

Alejandra Mondragón-Maya^{1,2}
Jorge Bernal-Hernández¹
Guillermina Yáñez-Téllez¹
Yaneth Rodríguez-Agudelo²

Mismatch Negativity (MMN) y esquizofrenia: Una revisión

¹Facultad de Estudios Superiores Iztacala
Universidad Nacional Autónoma de México

²Departamento de Neuropsicología
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

El componente Mismatch Negativity (MMN) es un Potencial Relacionado con Eventos (PRE) de tipo auditivo, que es generado por la respuesta cerebral automática a cualquier cambio en la estimulación auditiva que excede un límite correspondiente al umbral de discriminación. Se ha reportado amplia y consistentemente menor amplitud de MMN en pacientes con esquizofrenia reciente y crónica, por lo que se ha propuesto que este componente se relaciona con alteraciones en la memoria sensorial y en las capacidades de integración del estímulo, las cuales parecen progresar a lo largo de la enfermedad. Recientemente se han abierto nuevas líneas de investigación al respecto, y se han realizado estudios con familiares de pacientes con esquizofrenia para evaluar la eficacia de la MMN como endofenotipo. Asimismo, se han llevado a cabo estudios de MMN en pródromos o sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia, con la finalidad de conocer si existen alteraciones en el procesamiento cerebral previas al inicio de la enfermedad. Los resultados de estos trabajos han arrojado resultados prometedores, que sugieren la presencia de alteraciones sutiles en el procesamiento de estímulos auditivos en esta población, las cuales parecen aumentar con la aparición de la enfermedad. Es así como el componente MMN puede ser una herramienta electrofisiológica eficaz para proporcionar información sobre el procesamiento automático auditivo relacionado con la esquizofrenia y su cronicidad, así como para indicar la vulnerabilidad genética y riesgo clínico para desarrollarla. Sin embargo, es necesario realizar estudios futuros comparables y replicables que permitan confirmar tales hallazgos.

Palabras clave:

Mismatch Negativity (MMN), Esquizofrenia, Pródromos, Sujetos en riesgo clínico, Endofenotipo, Memoria sensorial auditiva

Actas Esp Psiquiatr 2011;39(6):363-73

Correspondencia:

Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"
Departamento de Neuropsicología
Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama
C.P. 14269, México D.F.
Tel. (5255) 55287878
Correo electrónico: yaneth_r@hotmail.com

Mismatch Negativity (MMN) and schizophrenia: A revision

The Mismatch Negativity (MMN) is an auditory Event-Related Potential which is generated as an automatic cerebral response to any change in the auditory stimulation that exceeds a limit corresponding to the discrimination threshold. It has been widely and consistently reported that patients with recent and chronic schizophrenia display smaller MMN amplitudes, suggesting that this component may be related with alteration in sensory memory and stimuli integration capacities, which seem to increase with the disease progression. Recently, new research areas have emerged, and studies of MMN of relatives of patients with schizophrenia have been conducted in order to assess the MMN efficacy as an endophenotype. Likewise, there have been MMN studies in schizophrenia prodromes or clinical high risk subjects, aiming to know if there are cerebral processing disturbances prior to the onset of the disease. The results of these studies have been promising, suggesting the presence of auditory stimuli processing disturbances in this population. These disturbances are subtle and seem to increase as the disease appears. The MMN component may be a very effective electrophysiological tool that provides information about the automatic auditory processing in schizophrenia related to its chronicity. It may also be a relative reliable index of genetic vulnerability and clinical risk for developing schizophrenia. Nevertheless, it is necessary to continue performing studies to get comparable and replicable studies in the future that could confirm the information about MMN utility.

Key words:

Mismatch Negativity (MMN), Schizophrenia, Prodromes, High clinical risk, Endophenotype, Auditory sensory memory

INTRODUCCIÓN

Definición y características del componente MMN

El componente MMN es un Potencial Relacionado con Eventos (PRE), que es generado por la respuesta cerebral au-

tomática a cualquier cambio en la estimulación auditiva que excede un cierto límite correspondiente al umbral de discriminación. Así, cuando en una serie de estímulos con características ya establecidas, se presenta un estímulo diferente en frecuencia, duración, intensidad o localización, aparece la MMN. Cuando se presenta un estímulo auditivo, éste se compara de forma automática con los estímulos previos, si el estímulo es diferente, aparece la MMN. Esta respuesta automática cerebral indica que la MMN es de naturaleza pre-atentiva, es decir, su generación está relacionada con procesos independientes de la atención¹.

El componente MMN es una onda negativa, cuya aparición típicamente se encuentra entre los 100–250 ms después del comienzo del estímulo diferente y alcanza voltajes máximos en zonas frontales y centrales^{2,3}. Cabe mencionar que se define a la MMN como una onda diferencia, que se obtiene mediante la sustracción del PRE obtenido del estímulo diferente menos el PRE obtenido del estímulo estándar^{2,4}.

Un requisito importante para obtener la MMN, es que el sistema central auditivo tenga una representación de las características del estímulo auditivo repetitivo, de tal modo que, cuando aparece algún estímulo que viola dicha representación debido a las diferencias en una o varias de sus características, aparece la MMN².

La MMN posee características de polaridad y latencia similares a otros componentes electrofisiológicos, como es el caso de la N1 y N2b. Sin embargo, la MMN muestra atributos específicos que permiten diferenciarla de éstas. A diferencia de la N1, cuyos generadores podrían estar en la superficie dorsal de los lóbulos temporales⁵, la MMN parece tener un generador supratemporal⁶⁻⁸ y puede ser registrada en recién nacidos⁹⁻¹². Además, se ha reportado que cuando se entrena a sujetos en tareas de discriminación compleja, aumenta la amplitud de MMN, lo que no sucede con la N1¹³. Por otro lado, se ha planteado la posibilidad de un traslape de MMN sobre N2b, sin embargo, la MMN muestra una inversión de polaridad en mastoides al ser referenciada a la nariz, mientras que la N2b no muestra tal inversión².

Paradigmas de obtención de MMN

El paradigma más utilizado para obtener la MMN es la condición clásica denominada "*oddball*", en donde se presentan estímulos frecuentes con características establecidas que están mezclados con estímulos infrecuentes que difieren en alguna de estas características (duración, frecuencia, intensidad o localización)². Lang et al.¹⁴ y más recientemente, Duncan et al.¹⁵, han establecido algunos parámetros para la obtención estandarizada de la MMN, por lo que sugieren mantener una proporción de probabilidad de aparición de los estímulos frecuente e infrecuente

de 0,85 y 0,15 respectivamente. De hecho, se ha observado que mientras más baja se mantenga la proporción de estímulos infrecuentes, la MMN aparecerá más claramente^{2,4}. Además, se ha sugerido que la mejor forma de obtener la MMN, es bajo condiciones pasivas de estimulación, es decir, no es necesario que el sujeto dirija su atención hacia la estimulación auditiva aplicada. El sujeto puede estar realizando otra actividad durante el registro (leer, ver un video)^{15, 16}. Se recomienda que el electrodo utilizado como referencia sea colocado en la punta de la nariz. También se sugiere colocar electrodos en mastoides, para posteriormente re-referenciar el registro con estos electrodos y observar más claramente el componente, mejorando la relación señal-ruido^{14, 15, 17}. Además, durante el registro originalmente referenciado a la nariz, se observa una inversión de la MMN en los electrodos colocados en los mastoides, confirmando la presencia de MMN y diferenciándola de otros potenciales como la N100 o N200².

La duración del paradigma "*oddball*" es variable, ya que depende del número total de estímulos presentados. Sin embargo, debido a que la diferencia en la proporción entre estímulos frecuentes e infrecuentes es muy grande, se necesita un gran número total de estímulos para tener una cantidad suficiente de estímulos infrecuentes, lo que puede tomar un tiempo considerable de registro, desde 75 minutos hasta 3 horas⁴. Si existieran varios tipos de estímulos infrecuentes en este paradigma, cada tipo de estímulo infrecuente, sería usualmente presentado en un bloque separado para evitar la contaminación que puede aparecer cuando varios tipos de estímulos infrecuentes se presentan en un mismo bloque de estimulación (Figura 1A).

En los últimos años Näätänen et al.¹⁸, han propuesto nuevos paradigmas denominados "óptimos" para el registro de MMN, con el fin de superar el inconveniente sobre la larga duración del registro cuando se pretende obtener MMN a varios tipos de estímulos infrecuentes que difieren del estímulo estándar. En los paradigmas propuestos por Näätänen et al., se integran 5 tipos de estímulos infrecuentes en un mismo bloque (que difieren en frecuencia, duración, intensidad, localización e interrupción de la presentación del tono), bajo la lógica de que los demás estímulos infrecuentes refuerzan la huella de memoria del estímulo estándar con respecto a aquellos atributos del estímulo que pudieran tener en común. Debido a que se presentan los diferentes estímulos en un mismo bloque, la duración del registro es menor que en la condición "*oddball*", siendo de entre 15 y 18 minutos aproximadamente (Figura 1B, 1C).

Generadores de MMN

Varios estudios han reportado que los registros de MMN muestran una mayor amplitud en áreas frontocentra-

Figura 1A

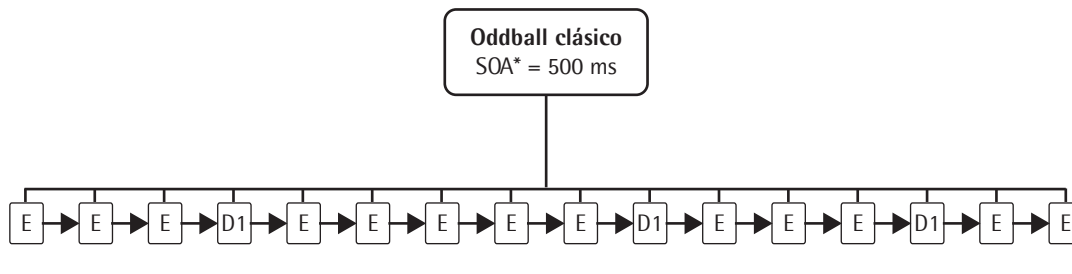


Figura 1B

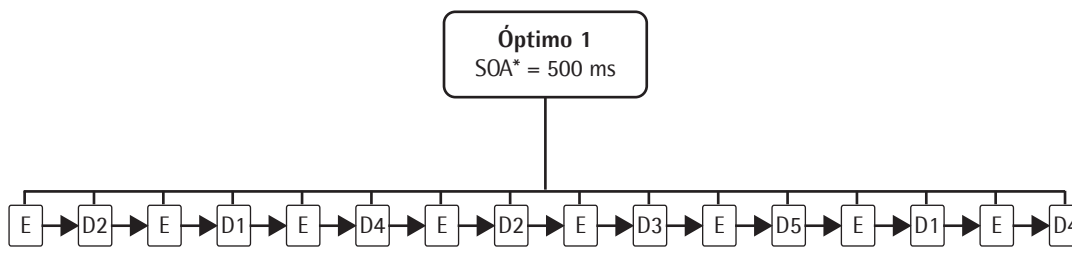
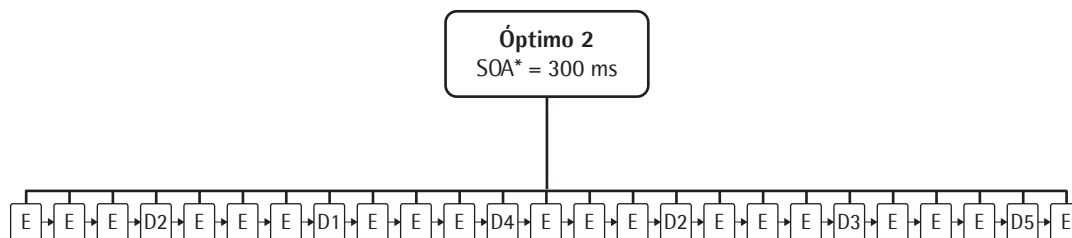


Figura 1C



E: Estímulo estándar; D: Estímulo diferente; el número indica el tipo de estímulo diferente que se presenta (frecuencia, duración, intensidad, localización, interrupción del tono); *SOA: Asincronía de presentación del estímulo; se refiere al intervalo entre el comienzo de un estímulo y otro.

Figura 1

Paradigmas utilizados para la obtención de MMN

les, sugiriendo la suma de la actividad de ambas cortezas supratemporales⁶⁻⁸. Estos resultados concuerdan con investigaciones donde se han realizado registros magnetoencefalográficos de la MMN, que muestran señales máximas en ambas cortezas supratemporales^{19, 20}.

En una revisión realizada por Alho⁷, sobre los posibles generadores de MMN, se sugiere que la corteza auditiva está relacionada con la generación de MMN, sin embargo, la localización exacta de este generador podría depender del tipo de característica en la que difiere el estímulo infrecuente (frecuencia, duración, intensidad, o localización), así como de la complejidad del estímulo (tonos simples vs. sonidos complejos), por lo que parece que las diferentes característi-

cas del estímulo se procesan en diversas regiones de la corteza auditiva, que es donde parece generarse dicho potencial.

Además de la activación en corteza auditiva, se ha observado actividad en corteza frontal relacionada con la aparición de MMN^{21, 22}. Esta activación es mayor en el hemisferio derecho²¹. También se ha reportado que la activación frontal aparece ligeramente retrasada en relación con la activación supratemporal, lo que sugiere diferencias funcionales de ambos generadores²³. Es así como hasta el momento se han identificado dos componentes que conforman al MMN: uno temporal, seguido poco después de otro frontal. Las diferencias funcionales propuestas sobre ambos componentes, se explicarán más adelante.

Algunos estudios en animales han reportado relaciones entre la aparición de MMN y actividad en tálamo e hipocampo^{24, 25}. Sin embargo, todavía no está claro el papel que juegan estas estructuras en su generación.

Procesos cognoscitivos relacionados con MMN

Como se mencionó anteriormente, la MMN es un potencial de naturaleza pre-atentiva. Cuando se presenta un estímulo auditivo, éste es comparado de forma automática con los estímulos anteriores, si el estímulo es diferente, aparece la MMN. Es así como la generación de la MMN es un indicador de la memoria sensorial auditiva, reflejando el procesamiento de la información dependiente del contexto, a nivel de corteza auditiva²⁶. Si se presenta un solo sonido, sin que se hayan presentado otros previos, la MMN no aparece^{27, 28}. Estos hallazgos han reforzado la idea de que la MMN está relacionada con una huella de memoria sensorial, la cual tiene una duración de entre 6 y 10 segundos aproximadamente²⁹. Así, la MMN puede ser considerada como el resultado de un proceso de discriminación, donde el estímulo diferente es identificado como incongruente con la representación de memoria que contiene a los estímulos predecesores, aún en ausencia de atención². De este modo, se ha sugerido que la MMN representa el proceso inicial de eventos cognoscitivos biológicos importantes involucrados en el alertamiento y redirección de la atención del organismo hacia un estímulo novedoso y potencialmente significativo del ambiente³.

Se ha propuesto que el componente supratemporal de la MMN está asociado principalmente con la detección pre-perceptual del cambio de alguna característica del estímulo, mientras que el componente frontal (el cual aparece poco después del supratemporal) parece estar asociado con el cambio involuntario de la atención causado por la disparidad entre el contexto y el estímulo diferente^{22, 30, 31}. De acuerdo con estos hallazgos, se ha sugerido que la señal de detección de cambio del estímulo generada en corteza auditiva, desencadena los mecanismos frontales de cambio de atención³².

Näätänen y Winkler³³ han propuesto que durante la integración del estímulo, éste es procesado en cada una de sus características (tono, duración, intensidad o localización) y posteriormente como una unidad. De acuerdo con estos autores, la integración de las diferentes características de los estímulos, se lleva a cabo presumiblemente durante un periodo de 150-200 ms después de la presentación del estímulo. A este periodo se le denomina Ventana de Integración Temporal (VIT). Posteriormente, surge la representación del estímulo como unidad, el cual forma la huella de memoria.

Por otro lado, Garrido et al.³⁴, han propuesto que la MMN puede representar un marcador de detección de error, causada por el cambio de alguna característica del estímulo

dentro de una serie de estímulos iguales. Esta detección del error es resultado de la predicción errónea del sistema basada en la estimulación anterior. Cuando el sistema recibe información con las mismas características, éste "predice" o espera que los siguientes estímulos se mantengan iguales, sin embargo, cuando hay un cambio, entonces el sistema detecta la predicción errónea que se traduce en la MMN.

Es así como la MMN puede ser considerada como un indicador indirecto de diferentes procesos cognoscitivos que involucran la integración y discriminación de los estímulos entrantes, así como de funciones cognoscitivas más complejas como la memoria sensorial auditiva y la atención involuntaria.

La MMN en la investigación y práctica clínica

Una de las características principales de los paradigmas de MMN, es que no se pide al sujeto que realice alguna tarea específica relacionada con el componente, por lo que su aplicación en ámbitos clínicos y de investigación es amplia. De este modo, se ha planteado que la MMN constituye un instrumento objetivo que permite explorar la fisiología de las funciones superiores del cerebro, independientemente de la motivación, capacidad intelectual o desempeño general del individuo¹⁷.

La MMN es el PRE cognitivo ontogenéticamente más temprano que se ha registrado en el ser humano^{9, 10}. De este modo, se ha propuesto la utilización clínica de MMN en el campo de la neuropediatría para conocer y detectar problemas de desarrollo relacionados con alteraciones en corteza auditiva³⁵. Asimismo, el componente se ha utilizado en la evaluación de problemas de aprendizaje como la dislexia. El supuesto que subyace a la utilización de MMN en esta población, propone que la MMN es un indicador neurofisiológico de la capacidad del cerebro para realizar discriminaciones auditivas ante pequeñas diferencias físicas entre estímulos acústicos o sonidos del lenguaje, por lo que su utilización en pacientes con dislexia, podría reflejar alteraciones en el proceso de discriminación del estímulo¹⁷. En estos estudios se ha encontrado menor amplitud de MMN en sujetos con dislexia en comparación con sujetos sanos^{36, 37}.

Existen además estudios en los que se ha registrado la MMN en pacientes con alteraciones neurológicas. Tal es el caso de la Enfermedad de Alzheimer³⁸, alcoholismo crónico³⁹,⁴⁰, Enfermedad de Parkinson⁴¹⁻⁴³ y estado de coma^{44, 45}. Tanto en la Enfermedad de Alzheimer como en el alcoholismo crónico, se han reportado amplitudes menores del componente MMN cuando el intervalo inter-estímulo (ISI) es mayor, lo que sugiere alteraciones en la duración de la memoria sensorial auditiva. En ambas condiciones, la relevancia de la utilización de MMN, radica en que constituye un indicador

neurofisiológico de las funciones mnésicas, particularmente aquéllas relacionadas con memoria sensorial¹⁷. Tales funciones están afectadas tanto en pacientes con Enfermedad de Alzheimer como en pacientes con alcoholismo crónico. En cuanto a la Enfermedad de Parkinson, hay reportes contradictorios, donde se han encontrado MMN normales^{42, 43} y reducidas en amplitud⁴¹. De acuerdo con Pekkonen⁴⁶, la gran variabilidad de resultados observados en los estudios con esta población, surge principalmente de diferencias metodológicas, así como de los pocos reportes descritos, por lo que resulta difícil concluir al respecto. Por otro lado, a partir de estudios de pacientes en estado de coma, se ha propuesto la utilización de MMN como herramienta de pronóstico para la recuperación de la conciencia. A diferencia de la evaluación clínica y la utilización de potenciales evocados sensoriales de corta latencia, los componentes cognitivos, como la MMN, permiten la evaluación de las funciones cognoscitivas superiores (percepción, atención, memoria), indicando las capacidades del sujeto para recobrar la conciencia⁴⁷. Así, bajo este supuesto, se han realizado diferentes estudios en los que se reporta que aquellos pacientes en coma que son capaces de generar PRE cognoscitivos, tienden a recobrar la conciencia en los días, semanas o meses siguientes⁴⁸. La MMN ha sido ampliamente utilizada en este campo, ya que, como se mencionó anteriormente, no requiere de respuesta conductual del sujeto. Desde una perspectiva teórica, se ha sugerido que los sujetos que se encuentran en estado de coma y pueden recuperar la conciencia, tienen habilidad para discriminar entre diferentes tipos de sonido, lo que implica que son capaces de crear y utilizar representaciones neuronales del ambiente sensorial auditivo inmediato⁴⁹.

La MMN también se ha utilizado en la evaluación de trastornos psiquiátricos y de personalidad. Tal es el caso del Trastorno de Estrés Post-traumático y (TEP) personalidad impulsiva. Morgan III y Grillon⁵⁰, registraron la MMN de mujeres víctimas de abuso sexual que cumplían con criterios para TEP. Reportaron aumento en la amplitud del componente en comparación con un grupo control. Este aumento se correlacionó con una escala que evalúa los síntomas de dicha alteración. Los autores concluyeron que pacientes con este tipo de trastorno podrían presentar problemas en la memoria sensorial auditiva debido a un aumento en la sensibilidad a los cambios de estimulación. Otro estudio registró la MMN en individuos con personalidad impulsiva⁵¹ con la finalidad de conocer el proceso pre-atentivo involuntario en esta población. Los autores encontraron una correlación negativa entre amplitud de MMN y niveles de impulsividad reportados por los sujetos. Con base en estos hallazgos, sugieren que el procesamiento automático de estímulos entrantes que parece desarrollarse en lóbulos temporales, está fuertemente relacionado con la conducta impulsiva.

El trastorno psiquiátrico más estudiado al respecto ha sido la esquizofrenia. Varias investigaciones han reportado

deficiencias importantes en la amplitud de MMN de estos pacientes.

MMN Y ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un trastorno psicótico crónico, cuya prevalencia en adultos es de 0,5 a 1,5%⁵²⁻⁵⁴. Los síntomas característicos de la enfermedad implican un abanico de disfunciones cognoscitivas y emocionales que incluyen la percepción, el pensamiento inferencial, lenguaje, comportamiento, afectividad, fluidez y productividad de pensamiento y habla, voluntad, motivación y atención⁵³.

La sintomatología de la esquizofrenia se clasifica en síntomas positivos y negativos. Los síntomas positivos se refieren a conductas y pensamientos que no están presentes en la población general (alucinaciones, delirios, comportamiento extraño/extravagante), mientras que los síntomas negativos se refieren a conductas y pensamientos que están presentes en la población general, y ausentes en los pacientes con esquizofrenia (aplanamiento afectivo, alogia, apatía). Además, como parte de la sintomatología de la esquizofrenia, se ha documentado ampliamente la presencia de alteraciones cognoscitivas, principalmente en atención, lenguaje, memoria y funciones ejecutivas⁵⁵. Varios estudios han reportado la presencia de estas alteraciones, junto con cambios afectivos y sociales que aparecen años antes del primer episodio de la enfermedad⁵⁶⁻⁶⁰. A este periodo se le conoce como fase prodrómica o pre-psicótica de la enfermedad. Asimismo, se ha documentado ampliamente la presencia de alteraciones cognoscitivas y psiquiátricas menores en familiares sanos de pacientes esquizofrénicos⁶¹⁻⁶⁴, lo cual respalda la noción del carácter hereditario de la enfermedad. Sin embargo, la influencia genética de la enfermedad, no se rige por leyes de la genética clásica, sino que es producto de la interacción entre varios genes que establecen la vulnerabilidad, pero no la presencia de la enfermedad. Se han hecho grandes esfuerzos por identificar de manera objetiva aquellos rasgos heredables que se reflejen en características particulares (por ejemplo, funciones cognoscitivas) relacionadas con los genes involucrados con la esquizofrenia (endofenotipos), con la finalidad de comprender mejor la etiología de la enfermedad.

Debido a que la MMN se ha asociado con procesos relacionados con la memoria sensorial auditiva, así como con la capacidad de discriminación de los estímulos entrantes, existe un gran interés sobre su evaluación en sujetos con esquizofrenia, con la finalidad de conocer si existen alteraciones durante estas primeras fases de procesamiento de información.

MMN en pacientes con esquizofrenia

Un hallazgo frecuentemente reportado en la esquizofrenia es la disminución en la amplitud de la MMN. El pri-

mer estudio que describió este hecho fue el de Shelley et al.⁶⁵. Estos autores se basaron en estudios anteriores que reportaban alteraciones en procesos de atención selectiva o controlada en pacientes esquizofrénicos, proponiendo que estas deficiencias podrían ser resultado de alteraciones automáticas de naturaleza pre-atentiva, representadas por la MMN. En este estudio, se realizó el registro de MMN en 11 pacientes esquizofrénicos medicados y 11 controles pareados por edad y género. Se utilizaron dos tipos de estímulos infrecuentes por duración: uno con aumento y otro con disminución. Todos los tonos fueron de 633 Hz y 80 dB, con una probabilidad de 10% para la aparición del estímulo infrecuente. Se pidió a los sujetos que realizaran una tarea simple de discriminación visual durante el registro para que no prestaran atención a la estimulación auditiva. Shelley et al.⁶⁵ encontraron una menor amplitud de MMN en sujetos esquizofrénicos en comparación con sujetos control ante los estímulos infrecuentes que tenían mayor y menor duración, solo que en el primer caso, la diferencia con el grupo control fue estadísticamente significativa, mientras que en el segundo caso no. A partir de este primer reporte, surgieron varios estudios enfocados en conocer las diferencias en amplitud de MMN que presentan los sujetos con esquizofrenia⁶⁶⁻⁷¹, así como el efecto de antipsicóticos sobre este componente^{72,73}, la especificidad de la MMN sobre la esquizofrenia en comparación con otros trastornos psicóticos como el trastorno bipolar⁷⁴, y la relación del componente con características clínicas de la enfermedad⁷⁰ entre otros. En los estudios que han evaluado el efecto de los antipsicóticos sobre la MMN, se ha reportado que no existen diferencias entre los sujetos tratados con antipsicóticos típicos y atípicos^{72,73}. En cuanto a la especificidad de MMN en esquizofrenia, Umbricht et al.⁷⁴ compararon la amplitud de MMN en 26 pacientes esquizofrénicos, 16 con trastorno bipolar y 25 controles psiquiátricamente sanos. Encontraron amplitudes de MMN significativamente menores en pacientes esquizofrénicos en comparación con pacientes bipolares y controles, sugiriendo la presencia de alteraciones en el procesamiento temprano de estímulos auditivos que es específica de pacientes esquizofrénicos. A partir de estos datos, los autores concluyen que las alteraciones observadas en la MMN parecen ser específicas de la esquizofrenia. Por otra parte, Light y Braff⁷⁰, registraron a 25 pacientes con esquizofrenia mediante el paradigma "oddball" de MMN y aplicaron una batería de pruebas que evaluaba habilidades de la vida cotidiana. Estos autores encontraron que los sujetos que presentaban menores amplitudes de MMN, reportaban también menor habilidad y mayor discapacidad en actividades de la vida cotidiana, sugiriendo que las alteraciones en MMN representan déficits neurofisiológicos específicos, que pueden estar asociados con alteraciones globales en actividades de la vida cotidiana.

La mayoría de los estudios sobre MMN y esquizofrenia, han utilizado como estímulos infrecuentes a aquéllos que

varían en duración o frecuencia. La característica del estímulo infrecuente más utilizada y que ha mostrado mayor especificidad ante la esquizofrenia, es la duración⁶⁶. De hecho, en un meta-análisis sobre MMN y esquizofrenia, realizado por Umbricht y Krljes⁷³, se encontró que la duración es más sensible que la frecuencia en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, también plantearon que alteraciones en MMN observadas ante estímulos que diferían en frecuencia, podrían estar asociadas con la cronicidad de la enfermedad, mientras que las alteraciones de MMN ante estímulos diferentes en duración, parecen estar presentes desde etapas tempranas de la enfermedad.

Existen varios estudios en pacientes con esquizofrenia en donde la duración es la característica del estímulo infrecuente, encontrando amplitudes significativamente menores de MMN con respecto a grupos control^{65, 70, 71, 74, 75}. Sin embargo, existen otros estudios que no reportan amplitudes significativamente menores de MMN en esta población, utilizando la duración como característica del estímulo infrecuente^{76, 77}. Cabe mencionar que, a diferencia de los demás estudios revisados en los cuales la referencia durante el registro era la punta de la nariz, en el estudio de Korostenskaja et al.⁷⁷, se utilizaron los lóbulos de las orejas, y en el de Thönnessen et al.⁷⁶ el electrodo Cz. Así, parece haber una tendencia de los pacientes con esquizofrenia a presentar una menor amplitud del componente, no obstante, las diferencias en la técnica de registro y obtención del potencial, pueden dificultar la completa afirmación de este hecho.

En cuanto a la frecuencia como característica diferente de los estímulos infrecuentes, también existen discrepancias en los resultados reportados. Salisbury et al.⁷⁸, realizaron un estudio en el que compararon a 21 sujetos con un primer episodio de esquizofrenia con 16 sujetos crónicos. Ambos grupos fueron pareados por edad con sujetos sanos; estos autores utilizaron un paradigma de MMN donde el estímulo infrecuente difería en frecuencia (estándar: 1000 Hz/100 ms; infrecuente: 1200 Hz/100 ms). Los pacientes crónicos presentaron amplitudes significativamente menores de MMN en comparación con los sujetos control, sin embargo, no se encontraron diferencias en el grupo de pacientes con un primer episodio. Umbricht et al.⁷⁴, en su estudio sobre especificidad de MMN en esquizofrenia, observaron menor amplitud de MMN ante estímulos diferentes en frecuencia, aunque estos datos no alcanzaron significancia estadística. Posteriormente, estos mismos autores realizaron un estudio comparando MMN en 3 grupos de pacientes con esquizofrenia: pacientes con primer episodio, con diagnóstico reciente (1,5 a 5 años) y pacientes crónicos (más de 5 años)⁷¹, con la finalidad de conocer si la cronicidad de la enfermedad está relacionada con alteraciones en amplitud de MMN. Encontraron que tanto pacientes con diagnóstico reciente, como crónicos, mostraron amplitudes de MMN significativamente menores que los pacientes con primer episodio, tanto en estí-

mulos que diferían en duración como en frecuencia, sugiriendo que la MMN puede ser un indicador de alteraciones en procesos cognoscitivos asociadas con la progresión de la enfermedad. Más recientemente, Todd et al.⁷⁹ realizaron un estudio en el que se registró MMN utilizando diferentes características del estímulo infrecuente (duración, frecuencia e intensidad) en sujetos con diagnóstico reciente de la enfermedad ($x = 2,6$ años) y sujetos crónicos ($x = 18,9$ años) comparados con un grupo control pareado por edad. Encontraron que los sujetos que tenían poco tiempo con el diagnóstico, mostraron menor amplitud de MMN ante estímulos diferentes en duración e intensidad, mientras que los sujetos crónicos presentaron menor amplitud de MMN ante estímulos que diferían en frecuencia y duración. Estos resultados sugieren que puede existir un patrón distinto de MMN durante el curso de la enfermedad, y que las características de los estímulos infrecuentes pueden ser complementarias para conocer los cambios neuropatológicos que suceden a lo largo de la enfermedad.

Los hallazgos de estos diferentes estudios, sugieren que la duración y la frecuencia como características del estímulo diferente, representan distintos procesos de integración del estímulo e incluso pueden ser indicadores de deterioro cognoscitivo como parte de la progresión de la enfermedad.

De acuerdo con el significado funcional de la MMN, se ha propuesto que la menor amplitud en sujetos esquizofrénicos, es indicador de una alteración en la memoria sensorial auditiva^{79, 80}. Sin embargo, el hecho de que la mayoría de los estudios reporten resultados consistentes respecto a la utilización de la duración como característica del estímulo infrecuente, más que otras características, ha llevado a proponer que la alteración en la memoria sensorial auditiva no es generalizada, sino que pueden ser procesos específicos involucrados con la percepción e integración del estímulo, los que están afectados en la esquizofrenia⁸¹. Más específicamente, se ha propuesto un déficit en el procesamiento de las propiedades temporales del estímulo. De acuerdo con Mitchie⁶⁶, la reducción de MMN ante estímulos infrecuentes cuya característica diferente es la duración, puede ser resultado de una alteración en la Ventana de Integración Temporal (VIT) temprana. Esta autora propone que los estímulos infrecuentes que se presentan a intervalos menores a 300 ms, son aquellos que muestran más sensibilidad en la disminución en la amplitud de MMN en pacientes esquizofrénicos, tiempo que coincide con la duración de la VIT, periodo durante el cual se realiza el proceso de integración temporal de las características del estímulo.

MMN como endofenotipo

Un endofenotipo representa aquellas características observables del organismo, las cuales son producto

de la interacción de influencias genéticas y ambientales. Un endofenotipo no se advierte clínicamente, pero puede observarse de manera indirecta a través de ejecuciones o desempeño de tareas específicas. Se ha planteado que los endofenotipos están estrechamente ligados a genes susceptibles al trastorno, caracterizándose por ser altamente heredables, estar asociados con la enfermedad, ser independientes del estado clínico y presentarse en varios miembros de una misma familia⁸².

Se han realizado algunos estudios para conocer si los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia – considerados como sujetos en riesgo genético – también presentan deficiencias en amplitud de MMN⁸³⁻⁸⁶, con la finalidad de evaluar el papel de la MMN como probable endofenotipo de esquizofrenia. Los resultados han sido contradictorios, ya que los estudios realizados por Jessen et al.⁸³ y Mitchie et al.⁸⁴, muestran una clara reducción de MMN en familiares de primer grado de sujetos con esquizofrenia, principalmente utilizando paradigmas donde las características del estímulo diferente fueron frecuencia⁸³ y duración⁸⁴. Por su parte, Bramon et al.⁸⁵ y Magno et al.⁸⁶, no encontraron diferencias en amplitud de MMN en familiares de pacientes esquizofrénicos. Ambos estudios utilizaron como características del estímulo diferente la frecuencia y la duración. Sin embargo, se utilizaron paradigmas con parámetros distintos en cuanto a número de estímulos, duración del registro, características de estímulos estándar e infrecuentes y asincronía de presentación del estímulo, por lo que es importante establecer normas o parámetros definidos que permitan comparar los resultados entre estudios que se hayan realizado bajo condiciones similares.

Por lo tanto, es necesario continuar investigando sobre la eficacia de la MMN como probable endofenotipo para esquizofrenia, con la finalidad de conocer los mecanismos biológicos heredables que subyacen al trastorno.

MMN en personas en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia

Como se mencionó anteriormente, la esquizofrenia presenta una fase prodrómica o pre-psicótica, en donde aparecen alteraciones cognoscitivas, afectivas y sociales subclínicas.

En los últimos años se ha planteado la necesidad de establecer índices de detección temprana de la esquizofrenia con la finalidad de ofrecer un diagnóstico e intervención oportunos, y así contribuir a mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente⁸⁷. Hasta el momento, los métodos para identificar a la población en riesgo clínico o pródromos de esquizofrenia, se enfocan principalmente en entrevistas clínicas y valoraciones neuropsicológicas. Poco se ha investigado sobre los cambios electrofisiológi-

cos ligados al estado prodrómico de la esquizofrenia. Los estudios realizados utilizando la MMN en pródromos son escasos, sin embargo, se están abriendo nuevos campos de investigación al respecto. Tal es el caso del estudio de Brockhaus-Dumke, Tendolkar y Pukrop⁸⁸, quienes reportaron menor amplitud de MMN en sujetos pródromos ante estímulos infrecuentes que diferían en duración de los estándar. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas al compararlas con sujetos control y pacientes esquizofrénicos. No obstante, se observó que las amplitudes de la MMN en pródromos se encontraban en valores intermedios entre sujetos controles y esquizofrénicos.

Recientemente, Soon Shin et al.⁸⁹ realizaron un estudio magnetoencefalográfico para registrar la MMNm en sujetos pródromos, con la finalidad de evaluar el procesamiento auditivo pre-atentivo en esta población. Se evaluaron 16 sujetos identificados como pródromos y 18 sujetos controles pareados por edad, género y nivel educativo. Se utilizó un paradigma "oddball" donde los estímulos infrecuentes diferían en duración de los estándar, siendo los infrecuentes de 100 ms y los estándar de 50 ms. Estos autores reportan reducción significativa del dipolo derecho de MMNm y aumento en la latencia de MMNm en comparación con el grupo control, así como una correlación negativa entre el dipolo izquierdo y síntomas clínicos evaluados mediante una entrevista clínica. De acuerdo con estos resultados, los autores sugieren la existencia de alteraciones en el procesamiento auditivo temprano presentes antes de la aparición de la enfermedad, reflejando un declive funcional durante la fase prodrómica.

Se necesitan más estudios de MMN en esta población para conocer si los sujetos que se encuentran en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia, presentan alteraciones en dicho componente, lo que podría llevar a incorporar la utilización de la MMN como parte de una valoración integral del pródromo que permita establecer un diagnóstico oportuno.

CONCLUSIONES

La MMN es un PRE utilizado como indicador de procesos pre-atentivos ante estímulos auditivos. Debido a que no es necesario que el sujeto dirija su atención hacia los estímulos presentados, se ha utilizado ampliamente en el ámbito clínico y de investigación para conocer el procesamiento auditivo en diferentes poblaciones clínicas, desde recién nacidos hasta pacientes con demencia. Una de las líneas de investigación que se ha abierto en los últimos años, es el registro de MMN en trastornos psiquiátricos, especialmente en esquizofrenia. Se ha reportado ampliamente una menor amplitud de MMN en sujetos esquizofrénicos com-

parados con sujetos control, principalmente cuando se utiliza la duración y la frecuencia como estímulos diferentes a los estándar presentados. Cada una de estas características parecen representar diferentes alteraciones en el procesamiento del estímulo, relacionadas principalmente con el tiempo de evolución de la enfermedad, ya que la duración como característica infrecuente, tiende a ser más sensible en sujetos con diagnóstico reciente de la enfermedad, así como en sujetos en riesgo genético o clínico, mientras que la frecuencia parece ser más sensible en sujetos crónicos. Esto ha llevado a sugerir que la alteración en el procesamiento de los estímulos auditivos, no es generalizada, sino específica de las características del estímulo a procesar, y que estas alteraciones pueden progresar con la evolución de la enfermedad. Así, es necesario continuar sobre esta línea de investigación para brindar mayor información acerca de los cambios electrofisiológicos que subyacen al trastorno. Sin embargo, cabe mencionar que es importante la estandarización del procedimiento de registro y obtención del potencial, con la finalidad de reducir la variabilidad de los resultados entre estudios, o al menos, seguir los parámetros establecidos por autores especializados en el tema, como Lang et al. y Duncan et al.^{14,15}, de tal modo que puedan ser comparables entre sí.

Además de la amplia literatura que reporta alteraciones en la amplitud de MMN en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia, en los últimos años se han abierto nuevas líneas de investigación, en donde se ha propuesto que la MMN puede representar un endofenotipo, el cual pudiera indicar la vulnerabilidad genética para desarrollar la enfermedad en familiares de pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, los estudios que se han realizado al momento, no han arrojado resultados consistentes.

Por otro lado, la evaluación de MMN en sujetos en riesgo clínico o pródromos de esquizofrenia, es una línea de investigación muy novedosa, la cual ha mostrado resultados promisorios que pueden aportar datos importantes sobre los cambios electrofisiológicos y neuropsicológicos que presentan los sujetos vulnerables antes de desarrollar la enfermedad. En estos estudios se han observado cambios sutiles en la amplitud de MMN, los cuales pueden ser indicadores de la presencia de alteraciones en el proceso de integración del estímulo o en la huella de memoria sensorial. Estas alteraciones parecen hacerse más evidentes cuando se presenta el cuadro clínico completo. Es así como la MMN parece constituir un indicador confiable de vulnerabilidad para desarrollar esquizofrenia. Sin embargo, se sugiere la realización de más estudios con el fin de confirmar los resultados de estas primeras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Näätänen R. The mismatch negativity - a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear and Hearing* 1995;16:6-18.

2. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:2544-90.
3. Van der Stelt O, Belger A. Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2007;33:955-70.
4. Sinkkonen J, Tervaniemi M. Towards optimal recording and analysis of the Mismatch Negativity. *Audiology and Neurootology* 2000;5:235-46.
5. Luck S. An introduction to the event-related technique. London: The MIT Press, 2005.
6. Schreg M, Vajsar J, Picton T. A source analysis of the late human auditory evoked potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1989;1:336-55.
7. Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing* 1995;16:38-51.
8. Jemel B, Achenbach C, Müller B, Röpcke B, Oades R. Mismatch results from bilateral asymmetric dipole sources in the frontal and temporal lobes *Brain Topography* 2002;15:13-27.
9. Alho K, Sainio K, Kajaniemi N, Reinikainen K, Näätänen R. Event-related brain potential of human newborns to pitch change of an acoustic stimulus *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990;77:151-5.
10. Näätänen R. Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *International Journal of Psychophysiology* 2003;48:179-88.
11. Kraus N, Cheour M. Speech sound representation in the brain: studies using mismatch negativity. *Audiology and Neurootology* 2000;5:140-50.
12. Cheour M, Alho K, Sainio K. The ontogenetically earliest discriminative response of the human brain. *Psychophysiology* 1996;33:478-81.
13. Atienza M, Cantero J, Domínguez-Marín E. The time course of neural changes underlying auditory perceptual learning. *Learning and Memory* 2002;9:138-50.
14. Lang A, Eerola O, Korpilahl P, Holopainen I, Salo S, Aaltonen O. Practical issues in the clinical application of mismatch negativity. *Ear and Hearing* 1995;16:118-30.
15. Duncan C, Barry R, Connolly J, Fischer C, Mitchie P, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology* 2009;120:1883-908.
16. Escera C, Alho K, Schröger E, Winkler I. Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiology and Neurootology* 2000;5:151-66.
17. Escera C. Nuevas aplicaciones clínicas de los potenciales evocados cerebrales: mismatch negativity (MMN). *Medicina Clínica de Barcelona* 1997;108:701-8.
18. Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:140-4.
19. Lëvanen S, Ahonen A, Hari R, McEvoy L, Sams M. Deviant auditory stimuli activate human left and right auditory cortex differently. *Cerebral Cortex* 1996;6:288-96.
20. Csépe V, Pantev C, Hoke M, Hampson S, Ross B. Evoked magnetic responses of the human auditory cortex to minor pitch changes: localization of the mismatch field. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1992;84:538-48.
21. Deouell L, Bentin S, Giard M. Mismatch negativity in dichotic listening: evidence of interhemispheric differences and multiple generators. *Psychophysiology* 1998;35:355-65.
22. Giard M, Perrin F, Pernier J, Bouchet P. Brain generators implicated in processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 1990;27:627-40.
23. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi R, Virtanen J, Näätänen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage* 2000;12:14-9.
24. Ruusuvirta T, Korhonen T, Penttonen M, Arikoski J, Kivirikko K. Hippocampal event-related potentials to pitch deviances in an auditory oddball situation in the cat: experiment I. *International Journal of Psychophysiology* 1995;20:33-9.
25. Astikainen P, Ruusuvirta T, Korhonen T. Longer storage of auditory than visual information in the rabbit brain: evidence from dorsal hippocampal electrophysiology. *Experimental Brain Research* 2005;160:189-93.
26. Näätänen R. The perception of speech sounds by the human brain is reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm. *Psychophysiology* 2001;38:1-21.
27. Näätänen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of component structure. *Psychophysiology* 1987;24:375-425.
28. Korzyukov O, Alho K, Kujala A, Gumenyuk V, Ilmoniemi R, Virtanen J, et al. Electromagnetic responses of the human auditory cortex generated by sensory memory based processing of tone-frequency changes. *Neuroscience Letters* 1999;276:169-72.
29. Sams M, Hari R, Rif J, Knuutila J. The human auditory sensory trace persists about 10 s: neuromagnetic evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1993;5:363-70.
30. Näätänen R, Gaillard A, Mäntysalo S. Early-selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica* 1978;42:313-29.
31. Näätänen R, Mitchie P. Early selective attention effects on the evoked potential. A critical review and reinterpretation. *Biological Psychology* 1979;8:81-136.
32. Näätänen R. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral and Brain Sciences* 1990;13:201-88.
33. Näätänen R, Winkler I. The concept of auditory stimulus representation in neuroscience. *Psychology Bulletin* 1999;125:826-59.
34. Garrido M, Kilner J, Stephan K, Friston K. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology* 2009;120:453-63.
35. Leppänen P, Lyytinen H. Auditory event-related potentials in the study of developmental language-related disorders. *Audiology and Neurootology* 1997;2:308-40.
36. Schulte-Körne G, Deimel W, Bartling J, Remschmidt H. Auditory processing and dyslexia: evidence for a specific speech processing deficit. *Neuroreport* 1998;9:337-40.
37. Baldeweg T, Richardson A, Walkins S, Foale C, Gruzeliér J. Impaired auditory frequency discrimination in dyslexia detected with mismatch evoked potentials. *Annals of Neurology* 1999;45:495-503.
38. Pekkonen E, Jousimäki V, Könönen M, Reinikainen K, Partanen J. Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neuroreport* 1994;5:2537-40.
39. Polo M, Escera C, Gual A, Grau C. Mismatch negativity and auditory sensory memory in chronic alcoholics. *Alcohol: Clinical and Experimental Research* 1999;23:1744-50.
40. Ahveninen J, Escera C, Polo M, Grau C, Jääskeläinen I. Acute and chronic effects of alcohol on preattentive auditory processing as reflected by mismatch negativity. *Audiology and Neurootology* 2000;5:303-11.

41. Pekkonen E, Jousimäki V, Reinikainen K, Partanen J. Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1995;95:47-52.
42. Karayanidis F, Andrews S, Ward P, Mitchie P. ERP indices of auditory selective attention in aging and Parkinson's disease. *Psychophysiology* 1995;32:335-50.
43. Vieregge P, Verleger R, Wascher E, Stuvén F, Kompf D. Auditory selective attention is impaired in Parkinson's disease - event-related evidence from EEG potentials. *Brain Research and Cognitive Brain Research* 1994;2:112-29.
44. Kane N, Curry S, Butler S, Gummins B. Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet* 1993;341:688.
45. Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salford F. Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clinical Neurophysiology* 1999;110:1601-10.
46. Pekkonen E. Mismatch Negativity in aging and Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Audiology and Neurootology* 2000;5:216-24.
47. Van der Stelt O. Auditory P300 and mismatch negativity in comatose states. *Clinical Neurophysiology* 2008;119:2172-4.
48. Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, Kotchoubey B. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:606-14.
49. Näätänen R. Attention and brain function. Hillsdale: Lawrence Erlbaum, 1992.
50. Morgan III C, Grillon C. Abnormal mismatch negativity in women with sexual assault-related Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry* 1999;45:827-32.
51. Franken I, Nijls I, Van Strien J. Impulsivity affects mismatch negativity (MMN) measures of preattentive auditory processing. *Biological Psychology* 2005;70:161-7.
52. Mueser K, McGurk S. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363:2063-72.
53. APA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson; 2003.
54. Messiah E, Chen C, Eaton W. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *The Psychiatric Clinics of North America* 2007;30:323-38.
55. Mitchell R, Elliot R, Woodruff P. fMRI and cognitive dysfunction in schizophrenia. *TRENDS in Cognitive Sciences* 2001;5:71-81.
56. Cannon M, Walsh E, Hollis C, Kargin M, Taylor E, Murray R, et al. Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *British Journal of Psychiatry* 2001;178:420-6.
57. Brewer W, Wood S, Phillips L, Francey S, Pantelis C, Yung A, et al. Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:538-55.
58. Sorensen H, Mortensen E, Parnas J, Mednick S. Premorbid neurocognitive functioning in Schizophrenia Spectrum Disorder. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:578-83.
59. Simon A, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, Arbach D, Gruber K, Dvorsky D, et al. Cognitive function in the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Bulletin* 2007;33:761-71.
60. Phillips L, McGorry P, Yung A, McGlashan T, Cornblatt B, Klosterkötter J. Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: recent progress and future opportunities. *British Journal of Psychiatry* 2005;187:s33-s4.
61. Snitz B, MacDonald A, Carter C. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:179-94.
62. Delawalla Z, Barch D, Fisher Eastep J, Thomason E, Hanewinkel M, Thompson P. Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:525-37.
63. Seidman L, Giuliano A, Smith C, Stone W, Glatt S, Meyer E, et al. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:507-24.
64. Saperstein A, Fuller R, Avila M, Adami H, McMahon R, Thaker G, et al. Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: assessing risk for pathophysiological dysfunction. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:498-506.
65. Shelley A, Ward P, Catts V, Mitchie P, Andrews S, McConaghy S. Mismatch negativity: an index of preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1991;30:1059-62.
66. Mitchie P. What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *International Journal of Psychophysiology* 2001;42:177-94.
67. Baldeweg T, Klugman A, Gruzeliér J, Hirsch S. Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology* 2002;43:111-22.
68. Kasai K, Nakagome K, Itoh K, Koshida I, Hata A, Iwanami A, et al. Impaired cortical network for preattentive detection of change in speech sounds in schizophrenia: a high-resolution event-related potential study. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:546-53.
69. Shinozaki N, Yabe H, Sato Y, Hiruma T, Sutoh T, Nashida T, et al. The difference in Mismatch negativity between the acute and post-acute phase of schizophrenia. *Biological Psychology* 2002;59:105-19.
70. Light G, Braff D. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:127-36.
71. Umbricht D, Bates J, Lieberman J, Kane J, Javitt D. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2006;59:762-72.
72. Schall U, Catts S, Chaturvedi S, Liebert B, Redenbach J, Karayanidis F, et al. The effect of clozapine therapy in frontal lobe dysfunction in schizophrenia: neuropsychology and event-related potential measures. *Neuropsychopharmacology* 1998;1:19-29.
73. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2005;76:1-23.
74. Umbricht D, Koller R, Schmid L, Skrabo A, Grübel C, Huber T, et al. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biological Psychiatry* 2003;53:1120-31.
75. Catts S, Shelley A, Ward P, Liebert B, McConaghy N, Andrews S, et al. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:213-9.
76. Thönnessen H, Zvyagintsev M, Harke K, Boers F, Dammers J, Norra C. Optimized mismatch negativity paradigm reflects deficits in schizophrenia patients: a combined EEG and MEG study. *Biological Psychology* 2008;77:205-16.
77. Koronstenskaja M, Dapsys K, Maciulis V, Rukenas O. Evaluation of new MMN parameters in schizophrenia. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2003;63:383-8.
78. Salisbury D, Shenton M, Griggs C, Bonner-Jackson A, McCarley R. Mismatch Negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:686-94.

79. Todd J, Mitchie P, Schall U, Karayanidis F, Yabe H, Näätänen R. Deviant matters: duration, frequency and intensity deviants reveal different patterns of Mismatch Negativity reduction in early and late schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2008;63:58-64.
80. Javitt D, Grochowski S, Shelley A, Ritter W. Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability and interstimulus/interdeviant interval. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998;108:143-53.
81. Javitt D. Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology* 2001;42:177-94.
82. Gottesman I, Gould T. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 2003;160:636-45.
83. Jessen F, Fries T, Kucharski C, Nishimura T, Hoenig K, Maier W, et al. Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters* 2001;309:185-8.
84. Mitchie P, Innes-Brown H, Todd J, Jablensky A. Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biological Psychiatry* 2002;52:749-58.
85. Bramon E, Croft R, McDonald C, Virdi G, Gruzelić J, Baldeweg T, et al. Mismatch negativity in schizophrenia: a family study. *Schizophrenia Research* 2004;67:1-10.
86. Magno E, Yeap S, Thakore J, Garavan H, De Sanctis P, Foxe J. Are auditory-evoked frequency and duration mismatch negativity deficits endophenotypic for schizophrenia? High-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives and first-episode and chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2008;64:386-91.
87. Miller T, McGlashan T, Rosen J, Cadenhead K, Ventura J, McFarlane W, et al. Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin* 2003;29:703-15.
88. Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop F. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005;73:297-310.
89. Soon Shin K, Sic Kim J, Hang D, Koh Y, Choi J, O'Donnell B. Pre-attentive auditory processing in ultra-high risk for schizophrenia with magnetoencephalography. *Biological Psychiatry* 2009;65:1071-8.