

C. de la Fuente-Sandoval<sup>1,2</sup>  
V. Portillo<sup>2</sup>  
A. Fresán<sup>3</sup>  
R. Apiquian<sup>1,2</sup>

# Reproducción de un modelo informático de las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatría  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Manuel Velasco Suárez  
Tlalpan (México)

<sup>2</sup> Grupo Médico Carracci

<sup>3</sup> Subdirección de Investigaciones Clínicas  
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente  
Tlalpan (México)

**Introducción.** El podado sináptico anormal ha sido propuesto por algunos autores como una teoría para explicar a la esquizofrenia y ha sido estudiado de diversas maneras. Entre las aproximaciones al estudio de este fenómeno se ha utilizado la simulación informática.

**Métodos.** Se utilizó un ordenador PC y los programas informáticos MATLAB versión 5.3 y Neural Networks Toolbox. Para la reproducción del modelo se utilizó la red de Elman para la unidad neuronal y la red publicada por McGlashan y Hoffman.

**Resultados.** A medida que se eliminaron las sinapsis el porcentaje correcto de detección aumentó del 68 al 91 %, llegando a la cima cuando hubo una eliminación aproximada del 60 %. Cuando se continuó con la eliminación disminuyó la capacidad de detección y se presentaron palabras en la ausencia de una entrada, lo cual se consideró como una alucinación. Éstas se presentaron con mayor frecuencia cuando el podado alcanzó entre el 80 y 95 %.

**Conclusiones.** El modelo de simulación por ordenador no sólo provee un modelo para la formación de síntomas, sino también un entendimiento de la utilidad adaptativa del podado. Cuando las unidades neuronales, en vez de las conexiones, fueron eliminadas sólo se obtuvo un empeoramiento progresivo de la percepción. Esto confirma la hipótesis propuesta de que la fisiopatología de la esquizofrenia subyace en la conexión entre las neuronas y no en las neuronas mismas.

**Palabras clave:**  
Esquizofrenia. Podado. Modelo informático.

*Actas Esp Psiquiatr* 2005;33(3):141-146

## Replication of a computer model of auditory hallucinations in schizophrenia

**Introduction.** Abnormal synaptic pruning has been proposed by some authors as a theory to explain schi-

zophrenia. It has been studied in different ways, some of which are computerized models.

**Methods.** A PC computer with MATLAB version 5.3 and Neural Networks Toolbox programs were used. To reproduce the model we used Elman's network for neuronal unit and McGlashan and Hoffman's network.

**Results.** The corrected percentage of detection improved as synapses were pruned. It increased from 68 % to 91 %, reaching the highest detection level when 60 % of the synapses were eliminated. Detection capacity was reduced when synaptic elimination continued and the program started detecting words in the absence of input. This was considered as a hallucination. When pruning reached from 80 % to 95 %, hallucinations occurred more frequently.

**Conclusions.** The computer simulation model provides a symptom formation model, and also a way of understanding pruning's adaptive utility. When the neuronal units were eliminated (instead of connections), there was only progressive worsening in word perception. This confirms the hypothesis proposed that schizophrenia pathophysiology underlies neuronal connections, not the neurons.

**Key words:**  
Schizophrenia. Pruning. Computer model.

## INTRODUCCIÓN

Algunos investigadores han propuesto que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo<sup>1-3</sup>. En estudios *post mortem* de la corteza frontal media en humanos se ha observado que el desarrollo posnatal normal se caracteriza por una sobreelaboración de procesos neuronales (sinaptogénesis), seguido por una reducción gradual de la densidad sináptica hasta cerca de un 60 % de los niveles máximos en la vida adulta<sup>4</sup>. En el ser humano este proceso se completa en la corteza occipital y en las áreas prefrontales alrededor de los 2 años y en las áreas de asociación llega hasta la adolescencia<sup>5</sup>. Esta sinaptogénesis se realiza de manera aleatoria durante el desarrollo con una subsecuente eliminación se-

Correspondencia:  
Rogelio Apiquian  
Subdirección de Psiquiatría  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Av. Insurgentes Sur, 3877  
Col. La Fama, Tlalpan. México, D.F.  
Correo electrónico: rogelioapiquian@yahoo.com.mx

lectiva de conexiones más débiles basadas en la experiencia y factores endógenos, proceso que se conoce como *pruning* o podado<sup>6</sup>.

El podado prominente durante la adolescencia normal sugiere que la esquizofrenia pudiera surgir como una extensión patológica de este proceso del desarrollo<sup>1,3</sup> y concuerda con la edad característica de inicio de la esquizofrenia que es entre la adolescencia tardía y la adultez temprana, sustentando la teoría de una alteración en el neurodesarrollo. Los mecanismos de eliminación neuronal normal y en la esquizofrenia son desconocidos, pero podrían reflejar una sobreactivación (excitotoxicidad) o una pobre utilización neuronal<sup>2,7</sup>.

Los estudios indican que los síntomas de la enfermedad surgen en el neurocircuito utilizado para el procesamiento perceptual del lenguaje. Se ha sugerido que las alteraciones en el filtrado sensorial o la habituación, la cual representa la forma más simple de aprendizaje y se define como la disminución en la respuesta posterior a la repetición de un estímulo inicial<sup>8</sup>, se asocian con el desarrollo de los síntomas de la esquizofrenia<sup>9</sup>. El filtrado sensorial se conceptualiza como la habilidad para discriminar estímulos triviales. Teóricamente los pacientes con esquizofrenia tienen un defecto en los mecanismos de filtrado que resulta en una sobrecarga sensorial con la consecuente fragmentación cognitiva<sup>10</sup>.

Teóricamente, las alteraciones en la habituación reflejan la incapacidad para suprimir la respuesta a un estímulo repetitivo. Los estudios con potenciales evocados auditivos y táctiles sugieren una alteración en la habituación en pacientes esquizofrénicos<sup>11</sup>.

Debido a que el lenguaje hablado es una característica propia del ser humano, es el único animal en la tierra que padece esquizofrenia<sup>12</sup>, por lo que se ha propuesto que la esquizofrenia es, de alguna manera, el «precio» que tuvo que pagar el *Homo sapiens* en la evolución para acceder al lenguaje<sup>13</sup>.

Las alucinaciones comúnmente consisten en lenguaje hablado o «voces», una característica fenomenológica que sugiere que el lenguaje alucinatorio involucra sistemas neuronales dedicados a la percepción del lenguaje auditivo. Esto ha sido apoyado por estudios de neuroimagen, tanto con tomografía por emisión de positrones como por resonancia magnética funcional (RMf), en los que se evidencia una activación de la corteza de asociación auditiva del lenguaje en el momento en que los pacientes presentan las alucinaciones (para una revisión detallada consultar los trabajos de Kasai et al., 2002<sup>14</sup> y Font et al., 2003<sup>15</sup>).

La estrategia de la simulación por ordenador no se basa en simular el síndrome completo que caracteriza la esquizofrenia, sino sólo en un síntoma de esta enfermedad: las alucinaciones auditivas.

Por tanto, algunos aspectos del sistema de percepción fueron simulados para determinar si el podado de las conexiones del sistema (que simulan a las corticocorticales) podían generar alucinaciones auditivas; esto ha sido reproducido con RMf en pacientes con esquizofrenia, mostrando evidencia de una reducción de las conexiones funcionales frontotemporales, lo cual se asoció a alucinaciones auditivas, mas no a la presencia de delirios<sup>16</sup>.

El criterio para identificar una «alucinación» en el sistema informática fue la producción de percepciones por parte del mismo en ausencia de alguna señal fonética de entrada.

El proceso involucra la memoria de trabajo que utiliza las expectativas basadas en palabras previas y frases para discernir nuevos ruidos verbales o fonemas y transformarlos en palabras con significado.

Muchos estudios han demostrado las alteraciones en la memoria de trabajo de los pacientes esquizofrénicos<sup>17,18</sup>. Algunos autores han indicado que la alteración involucra las interacciones entre las áreas frontales y mediales temporales<sup>19</sup>, las cuales se conoce que están implicadas en la memoria de trabajo<sup>20</sup>. Debido a esto, la red neuronal se enfocará en el componente de la memoria de trabajo para explorar los efectos de la disminución en la conectividad corticocortical.

La simulación de la red neuronal surgió por la observación de que el lenguaje común cuando se produce a velocidades normales tiene una ambigüedad fonética importante debido a la confusión entre la información fonética y los sonidos de fondo subyacentes<sup>21,22</sup>. Por tanto, la percepción de una palabra inserta en el lenguaje narrativo no sólo depende de la información de entrada correspondiente a la palabra por sí misma, sino también a palabras previamente percibidas y al conocimiento intrínseco de cómo las palabras son secuenciadas en unidades mayores de lenguaje<sup>23</sup>. La utilización de la expectativa lingüística de la palabra aprendida para filtrar las entradas auditivas de lenguaje refleja una capacidad importante en la memoria de trabajo, la cual fue incorporada a la red neuronal. La memoria de trabajo está implicada en la percepción normal del lenguaje.

Los sistemas cerebrales están compuestos por un gran número de elementos neuronales interactivos que han sido explorados de manera útil por medio de la simulación informática<sup>24</sup>. En esta dinámica se explica la simulación de una red neuronal para la simulación de la percepción narrativa del lenguaje. Aunque esta simulación sobresimplifica la gran gama de procesos corticales implicados, ha dado nuevos conocimientos acerca del neurodesarrollo normal y de la inducción de la psicosis.

Estos modelos se han utilizado para tratar de explicar los síntomas positivos de la esquizofrenia como una alteración en la retroalimentación interna para la distinción entre estímulos externos y autogenerados<sup>25</sup> o en el neurodesarrollo<sup>26</sup>, siendo este último en el que nos centraremos para este es-

tudio. El objetivo del presente estudio fue reproducir, describir y simular, mediante un modelo informático, las alucinaciones auditivas provocadas por la disminución en la conectividad sináptica durante el desarrollo, la cual es una teoría propuesta para el desarrollo de la esquizofrenia. Esto se hará siguiendo el modelo originalmente descrito por Elman para la unidad neuronal<sup>23,27</sup> y la red publicada por Hoffman y McGlashan<sup>26</sup>.

## MÉTODOS

Se utilizó, para simular la red neuronal, un ordenador PC con procesador Pentium III a 533 mHz con sistema Windows ME y el programa informático MATLAB versión 5.3 con el Neural Networks Toolbox (<http://www.mathworks.com/products/neuralnet/>).

La red consistió en 148 elementos neuronales divididos en un sistema de cuatro capas (fig. 1). Este sistema se utilizó para traducir las entradas «fonéticas» en palabras. Para esto se asumió que la representación fonética de cada palabra corresponde a un patrón único de activación generado aleatoriamente.

Para alimentar la red se utilizaron palabras asignadas mediante un código binario o de «bits» de 25 combinaciones de los números cero y uno. Se utilizaron palabras en inglés ya que es el lenguaje que maneja el programa y las reglas gramaticales son más sencillas que si se utilizara de base el idioma español.

## PATRONES DE ENTRADA

Para crear este vocabulario primero se realizó la codificación de las frases de manera aleatoria. Como cada palabra tiene una codificación de 25 bits, se creó una matriz de 29 (palabras) × 25 (bits) de manera aleatoria y redondeada a «0» y «1»:

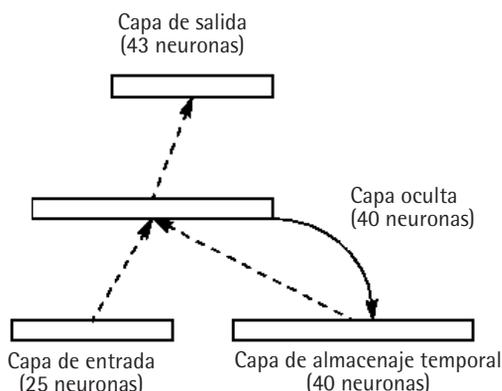


Figura 1 | Esquema de la red neuronal de 148 elementos.

*woman*: 1110101111001110111100111, *Jane*: 0010110111101010101000000, etc.

El vocabulario creado para la red consistió en 29 palabras, en las cuales se incluían 14 sustantivos (*woman, Jane, boy, girl, Bill, man, cop, Sam, omen, warning, story, dog, god, ball*), 11 verbos (*chase, kiss, love, fear, tell, run, kick, give, frighten, think, miss*) y 4 adjetivos (*young, old, large, small*).

Cada una de las 40 neuronas de la capa oculta recibió la suma de los pesos de las entradas de las 25 neuronas de entrada y las 40 neuronas de almacenamiento temporal, que son el equivalente a la memoria de trabajo.

La activación de cada neurona de la capa oculta se codificó con una función sigmoideal que iba de 0 a 1 y que actuó sobre la suma de las entradas. La capa de salida consistió en 43 neuronas, las cuales recibían entradas exclusivamente de la capa oculta (fig. 1) y tenían la misma función de activación sigmoideal que las neuronas de la capa oculta.

Además de asignar un código fonético, a cada palabra se le asignó un patrón en la capa de salida, en la que de tres a seis neuronas se activaban. Estas neuronas codificaban para las características sintácticas y semánticas. Por ejemplo, la palabra *man* se representó por la activación de las neuronas de salida que de manera individual codificaban para las características gramaticales de la palabra (sustantivo, humano, etc.), así como una neurona en particular que codificaba asimismo *man*.

Cuando la red producía un patrón de activación de la capa de salida, un algoritmo decidía qué palabra correspondía mejor a ese patrón específico. La mejor cabida a esa palabra se convirtió en «palabra detectada». Cuando el patrón de activación no encontraba una correspondencia clara la red no detectaba ninguna palabra.

Inicialmente se programó una rutina de creación de las oraciones, primero comenzando con la codificación de las frases y creando una matriz de manera aleatoria, asignando las correspondencias para los sujetos, verbos y adjetivos y sus codificaciones individuales.

Una vez definida la codificación para cada palabra se prosiguió a la creación de vectores por tipo de palabra, es decir, por sujeto, verbo, etc. Después de crearse todas las posibles combinaciones resultaron alrededor de 3.400 frases.

Cada frase tiene una estructura: adjetivo + sujeto + verbo + sujeto siguiendo la estructura gramatical del idioma inglés.

Una vez obtenidas las 3.400 oraciones se eligieron de manera aleatoria 300 frases definitivas con las cuales posteriormente se entrenó al sistema utilizando 300 repeticiones; éstas progresivamente minimizaron el error de los

patrones de activación producido por la capa de salida en respuesta a las entradas cuya información fonética fue parcialmente degradada. Durante el entrenamiento, la red adquirió la habilidad para usar expectativas lingüísticas para guiarse en la detección de palabras (almacenadas como patrones de activación resonando entre las capas oculta y de almacenamiento temporal simulando la memoria de trabajo).

Una vez que la red fue entrenada se examinó nuevamente con 300 oraciones diferentes a las utilizadas anteriormente en el entrenamiento, pero en las que se utilizó el mismo vocabulario. Durante esta nueva fase se contaron las frases que el paciente identificó y las que no pudo identificar (cuando confundía una palabra por otra). Para esto se cambiaron dos bits de las entradas, diferentes a las utilizadas inicialmente, lo cual forzó al sistema a recurrir más a la memoria de trabajo y a las expectativas lingüísticas para poder detectar correctamente las palabras. Antes del cambio en los 2 bits se detectaron correctamente 204 oraciones de las 300, que equivalen al 68 %. Una vez modificados los bits se encontró un 62 % de eficiencia en la detección correcta de las palabras, lo cual nos indica un nivel aceptable de funcionamiento de la red. Cuando el sistema identifica una palabra sin haber tenido una entrada, esto se cuenta como una alucinación.

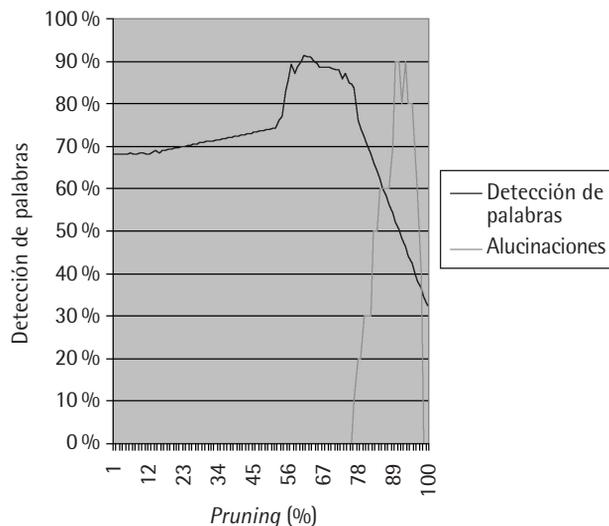
## MANIPULACIÓN DE LAS CONEXIONES (SINAPSIS) NEURONALES

Se simularon dos tipos de manipulación en la estructura de la red neuronal: la primera consistió en la eliminación de las sinapsis según el valor absoluto del peso que tuvieran y de menor a mayor peso siguiendo el modelo Darwiniano de selección natural donde se eliminan las conexiones inter-neuronales más débiles, por lo que se dejarán las sinapsis de mayor peso, las cuales tendrán que ser consideradas para la determinación final del porcentaje de podado. La segunda fue la eliminación de las neuronas de manera aleatoria.

## RESULTADOS

El efecto del podado en las conexiones neuronales se ilustra en la figura 2. A medida que se eliminaron las sinapsis el porcentaje de detección correcto aumentó del 68 al 91 %, llegando a la cima cuando hubo una eliminación aproximada del 60 %. Cuando se continuó con la eliminación disminuyó la capacidad de detección, comenzando a presentarse palabras en la ausencia de una entrada, lo cual es considerado como una alucinación. Éstas se presentaron con mayor frecuencia cuando el podado alcanzó entre el 80 y 95 %.

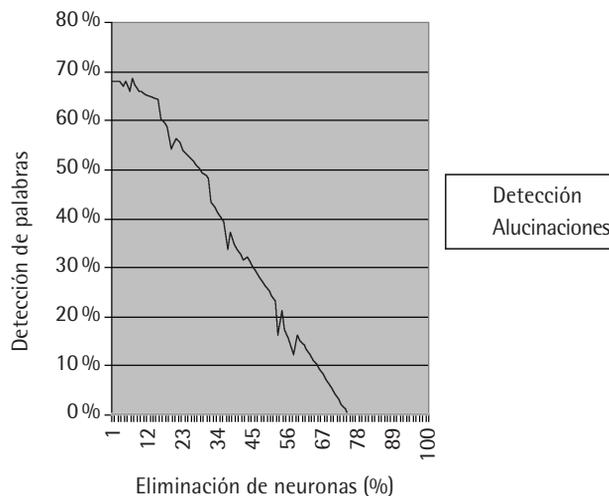
Por otro lado, cuando se eliminaron las neuronas en vez de las conexiones, el sistema empeoró gradualmente en cuanto a la detección de las palabras y no se presentaron alucinaciones (fig. 3).



**Figura 2** Representación gráfica del fenómeno de podado.

## DISCUSIÓN

Los sistemas cerebrales están compuestos por un gran número de elementos neuronales interactivos que han sido explorados de manera útil por medio de la simulación por ordenador. En esta dinámica se explica la simulación de una red neuronal para la simulación de la percepción narrativa del lenguaje y la memoria de trabajo al programar la red neuronal para procesar señales de entrada degradadas en palabras identificables, para posteriormente replicar el modelo de simulación de alucinaciones auditivas y determinar el efecto del podado sináptico.



**Figura 3** Gráfica de eliminación de las unidades neuronales.

Los hallazgos de este estudio indican que la detección inicial de palabras degradadas en el sistema mejoró cuando se eliminaron hasta un 60% de las sinapsis. Sin embargo, se observó que la eliminación mayor del 65% condicionó una disfunción progresiva en la detección de palabras por la red. Siguiendo el modelo Darwiniano de selección natural, donde las neuronas compiten entre ellas por el acceso anatómico con otras neuronas formando múltiples sinapsis y eliminándose las conexiones interneuronales más débiles, se decidió la eliminación de las sinapsis en este modelo según el valor absoluto del peso que tuvieran, eliminando de forma progresiva las sinapsis de menor a mayor peso. Teniendo en cuenta que el peso está condicionado por el número de sinapsis, las conexiones con un mayor número de sinapsis representan las conexiones interneuronales más fuertes. Basándonos en la distribución de los pesos de la red que no fue podada, una reducción en la conectividad de 60% corresponde a una reducción sináptica del 29%, que es similar a lo que sucede en el neurodesarrollo normal, donde se observa una reducción de las sinapsis en áreas frontales entre el 30 y el 40%<sup>4</sup>, mejorando la capacidad de la percepción del lenguaje<sup>26,28,29</sup>. Por otro lado, se observó que cuando se eliminaron más del 75% de las sinapsis el modelo comenzó a simular las alucinaciones, y éstas fueron más claras cuando se llegó al 80% de eliminación. Este porcentaje de eliminación de sinapsis teniendo en cuenta el peso de las neuronas no eliminadas corresponde aproximadamente a una reducción mayor del 40% de las sinapsis, representando un podado excesivo y que sustenta la hipótesis de una alteración en el neurodesarrollo asociada a la esquizofrenia. Estos hallazgos nos permiten establecer que fue posible replicar el modelo original de Hoffman y McGlashan<sup>26</sup> con resultados similares.

Además, también se observó que al eliminar las unidades neuronales en vez de las conexiones se obtuvo un empeoramiento progresivo de la percepción, hallazgo reportado en el modelo original<sup>26</sup>. Este hallazgo parece sustentar la hipótesis propuesta de que la fisiopatología de la esquizofrenia (y posiblemente otros trastornos psicóticos) subyacen en la conexión entre las neuronas y no en las neuronas mismas.

Una de las hipótesis propuestas es que las alucinaciones auditivas surgen en el neurocircuito utilizado para el procesamiento perceptual del lenguaje. La percepción normal del lenguaje es una tarea compleja dada por el alto nivel de ambigüedad acústica del lenguaje cotidiano producido a niveles normales en ambientes ruidosos. El proceso involucra la capacidad de memoria de trabajo que utiliza las expectativas lingüísticas basadas en palabras previas y frases para discernir nuevos ruidos verbales o fonemas y transformarlos en palabras con significado.

En base a los resultados del modelo de simulación por ordenador de alucinaciones auditivas de una red neuronal se evaluó mediante una batería cognitiva a un grupo de esquizofrénicos con alucinaciones y otros sin éstas, encontrando alteraciones en la percepción del lenguaje y en la memoria

de trabajo<sup>30</sup>. Además, algunos estudios donde se ha evaluado la percepción sustentan esta hipótesis, demostrando que los pacientes con alucinaciones auditivas presentan una predisposición a experimentar los sonidos sin sentido como un lenguaje carente de sentido y a malinterpretar el lenguaje con una menor claridad fonética<sup>31,32</sup>. Por otro lado, se ha demostrado una activación de la región temporal en pacientes con alucinaciones auditivas evaluados con RMf, lo que sugiere que las alucinaciones compiten con el lenguaje externo<sup>33</sup>. También se ha establecido una activación de las áreas de asociación temporoparietales izquierdas en el momento justo en que se presentan las alucinaciones<sup>34</sup>, hallazgo corroborado en un estudio con tomografía por emisión de fotón único<sup>35</sup>. Debido a que las áreas dominantes temporales y parietales participan en la decodificación del lenguaje, los estudios anteriores sustentan que las alucinaciones auditivas provienen de los neurocircuitos responsables del procesamiento del lenguaje<sup>36</sup>.

El modelo de simulación por ordenador no sólo provee de un modelo para la formación de síntomas, sino también de un entendimiento de la utilidad adaptativa del podado. Parece que sirve en el aprendizaje incrementando la capacidad cognoscitiva, la agudeza, eficiencia y velocidad del aprendizaje a expensas de una pérdida de flexibilidad. Asimismo es un proceso neurobiológico natural y necesario al servicio del funcionamiento social, lingüístico e intelectual del hombre. Es así como el podado óptimo pudiera estar en relación con ventajas en la adaptación y competitividad y pudiera haber una selección natural para la supervivencia en dirección hacia un podado máximo con el riesgo de sobrepasar el umbral para la psicosis.

Con este modelo se han propuesto diferentes explicaciones para la fisiopatología de la esquizofrenia. El comienzo de la enfermedad ocurre cuando se alcanza una conectividad sináptica críticamente baja. La esquizofrenia de inicio en la edad temprana surge cuando una red sináptica es expuesta a un proceso de podado anormalmente agresivo; en cambio, cuando la enfermedad aparece después de los 30 años, se debe más al resultado de un podado normal en una persona cuya red sináptica ya estaba cerca del umbral límite<sup>28</sup>.

El modelo informático identifica una densidad sináptica disminuida en las áreas prefrontales y en otras áreas de la corteza de asociación como la vía común final de los síntomas y el curso de la esquizofrenia y, tal vez, de otros trastornos psicóticos (como las psicosis afectivas o la psicosis secundaria a sustancias) en los cuales, sin presentar síntomas tan graves como en la esquizofrenia, las personas que los presentan podrían tener una red neuronal límite para la psicosis, pero sin sobrepasar el umbral para el desarrollo de un trastorno psicótico crónico.

Debido a que el podado es una variable constante, este modelo enfatiza la fisiopatología del neurodesarrollo. La variabilidad en la densidad sináptica basal está determinada por la genética, el estrés perinatal y otros procesos. Mien-

tras el papel de los déficit en el neurodesarrollo y factores perinatales que afectan al neurodesarrollo (infecciones virales, estrés ambiental, hipoxia, etc.) pueden ser sustanciales, son insuficientes para ocasionar la enfermedad, por lo que se requiere de un segundo factor, que puede ser el podado sináptico normal o acelerado.

Como se ha mencionado anteriormente, este tipo de modelos no pretenden explicar toda la patología; sin embargo, nos acercan cada vez más a entender en mayor medida una de las enfermedades más devastadoras que afectan al ser humano.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los doctores Héctor Pérez-Rincón y Luis Xavier Sandoval por la revisión crítica y sus aportaciones a este trabajo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982; 17:19-34.
- Margolis RL, Chuang DM, Post RM. Programmed cell death: implications for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1994; 35:946-56.
- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660-9.
- Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex—developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163:195-205.
- Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997; 387:167-78.
- Seeman P. Images in neuroscience. Brain development X: pruning during development. *Am J Psychiatry* 1999;156:168.
- Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:998-1007.
- Groves PM, Thompson RF. Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev* 1970;77:419-50.
- Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:233-59.
- Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:181-8.
- Bolino F. Sensorimotor gating and habituation evoked by electro-cutaneous stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;36:670-9.
- Crow TJ. A Darwinian approach to the origins of psychosis. *Br J Psychiatry* 1995;167:12-25.
- Crow TJ. Precursors of psychosis as pointers to the Homo sapiens-specific mate recognition system of language. *Br J Psychiatry* 1998;172:289-90.
- Kasai K. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci Res* 2002;43:93-110.
- Font M. Neuroimagen funcional de las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2003;31:3-9.
- Lawrie SM. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002;51:1008-11.
- Weinberger DR. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1992;149:890-7.
- Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:975-82.
- Gold JM. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:159-65.
- Benton AL, Levin HS, Eisenberg HM. Frontal lobe function and dysfunction. New York: Oxford University Press, 1991; p. 427.
- Warren RM, Warren RP. Auditory illusions and confusions. *Sci Am* 1970;223:30-6.
- Arbib MA, Caplan D, Marshall JC. Neural models of language processes. Perspectives in neurolinguistics, neuropsychology, and psycholinguistics. New York: Academic Press, 1982; p. 571.
- Elman JL. Finding structure in time. *Cog Sci* 1990;14:179-211.
- Amit DJ, Brunel N, Tsodyks MV. Correlations of cortical Hebbian reverberations: theory versus experiment. *J Neurosci* 1994; 14(11 Pt 1):6435-45.
- Feinberg I. Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. *Schizophr Bull* 1978;4:636-40.
- Hoffman RE, McGlashan TH. Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated «voices» in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:1683-9.
- Altmann GTM. Cognitive models of speech processing: psycholinguistic and computational perspectives. ACL-MIT Press series in natural language processing. Cambridge: MIT Press, 1990; p. 540.
- McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:637-48.
- Hoffman RE, McGlashan TH. Neural network models of schizophrenia. *Neuroscientist* 2001;7:441-54.
- Hoffman RE. Selective speech perception alterations in schizophrenic patients reporting hallucinated «voices». *Am J Psychiatry* 1999;156:393-9.
- Bentall RP, Slade PD. Reality testing and auditory hallucinations: a signal detection analysis. *Br J Clin Psychol* 1985;24(Pt 3):159-69.
- Alpert M. The signs and symptoms of schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1985;26:103-12.
- Woodruff PW. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1997;154:1676-82.
- Silbersweig DA. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378:176-9.
- Suzuki M. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;242:257-61.
- Ojemann GA. Models of the brain organization for higher integrative functions derived with electrical stimulation techniques. *Hum Neurobiol* 1982;1:243-9.