

ARTICULO ORIGINAL

P300 EN PSIQUIATRÍA

TRASTORNOS ATENCIONALES EN ESQUIZOFRÉNICOS

S. IBÁÑEZ* M. BOBES LEÓN**, M. VALDÉS** Y M. MAROT***

Múltiples investigaciones han demostrado que los pacientes esquizofrénicos presentan déficits cognoscitivos, entre ellos trastornos de la atención. Interesados en este aspecto se hizo una revisión de la literatura que ha utilizado el componente P300 de los potenciales relacionados a eventos para evaluar las funciones cognoscitivas en pacientes esquizofrénicos. Se comparan con los resultados obtenidos en el estudio realizado en el Hospital Clínico-quirúrgico «Hermanos Ameijeiras» de la República de Cuba en 20 pacientes esquizofrénicos paranoides (DSM IV) comparados con 20 sujetos normales, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la latencia y amplitud del P300 \mathit{p} < 0.0001.

Palabras Clave: Neurofisiología, potenciales evocados auditivos, Esquizofrenia.

P300 IN PSYCHIATRY ATTENTIONAL DISORDERS IN SCHIZOPHRENICS

Various investigations have demonstrated that schizophrenic attentional disorders. Interest in these aspect led authors to review articles about component P300 of Event Related Potentials, to assess cognitive functions in schizophrenics. Data were compared with results from a study performed at the Hospital Clínico-Quirúrgico «Hermanos Ameijeiras», in Cuba, in a group of 20 schizophrenic patients (DSM IV) vis-à-vis 20 normal persons. Statistically significant differences in latency and amplitude of P300 ($p < 0.0001$) were found.

Key Words: Neurophysiology; Evoked potentials; Auditory; Schizophrenia.

Laboratorio de Neurofisiología Clínica. HCQ «Hermanos Ameijeiras». La Habana, Cuba.
Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana, Cuba.
Servicio de Psiquiatría. HCQ «Hermanos Ameijeiras». La Habana, Cuba.

INTRODUCCIÓN

La ciencia ha logrado encontrar soluciones satisfactorias a un gran número de enfermedades. También ha experimentado avances en el campo de la investigación científica aplicada a los problemas de salud. Las enfermedades psiquiátricas no se han comportado igual debido, entre otras causas, a sus peculiaridades y a la existencia de pocos métodos eficaces para abordarlas objetivamente.

En estas enfermedades se dificulta mucho el diseño y la utilización de baterías y medios diagnósticos que podrían aportar datos acerca de su etiología y fisiopatología, debido a su complejidad y a que tienen como sustrato anatómico las estructuras más desarrolladas del Sistema Nervioso Central (SNC), donde «descansan» las funciones superiores del hombre. Un ejemplo es la esquizofrenia.

Según datos oficiales de la Organización Mundial de la Salud actualmente existen más de 11 millones de esquizofrénicos en todo el mundo. La enfermedad no muestra diferencias de nacionalidad, raza, hábitos dietéticos, creencias religiosas y nivel educacional. Anualmente son identificados más de 2 millones de nuevos casos. De cada 100 personas que nacen en el mundo una padecerá la enfermedad. En el caso de los jóvenes, estos quedarán socialmente invalidados, pues la enfermedad cursa, entre otros síntomas, con déficits cognitivos.

Se han utilizado para explorar los déficits cognitivos en esquizofrenia. En el análisis neuropsicológico, el empleo de parámetros conductuales como el Tiempo de Reacción (TR) medido en diferentes condiciones experimentales, (por ejemplo: en tareas de decisión lexical, en tareas de discriminación de diferentes estímulos distráctiles, etc), el condicionamiento verbal (Salzinger y cois., 1970), la asociación de palabras (Lisman, 1972) y el análisis gramatical computarizado (Thomas, 1990; King y cois., 1990).

Técnicas que se caracterizan por tomar mediciones de la conducta del sujeto, y por tanto dependen mucho de factores subjetivos.

Una técnica objetiva para evaluar el procesamiento de información en pacientes psiquiátricos (y en particular en los esquizofrénicos) son los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE). Estos son cambios de voltaje que se registran en el cuero cabelludo sincronizados con un estímulo (sensorial, motor o cognitivo) y constituyen un método no invasivo que permite seguir los procesos cerebrales en tiempo real. Por tanto proporcionan evidencias de las posibles bases neurales que subyacen al procesamiento de información.

Donchin (1978) divide los PRE en potenciales exógenos, aquellos relacionados con las características físicas del estímulo y potenciales

endógenos, aquellos relacionados con el procesamiento que realiza el individuo de la información contenida en el estímulo. Pueden a su vez ser clasificados como potenciales evocados, aquellos que aparecen en presencia de un estímulo físico con la posibilidad de ser calificados como exógenos o endógenos; y potenciales emitidos, aquellos que ocurren en ausencia de cualquier estímulo físico, por ejemplo: en la preparación de una respuesta motora o en relación con un acto cog-nitivo. Estos últimos siempre son endógenos (Weinberg y cois., 1970). Existe una relación de estas clasificaciones con la latencia: los potenciales de más corta latencia son exógenos y los tardíos generalmente son endógenos, ya que se generan una vez completadas determinadas etapas del procesamiento de información.

Los potenciales endógenos se han relacionado con los procesos cog-nitivos y lingüísticos (Hillyard y Picton, 1987). Han sido descritos numerosos componentes o potenciales endógenos vinculados con determinadas tareas o procesos psicológicos. Se acostumbra a denominar estos componentes de acuerdo a la polaridad y latencia con que fueron recogidos durante la tarea en que se describieron.

Existen distintos componentes de los PRE cada uno relacionado con diferentes aspectos del procesamiento de información. De los más conocidos y estudiados es la P300.

P300

Es un componente positivo que aparece a los 300 ms. Fue descrito por primera vez por Sutton y cois. (1965), en un experimento en el cual se pedía a un sujeto que escuchaba series de tonos por ambos oídos, que predijera si el próximo sería del tipo alto o bajo, con relación a la frecuencia (dentro de un patrón previamente conocido por él). Por aparecer en estas condiciones de adivinación fue asociada a la «Resolución de Incertidumbre». Posteriormente se observó que este componente era provocado, típicamente, en cualquier situación donde la llegada de un «estímulo inesperado» provocara sorpresa y en general, una ruptura en un ambiente homogéneo. Al mismo tiempo ese estímulo infrecuente debe ser portador de alguna información relevante para la solución o ejecución de una determinada tarea.

La tarea típica en que se ha obtenido la P300 es el llamado paradigma «odd-ball», que consiste en suministrar a un sujeto una serie de estímulos frecuentes u homogéneos, e intercalar entre estos, y de forma totalmente azarosa, algunos estímulos diferentes o infrecuentes, que el sujeto debe detectar (eventos target).

Se ha postulado más allá de las diferentes hipótesis que tratan de explicar su significado funcional, que este componente refleja el curso de procesos estratégicos, globales y

básicos en el tratamiento de información. En este sentido tiene un amplio uso clínico como indicador del estado general de la dinámica cognitiva.

La P300 ha sido ampliamente utilizada en el estudio de las funciones cognitivas de los pacientes esquizofrénicos, en particular utilizando el paradigma «odd-ball» auditivo.

Hirokazu y cois. (1992) encontraron reducción de la amplitud de la P300 específicamente en las regiones temporales derechas e izquierdas en un grupo de pacientes esquizofrénicos al ser obtenido este componente en un paradigma «odd-ball» auditivo. Sin embargo, en este mismo trabajo los autores registran reducción de la amplitud del componente exclusivamente limitado al lóbulo temporal izquierdo y no en su región homóloga en pacientes paranoides. Moore y cois. (1992) encontraron, en una tarea «odd-ball» auditiva, una reducción tanto global de la amplitud de este componente en un grupo de pacientes esquizofrénicos no medicados, como también de forma separada, en regiones frontal, central y parietal.

Haralov y cois. (1992) observaron en un grupo de pacientes esquizofrénicos denominados «hipopro-cesadores» según método psicológico experimental de los autores, disminución de la amplitud de la P300 en una variante del paradigma «odd-ball» clásico. Ward y cois.

(1991) obtuvieron reducción de la P300 en un grupo de esquizofrénicos explorados utilizando un paradigma auditivo. Ellos encontraron que esta reducción estuvo asociada con la pobreza de contenido o alogia, rasgo de los desórdenes del pensamiento. Esta relación se encontró en pacientes medicados y no medicados. Javitt y cois. (1992) hallaron una reducción de la amplitud de la P300 en un grupo de esquizofrénicos durante la condición atendida en una tarea «odd-ball» auditiva.

Trabajos recientes continúan señalando la existencia de alteraciones en la amplitud de este componente, así como en su latencia. Frodl y cois. (1998) presentan el estudio de la P300 en un paradigma «odd-ball» auditivo en un grupo de 35 pacientes esquizofrénicos y 35 sujetos controles, obtenido de modo separado mediante el análisis de dipolo, los componentes P300 frontal y parietal. Encontró en los pacientes una disminución de la amplitud de la P300 en regiones parietales, así como una latencia significativamente prolongada en regiones frontales y parietales en el grupo de pacientes esquizofrénicos.

Por otra parte Salisbury y cois. (1999), en un estudio en 35 pacientes esquizofrénicos, 20 psicóticos maníacos y 30 sujetos controles, encontró reducción de la amplitud de la P300 tanto en el grupo de

pacientes esquizofrénicos como en los psicóticos, en comparación con el grupo de sujetos controles, pero con diferencias en la distribución topográfica anteroposterior, observando una reducción en regiones posteriores en los pacientes esquizofrénicos y anterior en los pacientes bipolares.

Los pacientes esquizofrénicos mostraron una asimetría con P300 disminuida en región temporal izquierda en comparación con igual región del hemisferio derecho. Tanto los pacientes bipolares como los sujetos controles mostraron asimetría, con mayor amplitud en el hemisferio izquierdo en comparación con el derecho. De estos resultados los autores concluyeron que las alteraciones en la amplitud de la P300 auditiva estuvieron presentes en las dos enfermedades estudiadas, pero con diferencias topográficas en cada una de ellas. Inferieron que aunque conocimientos inequívocos acerca de los generadores neurales de la P300 no pueden ser obtenidos solamente a partir de la diferente distribución topográfica de un componente, las diferencias en la topografía pudieran implicar la existencia de diferentes fuentes generadoras.

Concluyen, además, que teniendo en consideración estudios previos, la reducción de la P300 en regiones posteriores en pacientes esquizofrénicos pudiera reflejar anomalías en un generador local en el

giro temporal superior izquierdo. La reducción frontal observada en la psicosis bipolar pudiera estar reflejando anomalías en un hipotético generador frontal, lo cual estaría en concordancia con la literatura internacional que señala las alteraciones funcionales del lóbulo frontal en la manía.

En un interesante estudio de Co-burn y cols. (1998) se demostró la existencia de una latencia demorada en un grupo de pacientes esquizofrénicos libres de neurolépticos, la cual fue mejorando con la administración de estos medicamentos. Basándose en este descubrimiento no publicado, estos autores concluyeron que el efecto de los neurolépticos sobre la amplitud y latencia del componente P300 de los potenciales relacionados a eventos, parece ser independiente de los efectos sobre los síntomas clínicos, que no pueden ser atribuidos a la actividad colinérgica.

En general muchos autores explican esta disminución de amplitud en la P300 como un índice de un deterioro global o cognitivo, o más específicamente como un indicador de la existencia de un déficit atencional.

En este trabajo nos propusimos como objetivo demostrar la existencia de alteraciones específicas en los principales parámetros de la P300 en los pacientes esquizofrénicos, en comparación con un grupo de su-

jetos sanos de similares características demográficas.

SUJETOS ESTUDIADOS

PACIENTES

Fueron utilizados un total de 20 pacientes esquizofrénicos crónicos, provenientes servicio de psiquiatría del Hospital Clínico-Quirúrgico «Hermanos Ameijeiras» de la República de Cuba.

Todos los pacientes fueron esquizofrénicos paranoides, clasificados así según el DSM-III. Se seleccionaron basados en una revisión de sus datos clínicos y en una nueva entrevista psiquiátrica realizada un día antes de la prueba electrofisiológica. A todos se les aplicó la escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Todos eran diestros (informe personal), con visión normal o normal corregida.

Ninguno tenía historia de enfermedades neurológicas, ni abuso de alcohol o adicción a las drogas. Todos estaban bajo la acción de medicamentos en el momento del registro electrofisiológico.

La edad osciló entre los 18 y 36 años con una media de 31.1. Trece pacientes eran mujeres y siete hombres. El nivel educacional se comportó de la siguiente manera: del total, 17 tenían menos de 10 años de nivel educacional, mientras que tres lo superaban.

NORMALES

La muestra contó con un grupo de sujetos normales voluntarios perte-

necientes a la institución mencionada. Se seleccionaron teniendo en cuenta que tuvieran similares características en edad, sexo y nivel educacional. Todos eran diestros (dato personal) y tenían visión normal o normal corregida. Ninguno presentó antecedentes de enfermedades neurológicas, ni abuso de alcohol o adicción a las drogas y no se encontraban bajo la acción de ningún medicamento en el momento del registro electrofisiológico.

La edad osciló entre 22 y 33 años, para una media de 26.3. Diez sujetos eran mujeres y diez hombres. El cuanto al nivel educacional todos tenían más de 10 años de escolaridad.

MATERIAL DE ESTIMULACIÓN

Se diseñó un paradigma «odd-ball» clásico, en su modalidad auditiva, que consistió en la presentación de dos tipos de tonos, uno de 1.000 hz, y otro de 2.000 hz de frecuencia que aparecían aleatoriamente. Se presentaron un total de 200 tonos, de los cuales 160 eran de 1.000 hz (constituyendo estos, el estímulo frecuente) y 40 de 2.000 hz (estímulo infrecuente o target). Estos tonos se generaban por software en una computadora Acer de 16 bits, y se emitían mediante la bocina de la máquina. Por tanto, la estimulación auditiva era a campo abierto. La intensidad efectiva de estos tonos en el sitio de estimulación, fue de

60 db (medida con un sonómetro, B&K). La distancia del sujeto a la computadora era de 60 cms., por lo que la demora del estímulo en llegar al sujeto fue de 180 ms. La duración de los tonos fue de 50 ms.

PROCEDIMIENTO

Los sujetos estuvieron sentados en un confortable sillón, relajados, con los ojos cerrados y a una distancia de 60 cms. de un monitor CRT a través de cuya bocina se emitían los sonidos y se les pidió que minimizaran los movimientos oculares y los corporales. En este caso la tarea consistió en contar mentalmente la aparición de cada tono infrecuente, retener la cifra y al finalizar la prueba, comunicarle al experimentador cuantos tonos de este tipo había contado.

Los experimentos se realizaron en un ambiente de penumbra. Al 50% de ambos grupos de pacientes y sujetos sanos les fue aplicada primero una prueba y después de descansar aproximadamente 15 minutos, se les aplicó la otra y viceversa.

REGISTRO ELECTROFISIOLÓGICO

Para la recolección de las señales bioeléctricas se utilizó el sistema MEDICID-03 M. Este sistema posibilita la preparación y presentación de los estímulos, la adquisición de las señales bioeléctricas, su posterior análisis fuera de línea y la intermediación de las señales relaciona-

das a cada condición de estimulación. Para obtener los potenciales evocados se utilizaron electrodos de superficie convencionales usados en el registro electroencefalo-gráfico de rutina -Ag/AgCL- fijados al cuero cabelludo con pasta electrolítica, después de limpiar la piel con solución quitagrasa, obteniendo en todos los casos impedancias por debajo de 5 kOhms.

Se utilizaron las derivaciones: Fz, Cz, Pz, F7, F8, O1 y O2 del Sistema Internacional 10/20. Además derivaciones bipolares adicionales para el electrooculograma tanto en el eje vertical colocando el electrodo en la posición media superior del arco superciliar, como en el eje horizontal, colocando el electrodo en el extremo temporal del arco superciliar. Como referencia se utilizó en los cubanos la actividad recogida por electrodos situados en las apófisis mastoideas, a diferencia de los chinos donde se colocaron los electrodos de referencia en las dos orejas. En ambos casos los electrodos se mantuvieron cortocircuitados y la tierra del registro estuvo siempre situada en la porción media de la frente.

La actividad eléctrica fue filtrada y amplificada utilizando para ello el sistema de amplificadores de electroencefalografía del sistema MEDICID-03 M.

Estos amplificadores tienen las siguientes características: ganancia 10.000, filtros con frecuencia de cor-

te a las altas de 30 Hz. y frecuencia de corte a las bajas de 0.5 Hz. Adicionalmente, cada amplificador contiene un filtro supresor de banda en 60 hz, para eliminar la interferencia de la línea. El ruido interno de estos amplificadores es de 2 mV y su pendiente de caída es de -3db.

Después de filtrada y amplificada, la señal fue procesada mediante el bloque análogo-digital (A/D) del sistema y analizada fuera de línea.

En cada ensayo se recogieron 256 puntos de actividad eléctrica digitalizada (12 bit de resolución), con un periodo de muestreo de 4 ms. que totalizó finalmente un tiempo de análisis de 1.02 s. Se obtuvo un intervalo pre-estímulo de 100 ms. para cada ensayo que fue utilizado como línea de base para las mediciones de amplitud, registrándose la actividad eléctrica en sincronía con el estímulo a partir del inicio de la presentación de este, de forma continua durante 920 ms. La señal se almacenó en disco magnético rígido para su posterior análisis fuera de línea.

Cada segmento de electroencefalograma (EEG) se inspeccionó visualmente y se eliminaron aquellos que presentaron artefactos musculares y/o excesiva actividad de voltaje, así como los que se correspondían con respuestas incorrectas.

Después de la inspección visual se obtuvieron para cada sujeto los

potenciales evocados correspondientes a cada estado (frecuente e infrecuente). También fueron obtenidos los potenciales evocados globales para cada grupo de sujetos (controles sanos y pacientes esquizofrénicos). Para controlar la calidad del registro, en todos los potenciales se calculó de forma automática el coeficiente de correlación de Pearson (CCR), el coeficiente de desviaciones estándar (SDR) y el nivel de ruido residual (NNR), según fórmulas descritas en otros trabajos (Picton y cois., 1984; Bobes y cois., 1988).

Se calcularon además los potenciales diferencia individuales a partir de los potenciales evocados promedios individuales (PEPI) en cada experimento. Estos se obtuvieron restando los PEPI relacionados a cada condición (PEPI frecuente -PEPI infrecuente). Con este procedimiento se produce la cancelación de los componentes presentes en los dos registros y sólo aparecen en el potencial diferencia aquellos componentes originados por la incongruencia del estímulo.

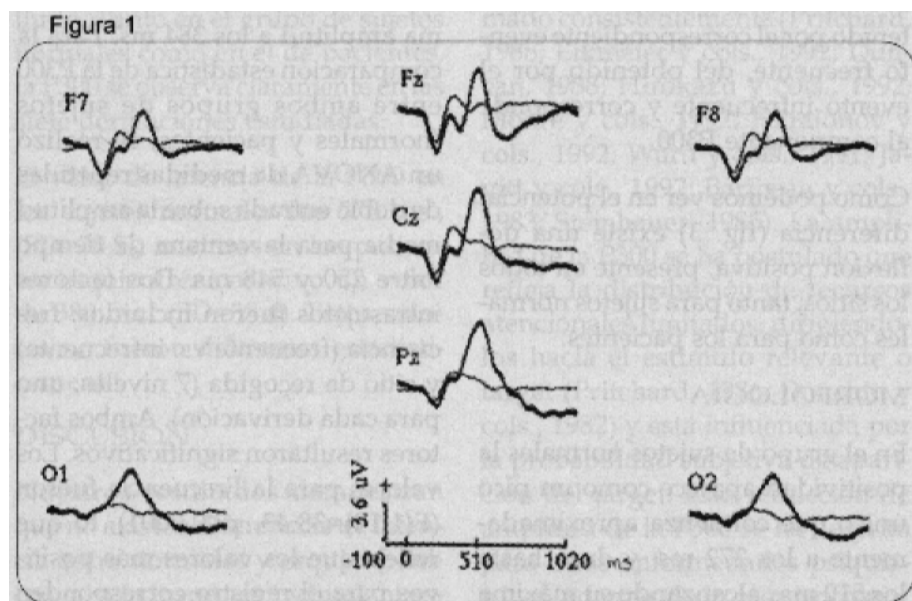
Para el análisis estadístico la amplitud promedio de las formas de onda de los PRE fue medida para cada individuo en una ventana de tiempo predefinida. Estas medidas fueron sometidas a ANOVA de medidas repetidas. Se utilizó la corrección de Greenhouse-Geiser para el control del error tipo I cuando correspondió (Keselman y Rogan, 1980).

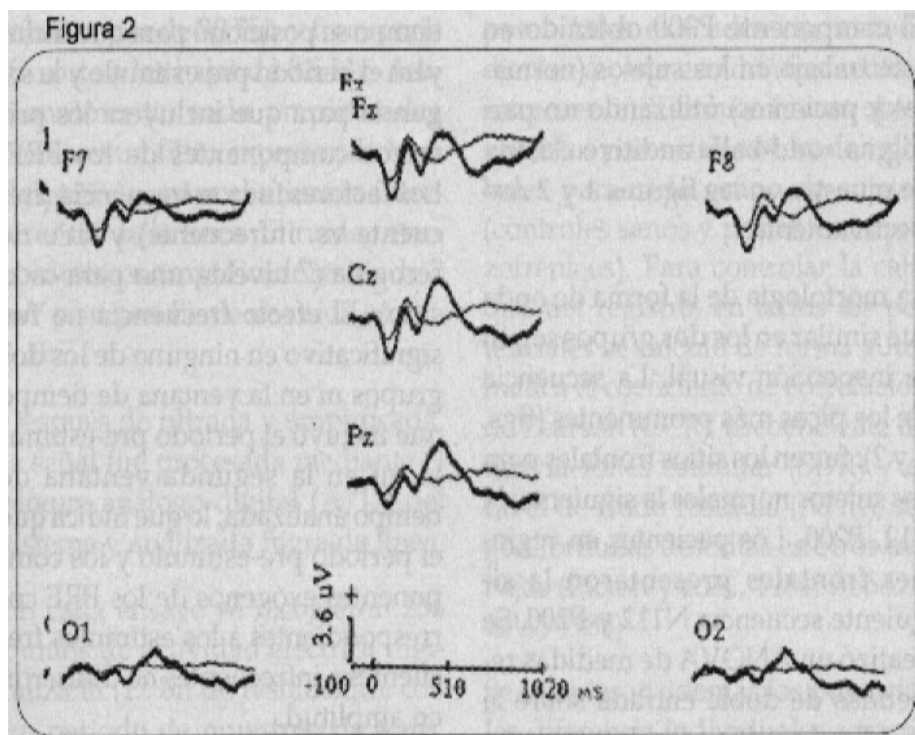
El componente P300 obtenido en este trabajo en los sujetos (normales y pacientes) utilizando un par-digma «odd-ball» auditivo clásico, se muestra en las figuras 1 y 2 respectivamente.

La morfología de la forma de onda fue similar en los dos grupos según la inspección visual. La secuencia de los picos más prominentes (figs. 1 y 2), fue en los sitios frontales para los sujetos normales la siguiente: N 112, P200. Los pacientes en regiones frontales presentaron la siguiente secuencia N112 y P200. Se realizó un ANOVAN de medidas repetidas de doble entrada sobre la amplitud media, en cada uno de los grupos, para dos ventanas de tiempo (de 0 a 100 ms. y de 100 a 200 ms.), incluyendo todos los sitios de recolección. La primera ventana de

tiempo se posicionó para que incluyera el periodo pre-estímulo y la segunda para que incluyera los primeros componentes de los PRE. Los factores fueron frecuencia (frecuente vs. Infrecuente) y sitio de recogida (7 niveles, uno para cada sitio). El efecto frecuencia no fue significativo en ninguno de los dos grupos ni en la ventana de tiempo que incluyó el periodo pre-estímulo, ni en la segunda ventana de tiempo analizada, lo que indica que el periodo pre-estímulo y los componentes exógenos de los PRE correspondientes a los estímulos frecuentes e infrecuentes no difirieron en amplitud.

Sin embargo, después de los 270 ms., el registro asociado a los eventos infrecuentes aparece el complejo N2-P3 más positivo, que en el





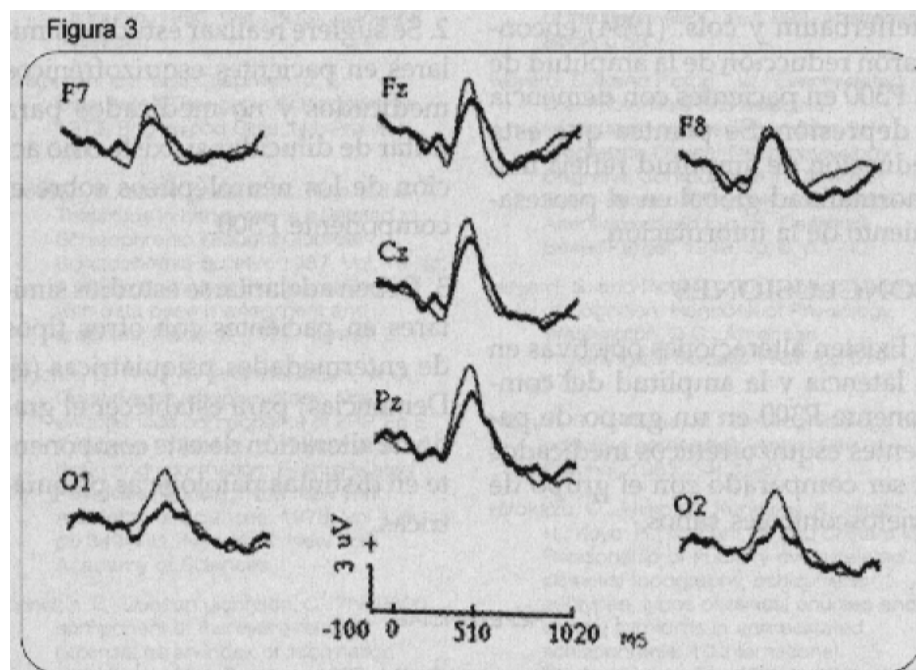
registro asociado a los eventos frecuentes, esto se observó en ambos grupos. Esta negatividad es mejor vista en el potencial diferencia (fig. 3) obtenido de sustraer el PRE obtenido por el correspondiente evento frecuente, del obtenido por el evento infrecuente y corresponde al componente P300.

Como podemos ver en el potencial diferencia (fig. 3) existe una deflexión positiva, presente en todos los sitios, tanto para sujetos normales como para los pacientes.

MORFOLOGÍA

En el grupo de sujetos normales la positividad aparece como un pico único que comienza aproximadamente a los 272 ms. y dura hasta los 512 ms., alcanzando su máxima

amplitud a los 360 ms. En el grupo de pacientes esquizofrénicos la positividad aparece aproximadamente a los 288 ms. extendiéndose hasta los 568 ms., alcanzando su máxima amplitud a los 384 ms. Para la comparación estadística de la P300 entre ambos grupos de sujetos (normales y pacientes) se realizó un ANOVA de medidas repetidas de doble entrada sobre la amplitud media para la ventana de tiempo entre 250 y 548 ms. Dos factores intrasujetos fueron incluidos: frecuencia (frecuente vs. infrecuente) y sitio de recogida (7 niveles, uno para cada derivación). Ambos factores resultaron significativos. Los valores para la Frecuencia fueron ($F(1,19)=38.43$, $p<0.0001$), lo que refleja que los valores más positivos para el registro corresponden



a los estímulos infrecuentes, y para Sitio fueron $(F(6,114)=7.68, p<0.0001)$, lo cual refleja la diferencia de amplitud de la positividad en diferentes sitios del cuero cabelludo. Tanto en el grupo de sujetos normales como en el de pacientes, la P300 se observa claramente en las siete derivaciones estudiadas.

El valor de latencia de la P300 en los sujetos normales fue 373 ms., (SD=38.8), mientras en los pacientes esquizofrénicos tuvo un valor de 380 ms., (SD=38.4). Estos valores no fueron diferentes estadísticamente.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que no existen diferencias de latencia entre normales y esquizofrénicos, ni a la inspección visual, ni es-

tadística. Sin embargo cuando se analiza la amplitud, se observa una reducción drástica de la misma en los pacientes con respecto a los normales. Este hallazgo ha sido informado consistentemente (Pritchard, 1986; Eikmeier y cois., 1992; Cunean, 1988; Hirokazu y cois., 1992; Moore y cois., 1992; Haralonov y cois., 1992; Ward y cois., 1991; Ja-vitt y cois., 1992; Baribeau y cois., 1983; Steinhauer, 1985). La amplitud de la P300 se ha postulado que refleja la distribución de recursos atencionales limitados, dirigiéndolos hacia el estímulo relevante o target (Pritchard, 1986; Donchin y cois., 1982) y está influenciada por la probabilidad subjetiva de aparición del target. Esta reducción de amplitud de la P300 se ha descrito para otras enfermedades psiquiátricas, además de la esquizofrenia.

Pfefferbaum y cois. (1984) encontraron reducción de la amplitud de la P300 en pacientes con demencia y depresión. Se plantea que esta reducción de amplitud refleja una anomalía global en el procesamiento de la información.

CONCLUSIONES

1. Existen alteraciones objetivas en la latencia y la amplitud del componente P300 en un grupo de pacientes esquizofrénicos medicados al ser comparado con el grupo de sujetos controles sanos.

2. Se sugiere realizar estudios similares en pacientes esquizofrénicos medicados y no medicados para tratar de dilucidar si existe o no acción de los neurolépticos sobre el componente P300.

3. Deben adelantarse estudios similares en pacientes con otros tipos de enfermedades psiquiátricas (ej. Demencias) para establecer el grado de alteración de este componente en distintas patologías psiquiátricas.

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Disorders 3rd edn. (DSMIII). American Psychiatric Association, Washinton, DC, 1980.
- Baribeau-Braun, J.; Picton, TW. and Gosselin, J.: Schizophrenia: A Neurophysiological Evaluation of Abnormal Information Processing. *Science*, 1983, 219: 874-876.
- Baribeau, J.; Laurent, J.P. and Decory, A.: Tardive dyskinesia and associated cognitive disorders: A convergent neuropsychological and Neurophysiological approach. *Brain and Cognition*, 1992, In press.
- Bensaid, A.; Hardy-Bagle, M.C.; Segui, J.; Hardy, P and Widlocher, D.: Organization of the mental lexicon in 12 schizophrenic subjects. *Acta-Psychiatr-Belg.*, Jan-Apr; 1989 (1-2); p 40-45. (Abstract).
- Beech, J.; and Colley, A.: *Cognitive approaches to reading* Jonh Wiley & Sons, 1987.
- Bobes, M.A.; Valdés, M.; Perera, M. and Pérez, M.C.: Efecto de diferentes métodos de extracción de los potenciales auditivos de tallo cerebral sobre la relación señal ruido. *Revista Biología*, 1988, II (1): 1 1-18.
- Bobes, M.A. y Valdés-Sosa, M.: Actividad eléctrica cerebral: Evidencias para su organización modular. 1989, Tesis para optar por el grado de Candidato a Doctor en Ciencias Biológicas.
- Bobes, M.A.: Memory in different domains and the Event related potential. Conferencia impartida en el 4to Simposio Internacional de la Sociedad Internacional de Topografía y Electromagnetismo Cerebral. (ISBET'93), 1993, La Habana, Cuba.
- Braff, D.L. and Sacuzzo, R: Information processing dysfunction in paranoid schizophrenia: A two factor deficit. (1981) *Am. J. Psychiatry* 138: 1051-1056.
- Braff, D.L. and Sacuzzo, P: Effectsof antipsychotic medication on speed of information processing in schizophrenic patients. 1982, *Am. J. Psychiatry* 142: 170-174.
- Courchesne, E.; Kailman, B.A. and Galambos, R.: Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man., 1975, *E. Clin. Neurophysiol.*, 39: 131-142.
- Coburn, K.L.; Shillcutt, S. D.; Tucker, K.A.; Estes, K. M.; Brln, F. B.; Merai, Rand Moore, N. C.: *Biol psychiatry*, 1998, Sep 15;44(6):466-74
- Cutting, J. and Murfhy, D.: Preference for denotative as opposed to connotative meanings in schizophrenics. *Brain-*

- Lenguaje, 1990, Oct; 39 (3); p 459-68 (Abstract).
- Chapman, L.J. and Chapman, J. P.: Disordered Thought in Schizophrenia. 1973, Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- Crosson, B. and Hughes, C.W.: Role of the Thalamus in Language: Is it Related to Schizophrenic Thought Disorder? Schizophrenia Bulletin, 1987, Vol. 13 No. 4.-CSS: Complete Statistical System with data base management and graphics. Stadsoft, 1988. Versión 2. 1.
- Donchin, E., Ritter, W. and McCallum, W.C.: Cognitive psychophysiology: The endogenous components of ERP. En E. Callaway, P. Tueting, S. Koslow (Eds.) Brain and Information: Events Related Potentials, Annals of the New York Academy of Sciences, 1978, Vol 425, pp 349-441. New York: New York Academy of Sciences.
- Donchin, E.; Duncan, Johnson, C.: The P300 component of the event-related potential as an index of information processing. Biol-Psychol., 1982, 14(1-2) p1-52.
- Duncan, C.: Event-related brain potential: A window on information processing in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 1988, 14: 199-203.
- Eikmeier, G.; Lodemann, E.; Zerbin, D. and Gastpar, M.: P300, Clinical symptoms, and neuropsychological parameters in acute and remitted Schizophrenia: A preliminary report. Biol Psychiatry, 1992, 31:1065-1069.
- Fischler, I.; Bloom, P.A.; Childers, D.G.; Roucos, S.E. and Perry, N.W. Jr: Brain potentials related to stages of sentence verification. Psychophysiology, 1983, 20: 400-409.
- Frodl, T.; Meisenzahl, E. M.; Gallinat, J.; Hegerl, U. and Moller, H. J.: Eur Arch psychiatry Clin neurosci 1998; 248:(307-13)
- Grillen, C.; Courchesne, E.; Ameli, R.; Geyer, M.A. and Braff, D.L.: Increased distractibility in schizophrenic patients. Electrophysiological and behavioral evidence. Archives of General Psychiatry, 1990,47: 171-179.
- Haralanov, S.; Tchakoroff, V; Shkodrova, D.: Auditory Event potential correlates of two schizophrenic auditory stimulus processing subtypes. 10 International Conference on Event-Related Potentials of the Brain. (EPiCX), 1992, Abstracts Book, p 58.
- Hillyard, S.A. and Picton T.W.: Event-related brain potentials and selective information processing in man. In: Progress in Clinical Neurophysiology Cognitive Components in Cerebral Event-Related Potentials and Selective Attention. edited by J.E. Desmedt. Basel: Karger, 1979, vol 6, p 1-50.
- Hillyard, S. and Picton, T.W.: Electrophysiology of Cognition. Handbook of Physiology. Washington, D.C.: American Physiological Society. 1987, pp 519-571.
- Hillyard, S.A.; Kutas, M.: Electrophysiology of cognitive processing. Annu. Rev. Psychol, 1983, 34: 33-61 .
- Hirokazu, O.; Akiko, Z.; Kensaku, K.; Hiroto, H.; Koyo, H.; Ki yoshi, H. and Chikara, O.: Relationship of auditory event-related potential topography, schizophrenic subtypes, types of clinical courses and clinical symptoms in unmedicated Schizophrenia. 10 International Conference on Event-Related Potentials of the Brain. (EPiCX), 1992, Abstracts Book, p 1 1 7.
- Javitt, D.C.; Doneshka, P.I.; Ritter, W. and Vaughan, H.G.: Impairment of early cortical processing in Schizophrenia. 10 International Conference on Event-Related Potentials of the Brain. (EPiCX), 1992, Abstracts Book, p 68.
- Juckel, G.; Hegerl, U.; Muller-Schubert, A.; Gaebel, W. and Hermán, W.N.: Effects of age, gender, Psychopathology and neuroleptics on auditory event-related P300 in schizophrenic outpatients: A multivariate approach. 10 International Conference on Event-Related Potentials of the Brain. (EPiCX), 1992, Abstracts Book, p 71.
- Keselman, H.J. and Rogan, J.C.: Repeated measure F test and Psychological research: controlling the number of false positives. Psychophysiology, 1980, 17: 499-503.
- Kieko, K.; Yoshihiko, K.; Mitsukuni, M. and Kenichi, T.: Physiological study on the disturbances of attention cognition in Schizophrenia. 10 International Conference on Event-Related Potentials of the Brain. (EPiCX), 1992, Abstracts Book, p 76.
- King, K.; Fraser, W.I.; Thomas, P. and Kendall, R.E.: Reexamination of the language of

- psychotic subjects. (1.990) Br. J. Psychiatry 156:21 1-215.
- Kutas, M. and Hillyard, S.A.: Event related potentials in cognitive science. Handbook of Cognitive Neuroscience. Ed: Pienun Publishing Corporation. USA, 1984 pp 387-409.
- Kutas, M. and Hillyard, S.A.: Event related potentials and Psychopathology. Psychobiological Foundations of Clinical Psychiatry, 1985, 3: 1-17.
- Kutas, M. and Hillyard, S.A.: The Lateral distribution of event-related potentials during sentence processing. Neuropsychologia, 1982, 20: 579-590.
- Kwapil, T.R.; Hegley, D.C.; Chapman, L.J.; and Chapman, J.P.: Facilitation of word recognition by semantic priming in schizophrenia. J.Abnorm-Psychol, 1990, 99 (3): 215-221. (Abstract).
- Laurent, J.P. and Baribeau, J.: AERPs and clinical evaluation of thought disorders over five years. International Journal of Psychophysiology, 1992, 13: 271-282.
- Lisman, S.A. and Cohén, B.D.: Self editing déficits in schizophrenia: A word-association nalogue. (1972) J. Abnormal Psychol. 79: 181-188.
- Maures, K. and Dierks, T.: Present status of topography of qeeg and evoked potentials in psychiatry. Trabajo presentado como poster en el 4to Simposio de la Sociedad Internacional de Topografía y Electromagnetismo Cerebral, (ISBET93), 1993, La Habana, Cuba. Libro de Resúmenes, p 61.
- Moore; Norman, C.; Tucker, K.A. and Coburn, K.L.: The P300 in Schizophrenia: No evidence of focal temporal amplitude decrement. 10 International Conference on Event-related Potentials of Brain (EPIC X) 1992, Abstraéis Book.
- Naatanen, R. and Mitchie, P.T.: Early selective attention effects on the evoked potentials: A critical review and interpretation. (1979) Biol. Psychol 8: 81 -136.
- Nuechterlein, K.H. and Dawson, M.E.: Information processing and attentional functioning in the development course of schizophrenic disorder. (1984) Schizophr. Bull. 10: 160-203.
- NCSS: Hintze, J.R.,1990, versión 5.x.
- Oltmans, T.F. and Neale, J.M.: Schizophrenics' performance when distractors are present: Attentional déficit or differntial task difficulty? (1975) J. Abnorm. psychol., 1975, 84: 205-209.
- Overall, J.E. and Gorham, D.R.: The brief psychiatric rating scale. Ppsychol. Rep., 1962, 10:799812.
- Patterson, T.: Studies toward the subcortical pathogenesis of schizophrenia. Schizophr. Bull., 1987, 13: 555-576.
- Picton, T.W.; Hink, R.F.; Perez-Abalo, M.; Dean Linden, R. and Wiens, A.S.: Evoked potentials: How now?. J. Electrophysiol. Technol., 1984, 10: 177-221.
- Pfefferbaum, A.; Wenegrat, B.G.; Ford, J.M.; Roth, W.T. and Kopell, B.S.: Clinical application of the P3 component of event-related potentials. Dementia, depression and schizophrenia. Electroencephalog. Clin. Neurophysiol., 1984,59: 104-124.
- Pritchard, W. S.: Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. Psychol. Bull., 1986, 100: 43-66.
- Roth, W.T; Pfefferbaum, A.; Horvath, T.B. and Kopell, B.S.: P 300 and reaction time in schizophrenia and controls. Prog-Brain-Res., 1980, 54, p 629-33.
- SAS/STATS for personal computers, versión 6. SAS Institute Inc., Cory North Caroline.
- Schradl, A.; Cohén, R.; Berg, Rand Hopmann, G.: Automatic (MMN) vs. controlled (P300) processing déficits in the ERPs of schizophrenic patients. 10 International Conference on Event Related Potentials of Brain (EPIC X), 1992, Abstracts Book, p 141 .
- Schwartz, S.: Is there a schizophrenic lenguaje?. Behav. Brain Sci., 1982, 5: 579-626.
- Steinhauer, S.R.: Neurophysiological aspects of information processing in Schcizophrenia. Psychopharmacology Bulletin, 1985,21: 513-517.
- Stuss, D.T.; Sarazin, P.F., I.eech, FE. and Pictoo T.W. Event-related potentials during naming and mental rotation. Electroencephalog. Clin. Neurophysiol., 1983, 5(i): 133-146.
- Strandburg, R.J.; Marsh, J.T.; Brown, W.S.; Asamuow, R.F.; Guthrie, D and Higs, J.: Reduced attention related negative potentials in schizophrenic children. Electroencephalos~r-Clin. Neurophysiol., 1991, 79 (4): 291 -307.
- Sutton, S.; Eraren, M.; Zubin, J. and Jonh, R.. Evoked - potential correlates of stimulus

- uncertainty. *Science* Wash. D.C., 1965, 150:1187-1188.
- Salisbury, D.F.; Shenlon, M. E. And McCarley, R. W. *Biol Psychiatry*, 1999 Jan, 1;45(1:98-106)
- Swets, J. A.. *Signal detection and recognition by humans observers*. Willey, Newy York, 1964.
- Venables, P.H.: Input dysfunction in schizophrenia. 1964 In Maher BA (ed), *Progress in Experimental Personality Research*. New York. Academic Press, pp1-47.
- Ward, P.B.; Michie, PT.; Catts, S.V.; Andrews, S. and McConaghy, N.: Cognitive ERP analysis of information processing in schizophrenia. Trait features and symptom correlates. *Psychophysiological Brain Research*, 1990,2238-242.
- Ward, P.B.; Catts, S.V. and McConaghy, N.: A neurophysiological evaluation of abnormal information processing. *Science*, 1983, 219: 874-876.
- Ward, P.B.; Catts, S.V.; Fox, A.M.; Michie, P.T. and McConaghy, N.: Auditory selective attention and event-related potentials in schizophrenia. *Br-J-Psychiatry*, 1991, Apr; 158 p 210215.
- Wascher, E.; Kathmann, N.; Wagner, M.; Engel, R.R. and Huber, H.P: Stimulus related components of the ERP in a backward masking task: Do they show a basic information processing in schizophrenia. 10 International Conference on Event-Related Potentials of the Brain (EPIC X), 1992, Abstracts Book, p 171.
- Weinberg, H.; Walter, W.G. and Crow, H.J.: Intracerebral events in human related to real and imagery stimuli. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.*, 1970,29: 1-9.
- Yates, A.J.. Data processing levels and thought disorder in schizophrenia. *Aust. J. Psychol.*, 1966, 1R:103-107.