MMN, N400 vizsgálatok elrendezése közötti hasonlóság: egy inger viselkedésre gyakorolt hatását vizsgálják más ingerek függvényében. COHEN és SERVANSCHREIBER szerint (1992) a kontextus észlelésének és reprezentációjának zavara jelenti a szkizofrénia kognitív pszichopatológiájának lényegét. A reprezentációk kapcsolatainak elvesztése kognitív „feltöredezéshez” vezet, amely a pszichotikus tünetek alapjait jelenti. A modellben ez szorosan kapcsolódik az ideghálózatok jel/zaj arányának felborulásához, amely a dopaminerg neuromoduláció zavarának következménye.

### *Validitás és reprodukálhatóság*

A harmadik probléma az adatok reprodukálhatóságának kérdése. Nincs másik olyan területe az alkalmazott pszichológiának és biológiának, ahol annyi elméletet sikerült egyidejűleg bizonyítani és megcáfolni, mint a szkizofréniakutatásban (például egyes tanulmányok hiperfrontalitást írtak le) (CHUA, MCKENNA, 1995). Valószínű, hogy BLEULER (1911) alaphipotézise helyes: a szkizofrénia heterogén kórforma, különböző fenomenológiai és biológiai mechanizmusokkal. A teszteljárások átfogó vizsgálatának leglényegesebb vonatkozása éppen a heterogén szkizofrén csoport felosztása diszkrétebb és karakterisztikusabb neurokognitív profilt mutató alpopulációkra. Például a szenzoros kapuzás csökkenése és a szemantikus hiperpriming a gondolkodás formai zavara és a disztraktibilis figyelem által jellemezett dezorganizált altípushoz kapcsolódik (VINOGRADOV és munkatársai, 1996; PERRY és munkatársai, 1999). Biológiai modellekben a nucleus accumbens belső részében lévő neuronok csökkent aktivitását írják le, amely a thalamus nucleus reticularisának diszfunkciójához vezet. A következmény csökkent thalamo-corticális gátlás, amely integrálatlan kérgi aktivációs mintázatot eredményez. A kórforma valószínűleg hiperdopaminerg állapotot tükröz, a típusos antipszichotikumokra kielégítő válaszkészséggel (O'DONNELL, GRACE, 1998). A kifejezett perszeveráció ugyanakkor kisebb bőrgalván-reaktivitással és negatív tünetekkel együtt fordul elő (PERRY és munkatársai, 1998). A csökkent prefrontális aktivitás a striatum GABA-erg sejtjeinek diszinhibíciójához vezet (fronto-striális hurkok), a striato-thalamikus kapcsolatok fokozott gátlását eredményezve. Itt inkább hipodopaminerg zavar merül fel, a klasszikus antipszichotikumokra mutatott klinikai válasz kedvezőtlen.

Összességében a klinikai és kognitív altípusok további párhuzamos pszichológiai és biológiai vizsgálata (klinikum, kísérletes pszichológia, funkcionális képalkotás, elektrofiziológia, neurokémia, molekuláris genetika stb.) sokkal következetesebb eredményekhez vezethet. A helyzetet nehezíti, hogy a gyakorlatban egyetlen be-



tegnél több altípusra is jellemző eltérések vannak jelen, hosszszerszintileg változékonyságot mutatva.

*A kognitív folyamatok időbeli szerveződése, a viselkedés fluktuációja és az agyi oszcillációk*

A humán viselkedés időbeli szerveződése, akár az egyszerű döntéshozatal szintjén, jellegzetes időbeli felépítést mutat. Vannak kis entrópiájú, sztereotip szekvenciák, illetve nagy entrópiájú, véletlenszerű mintázatok. Ez a két módozat abnormis fluktuációt mutat szkizofréniában. A jelenség szorosan kapcsolódik a kivitelező és perceptuális funkciók károsodásához, felvetve annak lehetőségét, hogy e komplex folyamatok mögött sokkal egyszerűbb, dichotikus jelenségek időbeli szétcsúszása áll (PAULUS és munkatásai, 1999). Az idegrendszeri funkciók időbeli szerveződésének vizsgálata azonban ma még komoly akadályokba ütközhet. A funkcionális képalkotó eljárások kiváló, néhány milliméteres térbeli felbontást tesznek lehetővé (DEGRELL, 1998). Ezzel ellentétben az agyi funkciók dinamikus, időbeli változásairól csekély információt nyújtanak (a modern „event-related” fMRI ebben a tekintetben is jelentős előrelépést jelent). A szkizofrénia patofiziológiájának viszont pontosan az idegrendszeri struktúrák dinamikus és integrált működésének zavara jelenti a kulcspontját (FRISTON, FRITH, 1995; DOLAN és munkatársai, 1999). Ennek elemzése, többek között, az agy alfa, teta, delta és gamma oszcillációs rendszereinek elektrofiziológiai vizsgálatával válhat lehetővé, amelyek rezonáló kommunikációs hálózatként fonják át az agykérget az occipitális lebenytől a prefrontális területekig (BASAR, 1998). Az újabb EEG-koherencia vizsgálatok a PET, SPECT és fMRI vizsgálatok eredményeit erősítették meg a prefrontális területek dezintegrált elektrofiziológiai működését igazolva szkizofréniában (TAUSCHER és munkatásai, 1998). A kiváltott válaszok által kísért EEG frekvencia-amplifikáció elemzésével a depresszióban és a szkizofréniában tapasztalható P300 amplitúdócsökkenés mechanizmusára is fény derült: az előbbiben specifikusan a célingernél az alfa és a gamma, az utóbbiban a delta és gamma spektrumok redukciója figyelhető meg (RÖSCHKE, FELL, 1997).

A jövő kutatásainak tekintetében különös figyelmet érdemel a gamma oszcillációk kérdése, amennyiben az ingerek különböző fizikai sajátosságainak integrációját és összekapcsolását rendelik e 30–50 Hz tartományba eső agyi oszcillációkhoz. Neurobiológiai szempontból a gamma oszcillációk a cortico-thalamikus kapcsolatok épségére, illetve a GABA-erg és glutaminerg rendszerek működésére tesznek utalást. Auditoros ingerléssel a gamma oszcillációk szelektív zavarát sikerült kimutatni szkizofréniában, sőt a zavart a backward masking és P50 eltérésekkel is összefüggésbe hozták (CLEMENTZ és munkatásai, 1997; KWON és munkatásai, 1999; GREEN és munkatásai, 1999). A továbbiakban olyan vizsgálati elrendezések kifejlesztése a cél, amelyek a pszichometriailag kontrollált feladatokat kísérő térbeli és időbeli agyi működéseket egyaránt képesek nyomon követni.

## IRODALOM

- ADLER, L. E., OLINCY, A., WALDO, M., HARRIS, J. G., GRIFFITH, J., STEVENS, K., FLACH, K., NAGAMOTO, H., BICKFORD, P., LEONARD, S., FREEDMAN, R. (1998) Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 189–202.
- ALEMAN, A., HIJMAN, R., DE HAAN, E. H. F., KAHN, R. S. (1999) Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358–1366.
- ALLEN, H. E., LIDDLE, P. F., FRITH, C. D. (1993) Negative features, retrieval processes, and verbal fluency in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 163, 769–775.
- ALOIA, M. S., GOUROVITCH, M. L., MISSAR, D., PICKAR, D., WEINBERGER, D. R., GOLDBERG, T. E. (1998) Cognitive substrates of thought disorder, II: specifying a candidate cognitive mechanism. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1677–1684.
- ANDREASEN, N. C. (1997) Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science*, 275, 1586–1592.
- ANDREASEN, N. C., NOPOULOS, P., O'LEARY, D. S., MILLER, D. D., WASSINK, T., FLAUM, M. (1999) Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological Psychiatry*, 46, 908–920.
- ANDREASEN, N. C., O'LEARY, D. S., FLAUM, M., NOPOULOS, P., WATKINS, O. L., BOLES PONTO, L. L., HICHTWA, R. D. (1997) Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet*, 349, 1730–1734.
- ANDREASEN, N. C., PARADISO, S., O'LEARY, D. S. (1998) Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24, 203–218.
- ANDREASEN, N. C., REZAI, K., ALLIGER, R., SWAYZE, V. W., FLAUM, M., KIRCHNER, P., COHEN, G., O'LEARY, D. S. (1992) Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 943–958.
- ASARNOW, R. F., GRANHOLM, E., SHERMAN, T. (1991) Span of Apprehension in schizophrenia. In Steinhauer, S. R., Gruzelier, J. H., Zubin, J. S. (eds) *Handbook of Schizophrenia: Neuropsychology, Psychophysiology, and Information Processing*. 335–370. Elsevier, Amsterdam.
- ASARNOW, R. F., MCCRIMMON, D. J. (1978) Residual performance deficit in clinically remitted schizophrenics: a marker of schizophrenia? *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 597–608.
- BADDELEY, A. D. (1992) Working memory. *Science*, 225, 556–559.
- BARCH, D. M., CARTER, C. S. (1998) Selective attention in schizophrenia: relationship to verbal working memory. *Schizophrenia Research*, 33, 53–61.
- BARCH, D., COHEN, J., SERVAN-SCHREIBER, D., STEINGARD, S., STEINHAUER, S., VAN KAMMEN, D. (1996) Semantic priming in schizophrenia: an examination of spreading activation using word pronunciation and multiple SOAs. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 592–601.
- BASAR, E. (1998) *Integrative Brain Function*. Springer, Berlin.
- BECHARA, A., DAMASIO, A. R., DAMASIO, H., ANDERSON, S. W. (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7–15.

- BEECH, A., BAYLIS, G. C., SMITHSON, P., CLARIDGE, G. (1989) Individual differences in schizotypy as reflected in cognitive measures of inhibition. *British Journal of Clinical Psychology*, 28, 109–116.
- BELLACK, A. S., MUESER, K. T., MORRISON, R. L., TIERNEY, A., PODELL, K. (1990) Remediation of cognitive deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1650–1655.
- BENJAMIN, T. B., WATT, N. F. (1969) Psychopathology and semantic interpretation of ambiguous words. *Journal of Abnormal Psychology*, 74, 706–714.
- BERMAN, K. F., ILLOWSKY, B. P., WEINBERGER, D. R. (1988) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: IV. Further evidence for regional and behavioral specificity. *Archives of General Psychiatry*, 45, 616–622.
- BERMAN, K. F., WEINBERGER, D. R. (1999) Neuroimaging studies of schizophrenia. In Charney, D. S., Nestler, E., Bunney, B. S. (eds) *Neurobiology of Mental Illness*. 246–257. Oxford University Press, New York
- BERMAN, K. F., ZEC, R. F., WEINBERGER, D. R. (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Archives of General Psychiatry*, 43, 126–135.
- BERNSTEIN, A. S. (1987) Orienting response research in schizophrenia: where we have come and where we might go? *Schizophrenia Bulletin*, 13, 623–641.
- BERTOLINO, A., ESPOSITO, G., CALLICOTT, J. H., MATTAY, V. S., VAN HORN, J. D., FRANK, J. A., BERMAN, K. F., WEINBERGER, D. R. (2000) Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 26–33.
- BERTOLINO, A., KNABLE, M. B., SAUNDERS, R. C., CALLICOTT, J. H., KOLACHANA, B., MATTAY, V. S., BACHEVALIER, J., FRANK, J. A., EGAN, M., WEINBERGER, D. R. (1999) The relationship between dorsolateral prefrontal N-acetylaspartate measures and striatal dopamine activity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 660–667.
- BLACKWOOD, D. H., GLABUS, M. F., DUNAN, J., O'CARROLL, R. E., MUIR, W. J., EBMEIER, K. P. (2000) Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *British Journal of Psychiatry*, 175, 357–366.
- BLEULER, E. (1911) *Dementia Praecox and the Group of Schizophrenias*. International University Press, New York
- BOBES, M. A., LEI, Z. X., IBÁÑEZ, S., YI, H., VALDES-SOSA, M. (1996) Semantic matching of pictures in schizophrenia: a cross-cultural ERP study. *Biological Psychiatry*, 40, 189–202.
- BRAFF, D. L. (1989) Sensory input deficits and negative symptoms in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1006–1011.
- BRAFF, D. (1993) Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 233–259.
- BRAFF, D. L. (1999) Psychophysiological and information processing approaches to schizophrenia. In Charney, D. S., Nestler, E., Bunney, B. S. (eds) *Neurobiology of Mental Illness*. 258–271. Oxford University Press, New York
- BRAFF, D. L., GRILLON, C., GEYER, M. A. (1992) Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49, 206–215.
- BRAFF, D. L., HUEY, L. (1988) Methylphenidate-induced information processing dysfunction in non-schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 45, 827–832.

- BRAFF, D. L., SACCUZZO, D. S., GEYER, M. A. (1991) Information processing dysfunctions in schizophrenia: studies of visual backward masking, sensory motor gating and habituation. In Steinhauer, S. R., Gruzelier, J. H., Zubin, J. S. (eds) *Handbook of Schizophrenia: Neuropsychology, Psychophysiology, and Information Processing*. 303–334. Elsevier, Amsterdam.
- BRAFF, D. L., SWERDLOW, N. R., GEYER, M. A. (1995) Gating and habituation deficits in the schizophrenia disorder. *Clinical Neuroscience*, 3, 131–139.
- BRÉBION, G., AMADOR, X., SMITH, M. J., GORMAN, J. M. (1997) Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27, 383–393.
- BREITMEYER, B. G., GANZ, L. (1976) Implication for sustained and transient channels for theories of visual pattern masking, saccadic suppression and information processing. *Psychological Review*, 83, 1–36.
- BRUDER, G., KAYSER, J., TENKE, C., AMADOR, X., FRIEDMAN, M., SHARIF, Z., GORMAN, J. (1999) Left temporal lobe dysfunction in schizophrenia. Event-related potential and behavioral evidence from phonetic and tonal dichotic listening tasks. *Archives of General Psychiatry*, 56, 267–276.
- BUCHANAN, R. W., STRAUSS, M. E., BREIER, A., KIRKPATRICK, B., CARPENTER, W. T. (1997) Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 363–370.
- BUCHSBAUM, M. (1990) The frontal lobes, basal ganglia and temporal lobes in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 379–389.
- BUCHSBAUM, M. S., HAIER, R. J., POTKIN, S. G., NUECHTERLEIN, K., BRACHA, H. S., KATZ, M., LOHR, J., WU, J., LOTTENBERG, S., JERABEK, P. A. (1992) Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 49, 935–942.
- BUCHSBAUM, M. S., NUECHTERLEIN, K. H., HAIER, R. J., WU, J., SICOTTE, N., HAZLETT, E., ASARNOW, R., POTKIN, S., GUICH, S. (1990) Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 156, 216–227.
- CADENHEAD, K. S., GEYER, M. A., BUTLER, R. W., PERRY, W., SPROCK, J., BRAFF, D. L. (1997) Information processing deficits of schizophrenia patients: relationship to clinical ratings, gender and medication status. *Schizophrenia Research*, 28, 51–62.
- CADENHEAD, K. S., SERPER, Y., BRAFF, D. L. (1998) Transient versus sustained visual channels in the visual backward masking deficit of schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 43, 132–138.
- CARTER, C. S., MINTUN, M., NICHOLS, T., COHEN, J. D. (1997) Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [ $^{15}\text{O}$ ]H $_2$ O PET study during single-trial Stroop task performance. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1670–1675.
- CARTER, C. S., PERLSTEIN, W., GANGULI, R., BRAR, J., MINTUN, M., COHEN, J. (1998) Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1285–1287.
- CARTER, C. S., ROBERTSON, L. C., NORDAHL, T. E., O'SHORA-CELAYA, L., CHADERJIAN, M. R. (1993) Abnormal processing of irrelevant information in schizophrenia: the role of illness subtype. *Psychiatry Research*, 48, 17–26.

- CARTER, J. R., NEUFELD, R. W. J. (1999) Cognitive processing of multidimensional stimuli in schizophrenia: formal modeling of judgement speed and content. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 633–654.
- CASTNER, S. A., WILLIAMS, G. V., GOLDMAN-RAKIC, P. S. (2000) Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science*, 287, 2020–2022.
- CHEN, E. Y. H., WILKINS, A. J., MCKENNA, P. J. (1994) Semantic memory is both impaired and anomalous in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 24, 193–202.
- CHEN, Y., LEVY, D. L., NAKAYAMA, K., MATTHYSSE, S., PALAFOX, G., HOLZMAN, P. S. (1999) Dependence of impaired eye tracking on deficient velocity discrimination in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 155–161.
- CHEN, Y., NAKAYAMA, K., LEVY, D., MATTHYSSE, S., HOLZMAN, P. S. (1999) Psychophysical isolation of a motion-processing deficit in schizophrenics and their relatives and its association with impaired smooth pursuit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 96, 4724–4729.
- CHEN, Y., PALAFOX, G. P., NAKAYAMA, K., LEVY, D. L., MATTHYSSE, S., HOLZMAN, P. S. (1999) Motion perception in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 149–154.
- CHEY, J., HOLZMAN, P. S. (1997) Perceptual organization in schizophrenia: utilization of the gestalt principles. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 530–538.
- CHUA, S. E., MCKENNA, P. J. (1995) Schizophrenia - a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *British Journal of Psychiatry*, 166, 563–582.
- CIENFUEGOS, A., MARCH, L., SHELLEY, A.-M., JAVITT, D. C. (1999) Impaired categorical perception of synthetic speech sounds in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 82–88.
- CLARE, L., MCKENNA, P. J., MORTIMER, A. M., BADDELEY, A. D. (1993) Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia*, 31, 1225–1241.
- CLEMENTZ, B. A. (1996) Saccades to moving targets in schizophrenia: evidence for normal posterior cortex functioning. *Psychophysiology*, 33, 650–654.
- CLEMENTZ, B. A., BLUMENFELD, L. D., COBB, S. (1997) The gamma band response may account for poor P50 suppression in schizophrenia. *Neuroreport*, 8, 3889–3893.
- COHEN, J. D., BARCH, D. M., CARTER, C., ASERVAN-SCHREIBER, D. (1999) Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretical motivated cognitive tasks. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 120–133.
- COHEN, J. D., ASERVAN-SCHREIBER, D. (1992) Context, cortex and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology of schizophrenia. *Psychological Review*, 99, 45–77.
- COHEN, R. M., NORDAHL, T. E., SEMPLER, W. E., ANDREASON, P., PICKAR, D. (1998) Abnormalities in the distributed network of sustained attention predict neuroleptic treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 19, 36–47.
- COLLETTE, F., SALMON, E., VAN DER LINDEN, M., CHICERIO, C., BELLEVILLE, S., DEGUELDRE, C., DELFIORE, G., FRANCK, G. (1999) Regional brain activity during tasks devoted to the central executive of working memory. *Cognitive Brain Research*, 7, 411–417.
- CONKLIN, H. M., CURTIS, C. E., KATSANIS, J., IACONO, W. G. (2000) Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *American Journal of Psychiatry*, 157, 275–277.
- CORNBLATT, B. A., KELIP, J. G. (1994) Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 31–46.

- COUNDRAY, R., STEINHAEUER, S. R., COHEN, J. D., VAN KAMMEN, D. P., KASPAK, A. (1999) Modulation of language processing in schizophrenia: effects of context and haloperidol on the event-related potential. *Biological Psychiatry*, 45, 1336–1355.
- COURTNEY, S. M., UNGERLEIDER, L. G. (1997) What fMRI has taught us about human vision. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 554–561.
- CROW, T. J. (1997) Schizophrenia as a failure of hemispheric dominance for language. *Trends in Neurosciences*, 20, 339–343.
- CURTIS, V. A., BULLMORE, W. T., BRAMMER, M. J., WRIGHT, I. C., WILLIAMS, S. C. R., MORRIS, R. G., SHARMA, T. S., MURRAY, R. M., MCGUIRE, P. K. (1998) Attenuated frontal activation during verbal fluency task in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1056–1063.
- DALRYMPLE-ALFORD, E. C., BUDAYR, B. (1966) Examination of some aspects of the Stroop color-word test. *Perceptual and Motor Skills*, 23, 1211–1214.
- DAMASIO, A. R. (1990) Category-related recognition defects as a clue to the neural substrates of knowledge. *Trends in Neurosciences*, 13, 95–98.
- DAMASIO, H., GRABOWSKI, T. J., TRANEL, D., HICHA, R. D., DAMASIO, A. R. (1996) A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380, 499–505.
- DANION, J.-M., RIZZO, L., BRUANT, A. (1999) Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 639–644.
- DAWSON, M. E., HAZLETT, E. A., FILION, D. L., NUCHTERLEIN, K. H., SCHELL, A. M. (1993) Attention and schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 633–641.
- DEGRELL, I. (1998) Agyi képkötő eljárások. In Füredi, J. (szerk.) *A magyar pszichiátia kézikönyve*. 181–202. Medicina Könyvkiadó, Budapest
- DOLAN, R. J., FLETCHER, P., FRITH, C. D., FRISTON, K. J., FRACKOWIAK, R. S. J., GRASBY, P. M. (1995) Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature*, 378, 180–182.
- DOLAN, R. J., FLETCHER, P. C., MCKENNA, P., FRISTON, K. J., FRITH, C. D. (1999) Abnormal neural integration related to cognition in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 58–68.
- DOLAN, R. J., PAULESU, E., FLETCHER, P. (1997) Human memory systems. In Frackowiak, R. S. J. (ed.) *Human Brain Function*. 367–405. Academic Press, London
- DOMINEY, P. F., GEORGIEFF, N. (1997) Schizophrenics learn surface but not abstract structure in a serial reaction time task. *Neuroreport*, 8, 2877–2882.
- DREHER, J. C., TRAPP, W., BANQUET, J. P., KEIL, M., GÜNTHER, W., BURNOD, Y. (1999) Planning dysfunction in schizophrenia: impairment of potentials preceding fixed/free and single/sequence of self-initiated finger movements. *Experimental Brain Research*, 124, 200–214.
- DUNCAN, C. C. (1988) Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 199–203.
- ELLIOTT, R., MCKENNA, P. J., ROBBINS, T. W., SAHAKIAN, B. J. (1988) Specific neuropsychological deficits in schizophrenic patients with preserved intellectual functions. *Cognitive Neuropsychiatry*, 3, 45–71.
- ELLIOTT, R., SAHAKIAN, B. J. (1995) The neuropsychology of schizophrenia: relations with clinical and neurobiological dimensions. *Psychological Medicine*, 25, 581–594.

- FEINSTEIN, A., GOLDBERG, T., NOWLIN, B., WEINBERGER, D. R. (1998) Types and characteristics of remote memory impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 30, 155–163.
- FEY, E. T. (1951) The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Consultant Psychology*, 15, 311–319.
- FLEMING, K., GOLDBERG, T. E., BINKS, S., RANDOLPH, C., GOLD, J. M., WEINBERGER, D. R. (1997) Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 41, 43–49.
- FLETCHER, P. C., FRITH, C. D., GRASBY, P. M., FRISTON, K. J., DOLAN, R. J. (1996) Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 16, 7055–7063.
- FLETCHER, P. C., MCKENNA, P. J., FRITH, C. D., GRASBY, P. M., FRISTON, K. J., DOLAN, R. J. (1998) Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studies with functional neuroimaging. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1001–1008.
- FORD, J. M., PFEFFERBAUM, A., ROTH, W. (1992) P3 and schizophrenia. *Annals of New York Academy of Sciences*, 20, 146–162.
- FRIEDMAN, J. I., TEMPORININ, H., DAVIS, K. L. (1999) Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 1–16.
- FRISTON, K. J., FRITH, C. D. (1995) Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience*, 3, 89–97.
- FRISTON, K. J., LIDDLE, P. F., FRITH, C. D., HIRSCH, S. R., FRACKOWIAK, R. S. J. (1992) The left medial temporal region in schizophrenia: a PET study. *Brain*, 115, 367–382.
- FRITH, C. D. (1992) *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates, Howe
- FRITH, C. D., DOLAN, R. L. (1997) Higher cognitive processes. In Frackowiak, R. S. J. (ed.) *Human Brain Function*. 329–367. Academic Press, London
- FRITH, C. D., FRISTON, K. J., HEROLD, S., SILBERSWEIG, D., FLETCHER, P., CAHILL, C., DOLAN, R. J., FRACKOWIAK, R. S. J., LIDDLE, P. F. (1995) Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of verbal fluency task. *British Journal of Psychiatry*, 167, 343–349.
- FRODL-BAUCH, T., GALLINAT, J., MEISENZAHN, E.-M., MÖLLER, H.-J., HEGERL, U. (1999) P300 subcomponents reflect different aspects of psychopathology in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 116–126.
- FUENTES, L. J., BOUCART, M., ALVAREZ, R., VIVAS, A. B., ZIMMERMAN, M. A. (1999) Inhibitory processing in visuospatial attention in healthy adults and schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 40, 75–80.
- FULLER, R., JAHANSHAH, M. (1999) Impairment of willed actions and use of advance information for movement preparation in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66, 502–509.
- GABRIELI, J. D. E. (1998) Cognitive neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology*, 49, 87–115.
- GALLHOFFER, B., LIS, S., MEYER-LINDENBERG, A., KRIEGER, S. (1999) Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 118–129.
- GLAHN, D. C., CANNON, T. D., GUR, R. E., RAGLAND, D., GUR, R. C. (2000) Working memory constrains abstraction in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47, 34–42.

- GOLD, J. M., CARPENTER, C., RANDOLPH, C., GOLDBERG, T. E., WEINBERGER, D. R. (1997) Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 159–165.
- GOLD, J. M., RANDOLPH, C., CARPENTER, C. J., GOLDBERG, T. E., WEINBERGER, D. R. (1992) Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 487–494.
- GOLDBERG, T. E., ALOIA, M. S., GOUROVITCH, M. L., MISSAR, D., PICKAR, D., WEINBERGER, D. R. (1998) Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1671–1676.
- GOLDBERG, T. E., KELSOE, J. R., WEINBERGER, D. R., PLISKIN, N. H., KIRWIN, P. D., BERMAN, K. F. (1988) Performance of schizophrenic patients on putative neuropsychological test of frontal lobe function. *International Journal of Neuroscience*, 42, 51–58.
- GOLDBERG, T. E., SAINT-CYR, J. A., WEINBERGER, D. R. (1990) Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 2, 165–173.
- GOLDBERG, T. E., WEINBERGER, D. R. (1995) Thought disorder, working memory, and attention: interrelationships and the effects of neuroleptic medication. *International Journal of Psychopharmacology*, 10, 99–104.
- GOLDBERG, T. E., WEINBERGER, D. R., BERMAN, K. F., PLISKIN, H. H., PODD, H. (1987) Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? *Archives of General Psychiatry*, 44, 1008–1014.
- GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 6, 348–357.
- GOLDMAN-RAKIC, P. S., SELEMON, L. D. (1997) Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 437–458.
- GOUROVITCH, M. L., WEINBERGER, D. R., GOLDBERG, T. E. (1997) Semantic and phonological fluency in schizophrenia: evidence for a differential deficit. *Neuropsychologia*, 35, 573–577.
- GRAND, S., STEINGART, I., FREEDMAN, N., BUCHWALD, C. (1975) Organization of language behavior and cognitive performance in chronic schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 84, 621–628.
- GRAS-VINCEDON, A., DANION, J. M., GRANGE, D., BILIK, M., WILLARD-SCHROEDER, D., SICHEL, J. P., SINGER, L. (1994) Explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 13, 117–126.
- GRAY, J. A., FELDON, J., RAWLINS, J. N. P., HEMSLEY, D. R., SMITH, A. D. (1991) The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioural and Brain Sciences*, 14, 1–84.
- GREEN, M. (1996) What are the consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321–330.
- GREEN, M. F., HUGDAHL, K., MITCHELL, S. (1994) Dichotic listening during auditory hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151, 357–362.
- GREEN, M. F., NUECHTERLEIN, K. H. (1999a) Backward masking performance as an indicator of vulnerability to schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 34–41.
- GREEN, M. F., NUECHTERLEIN, K. H. (1999b) Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 25, 309–318.
- GREEN, M. F., NUECHTERLEIN, K. H., BREITMEYER, B. (1997) Backward masking performance in unaffected siblings of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 34, 465–472.



- GREEN, M. F., NUECHTERLEIN, K. H., BREITMEYER, B., MINTZ, J. (1999) Backward masking in unmedicated schizophrenic patients in psychotic remission: possible reflection of aberrant cortical oscillation. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1367–1373.
- GREEN, M. F., NUECHTERLEIN, K. H., MINTZ, J. (1994) Backward masking in schizophrenia and mania I–II. *Archives of General Psychiatry*, 51, 939–951.
- GREEN, M. F., SATZ, P., GANZELL, S., VACLAV, J. F. (1992) Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: remediation of a stubborn deficit. *American Journal of Psychiatry*, 149, 62–67.
- GRUZELIER, J. H. (1984) Hemispheric imbalances in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 1, 227–240.
- GRUZELIER, J. H. (1999) Functional neuropsychophysiological asymmetry in schizophrenia: a review and reorientation. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 191–201.
- GUPTA, A. (1993) Differential hemispheric processing of information in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 27, 79–88.
- HARRISON, P. J. (1999) The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593–624.
- HAUT, M. W., CAHILL, J., CUTLIP, W. D., STEVENSON, J. M., MAKELA, E. H., BLOOMFIELD, S. M. (1996) On the nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 65, 15–22.
- HAZLETT, E. A., BUCHSBAUM, M. S., HAZNEDAR, M. M., SINGER, M. B., GERMANS, M. K., SCHNUR, D. B., JIMENEZ, E. A., BUCHSBAUM, B. R., TROYER, B. T. (1998) Prefrontal cortex glucose metabolism and startle eyeblink modification abnormalities in unmedicated schizophrenia patients. *Psychophysiology*, 35, 186–198.
- HEATON, R. K. (1981) *A Manual for the Wisconsin Card Sorting Test*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- HECKERS, S. (1997) Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 403–421.
- HECKERS, S., GOFF, D., SCHACTER, D. L., SAVAGE, C. R., FISCHMAN, A. J., ALPERT, N. M., RAUCH, S. L. (1999) Functional imaging of memory retrieval in deficit vs. nondeficit schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1117–1123.
- HELLMAN, S. G., KERN, R. S., NEILSON, L. M., GREEN, M. F. (1998) Monetary reinforcement and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia. Why show me the money? *Schizophrenia Research*, 34, 67–75.
- HURON, C. H., DANION, J.-M., GIACOMONI, F., GRANGÉ, D., ROBERT, P., RIZZO, L. (1995) Impairment of recognition memory with, but not without, conscious recollection in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1737–1742.
- JAVITT, D. C., DONESKA, P., GROCHOWSKI, S., RITTER, W. (1995) Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52, 550–558.
- JAVITT, D. C., LIEDERMAN, E., CIENFUEGOS, A., SHELLEY, A.-M. (1999) Panmodal processing imprecision as a basis for dysfunction of transient memory storage systems in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 763–775.
- JENNINGS, J. M., MCINTOSH, A. R., KAPUR, S., ZIPURSKY, R. B., HOULE, S. (1998) Functional network differences in schizophrenia: a rCBF study of semantic processing. *Neuroreport*, 9, 1697–1700.

- KAROUNI, B., LAURENT, A., ROSENFELD, F., ROCHET, T., BRUNON, A. M., DALERY, J., D'AMATO, T., SAOUD, M. (2000) Alteration of event related potentials in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 41, 325–334.
- KATSANIS, J., IACONO, W. G., BEISER, M. (1996) Visual event-related potentials in first-episode psychotic patients and their relatives. *Psychophysiology*, 33, 207–217.
- KEEFE, R. S. E., SILVA, S. G., PERKINS, D. O., LIEBERMAN, J. A. (1999) The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 201–222.
- KÉRI, S., ANTAL, A., BENEDEK, G., JANKA, Z. (2000) Contrast detection in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 995–996.
- KÉRI, S., KELEMEN, O., SZEKERES, G., BAGÓCZKY, N., ERDÉLYI, R., ANTAL, A., BENEDEK, G., JANKA, Z. (2000) Schizophrenics know more than they can tell: probabilistic classification learning in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 30, 149–155.
- KÉRI, S., SZEKERES, G., SZENDI, I., ANTAL, A., KOVÁCS, Z., BENEDEK, G., JANKA, Z. (1999) Category learning and perceptual categorization in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 593–600.
- KÉRI SZ., ANTAL A., SZEKERES GY., SZENDI I., KOVÁCS Z., JANKA Z., BENEDEK GY. (1998) Elemi vizuális funkciók vizsgálata az antipszichotikumok által előidézett extrapyramidális mellékhatások követésében. *Orvosi Hetilap*, 139, 235–238.
- KÉRI SZ., JANKA, Z. (1999) A szkizofrénia neurokognitív modelljei. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 4, 591–606.
- KLINGBERG, T., O'SULLIVAN, B. T., ROLAND, P. E. (1997) Bilateral activation of frontoparietal networks by incrementing demand in a working memory task. *Cerebral Cortex*, 7, 465–471.
- KOREN, D., SEIDMAN, L. J., HARRISON, R. H., LYONS, M. J., KREMEN, W. S., CAPLAN, B., GOLDSTEIN, J. M., FARANOE, S. V., TSUANG, M. T. (1998) Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: dimensions of deficit in schizophrenia. *Neuropsychology*, 12, 289–302.
- KOYAMA, S., HOKAMA, H., MIYATANI, M., OGURA, C., NAGEISHI, Y., SHIMAKOCHI, M. (1994) ERPs in schizophrenic patients during word recognition task and reaction time. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92, 546–554.
- KRAEPELIN, E. (1919) *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Livingstone, Edinburgh
- KWAPIL, T. R., HEGLEY, D. C., CHAPMAN, L. J., CHAPMAN, J. P. (1990) Facilitation of word recognition by semantic priming in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 215–221.
- KWON, J. S., O'DONNELL, B. F., WALLENSTEIN, G. V., GREENE, R. W., HIRAYASU, Y., NESTOR, P. G., HASSELMO, M. E., POTTS, G. F., SHENTON, M. E., MCCARLEY, R. W. (1999) Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 56, 1001–1005.
- LAWRENCE, A. D., SAHAKIAN, B. J., ROBBINS, T. W. (1998) Cognitive functions and corticostriatal circuits: insight from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 379–388.
- LAWRIE, S. M., ABUKMEIL, S. S. (1998) Structural abnormality in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172, 110–120.
- LEVY, D. L., HOLZMANN, P. S., MATTHYSSE, S., MENDELL, N. R. (1993) Eye tracking in schizophrenia: a critical perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 461–536.

- LIEB, K., DENZ, E., HESS, R., SCHÜTTLER, R., KORNUBER, H. H., SCHREIBER, H. (1996) Preattentive information processing as measured by backward masking and texton detection tasks in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 21, 171–182.
- LIM, K. O., ADALSTEINSSON, E., SPIELMAN, D., SULLIVAN, E. V., ROSENBLOOM, M. J., PFEFFERBAUM, A. (1998) Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 55, 346–352.
- LYSAKER, P., BELL, M., BIOTY, S., ZITO, W. (1997) Performance on the Wisconsin Card Sorting Test as a predictor of rehospitalization in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 184, 319–321.
- MAHER, B. A., MANSCHRECK, T. C., REDMOND, D., BEAUDETTE, S. (1996) Length of illness and the gradient from positive to negative semantic priming in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 22, 127–132.
- MALASPINA, D., STORER, S., FURMAN, V., ESSER, P., PRINTZ, D., BERMAN, A., LIGNELLI, A., GORMAN, J., VAN HEERTUN, R. (1999) SPECT study of visual fixation in schizophrenia and comparison subjects. *Biological Psychiatry*, 46, 89–93.
- MANSCHERCK, T. C., MAHER, B. A., MILAVETZ, J. J., AMES, D., WEISSTEIN, C. C., SCHNEYER, M. L. (1988) Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 1, 61–66.
- MAR, C., SMITH, D., SARTER, M. (1996) Behavioral vigilance in schizophrenia - evidence for hyperattentional processing. *British Journal of Psychiatry*, 30, 251–259.
- MASSON, G., MESTRE, D., BLIN, O. (1993) Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundamentals of Clinical Pharmacology*, 7, 449–463.
- MATHALON, D. H., FORD, J., PFEFFERBAUM, A. (2000) Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biological Psychiatry*, 47, 434–449.
- MATSUOKA, H., MATSUMOTO, K., YAMAZAKI, H., YOSHIDA, S., NUMACHI, Y., SATIO, H., UENO, T., SATO, M. (1999) Delayed visual NA potential in remitted schizophrenia: a new vulnerability marker for psychotic relapse under low-dose medication. *Biological Psychiatry*, 45, 107–115.
- MATSUOKA, H., SATIO, H., UENO, T., SATO, M. (1996) Altered endogenous negativities of the visual event-related potential in remitted schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 100, 18–24.
- MCCARLEY, R. W., SHENTON, M. E., O'DONNELL, B. F., FAUX, S. F., KIKINIS, R., NESTOR, P. G., JOLESZ, F. A. (1993a) Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 190–197.
- MCCARLEY, R. W., SHENTON, M. E., O'DONNELL, B. F., NESTOR, P. G. (1993b) Uniting Krapelin and Bleuler: the psychology of schizophrenia and the biology of temporal lobe abnormalities. *Harvard Review of Psychiatry*, 1, 36–56.
- MCKAY, A. P., MCKENNA, P. J., BENTHAM, P., MORTIMER, A. M., HOLBREY, A., HODGES, J. R. (1996) Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39, 929–937.
- MCKENNA, P. J., TAMLYN, D., LUND, C. E., MORTIMER, A. M., HAMMOND, S., BADDELEY, A. D. (1990) Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20, 967–972.
- MEDALIA, A., ALUMA, M., TRYON, W., MERRIAM, A. E. (1998) Effectiveness of attention training in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 147–152.

- MERRIT, R. D., BALOGH, D. W. (1990) Backward masking as a function of spatial frequency. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 178, 186–193.
- MILLER, M. B., CHAPMAN, J. P., CHAPMAN, L. J., COLLINS, J. (1995) Task difficulty and cognitive deficits in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 251–258.
- MITCHELL, P. F., ANDREWS, S., FOX, A. M., CATTS, S. V., WARD, P. B., MCCONAGHY, N. (1991) Active and passive attention in schizophrenia: an ERPs study of information processing in a linguistic task. *Biological Psychology*, 32, 101–124.
- MOBERG, P. J., AGRIN, R., GUR, R. E., GUR, R. C., TRUETSKY, B. I., DOTY, R. L. (1999) Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology*, 21, 325–340.
- MORICE, R. (1990) Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. *British Journal of Psychiatry*, 157, 50–54.
- MORICE, R., DELAHUNTY, A. (1996) Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 125–137.
- NAGASAWA, T., KAMIYA, T., KAWASAKI, Y., HIGASHIMA, M., URATA, K., SAKAI, N., KOSHINO, Y. (1999) The relationship between auditory ERP and neuropsychological assessment in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 34, 267–274.
- NESTOR, P. G., AKDAG, A. J., O'DONNELL, B. F., NIZNIKIEWICZ, M., LAW, S., SHENTON, M. E., MCCARLEY, R. W. (1998) Word recall in schizophrenia: a connectionist model. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1685–1690.
- NESTOR, P. G., KIMBLE, M. O., O'DONNELL, B. F., SMITH, L., NIZNIKIEWICZ, M., SHENTON, M. E., MCCARLEY, R. W. (1997) Aberrant semantic activation in schizophrenia: a neurophysiological study. *American Journal of Psychiatry*, 154, 640–646.
- NIEMAN, D. H., BOUR, L. J., LINSZEN, D. H., GOEDE, J., KOELMAN, J. H., GERSON, B. P., ONGERBOER, D. E., VISSER, B. W. (2000) Neuropsychological and clinical correlates of antisaccade task performance in schizophrenia. *Neurology*, 54, 866–871.
- NIZNIKIEWICZ, M. A., O'DONNELL, B. F., NESTOR, P. G., SMITH, L., LAW, S., KARAPELOU, M., SHENTON, M. E., MCCARLEY, R. W. (1997) ERP assessment of visual and auditory language processing in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 85–94.
- NOBRE, A. C., MCCARTHY, G. (1994) Language-related ERPs: scalp distribution and modulation by word type and semantic priming. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 6, 233–255.
- NORMAN, D. A., SHALLICE, T. (1980) *Attention to Action: Willed and Automatic Control of Behavior*. Center for Human Information Processing, Institute for Cognitive Science, University of California, La Jolla
- NUECHTERLEIN, K. H. (1991) Vigilance in schizophrenia and related disorders. In Steinhauer, S. R., Gruzeliér, J. H., Zubin, J. S. (eds) *Handbook of Schizophrenia: Neuropsychology, Psychophysiology, and Information Processing*. 397–433. Elsevier, Amsterdam
- NUECHTERLEIN, K. H., BUCHSBAUM, M. S., DAWSON, M. E. (1994) Neuropsychological vulnerability to schizophrenia. In David, A. S., Cutting, J. C. (eds) *The Neuropsychology of Schizophrenia*. 53–78. Psychology Press, Hove
- NYBERG, L., TULVING, E. (1998) Functional brain imaging of episodic and semantic memory with positron emission tomography. *Journal of Molecular Medicine*, 76, 48–53.
- O'DONNELL, B. F., FAUX, S. F., MCCARLEY, R. W., KIMBLE, M. O., SALISBURY, D. F., NESTOR, P. G., KIKINIS, R., JOLESZ, F. A., SHENTON, M. E. (1995) Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52, 544–549.

- O'DONNELL, B. F., SWEARER, J. M., SMITH, L. T., NESTOR, P. G., SHENTON, M. E., MCCARLEY, W. (1996) Selective deficits in visual perception and recognition in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 687–692.
- O'DONNELL, P., GRACE, A. A. (1998) Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 267–283.
- O'DRISCOLL, G. A., BENKELFAT, C., FLORENCIO, P. S., WOLFF, A. L., JOOBER, R., LAL, S., EVANS, A. C. (1999) Neural correlates of eye tracking deficits in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1127–1134.
- O'DRISCOLL, G. A., LENZENWEGER, M. F., HOLZMAN, P. S. (1988) Antisaccades and smooth pursuit eye tracking and schizotypy. *Archives of General Psychiatry*, 55, 837–843.
- O'LEARY, D. S., ANDREASEN, N. C., HURTIG, R. R., KESLER, M. L., ROGERS, M., ARNDT, S., CIZALDO, T., WATKINS, G. L., PONTO, L. L., KIRCHNER, P. T., HICHLWA, R. D. (1996) Auditory attentional deficits in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study. *Archives of General Psychiatry*, 53, 633–641.
- O'LEARY, D. S., ANDREASEN, N. C., KESLER, M. L., BOLES PONTO, L. L., WATKINS, G. L., HICHLWA, R. D. (1997) Auditory and visual attention in patients with schizophrenia. *Society for Neuroscience Abstracts*, 23, 1406.
- O'SULLIVAN, B. T., LARGE, M. M., WOODHAM, B. L., BARRETT, N. A., SMITH, G. L., KARAYANIDIS, E. (1996) The role of the human prefrontal cortex in working memory and attention – a study using positron emission tomography. *Neuroimage*, 3, 503.
- OBER, B. A., VINOGRADOV, S., SHENAUT, G. (1995) Semantic priming of category relations in schizophrenia. *Neuropsychology*, 9, 220–228.
- OKUBO, Y., SUHARA, T., SUZUKI, K., KOBAYASHI, K., INOUE, O., TERASAKI, O., SOMEYA, Y., SASSA, T., SUDO, Y., MATSUSHIMA, E., IYO, M., TATENO, Y., TORU, M. (1997) Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia as revealed by PET. *Nature*, 385, 634–636.
- OWEN, A. M. (1997) Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Progress in Neurobiology*, 53, 431–450.
- PANTELIS, C., BARNES, T. R. E., NELSON, H. E. (1992) Is the concept of fronto-subcortical dementia relevant to schizophrenia? *British Journal of Psychiatry*, 160, 442–460.
- PANTELIS, C., BARNES, T. R. E., NELSON, H. E., TANNER, S., WEATHERLEY, L., OWEN, A. M., ROBBINS, T. W. (1997a) Frontal-striatal cognitive deficit in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120, 1823–1843.
- PANTELIS, C., EGAN, G. F., MARUFF, P., VELAKOULIS, D., PIPINGAS, A., THARAN, A. S., TOCHON-DANGUY, H. J., MASTERS, C. (1997b) Functional neuroanatomy of Stroop performance in schizophrenia: inhibition and facilitation with practice. *Society for Neuroscience Abstracts*, 23, 561.
- PARK, S., HOLZMAN, P. S. (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, 49, 975–982.
- PARK, S., HOOKER, C. (1998) Increased repetition blindness in schizophrenia patients and first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 32, 59–62.
- PARK, S., LENZENWEGER, M. F., PÜSCHEL, J., HOLZMAN, P. (1996) Attentional inhibition in schizophrenia and schizotypy: a spatial negative priming study. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1, 125–149.

- PATTERSON, J. V., JIN, Y., GIERCZAK, M., HETRICK, W. P., POTKIN, S., BUNNEY, W. E., SANDMAN, C. A. (2000) Effects of temporal variability on P50 and the gating ratio in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 57–64.
- PAULSEN, J. S., ROMERO, R., CHAN, A., DAVIS, A. V., HEATON, R. K., JESTE, D. V. (1996) Impairment of the semantic network in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 63, 109–121.
- PAULUS, M. P., PERRY, W., BRAFF, D. L. (1999) The nonlinear, complex sequential organization of behavior in schizophrenic patients: neurocognitive strategies and clinical correlations. *Biological Psychiatry*, 46, 662–670.
- PERRY, W., FELGER, T., BRAFF, D. (1998) The relationship between skin conductance hypo-reactivity and perseverations in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 44, 459–465.
- PERRY, W., GEYER, M. A., BRAFF, D. R. (1999) Sensorimotor gating and thought disturbance measured by close temporal proximity in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 56, 277–281.
- PFEFFERBAUM, A., FORD, J. M., WHIATE, P. M., ROTH, W. T. (1989) P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirement, medication status, and negative symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1035–1044.
- PHILLIPS, M., DAVID, A. S. (1997) Visual scan paths are abnormal in deluded schizophrenics. *Neuropsychologia*, 35, 99–105.
- PHILLIPS, M., DAVID, A. S. (1998) Abnormal visual scan paths: a psychophysiological marker of delusions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 29, 235–245.
- PLACE, E. J. S., GILMORE, G. C. (1980) Perceptual organization in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 89, 409–418.
- POOLE, J. H., OBER, B. A., SHENAUT, G. K., VINOGRADOV, S. (1999) Independent frontal-system deficits in schizophrenia: cognitive, clinical, and adaptive implications. *Psychiatry Research*, 85, 161–176.
- POSNER, M. I., DEHAENE, S. (1994) Attentional networks. *Trends in Neurosciences*, 17, 75–79.
- POSNER, M. I., EARLY, T. S., REIMAN, E., PARDO, P., DHAWAN, M. (1988) Asymmetries in hemispheric control of attention in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45, 814–821.
- POTTS, G. F., HIRAYASU, Y., O'DONNELL, B. F., SHENTON, M. E., MCCARLEY, R. W. (1998) High-density recording and topographic analysis of the auditory oddball event-related potential in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44, 982–989.
- PRITCHARD, W. S. (1986) Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 100, 43–66.
- RAGLAND, J. D., GUR, R. C., GLAHN, D. C., CENSITS, D. M., SMITH, R. J., LAZAREV, M. G., ALAVI, A., GUR, R. E. (1998) Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology*, 12, 399–413.
- ROBBINS, T. W. (1990) The case for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 391–402.
- ROBERT, P. H., MIGNECO, V., CHAIX, I., BERTHET, L., KAZES, M., DANION, J. M., BAUDU, C., DARCOURT, G. (1997) Use of sequencing task designed to stress the supervisory system in schizophrenic subjects. *Psychological Medicine*, 27, 1287–1294.

- ROSSI, A., DANELUZZO, E., MATTEI, P., BUSTINI, M., CASACCHIA, M., STRATTA, P. (1997) Wisconsin Card Sorting Test and Stroop test performance in schizophrenia: a shared construct. *Neuroscience Letters*, 226, 87–90.
- RÖSCHKE, J., FELL, J. (1997) Spectral analysis of P300 generation in depression and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 35, 108–114.
- RUSHE, T. M., WOODRUFF, P. W. R., MURRAY, R. M., MORRIS, R. G. (1999) Episodic memory and learning in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35, 85–96.
- SACCUZZO, D. S., CADENHEAD, K. S., BRAFF, D. L. (1996) Backward versus forward visual masking deficits in schizophrenic patients: centrally, not peripherally mediated? *American Journal of Psychiatry*, 153, 1564–1570.
- SALAMÉ, P., DANION, J.-M., PERETTI, S., CUERVO, C. (1998) The state of functioning of working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 30, 11–29.
- SALO, R., ROBERTSON, L. C., NORDAHL, T. E. (1996) Normal sustained effects of selective attention are absent in schizophrenic patients withdrawn from medication. *Psychiatry Research*, 62, 121–130.
- SAUNDERS, R. C., KOLACHANA, B., BACHEVALIER, J., WEINBERGER, D. R. (1998) Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature*, 393, 169–171.
- SAYKIN, A. J., GUR, R. C., GUR, R. E., MOZLEY, P. D., MOZLEY, L. H., RESNICK, S. M., KESTER, D. R., STAFINIAC, P. (1991) Neuropsychological function in schizophrenia – selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618–624.
- SCHMAND, B., BRAND, N., KUIPERS, T. (1992) Procedural learning of cognitive and motor skills in psychotic patients. *Schizophrenia Research*, 8, 157–170.
- SCHOOLER, C., NEUMANN, E., CAPLAN, L. J., ROBERTS, B. R. (1997) A time course analysis of Stroop interference and facilitation: comparing normal individuals and individuals with schizophrenia. *Journal of Experimental Psychology (General)*, 126, 19–36.
- SCHRODER, J., TITTEL, A., STOCKERT, A., KARR, M. (1996) Memory deficits in subsyndromes of chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 21, 19–26.
- SCHROEDER, J., BUCHSBAUM, M. S., SIEGEL, B. V., GEIDER, F. J., HAIR, R. J., LOHR, J., WU, J., POTKIN, S. G. (1994) Patterns of cortical activity in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 24, 947–955.
- SERVAN-SCHREIBER, D., COHEN, J. D., STEINGARD, S. (1996) Schizophrenic deficit in the processing of context. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1105–1112.
- SHALLICE, T. (1982) Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Biological Sciences*, 298, 199–209.
- SHALLICE, T., BURGESS, P. W., FRITH, C. D. (1991) Can the neuropsychological case-study approach be applied in schizophrenia? *Psychological Medicine*, 21, 661–673.
- SHELLEY, A.-M., GROCHOWSKI, S., LIEBERMAN, J. A., JAVITT, D. C. (1996) Premature disinhibition of P3 generation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39, 714–719.
- SKINNER, B. F. (1974) *About Behaviorism*. Knopf, New York
- SLAGHUIS, W. L. (1998) Contrast sensitivity for stationary and drifting spatial frequency gratings in positive and negative symptom schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 107, 49–62.
- SLAGHUIS, W. L., CURRAN, C. E. (1999) Spatial frequency masking in positive- and negative-symptom schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 42–50.

- SMITH, E. E., JONIDES, J. (1997) Working memory: a view from neuroimaging. *Cognitive Psychology*, 33, 5–42.
- SMITH, E. E., JONIDES, J. (1999) Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1557–1661.
- SNITZ, B. E., CURTIS, C. E., ZALD, D. H., KATSANIS, J., IACOMO, W. G. (1999) Neuropsychological and oculomotor correlates of spatial working memory performance in schizophrenia patients and controls. *Schizophrenia Research*, 38, 37–50.
- SPENCE, S. A., HIRSCH, S. R., BROOKS, D. J., GRASBY, P. M. (1998) Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. *British Journal of Psychiatry*, 172, 316–323.
- SPENCE, S. A., LIDDLE, P. F., STEFAN, M. D., HELLEWELL, J. S., SHARMA, T., FRISTON, K. J., HIRSCH, S. R., FRITH, C. D., MURRAY, R. M., DEAKIN, J. F., GRASBY, P. M. (2000) Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *British Journal of Psychiatry*, 176, 52–60.
- SPINDLER, K. A., SULLIVAN, E. V., MENON, V., LIM, K. O., PFEFFERBAUM, A. (1997) Deficits in multiple systems of working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 27, 1–10.
- SPITZER, M. (1993) The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 243, 57–70.
- SPITZER, M. (1997) A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 29–50.
- SPITZER, M., BRAUN, U., HERMLE, L., MAIER, S. (1993) Associative semantic network dysfunction in thought-disordered schizophrenic patients: direct evidence from indirect semantic priming. *Biological Psychiatry*, 34, 864–877.
- STEVENS, A. A., GOLDMAN-RAKIC, P. S., GORE, J. C., FULBRIGHT, R. E., WEXLER, B. E. (1998) Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1097–1103.
- STRATTA, P., DANELUZZO, E., PROSPERINI, P., BUSTININ, M., MATTEI, P., ROSSI, A. (1997) Is Wisconsin Card Sorting Test related to working memory capacity? *Schizophrenia Research*, 27, 11–19.
- STUVE, T. A., FRIEDMAN, L., JESBERGER, J. A., GILMORE, G. C., STRAUSS, M. E., MELTZER, H. Y. (1997) The relationship between smooth pursuit performance, motion perception and sustained attention in patients with schizophrenia and normal controls. *Psychological Medicine*, 27, 143–152.
- SWERDLOW, N. R., CAINE, S. B., BRAFF, D. L., GEYER, M. A. (1992) Neuronal substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *Journal of Psychopharmacology*, 6, 176–190.
- SWERDLOW, N. R., GEYER, M. A. (1998) Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 285–301.
- TAMLYN, D., MCKENNA, P. J., MORTIMER, A. M., LUND, C. E., HAMMOND, S., BADDELEY, A. D. (1992) Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, 22, 101–115.



- TAUSCHER, J., FISCHER, P., NEUMEISTER, A., RAPPELBERGER, P., KASPER, S. (1998) Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 44, 438–447.
- TAYLOR, S. F., TANDON, R., KOEPPE, R. A. (1997) PET study of greater visual activation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1296–1298.
- THAKER, G. K., ROSS, D. E., CASSADY, S. L., ADAMI, H. M., LAPORTE, D., MEDOFF, D. R., LAHTI, A. (1998) Smooth pursuit eye movements to extraretinal motion signals. *Archives of General Psychiatry*, 55, 830–836.
- TRUETSKY, B., CANNON, T. D., GUR, R. E. (2000) P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. *Biological Psychiatry*, 47, 380–390.
- TRUETSKY, B., COLBATH, E., GUR, R. E. (1998a) P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biological Psychiatry*, 43, 84–96.
- TRUETSKY, B., COLBATH, E., GUR, R. E. (1998b) P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom change. *Biological Psychiatry*, 44, 31–39.
- TULVING, E. (1983) *Elements of Episodic Memory*. Oxford University Press, Oxford
- VAN HORN, J. D., GOLD, J. M., ESPOSITO, G., OSTREM, J. L., MATTAY, V., WEINBERGER, D. R., BERMAN, K. F. (1998) Changing patterns of brain activation during maze learning. *Brain Research*, 793, 29–38.
- VINOGRADOV, S., SOLOMON, S., OBER, B. A., BIGGINS, C. H. A., SHENANT, G. K., FEIN, G. (1996) Do semantic priming effects correlate with sensory gating in schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 39, 821–824.
- WALDO, M. C., ADLER, L. F., LEONARD, S., OLINCY, A., ROSS, R. G., HARRIS, J. G., FREEDMAN, R. (2000) Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 47, 231–239.
- WEIKE, A. I., BAUER, U., HAMM, A. O. (2000) Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 47, 61–70.
- WEINBERGER, D. R., ALOIS, M. S., GOLDBERG, T. E., BERMAN, K. F. (1994) The frontal lobes in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 6, 419–427.
- WEINBERGER, D. R., BERMAN, K. F. (1996) Prefrontal functions in schizophrenia: confounds and controversies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Biological Sciences*, 351, 1495–1503.
- WEINBERGER, D. R., BERMAN, K. F., SUDDATH, R. L., TORREY, R. F. (1992) Evidence for dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: an MRI and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*, 149, 890–897.
- WEINBERGER, D. R., BERMAN, K. F., ZEC, R. F. (1986) Physiologic dysfunction of dorso-lateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 143, 114–124.
- WEINBERGER, D. R., CALLICOTT, J. H., BERTOLINO, A., MATTAY, V. S., SANTHA, A. K. S., FINN, K., PODELL, D., COPPOLA, R. C., FRANK, J. A., GOLDBERG, T. E. (1997) Limited working memory capacity in schizophrenia: „hypofrontality” revisited. *Society for Neuroscience Abstracts*, 23, 846.

- WEISBROD, M., HILL, H., NIETHAMMER, R., SAUER, H. (1999a) Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biological Psychiatry*, 46, 721–725.
- WEISBROD, M., KIEFER, M., MARZINIK, F., SPITZER, M. (1999b) Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biological Psychiatry*, 47, 51–60.
- WEISBROD, M., MAIER, S., HARIG, S., HIMMELSBACH, U., SPITZER, M. (1998) Lateralised semantic and indirect semantic priming effects in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172, 142–146.
- WEXLER, B. E., STEVENS, A. A., BOWERS, A. A., SERNYAK, M. J., GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1998) Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1093–1096.
- WHITE, M. S., MAHER, B. A., MANSCHREK, T. C. (1998) Hemispheric specialization in schizophrenics with perceptual aberration. *Schizophrenia Research*, 32, 161–170.
- WILDER, K. E., WEINBERGER, D. R., GOLDBERG, T. E. (1998) Operant conditioning and the orbitofrontal cortex in schizophrenic patients: unexpected evidence for intact functioning. *Schizophrenia Research*, 30, 169–174.
- WYSOCKI, J. J., SWEET, J. J. (1985) Identification of brain damaged, schizophrenic and normal medical patients using a brief neuropsychological screening battery. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 7, 40–49.
- ZEC, R. F. (1995) Neuropsychology of schizophrenia according to Kraepelin: disorders of volition and executive functioning. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245, 216–223.

## COGNITIVE AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL DYSFUNCTIONS IN SCHIZOPHRENIA

KÉRI, SZABOLCS–JANKA, ZOLTÁN

*It has been demonstrated that several domains of cognitive functions are impaired in schizophrenia. These observations may facilitate the division of the heterogeneous schizophrenic population into smaller groups with characteristic neuropsychological profiles, probably sharing common pathophysiological mechanisms. Additionally, several psychophysiological parameters show impairment in healthy siblings of schizophrenic patients (e.g. P50 habituation, disturbances of eye movements, visual backward masking deficit). These trait markers may promote molecular genetic research. Functional imaging methods provide a unique opportunity to investigate the neuronal substrates of cognitive dysfunctions. Studies using these methods demonstrated the disintegration of a distributed neuronal network in schizophrenia (disconnection syndrome). In the following review, we discuss some recent findings from the cognitively oriented schizophrenia research, concerning working memory, attention, sensory gating and semantic memory.*

**Key words:** schizophrenia, cognitive deficit, functional imaging, working memory, attention, sensory gating, semantic memory