

R. D. Paz^{1,2,3}
T. Ortiz⁴
J. M. Cañive¹

Fallos en el filtraje de información auditiva en esquizofrenia: ¿disfunción de cortezas uni o heteromodales?

¹ Center for Functional Brain Imaging
New Mexico VA Health Care System
Albuquerque (New Mexico)
² Departamento de Psiquiatría y Neurociencias
Universidad Diego Portales
Santiago (Chile)

³ Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak
Santiago (Chile)
⁴ Centro de Magnetoencefalografía
Dr. Pérez Modrego
Universidad Complutense de Madrid
Madrid

Fallos en la capacidad para filtrar información auditiva redundante constituyen el hallazgo patológico mejor replicado en pacientes esquizofrénicos. A pesar de esto, las estructuras cerebrales involucradas en esta anomalía no han sido claramente identificadas. Dos hipótesis han sido propuestas para llenar este vacío: la primera sostiene que los fallos en filtraje auditivo se deben a anomalías en microcircuitos localizados en el hipocampo y la segunda que estos defectos serían causados por una disfunción de la corteza prefrontal. Ambas hipótesis suponen que el filtraje auditivo es un proceso dependiente de estructuras de integración sensorial multimodal, las cuales al regular el flujo de información desde áreas unimodales hacia estructuras de procesamiento más complejo impedirían que información auditiva irrelevante interfiriera con procesos mentales dependientes de la memoria de trabajo. Basados en datos obtenidos en nuestro laboratorio usando magnetoencefalografía y los resultados de estudios electroencefalográficos realizados en otros laboratorios se propone la hipótesis de que una disfunción de la corteza auditiva izquierda podría explicar los fallos en filtraje auditivo en esquizofrenia. Desde esta perspectiva, anomalías en el funcionamiento de estructuras de procesamiento sensorial unimodal, independientemente del estado funcional de estructuras multimodales, podrían estar en la base de los defectos en filtraje auditivo en esta enfermedad. Clarificar si anomalías en procesos dependientes o independientes de estructuras heteromodales explican los defectos en filtraje auditivo en esquizofrenia permitirá una mejor comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad e idealmente el desarrollo de mejores tratamientos para los defectos cognitivos causados por sobrecarga de información irrelevante en estos pacientes.

Palabras clave:
Filtraje auditivo. Fallos. Esquizofrenia. Defectos cognitivos.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(3):208-218

Auditory gating deficits in schizophrenia: unimodal or heteromodal dysfunction?

Failure filtering out redundant auditory information is the most replicated neurophysiological abnormality observed in patients with schizophrenia. However, the brain structures involved in this deficit remains obscure. Two main hypotheses have been proposed to explain this phenomenon. The first maintains that the auditory gating deficit in schizophrenia is related to abnormal function of microcircuits within the hippocampal formation. The second hypothesis proposes that the deficit may be linked to impaired prefrontal cortex function. In both scenarios, auditory gating is conceptualized as a process dependent on the functional indemnity of cortical areas that integrate information from different sensory modalities. When filtering out redundant information, heteromodal cortices (hippocampal formation or prefrontal cortex), ensure that redundant stimuli do not reach higher-order levels of information processing in the brain and do not interfere with working memory performance. Findings from our lab, using magnetoencephalography (MEG), and data from other labs using electroencephalography (EEG), suggest an alternative hypothesis. We hypothesize that auditory gating deficit in schizophrenia is due to the abnormal function of unimodal microcircuits within left auditory cortex, independent from abnormalities in heteromodal cortices. Explaining whether auditory gating deficit in schizophrenia is determined by a primary dysfunction of unimodal or multimodal cortices may help elucidate the mechanisms involved in the sensory information overload and the characteristic cognitive deficits found in this disorder.

Key words:
Auditory gating. Failures. Schizophrenia. Cognitive deficits.

Correspondencia:
Tomás Ortiz
Departamento de Psiquiatría
Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego
Universidad Complutense de Madrid
Madrid
Correo electrónico: tortiz@med.ucm.es

INTRODUCCIÓN

La capacidad para sostener y reorganizar representaciones mentales durante breves intervalos en los cuales los

objetos representados dejan de estar disponibles a la percepción se conoce como memoria de trabajo^{16,20,36}. Los rendimientos intelectuales que dependen de esta capacidad son exquisitamente sensibles al número de objetos que se requiere mantener en mente para la correcta ejecución de estas tareas^{7,17,82}. De acuerdo a antiguos estudios neuropsicológicos, un número máximo de siete objetos pueden ser mantenidos en mente durante cortos intervalos de tiempo por la mayoría de las personas sanas⁶³. En contraste con las limitaciones propias de la memoria de trabajo, una enorme variedad de estímulos son constantemente registrados a nivel de los órganos sensoriales periféricos. Como consecuencia de esta disparidad, el óptimo desempeño de tareas intelectuales dependientes de la memoria de trabajo supone la necesidad de filtrar la información sensorial potencialmente representable a nivel de las estructuras y circuitos cerebrales encargados de procesos cognitivos complejos en el sistema nervioso central⁸².

Defectos en la capacidad para filtrar información sensorial han sido propuestos como uno de los principales factores causantes de disfunción cognitiva en pacientes esquizofrénicos^{1,11,19,28}. En consistencia con esta hipótesis, defectos en la capacidad para suprimir respuestas neuronales evocadas a latencias de 50 ms pospresentación del segundo de dos idénticos estímulos auditivos constituyen la anomalía neurofisiológica mejor replicada en pacientes esquizofrénicos de acuerdo a dos recientes metaanálisis^{13,43}. Evaluaciones de la capacidad de filtraje auditivo en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos han informado de anomalías similares^{18,69,74,83,84}. Los resultados de estas investigaciones sugieren que los fallos en filtraje auditivo observados en pacientes esquizofrénicos no son causados por la exposición crónica a antipsicóticos ni son un fenómeno secundario a la psicosis esquizofrénica. Al mismo tiempo estos estudios plantean la posibilidad de que anomalías genéticas pudieran explicar estos defectos⁸⁴. En correspondencia con esta hipótesis, polimorfismos afectando la expresión del gen que codifica la subunidad α -7 del receptor nicotínico para acetilcolina, cuya presencia se asocia a fallos en filtraje auditivo en individuos no esquizofrénicos, se presentan más frecuentemente en familias con alta agregación de esquizofrenia^{33,55}. Estos hallazgos parecen particularmente relevantes por varias razones: *a)* una disminución en la expresión de receptores nicotínicos del tipo α -7 en tejido cerebral de pacientes esquizofrénicos ha sido constatada por varios investigadores en regiones del sistema nervioso central involucradas en el procesamiento de información auditiva, tales como el hipocampo³¹, la formación reticular del tálamo¹⁵, la corteza prefrontal³⁹ y la corteza cingulada⁶⁰. Ratas crónicamente tratadas con haloperidol no exhiben estas anomalías, lo que hace poco probable que éstas sean causadas por la exposición crónica a antipsicóticos¹⁴; *b)* el consumo de tabaco o la exposición a parches de nicotina normaliza transitoriamente los defectos en filtraje auditivo en pacientes esquizofrénicos y sus familiares de primer grado^{3,4}; *c)* fármacos que directa o indirectamente potencian la actividad de receptores nicotínicos,

tales como clozapina, ondansetrón y tropisetron, también revierten estas anomalías^{5,54,56,66,75}, y *d)* un incremento en la prevalencia y severidad de adicción a nicotina ha sido observada en pacientes con esquizofrenia, así como en sus familiares de primer grado en múltiples estudios^{23,24,51,58,68,86,88}.

En su conjunto, los datos presentados parecen consistentes con la hipótesis de que los fallos en filtraje auditivo en esquizofrenia podrían ser causados por anomalías genéticamente transmisibles que comprometen la expresión de receptores nicotínicos en áreas cerebrales críticas para el filtraje auditivo normal⁵⁹. Desde esta perspectiva, el consumo aumentado de nicotina en individuos pertenecientes a familias con alta agregación de esquizofrenia podría explicarse como un intento de estos sujetos por aminorar los defectos cognitivos asociados a la interferencia de información auditiva irrelevante en tareas intelectuales dependientes de la memoria de trabajo^{7,17,72,82}.

Pese al innegable valor heurístico de este modelo, dos problemas cuestionan la relevancia del estudio de los fallos en filtraje auditivo en pacientes esquizofrénicos como una estrategia para comprender la fisiopatología de esta enfermedad. Primero, ninguna correlación clara ha podido ser establecida entre la intensidad de los defectos en filtraje auditivo y la intensidad de los defectos neurocognitivos o de otros síntomas exhibidos por los pacientes⁷⁰. Segundo, las estructuras anatómicas involucradas en estas anomalías permanecen en el misterio. De esta manera, en ausencia de un sustrato anatómico y consecuencias funcionales evidentes las anomalías en filtraje auditivo en esquizofrenia parecerían quedar reducidas a un conjunto de datos neurofisiológicos bien replicados pero finalmente irrelevantes para una mejor comprensión y tratamiento de esta patología. El objetivo de esta revisión es discutir los resultados de una serie de estudios que a nuestro juicio permiten responder a estas objeciones, a la vez que plantean nuevas preguntas para ser respondidas en futuros estudios.

En la primera parte, la hipótesis de que el hipocampo o la corteza prefrontal serían responsables de los defectos en filtraje auditivo en esquizofrenia es críticamente evaluada. En la segunda parte, se presentan datos obtenidos gracias a la combinación de técnicas de magnetoencefalografía y resonancia magnética estructural que indican que los defectos en filtraje auditivo a latencias de 50 ms en pacientes esquizofrénicos se localizan en el giro temporal superior a nivel de la corteza auditiva izquierda. En la tercera parte se presentan datos que indican que la óptima resolución temporal y espacial de estas técnicas no sólo permite identificar el sustrato anatómico de estas anomalías, sino también hace evidentes las relaciones entre estos defectos y los defectos en tareas intelectuales dependientes de la memoria de trabajo observados en pacientes esquizofrénicos. Finalmente, en la última parte de esta revisión se

plantean algunas preguntas para ser respondidas en futuros estudios.

Disfunción de cortezas heteromodales y fallos en filtraje auditivo en esquizofrenia: ¿un rol para el hipocampo?

La hipótesis de que microcircuitos hipocámpicos disfuncionales pudieran ser responsables de los defectos en filtraje auditivo en pacientes esquizofrénicos se basa en estudios electrofisiológicos realizados en ratas^{2,32}. En estos animales el implante de electrodos de registro extracelular ha permitido demostrar que respuestas neuronales evocadas a 40 ms postestimulación auditiva pueden ser registradas en la formación hipocámpica. La demostración de actividad eléctrica evocable con este curso temporal tiene gran importancia, ya que es a latencias similares de 50 ms que el fenómeno de supresión de potenciales evocados por el segundo de dos idénticos estímulos auditivos ha sido demostrado mediante un electrodo de registro electroencefalográfico instalado en el vértex del cráneo de voluntarios sanos y pacientes esquizofrénicos¹. Confirmando la validez de este modelo, una disminución en la amplitud de la actividad eléctrica evocada por el segundo de dos estímulos auditivos idénticos, usando el paradigma de los *clicks* pareados, ha sido también demostrada mediante electrodos instalados en la formación hipocámpica de ratas de laboratorio². Basados en estas observaciones se propuso que microcircuitos localizados en la formación hipocámpica podrían ser los generadores de la actividad eléctrica registrada a 50 ms en el cuero cabelludo de sujetos sanos y pacientes esquizofrénicos usando el paradigma de los *clicks* pareados³². En apoyo a esta hipótesis, manipulaciones farmacológicas que potencian la neurotransmisión colinérgica mediada por receptores nicotínicos mejoran la intensidad con la cual se reduce la respuesta neuronal evocada por el segundo estímulo en la formación hipocámpica de estos animales de una manera que recuerda lo que ocurre en pacientes esquizofrénicos recibiendo drogas que estimulan receptores nicotínicos⁷⁵. Del mismo modo, lesiones de las vías colinérgicas que inervan la formación hipocámpica se asocian a defectos en filtraje auditivo en ratas de laboratorio similares a los observados en pacientes esquizofrénicos⁶. Más aún, estudios electrofisiológicos han revelado que un subtipo de interneuronas gabaérgicas en la formación hipocámpica de la rata expresan receptores nicotínicos del tipo α -7, proveyendo así un mecanismo celular plausible a través del cual fármacos que potencian receptores nicotínicos α -7 podrían aumentar la actividad de estas interneuronas, lo que a su vez se traduciría en una mejor capacidad para inhibir respuestas neuronales evocadas por información auditiva redundante^{29,44}. Contribuyendo a sustentar esta hipótesis, anomalías en la estructura y función hipocámpica han sido registradas tanto en pacientes esquizofrénicos^{21,47,81,89} como en sus familiares de primer grado^{73,80}.

Por otra parte, en contradicción con la hipótesis hipocámpica dos estudios que intentaron establecer una corre-

lación entre la intensidad de los defectos en filtraje auditivo en pacientes esquizofrénicos y la intensidad de los defectos en tareas cognitivas dependientes del hipocampo fallaron en encontrar tal relación^{19,45}. Tampoco se ha encontrado una correlación entre la magnitud de las anomalías estructurales en la formación hipocámpica y la magnitud del déficit en filtraje auditivo en estos pacientes. Finalmente, estudios preliminares realizados en nuestro laboratorio tampoco han revelado ninguna correlación entre los defectos en filtraje auditivo y la intensidad de los defectos en la capacidad para aprender una versión virtual de la prueba del laberinto de agua de Morris (*Virtual Morris Water Maze*) ni con los rendimientos cognitivos en la prueba de memoria lógica de Weschler, dos tareas dependientes del funcionamiento hipocámpico para su correcta realización.

Para entender estas inconsistencias parece necesario tener presente que la demostración de que actividad neuronal evocada durante el paradigma de los *clicks* pareados a latencias de 40 ms puede ser registrada en la formación hipocámpica de la rata no significa necesariamente que en el cerebro humano, en el cual los tractos auditivos son mucho más largos que en estos animales, la misma latencia se corresponda con regiones cerebrales equivalentes. De esta manera, dado que la evolución del sistema nervioso central en los mamíferos ha supuesto un aumento en el número de sinapsis que separan las cortezas sensoriales de los centros de integración heteromodal⁶², y que aun en ausencia de diferencias en el número de sinapsis la distancia entre unas y otras áreas es considerablemente mayor en el cerebro humano, parece, por tanto, poco probable que respuestas evocadas a latencias de 40 ms en el cerebro de la rata se correspondan con las mismas regiones cerebrales activadas a estas latencias en el cerebro humano. En consistencia con este razonamiento, en dos estudios en los cuales se registró la actividad eléctrica en la formación hipocámpica de pacientes epilépticos previa a cirugía por epilepsia refractaria se encontró que el paradigma de los *clicks* pareados evocó respuestas eléctricas con latencias de 250 a 300 ms^{38,10}. De esta manera los hallazgos de registro intracerebral en pacientes epilépticos apoyarían la tesis de que dada la existencia de tractos nerviosos más largos y una mayor distancia a recorrer entre las cortezas auditivas y el hipocampo en el cerebro humano conllevaría, por tanto, mucho más tiempo reclutar la formación hipocámpica durante el procesamiento auditivo en humanos que en ratas. En apoyo a esta idea, investigaciones preliminares realizadas en nuestro laboratorio usando nuevas estrategias de análisis de datos generados por magnetoencefalografía no han encontrado evidencias de activación de la formación hipocámpica a latencias de 50 a 100 ms en pacientes esquizofrénicos o controles sanos durante la realización del paradigma de los *clicks* pareados. En su defecto, lo que sí hemos encontrado son evidencias de activación de la corteza parahipocámpica a latencias de 75 ms. Estos hallazgos parecen particularmente interesantes si se tiene en cuenta que la activación de la corteza entorrinal, una región cerebral comunicando

parahipocampo con hipocampo, ha sido confirmada recientemente a latencias de 150 ms durante el paradigma de los *clicks* pareados¹⁰.

Evaluated en su conjunto, los datos hasta ahora expuestos parecen incompatibles con la hipótesis de que anomalías en la formación hipocámpica de pacientes esquizofrénicos desempeñen un rol relevante en los defectos en filtraje auditivo observados a latencias de 50 o 100 ms en estos pacientes. Por otra parte, dada la creciente evidencia sugiriendo que estructuras parahipocámpicas podrían tener un rol clave en la detección de la novedad frente a familiaridad de estímulos sensoriales^{37,76}, es posible que el rol de detección de novedad que en la rata se realiza a nivel de la formación hipocámpica, en primates superiores se realice a nivel del parahipocampo. Así es posible que anomalías en la estructura y función de esta región cerebral desarrollen un rol relevante en procesos de filtraje auditivo más tardío a latencias de 100 ms o más.

En cuanto a la formación hipocámpica, si tiene algún rol en filtraje auditivo cabría esperar que estuviera circunscrito a eventos que ocurren a latencias sobre los 200 ms. En consistencia con esta idea, nuestro grupo ha informado que de activación de la formación hipocámpica puede ser detectada usando magnetoencefalografía a latencias de 250 a 400 ms durante la realización de tareas cognitivas dependientes de esta estructura cerebral⁴¹. Estos hallazgos demuestran que la activación hipocámpica puede ser detectada usando técnicas de magnetoencefalografía y que por tanto la ausencia de activación observada a latencias de 50 a 100 ms durante el paradigma de los *clicks* pareados no se debe a una falta de sensibilidad de la magnetoencefalografía, como ha sido argüido en el pasado³², sino que representa un fenómeno real. Para sustentar mejor aún esta hipótesis resultará clave que futuros estudios demuestren, usando magnetoencefalografía, qué activación hipocámpica puede ser detectada confiablemente a latencias de 250 a 300 ms durante el paradigma de los *clicks* pareados.

Disfunción de cortezas heteromodales y fallos en filtraje auditivo en esquizofrenia: ¿un rol para la corteza prefrontal?

La hipótesis de que los defectos en filtraje auditivo en esquizofrenia pudieran ser causados por una disfunción de la corteza prefrontal se basa en dos fuentes. La primera, conformada por una larga tradición en la investigación de las bases neuropsicológicas de la capacidad para atender selectivamente sólo a estímulos del ambiente que resultan relevantes para la consecución de una meta y que ha provisto datos que apoyan la hipótesis de que la corteza prefrontal ejerce un rol clave como modulador de la capacidad para filtrar información sensorial bajo estas condiciones^{22,65}. La segunda, conformada por estudios de filtraje auditivo y potenciales auditivos evocados en pacientes afectados por lesiones del lóbulo frontal en quienes se encontró que aque-

llos pacientes con lesiones que comprometen la corteza dorsolateral presentan fallos en filtraje auditivo durante la realización de una variante del paradigma de los *clicks* pareados⁵³.

Al igual que la hipótesis del hipocampo, la hipótesis de que una disfunción prefrontal esté en la base de los fallos en filtraje auditivo en esquizofrenia encuentra apoyo circunstancial en la existencia de estudios registrando anomalías estructurales y funcionales en la corteza prefrontal tanto de pacientes esquizofrénicos⁴⁷ como de sus familiares de primer grado⁶¹. Sin embargo, a diferencia de esta hipótesis, la hipótesis de la corteza prefrontal posee la gran ventaja de contar con un estudio de filtraje auditivo en pacientes neurológicamente dañados que indica qué lesiones de la corteza prefrontal dorsolateral se correlacionan con fallos en el filtraje auditivo⁵³. Una evaluación más detenida del paradigma experimental utilizado en estos estudios revela, sin embargo, una importante diferencia en las condiciones en las cuales se realizaron estos experimentos con respecto a las condiciones en las cuales el paradigma de los *clicks* pareados se realiza en pacientes esquizofrénicos. En las investigaciones con pacientes frontalmente lesionados, a los sujetos se les invitó a observar una película muda mientras se registraba la actividad eléctrica evocada por los *clicks* en el vértex del cráneo⁵³. En la forma habitual en que se realiza esta prueba, por otra parte, los sujetos experimentales son invitados a permanecer confortablemente sentados sin desarrollar ninguna tarea cognitiva durante todo el tiempo que dura la evaluación¹. Estas diferencias experimentales plantean problemas para interpretar los resultados. De esta manera, si bien el estudio de Knight et al. deja pocas dudas respecto al rol que la corteza dorsolateral podría desempeñar en procesos de filtraje auditivo bajo condiciones en las cuales la atención se encuentra dirigida a la ejecución de una tarea, en este caso decodificar el significado de una película muda, no es para nada claro que la corteza prefrontal tenga necesariamente el mismo rol en condiciones en las cuales los sujetos no están desarrollando ninguna actividad que requiera el ejercicio de atención selectiva, como ocurre cuando experimentillos individuos se encuentran simplemente sentados sin hacer nada. Una manera de aclarar esta confusión habría sido evaluar si los defectos en filtraje auditivo observados en pacientes con lesiones prefrontales dorsolaterales persisten cuando se les expone a la versión convencional del paradigma de los *clicks* pareados. Desgraciadamente en el estudio de Knight et al. sólo se informa de la realización de este paradigma en su variante asociada a la película muda.

Por otra parte, estudios de filtraje auditivo realizados mientras los sujetos experimentales se encuentran en distintas fases del sueño sugieren que la corteza prefrontal probablemente no desempeñe ningún rol relevante en los procesos neurofisiológicos involucrados en el filtraje auditivo bajo condiciones que no requieren el ejercicio de la atención selectiva⁵². Es así como estos estudios han mostrado que la respuesta neuronal evocada por el segundo de los

clicks pareados es efectivamente reducida aun en etapas del sueño en las cuales la corteza prefrontal se encuentra desactivada⁴⁶. Estos resultados parecen consistentes con una larga tradición en el estudio de la psicofisiología del filtraje auditivo en esquizofrenia que ha conceptualizado estas anormalidades como «preatentivas», es decir, como ocurriendo a un nivel del procesamiento sensorial en el cual el efecto de la atención guiada por la consecución de una meta es mínimo o ausente^{8,9,12}. En consistencia con esta idea, la mayoría de los estudios que han evaluado el efecto de dirigir la atención de los sujetos experimentales hacia los estímulos auditivos generados en el paradigma de los *clicks* pareados han encontrado mínimos o ningún efecto sobre el filtraje auditivo a latencias de 50 ms^{40,49,87}. En contraste, estas mismas manipulaciones ejercen un significativo efecto sobre la amplitud de los potenciales evocados a latencias de 100 ms^{40,87}. Del mismo modo, los estudios de filtraje auditivo en individuos durmiendo encontraron que, a diferencia de lo que ocurre con el filtraje auditivo a 50 ms, el filtraje a latencias de 100 ms fue profundamente afectado durante el sueño⁵².

En su conjunto, los resultados de los estudios revisados parecen compatibles con la hipótesis de que los potenciales evocados a latencias de 50 ms son generados por estructuras cerebrales en las cuales las regiones cerebrales encargadas de ejecutar tareas de atención selectiva tienen una reducida capacidad de influencia. Estudios neuroanatómicos han mostrado que, a diferencia de las cortezas auditivas secundarias, las cortezas auditivas primarias no conectan directamente con la corteza prefrontal. De esta manera es posible que las manipulaciones de la atención que afectan la amplitud de potenciales evocados a 100 ms estén de hecho modulando la excitabilidad de áreas corticales de procesamiento auditivo secundario. Por otra parte, el filtraje de información auditiva a latencias de 50 ms podría estar ocurriendo en cortezas auditivas primarias con las cuales la corteza prefrontal no tiene comunicación directa. En consistencia con este modelo, el estudio de corticografía realizado en pacientes epilépticos previo a su cirugía encontró activación de la corteza prefrontal a latencias de 86 ms³⁸, lo que sustenta la hipótesis de que el filtraje de información auditiva a latencias de 50 ms es un proceso fisiológico que ocurre independientemente de la activación de la corteza prefrontal.

En resumen, el análisis de la evidencia disponible no parece compatible con un rol para la corteza prefrontal como causa de los defectos en filtraje auditivo que ocurren a latencias de 50 ms bajo condiciones en las cuales las funciones de atención selectiva no han sido voluntaria o involuntariamente elicitadas en el individuo. Por otra parte, defectos en el filtraje auditivo a latencias de 100 ms o más podrían ser causados por anormalidades en el funcionamiento de la corteza prefrontal u otras estructuras cerebrales involucradas en tareas de atención.

El hecho de que la evidencia disponible no apoye la hipótesis de que anormalidades en la función de la corteza pre-

frontal o la formación hipocámpica subyazcan a los defectos en filtraje auditivo a latencias de 50 ms en pacientes esquizofrénicos no significa que otras estructuras de procesamiento heteromodal, tales como la corteza parietal o la corteza cingulada, no puedan estar involucradas en estos defectos. Se hace necesario desarrollar estrategias experimentales para evaluar esta hipótesis.

Disfunción de cortezas heteromodales como causa de las anormalidades en filtraje auditivo en esquizofrenia: un experimento para evaluar la hipótesis

Investigaciones destinadas a evaluar si los fallos en filtraje auditivo observados en pacientes esquizofrénicos se extienden a otras modalidades sensoriales fueron desarrolladas en nuestro laboratorio como una manera de evaluar la validez de la hipótesis de la disfunción heteromodal como causa de estas anormalidades. La racionalidad detrás de esta estrategia fue que si los fallos en filtraje auditivo son causados por defectos en el funcionamiento de estructuras de procesamiento heteromodal, entonces sería esperable que estos fallos incluyan a otras modalidades sensoriales²⁶. Un paradigma para evaluar la capacidad para filtrar información redundante de tipo somatosensorial fue así desarrollado. En este paradigma, el nervio mediano fue estimulado eléctricamente a una intensidad suficiente como para ser percibida conscientemente por los sujetos de una manera no dolorosa. Luego, estímulos pareados separados por 75 ms fueron presentados cada 5 s de una manera similar al paradigma de los *clicks* pareados. Estos estudios fueron realizados utilizando similares técnicas de magnetoencefalografía combinadas con resonancia magnética estructural a las usadas en nuestros estudios de filtraje auditivo. De esta manera, actividad electromagnética evocada a latencias de 20 ms postestimulación pudo ser localizada en la corteza somatosensorial primaria sin que fallos en la capacidad para reducir la amplitud de respuestas evocadas durante la presentación del estímulo redundante pudieran ser demostrados en los pacientes esquizofrénicos. En contraste con estos resultados a latencias de 20 ms, fallos bilaterales en la capacidad para reducir la actividad electromagnética evocada por el segundo estímulo fueron evidentes a latencias de 100 ms en un área cortical compatible con la corteza somatosensorial secundaria²⁶.

Los estudios realizados en la modalidad somatosensorial no parecen consistentes con que el filtraje de información sensorial a latencias de 20 ms en la vía somatosensorial y de 50 ms en la vía auditiva sean dependientes de estructuras multimodales. Sin embargo, la constatación de fallos en el filtraje de información sensorial a 100 ms en la modalidad somatosensorial plantea la posibilidad de que fallos más tardíos en el procesamiento sensorial en pacientes esquizofrénicos sean causados por disfunción de estructuras multimodales, tales como la corteza prefrontal, la formación hipocámpica, la corteza parietal u otras estructuras de integración hete-

romodal. Si esta hipótesis es correcta sería esperable entonces que fallos en el filtraje sensorial a latencias breves sean específicos de la modalidad auditiva y que fallos en el filtraje a latencias de 100 ms sean comunes a varias modalidades sensoriales. En consistencia con esta hipótesis, fallos en el filtraje de información auditiva a 50 ms parecen específicos de la corteza auditiva izquierda, mientras que fallos bilaterales a 100 ms fueron detectables por nuestro grupo en ambas cortezas auditivas en regiones corticales compatibles con la ubicación de las cortezas auditivas secundarias⁴².

Resumiendo, los resultados de nuestras investigaciones parecen compatibles con la hipótesis de que fallos en el filtraje sensorial temprano en pacientes esquizofrénicos comprometen a estructuras cerebrales unimodales sólo en la vía auditiva izquierda, mientras que fallos en el filtraje de información a latencias más tardías comprometen bilateralmente tanto la modalidad auditiva como la somatosensorial. Estos defectos más tardíos pudieran ser causados por la disfunción de alguna estructura de integración heteromodal, tal como la corteza prefrontal, la formación hipocámpica o la corteza parietal, por mencionar algunos posibles candidatos. Una predicción de este modelo sería que anomalías bilaterales en el filtraje de información visual, gustativa u olfativa podrían ser demostradas a latencias de 100 ms o más, pero no a latencias más breves en pacientes esquizofrénicos.

Disfunción de cortezas unimodales y fallos en filtraje auditivo en esquizofrenia: ¿un rol para la corteza auditiva primaria?

Las dificultades para determinar qué estructuras cerebrales se encuentran involucradas en los fallos en filtraje auditivo observados en pacientes esquizofrénicos tienen su origen en la escasa resolución espacial que caracteriza a las técnicas de electroencefalografía tradicionalmente usadas para evaluar estas anomalías²⁵. De esta manera, la actividad eléctrica registrada a latencias de 50 ms en el vértex del cráneo puede en principio ser generada por prácticamente cualquier estructura cerebral involucrada en el procesamiento de información auditiva. En un intento por resolver este problema, desde hace 5 años nuestro laboratorio se encuentra desarrollando investigaciones que combinan la alta resolución temporal propia de la magnetoencefalografía (MEG), con la resolución espacial de la resonancia magnética (RM). La combinación de estas técnicas, unida a la aplicación simultánea de técnicas convencionales de electroencefalografía, ha permitido establecer que generadores de actividad electromagnética localizados bilateralmente en el giro temporal superior, en una región cerebral compatible con la corteza auditiva, dan cuenta del 97% de la varianza en la actividad eléctrica registrada por el electrodo ubicado en el vértex del cráneo en sujetos control⁴⁸. Una situación un poco diferente fue observada en los pacientes esquizofrénicos en quienes el 86% de la varianza en la actividad eléctrica registrada en el vértex pudo ser expli-

cada por la actividad electromagnética localizada en las cortezas auditivas usando MEG/RM⁴⁸. Estos estudios indican que a latencias de 50 ms, al menos en sujetos control, microcircuitos localizados en la corteza auditiva son los encargados de procesar y filtrar información auditiva redundante sin involucrar la activación de estructuras heteromodales, tales como la formación hipocámpica o la corteza prefrontal. En el caso de los pacientes esquizofrénicos, por otra parte, estos estudios sugieren que si bien la mayoría de la actividad eléctrica registrada en el vértex es originada en las cortezas auditivas, una o varias regiones cerebrales adicionales pudieran estar siendo activadas en estos pacientes⁴⁸. Confirmando la validez de estos hallazgos, recientes estudios preliminares aplicando una técnica de análisis de datos generados por MEG que permite una mejor localización de generadores de actividad electromagnética localizados en la corteza prefrontal y el lóbulo temporal ha mostrado que en sujetos control la actividad evocada a latencias de 50 ms postestímulo se encuentra completamente restringida a la corteza auditiva. En los pacientes esquizofrénicos en cambio, focos adicionales de activación han sido observados en la corteza lateral prefrontal izquierda y derecha. De confirmar estos hallazgos preliminares estos estudios le darán aún más sustento a la hipótesis de que bajo condiciones normales el filtraje de información auditiva redundante a latencias de 50 ms se realiza en estructuras auditivas unimodales de una manera independiente de la activación de estructuras heteromodales. Desde esta perspectiva, la hipótesis de que los defectos en filtraje auditivo a latencias de 50 ms en esquizofrenia sean causados por anomalías a nivel de las cortezas auditivas se hace más probable. En consistencia con esta hipótesis, fallos en el filtraje auditivo fueron demostrados sólo en la corteza auditiva izquierda⁷⁷, y la intensidad de estos fallos se correlacionó directamente con la magnitud de los decrementos en grosor cortical observados en esta región cerebral⁷⁸. Estos hallazgos parecen consistentes con el hecho de que anomalías selectivas en la estructura de la corteza auditiva izquierda han sido observadas en pacientes esquizofrénicos en varios estudios independientes^{34,47,50}.

Por otra parte, fallos en el filtraje auditivo a latencias de 100 ms fueron encontradas bilateralmente en ambas cortezas auditivas, lo que parece consistente con la hipótesis de que procesos de filtraje auditivo a latencias más prolongadas, en áreas corticales probablemente correspondientes con las cortezas auditivas secundarias podrían ser determinadas por anomalías funcionales en estructuras heteromodales que a este nivel controlan el flujo de información de una manera *top-down*. Consistentemente con esta idea, fallos bilaterales en el filtraje de la información somatosensorial fueron también observados a latencias de 100 ms en regiones corticales compatibles con la corteza somatosensorial secundaria²⁵. Por otra parte, no se encontraron anomalías en el filtraje somatosensorial a latencias más breves, lo que parece consistente con el hecho de que anomalías de estructuras comprometiendo a cortezas sensoriales primarias son específicas de la corteza auditiva izquierda en pacientes esquizofrénicos^{77,78}.

Disfunción cognitiva y fallos en filtraje auditivo en esquizofrenia: ¿una hipótesis con bases empíricas o sólo una interesante teoría?

La hipótesis de que fallos en el filtraje sensorial podrían explicar al menos parte de las anomalías cognitivas asociadas a la esquizofrenia ha sido planteada por varios investigadores^{1,11}. De acuerdo a esta hipótesis sería esperable que aquellos pacientes con fallos más pronunciados en el filtraje de información auditiva redundante debieran presentar a su vez anomalías cognitivas más prominentes. Usando registros electroencefalográficos de actividad eléctrica evocada durante la realización del paradigma de los dos *clicks*, al menos cinco estudios han intentado establecer una correlación entre la intensidad de los defectos cognitivos y la intensidad de los fallos en filtraje auditivo en pacientes esquizofrénicos. Uno de estos estudios encontró una débil correlación entre la intensidad de los fallos en filtraje auditivo y las puntuaciones en la escala de defectos de atención de acuerdo a la escala de evaluación de síntomas negativos SANS²⁸. Estos hallazgos no pudieron ser confirmados en nuestra población de pacientes⁷⁸. Similares resultados negativos fueron registrados recientemente por otro grupo⁵⁷. En otro estudio se encontró una débil correlación entre los fallos en filtraje auditivo y los incrementos en la latencia de respuesta en la prueba de cancelación de dígitos, una prueba de atención sostenida¹⁹. Sin embargo, este estudio no ha sido replicado hasta la fecha. Dos estudios evaluaron la relación entre fallos en filtraje auditivo y anomalías en pruebas dependientes del hipocampo. Ambos coinciden en informar de la ausencia de correlación entre estas variables^{19,45}.

En su conjunto, los resultados de estos estudios cuestionan la validez del uso de los fallos en filtraje auditivo como predictores de disfunción cognitiva en esquizofrenia, ya que plantean serias dudas respecto a la hipótesis de que estos defectos desempeñen un rol relevante como factores causantes de disfunción cognitiva en pacientes con esta enfermedad. Una interpretación alternativa, sin embargo, sería que la falta de correlación entre los fallos en filtraje auditivo y los defectos cognitivos de los pacientes se debe a la imprecisión de las técnicas usadas para medir el filtraje auditivo en pacientes esquizofrénicos²⁵. Hasta ahora ésta ha sido medida usando un electrodo electroencefalográfico instalado en el vértex del cráneo. La actividad eléctrica así registrada corresponde la suma de eventos ocurriendo potencialmente en cualquier región cerebral reclutada, ya sea normal o patológica, durante la realización de esta prueba. Los hallazgos de nuestros estudios usando MEG en combinación con RM muestran, por otra parte, que los defectos en filtraje auditivo en esquizofrenia se localizan específicamente en la corteza auditiva izquierda, mientras que a la derecha, en la mayoría de los pacientes, el filtraje auditivo es normal⁷⁷. Además, estudios combinando MEG/RM con electroencefalografía convencional muestran que sólo en los pacientes esquizofrénicos estructuras cerebrales adicionales son reclutadas durante esta prueba⁴⁸. Datos preliminares usando nuevas técnicas de recolección y análisis de datos indican

que una de las estructuras adicionalmente activada en pacientes esquizofrénicos podría corresponder a la corteza prefrontal dorsolateral. De confirmar estos hallazgos, la actividad eléctrica registrada a latencias de 50 ms en el vértex de los pacientes esquizofrénicos representaría entonces la suma de las actividades generadas en las cortezas auditiva izquierda y derecha más la actividad patológica generada en la corteza prefrontal dorsolateral. Bajo estas condiciones es posible que el efecto potencialmente patogénico que la actividad anómala de la corteza auditiva izquierda tiene sobre la cognición se diluya al ser analizado mediante técnicas en las cuales esta actividad disfuncional es analizada en combinación con la generada en otras regiones cerebrales. En consistencia con esta hipótesis, resultados preliminares de estudios de replicabilidad de las mediciones de filtraje auditivo usando técnicas convencionales de electroencefalografía muestran que la replicabilidad intraindividual de estas mediciones es muy baja. En contraste, cuando mediciones del filtraje usando técnicas de magnetoencefalografía a nivel de las cortezas auditivas son implementadas, una óptima replicabilidad intraindividual ha podido ser obtenida. En apoyo a estas observaciones, mediciones de filtraje auditivo usando MEG/RM mostraron una significativa correlación entre los fallos en filtraje auditivo de la corteza auditiva izquierda y defectos en tareas cognitivas dependientes de la memoria de trabajo en pacientes esquizofrénicos⁷⁷. Estudios más recientes, con un número mayor de pacientes, han replicado y extendido estos hallazgos a otras pruebas cognitivas. Es así como una robusta correlación ha podido ser establecida entre la magnitud de los fallos en filtraje auditivo de la corteza auditiva izquierda y fallos en la prueba de las cartas de Wisconsin y la prueba de aprendizaje de listas de palabras de Rey, dos tareas intelectuales dependientes de la actividad prefrontal izquierda. Por otra parte, ninguna de estas correlaciones es evidente cuando los rendimientos cognitivos en tareas intelectuales dependientes de memoria de trabajo fueron correlacionados con mediciones de filtraje auditivo usando registros electroencefalográficos obtenidos desde el vértex⁷⁷. Hallazgos negativos similares correlacionando fallos en filtraje auditivo medidos desde el vértex y rendimientos en la prueba de Wisconsin han sido informados por otros dos grupos^{28,57}.

En su conjunto, los resultados de estos estudios indican que los fallos en filtraje auditivo localizados en la corteza auditiva izquierda podrían ser un buen predictor de fallos en tareas cognitivas dependientes de memoria de trabajo en pacientes esquizofrénicos, al mismo tiempo que indican que las técnicas electroencefalográficas usadas hasta ahora carecen de la resolución espacial necesaria para hacer evidentes estas relaciones.

Por otra parte, desde el punto de vista fisiopatológico estos hallazgos proveen, por primera vez, de un fundamento empírico para la hipótesis de que los fallos en filtraje de información sensorial en esquizofrenia podrían tener un rol etiológico como causantes de disfunción cognitiva en tareas dependientes de la memoria de trabajo en estos pacientes.

En consistencia con esta hipótesis, los fallos en filtraje auditivo izquierdo predijeron la intensidad de los defectos en tareas dependientes de memoria de trabajo sólo en los pacientes y no en los controles⁷⁷, lo que parece tener sentido si se considera que una sobrecarga de información auditiva irrelevante podría tener un impacto negativo sobre la cognición sólo en condiciones en las cuales las estructuras cerebrales encargadas de sostener y reorganizar representaciones mentales se encuentran ya disfuncionales y, por lo mismo, más vulnerables a los efectos deletéreos de una sobrecarga de información sensorial. Desde este punto de vista, la ausencia de una correlación entre fallos en filtraje auditivo y fallos en tareas dependientes de memoria de trabajo en los sujetos controles sería el resultado de que en estos sujetos una corteza prefrontal más sana tendría entonces una mayor reserva funcional para tolerar la sobrecarga de información causada por los fallos en filtraje a nivel de la corteza auditiva en un subgrupo reducido de estos sujetos. Desde esta perspectiva parece particularmente relevante el hecho de que hasta ahora hemos observado actividad de la corteza prefrontal sólo en los pacientes esquizofrénicos y no en los controles durante la realización del paradigma de los *clicks* pareados. Estos hallazgos parecen consistentes con la hipótesis de que una activación anómala de la corteza prefrontal causada por sobrecarga de información auditiva redundante o irrelevante podría comprometer la capacidad de esta estructura para almacenar y reorganizar información durante tareas intelectuales dependientes de la memoria de trabajo o durante tareas en que se requiere aprender listas de palabras como en la prueba de Rey.

Por otra parte, ninguna correlación ha podido ser detectada hasta ahora entre fallos en el filtraje de información auditiva usando MEG/RM y los rendimientos en tareas cognitivas dependientes de hipocampo, tales como la prueba de memoria lógica de Weschler o la versión virtual del laberinto de agua de Morris. Estos datos negativos parecen consistentes con la idea de que sólo aquellas tareas intelectuales directamente dependientes de la actividad de sistemas de memoria de corto plazo son vulnerables al efecto deletéreo de la sobrecarga informacional provocada por los defectos en filtraje auditivo en esquizofrenia. Desde este punto de vista es plausible que los sistemas cerebrales que normalmente procesan y almacenan grandes cantidades de información, tales como el hipocampo, sean menos vulnerables al efecto deletéreo de una sobrecarga de información sensorial proveniente de cortezas auditivas unimodales.

Una interpretación alternativa sería que la correlación entre la magnitud de los fallos observados en filtraje auditivo y los defectos en tareas dependientes de memoria de trabajo en pacientes esquizofrénicos serían efectos comunes a la disfunción de la corteza prefrontal. Desde este punto de vista, los fallos en filtraje auditivo observados en la corteza auditiva izquierda serían la consecuencia y no la causa de las anomalías en tareas cognitivas dependientes de la corteza prefrontal. En contraposición con esta interpretación, sin embargo, datos neuroanatómicos y electrofisiológicos revisa-

dos en la sección anterior no parecen dar sustento a un rol dominante de la corteza prefrontal sobre la actividad de la corteza auditiva primaria a latencias de 50 ms. En consistencia con esta hipótesis, estudios genéticos realizados en nuestro laboratorio usando polimorfismos en el gen que codifica la enzima catecol-o-metil-transferasa, una enzima clave en la regulación de la función y estructura prefrontal^{27,35,67,71}, como marcadores de función prefrontal no han demostrado hasta ahora correlación alguna con los defectos en filtraje auditivo a latencias de 50 ms en la corteza auditiva izquierda. Sin embargo, una significativa correlación ha sido encontrada con la magnitud del filtraje a latencias de 100 ms en esta misma región cortical. De esta manera estas correlaciones genético-funcionales parecen así agregar un sólido sustento a la idea de que el filtraje a latencias de 50 ms es efectivamente un proceso que, bajo condiciones en las cuales la atención selectiva no ha sido activada, es independiente de la función prefrontal.

Una tercera interpretación para la correlación entre los fallos en filtraje auditivo a izquierda y los fallos en memoria de trabajo sería que estas dos variables se encuentran asociadas por un tercer factor del cual ambas dependen. Desde este punto de vista ninguna asociación causal directa existiría entre los defectos en filtraje auditivo y los fallos en memoria de trabajo en esquizofrenia, ya que ambos fenómenos serían causados por un tercer factor no incluido hasta ahora en el análisis. Por ejemplo, un defecto global en el desarrollo del hemisferio cerebral izquierdo en esquizofrenia que llevara a un neurodesarrollo defectuoso de la corteza prefrontal y la corteza auditiva izquierda. De esta manera, los defectos de filtraje auditivo y rendimientos cognitivos dependientes de la corteza prefrontal aparecerían espúreamente correlacionados sin que realmente exista ninguna relación causal entre ambos fenómenos. Si bien esta explicación es ciertamente posible, tendría que explicar también por qué un fallo en el desarrollo del hemisferio izquierdo no compromete también la formación hipocámpica, de manera que una correlación entre fallos en el filtraje auditivo dependiente de la corteza auditiva izquierda y fallos en tareas dependientes del hipocampo izquierdo se hicieran también evidentes.

En base a los datos disponibles, creemos que la interpretación más simple y que mejor parece dar cuenta de estos datos es que defectos en filtraje auditivo causados por anomalías en el funcionamiento y estructura de microcircuitos localizados en la corteza auditiva izquierda conducen a sobrecarga de información redundante en la corteza prefrontal izquierda de pacientes esquizofrénicos de una manera que interfiere significativamente con tareas dependientes de la capacidad para sostener y reorganizar representaciones mentales durante breves intervalos en los cuales los objetos representados se encuentran inaccesibles a la percepción. Una nueva generación de estudios combinando MEG/RM durante la realización de tareas dependientes de la memoria de trabajo en presencia y ausencia de información auditiva redundante permitirán evaluar experimentalmente esta hipótesis de una manera más directa.

Disfunción cognitiva y fallos en filtraje auditivo en esquizofrenia: nuevas preguntas, nuevos experimentos

En las secciones anteriores hemos tratado de mostrar cómo una creciente evidencia empírica sustenta la hipótesis de que defectos en el filtraje de información auditiva redundante a nivel de la corteza auditiva primaria izquierda podrían estar contribuyendo a la generación de anormalidades en la memoria de trabajo de pacientes esquizofrénicos. Al mismo tiempo hemos intentado fundamentar la hipótesis de que defectos más tardíos, a latencias de 100 ms, podrían depender de anormalidades en estructuras de procesamiento superior a nivel de la corteza prefrontal, parahipocámpica y/o parietal. Para evaluar más directamente esta hipótesis se requieren estudios que muestren directamente el mecanismo a través del cual un defecto en el filtraje auditivo a latencias de 50 ms podría perturbar la función prefrontal. Observaciones preliminares usando nuevas técnicas de análisis de datos de MEG elaboradas por uno de nuestros colaboradores, el doctor Minxiong Huang, muestran que en los pacientes esquizofrénicos pero no en los controles, la corteza prefrontal lateral es patológicamente activada durante la realización del paradigma de los *clicks* pareados. De esta manera, un mecanismo a través del cual un fallo en la capacidad para filtrar información redundante a nivel de las cortezas auditivas primarias se hace plausible. Así, la activación patológica de la corteza prefrontal durante la audición de estímulos redundantes podría eventualmente comprometer la capacidad de esta estructura para hacerse cargo de información más relevante. En consistencia con esta idea, estudios recientes demuestran que los sujetos con mejores rendimientos en pruebas de memoria de trabajo son aquellos que activan menos regiones cerebrales durante la ejecución de estas tareas⁸². Estos hallazgos han sido interpretados como evidencia a favor de la hipótesis de que la capacidad para focalizar la actividad cerebral en la representación de aquella información sensorial relevante es una condición clave para un óptimo funcionamiento intelectual^{7,17}. Nuestros hallazgos preliminares ofrecen desde esta perspectiva atractivas posibilidades para evaluar estas hipótesis más directamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Adler LE, Pachtman E, Franks R, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a deficit in inhibitory mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1982;17:639-54.
- Adler LE, Rose G, Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in rats: effects of amphetamine, phencyclidine, and haloperidol. *Biol Psychiatry* 1986;21:787-98.
- Adler LE, Hoffer LD, Griffith J, Waldo MC, Freedman R. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1992;32:607-16.
- Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1856-61.
- Adler LE, Cawthra EM, Donovan KA, Harris JG, Nagamoto HT, Olincy A, et al. Improved p50 auditory gating with ondansetron in medicated schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2005;162:386-8.
- Bickford PC, Wear KD. Restoration of sensory gating of auditory evoked response by nicotine in fimbria-fornix lesioned rats. *Brain Res* 1995;705:235-40.
- Bor D, Owen AM. Working memory: linking capacity with selectivity. *Curr Biol* 2006;16:R136-8.
- Boutros NN, Belger A, Campbell D, D'Souza C, Krystal J. Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. *Psychiatry Res* 1999;88:119-30.
- Boutros NN, Korzyukov O, Jansen B, Feingold A, Bell M. Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2004;126:203-15.
- Boutros NN, Trautner P, Rosburg T, Korzyukov O, Grunwald T, Schaller C, et al. Sensory gating in the human hippocampal and rhinal regions. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1967-74.
- Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:181-8.
- Braff DL, Light GA. Preattentive and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:75-85.
- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:315-29.
- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, Sullivan B, Logel J, Gillen KM, et al. Abnormal regulation of high affinity nicotine receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:351-64.
- Court J, Spurdin D, Lloyd S, McKeith I, Ballard C, Cairns N, et al. Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia: alpha-bungarotoxin and nicotine binding in thalamus. *J Neurochem* 1999;73:1590-7.
- Courtney SM. Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004;4:501-16.
- Cowan N, Morey CC. Visual working memory depends on attentional filtering. *Trends Cogn Sci* 2006;10:139-41.
- Clementz BA. Psychophysiological measures of (dis)inhibition as liability indicators for schizophrenia. *Psychophysiology* 1998;35:648-68.
- Cullum CM, Harris JG, Waldo MC, Smernoff E, Madison A, Nagamoto HT, et al. Neurophysiological and neuropsychological evidence for attention dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 1993;10:131-41.
- Curtis CE, D'Esposito M. The effects of prefrontal lesions on working memory performance and theory. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004;4:528-39.
- Davatzikos C, Shen D, Gur RC, Wu X, Liu D, Fan Y, et al. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1218-27.
- Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Ann Rev Neurosci* 1995;18:193-222.

23. De León J, Díaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135-57.
24. Diwan A, Castine M, Pomerleau CS, Meador-Woodruff JH, Dack GW. Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenia vs mood disorders. *Schizophr Res* 1998;33:113-8.
25. Edgar JC, Huang MX, Weisend MP, Sherwood A, Miller GA, Adler LE, et al. Interpreting abnormality: an EEG and MEG study of P50 and the auditory paired-stimulus paradigm. *Biol Psychol* 2003;65:1-20.
26. Edgar JC, Miller GA, Moses SN, Thoma RJ, Huang MX, Hanlon FM, et al. Cross-modal generality of the gating deficit. *Psychophysiology* 2005;42:318-27.
27. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of Comt Val(108/158). Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6917-22.
28. Erwin RJ, Turetsky BI, Moberg P, Gur RC, Gur RE. P50 abnormalities in schizophrenia: relationship to clinical and neurophysiological indices of attention. *Schizophr Res* 1998;33:157-67.
29. Frazier CJ, Rollins YD, Breese CR, Leonard S, Freedman R, Dunwiddle TV. Acetylcholine activates an alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic current in rat hippocampal interneurons, but not pyramidal cells. *J Neurosci* 1998;18:1187-95.
30. Freedman R, Wetmore C, Stromberg I, Leonard S, Olson L. α -bungarotoxin binding to hippocampal interneurons: immunocytochemical characterization and effects on growth factor expression. *J Neurosci* 1993;13:1965-75.
31. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995;38:22-33.
32. Freedman R, Adler LE, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Miller C, Kisley M, et al. Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1114-21.
33. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:587-92.
34. Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Buchel C, Sauer H. Neuroanatomy of «hearing voices»: a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2004;14:91-6.
35. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:889-96.
36. Goldman-Rakic PS. The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:650-61.
37. Gonsalves BD, Kahn I, Curran T, Norman KA, Wagner AD. Memory strength and repetition suppression: multimodal imaging of medial temporal cortical contributions to recognition. *Neuron* 2005;47:751-61.
38. Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernández G, Schaller C, et al. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry* 2003;53:511-9.
39. Guan Z-Z, Zhang X, Blennow K, Nordberg A. Decreased protein level of nicotinic receptor alpha 7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport* 1999;10:1779-82.
40. Guterman Y, Josiassen RC, Bashore TR. Attentional influence on the P50 component of the auditory event-related brain potential. *Intern J Psychophysiol* 1992;12:197-209.
41. Hanlon FM, Miller GA, Thoma RJ, Irwin J, Jones A, Moses SN, et al. Distinct M50 and M100 auditory gating deficits in schizophrenia. *Psychophysiology* 2005;42:417-27.
42. Hanlon FM, Weisend MP, Yeo RA, Huang M, Lee RR, Thoma RJ, et al. A specific test of hippocampal deficit in schizophrenia. *Behav Neurosci* 2005;119:863-75.
43. Heinrichs RW. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:379-94.
44. Hershman KM, Freedman R, Bickford PC. GABA-B antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 1995;190:133-6.
45. Hsieh MH, Liu K, Liu SK, Chiu MJ, Hwu HG, Chen AC. Memory impairment and auditory evoked potential gating deficit in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;130:161-9.
46. Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:679-93.
47. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-45.
48. Huang MX, Edgar JC, Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN, Lee RR, et al. Predicting EEG responses using MEG sources in superior temporal gyrus reveals source asynchrony in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2003;114:835-50.
49. Jerger K, Biggins C, Fein G. P50 suppression is not affected by attentional manipulation. *Biol Psychiatry* 1992;31:365-77.
50. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, et al. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:766-75.
51. Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156:1751-7.
52. Kisley MA, Olincy A, Freedman R. The effect of state on sensory gating: comparison of waking, REM and non-REM sleep. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1154-65.
53. Knight RT, Staines WR, Swick D, Chao LL. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychol (Amst)* 1999;101:159-78.
54. Koike K, Hashimoto K, Takai N, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, et al. Tropisetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;76:67-72.
55. Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1085-96.

56. Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2000; 157:767-71.
57. Louchart-de la Chapelle S, Nkam I, Houy E, Belmont A, Menard JF, Roussignol AC, et al. A concordance study of three electrophysiological measures in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162: 466-74.
58. Lyons MJ, Bar JL, Kremen WS, Toomey R, Eisen SA, Goldberg J, et al. Nicotine and familial vulnerability to schizophrenia: a discordant twin study. *J Abnorm Psychol* 2002;111:687-93.
59. Martin LF, Kem WR, Freedman R. Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:54-64.
60. Marutle A, Zhang X, Court J, Piggot M, Johnson M, Perry R, et al. Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in cortical regions in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2001;22:115-26.
61. McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, et al. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:974-84.
62. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998;121: 1013-52.
63. Miller GA. The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 1956;63:81-97.
64. Miller CL, Freedman R. The activity of hippocampal interneurons and pyramidal cells during the response of the hippocampus to repeated auditory stimuli. *Neuroscience* 1995;69:371-81.
65. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:167-202.
66. Nagamoto HT, Adler LE, McRae KA, Huettl P, Cawthra E, Gerhardt G, et al. Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Neuropsychobiology* 1999;39:10-7.
67. Nolan KA, Bilder RM, Lachman HM, Volavka J. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry* 2004;161:359-61.
68. Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997;42:1-5.
69. Ross RG, Olincy A, Harris JG, Radant A, Hawkins M, Adler LE, Freedman R. Evidence for bilineal inheritance of physiological indicators of risk in childhood-onset schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999;88:188-99.
70. Potter D, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW. Review of Clinical Correlates of P50 Sensory Gating Abnormalities in Patients with Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;32:692-700.
71. Rosa A, Peralta V, Cuesta MJ, Zarzuela A, Serrano F, Martinez-Larrea A, et al. New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *Am J Psychiatry* 2004;161:1110-2.
72. Sacco KA, Termine A, Seyal A, Dudas MM, Vessicchio JC, Krishnan-Sarin S, et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:649-59.
73. Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, et al. Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:839-49.
74. Siegal C, Waldo MC, Mizner G, Adler LE, Freedman R. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:607-12.
75. Simosky JK, Stevens KE, Adler LE, Freedman R. Clozapine improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice, via a nicotinic cholinergic mechanism. *Psychopharmacology* 2003; 165:386-96.
76. Stern CE, Hasselmo ME. Less is more: how reduced activity reflects stronger recognition. *Neuron* 2005;47:625-7.
77. Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN, Edgar JC, Huang M, Weisend MP, et al. Lateralization of auditory sensory gating and neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:1595-605.
78. Thoma RJ, Hanlon FM, Sánchez N, Weisend MP, Huang M, Jones A, et al. Auditory sensory gating deficit and cortical thickness in schizophrenia. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004;21:62-6.
79. Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN, Ricker D, Huang M, Edgar C, et al. M50 sensory gating predicts negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;73:311-8.
80. Van Erp TG, Saleh PA, Huttunen M, Lonnqvist J, Kaprio J, Salonen O, et al. Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:346-53.
81. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:139-49.
82. Vogel EK, McCollough AW, Machizawa MG. Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature* 2005;438:500-3.
83. Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M, Cawthra E, Adler LE, Nagamoto HT, et al. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Res* 1991; 39:257-68.
84. Waldo MC, Cawthra E, Adler LE, Dubester S, Staunton M, Nagamoto HT, et al. Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophr Res* 1994;12:93-106.
85. Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, Yasvitzky R, Rabinowitz J, Lubin G, et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2004;161:1219-23.
86. White PM, Yee CM. Effects of attentional and stressor manipulations on the P50 gating response. *Psychophysiology* 1997; 34:703-11.
87. Williams JM, Ziedonis DM, Abanyie F, Steinberg ML, Foulds J, Benowitz NL. Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr Res* 2005;79:323-35.
88. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.