

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**PROCESAMIENTO CORTICAL AUTOMÁTICO DE ESTÍMULOS AUDITIVOS CON
CONTENIDO EMOCIONAL EN PACIENTES DE ALTO RIESGO DE PSICOSIS**

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

MARÍA BELÉN ABURTO PONCE

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Pablo Gaspar Ramos

Dr. Paul Délano

Enero, 2019

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

**INFORME DE APROBACION TESIS DE
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas presentada por el candidato

MARÍA BELÉN ABURTO PONCE

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **Doctora en Ciencias Biomédicas** en Examen de Defensa de Tesis **rendido el día 28 de Marzo de 2016.**

Prof. Dr. Pablo Gaspar
Director de Tesis

Depto. de Psiquiatría Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Prof. Dr. Paul Délano

Co-director:

Depto. de Otorrinolaringología, Hospital Clínico, Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

PROF. DR. PEDRO MALDONADO
Presidente Comisión de Examen

PROF. DR. TOMÁS OSSANDÓN

PROF. DR. ADRIAN OCAMPOS

PROF. DR. ALEJANDRO MATURANA

CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN.....	3
Potenciales evocados auditivos.....	6
Negatividad asociada al error (MMN).....	7
Estímulos con contenido emocional	9
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
Pruebas clínicas y neurofisiológicas	15
Generación de estímulos.....	15
Diseño experimental	17
Adquisición de los datos electroencefalográficos.....	18
Preprocesamiento de los datos electroencefalográficos.....	19
Obtención del componente MMN	20
Rendimiento.....	21
Diferencias entre MMN según emoción del desviante	21
Latencia y ventana temporal del MMN	21
Diferencias del MMN por grupo control y paciente	22
RESULTADOS	23
Espectrograma de los sonidos.....	23
Resultados conductuales.....	23
ERPs evocados por los estímulos alegre, triste, violín y flauta del grupo control (GC).....	24
Diferencias entre los MMN según la emoción del desviante en el GC.	25
Diferencias de los MMN entre el GC y UAR.....	30
DISCUSIÓN	38
Resultados conductuales.....	38
Diferencias en los MMNs.....	39

Diferencias entre el GC y UAR	44
CONCLUSIÓN	48
ANEXOS.....	49
1. MMN canónico:.....	49
2. Tiempo de la amplitud máxima de los distintos MMNs.	49
REFERENCIAS	51

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad severa, caracterizada por síntomas psicóticos, negativos, cognitivos y afectivos. El funcionamiento psicosocial deficiente de esta enfermedad se asocia con la dificultad de adquirir habilidades sociales, en inferir emociones de expresiones faciales o por inflexión de la voz. Diversos estudios han mostrado alteraciones del procesamiento sensorial cortical temprano de estímulos auditivos, los cuales se correlacionan con la disfunción cognitiva-conductual en estos pacientes. Estas alteraciones se han encontrado en diferentes etapas de esta enfermedad; sin embargo, existe escasa evidencia de la actividad cerebral del procesamiento de estímulos auditivos afectivos en etapas prodrómicas (UAR) de la esquizofrenia. Nuestra hipótesis es que en UAR existen alteraciones del procesamiento cortical temprano de estos estímulos auditivos con contenido emocional. Nuestra metodología incluye la evaluación del componente de potencial evocado relacionado al error (*Mismatch Negativity*, MMN). Se midió el procesamiento cerebral temprano de estímulos auditivos con contenido emocional en personas en UAR y controles (GC). Tres sonidos (violín-alegre, violín-triste y flauta), fueron presentados para construir una tarea de *oddball* que permita obtener un MMN-emocional, es decir, que los estímulos auditivos se diferencien entre sí por la emoción (MMN-alegre, y MMN-triste); y dos MMN no emocional, evocado por las diferencias de las características físicas del sonido (MMN-violín y MMN-flauta). Los resultados conductuales muestran que tanto el GC como el UAR tienen la misma velocidad de reacción en la respuesta frente a los distintos desviantes, siendo la reacción al estímulo triste más lenta que al estímulo alegre o instrumentales. En el GC, los MMN evocados por los distintos desviantes difieren significativamente entre sí, tanto por la distribución espacial en el mapa topográfico, como en la latencia (MMN-triste y MMN-violín), y diferencias en la amplitud entre los 100-130 ms. En la comparación entre el GC y UAR, hay diferencias significativas sólo en el MMN-flauta del hemisferio izquierdo, no así en los MMN-emocionales. Estos resultados demuestran que: 1) el MMN puede ser diferente según el tipo de desviante, por lo que es una excelente herramienta para evocar y evaluar distintas partes del cerebro involucradas en el procesamiento de sonidos armónicos; 2) existen una alteración en el procesamiento sensorial de estímulos complejos en pacientes en UAR. Esta alteración podría explicar algunos síntomas de la enfermedad, y a largo plazo podría ser un potencial marcador de conversión a esquizofrenia.

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe illness characterized by psychotic, positive, negative, cognitive and affective symptoms. Poor psychosocial functioning of this illness is associated with the difficulty of getting social skills, in inferring emotions from faces or by inflection of the voice. Several studies have shown alterations in the early cortical sensory processing of auditory stimuli, which correlate with cognitive-behavioral dysfunction in these patients. These alterations have been found in different stages of this disease; however, there is little evidence of brain activity in the processing of affective auditory stimuli in prodromal stages (Clinical high-risk for psychosis, CHR) of schizophrenia. Our hypothesis is that in CHR there are alterations in the early cortical processing of these auditory stimuli with emotional content. Our methodology includes the evaluation of the evoked potential component related to the error (Mismatch Negativity, MMN). Early brain processing of auditory stimuli with emotional content in people in CHR and CG was measured. Three sounds (happy-violin, sad-violin and flute), were presented to build an oddball task that allows to obtain an emotional MMN (happy-MMN, and sad-MMN), i.e. auditory stimuli are differentiated by emotion; and two non-emotional MMN (MMN-violin and MMN-flute) evoked by differences in the physical characteristics of the sound. The behavioral results show that both the CG and the CHR have the same reaction time to the different deviants, being for sad sound slower than happy or instrumental sounds. In the CG, the MMNs evoked by the different deviant sounds differ significantly from each other, both by the spatial distribution in the topographic map, as in the latency (sad-MMN and violin-MMN), and in the ERP amplitude between 100-130 ms. In the comparison between the CG and CHR, there are significant differences only in the MMN-flute of the left hemisphere, not in the MMN-emotional. These results show that: 1) the MMN can be different depending on the type of deviant sound, so it is an excellent tool to evoke and evaluate different parts of the brain involved in the processing of harmonic sounds; 2) there is an alteration in the sensory processing of complex stimuli in patients in CHR. This alteration could explain some symptoms of the disease, and in the long-term it could be a potential marker of conversion to schizophrenia.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia (EQZ) es una enfermedad crónica e invalidante, que comienza a manifestarse desde la adolescencia, con una combinación de síntomas positivos, negativos, afectivos y déficits cognitivos. Los síntomas positivos son alucinaciones auditivas, delirios, lenguaje y comportamiento desorganizado, además de alteraciones del pensamiento, que en conjunto llevan a una alteración de la percepción de la realidad. Los síntomas negativos comprenden aplanamiento afectivo, abulia, anhedonia, pérdida del comportamiento social y alogia (Andreasen et al. 1995). Los síntomas afectivos son ansiedad, depresión y suicidabilidad y los déficits cognitivos corresponden a alteraciones de distintos tipos de memoria (como la memoria de trabajo), funciones ejecutivas y atención disminuida. Todos aquellos síntomas que se presentan antes del primer episodio psicótico, se denomina periodo o fase prodrómica de la enfermedad. Dentro de esta fase, se pueden observar síntomas como los descritos previamente con características de menor intensidad, más fugaces y con conservación parcial de la percepción de la realidad. Por otro lado, se ha observado que los síntomas cognitivos están presentes años antes del inicio clínico de la enfermedad, son independientes del estado clínico del paciente, están presentes en familiares de primer grado y son uno de los factores pronósticos más importantes para la reinserción social a largo plazo de los pacientes. Todo esto en conjunto hace postular al déficit cognitivo como parte nuclear de la enfermedad (Green 1996). Tales problemas cognitivos influyen principalmente en un funcionamiento psicosocial deficiente, como una pérdida de las habilidades sociales o no poder interpretar lo que siente el otro (Brekke et al. 2005). De esta manera, uno de los desafíos clínicos más importante para la investigación en EQZ en las próximas décadas es la detección temprana de estos síntomas, pues inciden en la desadaptación social y disminuye el éxito del tratamiento (Belger, Yucel, and Donkers 2012; Javitt 2009).

En un principio se consideró a las alteraciones de procesos cerebrales de alto orden como el causante de los problemas cognitivos, afectivos y sociales de la enfermedad. Sin embargo, recientemente se ha postulado que alteraciones en el procesamiento sensorial temprano puede ser un factor importante para explicar la neurobiología de estos déficits (Javitt 2009; Javitt and Sweet 2015). Pacientes con EQZ presentan alteraciones a distintos niveles en sistema sensorial

auditivo y visual. Por ejemplo, a nivel sensorial periférico los pacientes presentan deficiencias en la amplitud de los potenciales de tronco encefálico (*auditory brainstem response*, ABR), en respuesta a estímulos auditivos (específicamente ondas I, II o III) (Igata et al. 1994; Tarasenko et al. 2014); así como una mayor amplitud de las emisiones otoacústicas producidas por la cóclea, además de una asimetría anormal en la atenuación de estas emisiones por parte del sistema olivo-coclear (VeUILlet et al. 2001). También existen déficits de corteza sensorial primaria visual evaluada a través del procesamiento neuronal de los estímulos sensoriales, mediante los potenciales relacionados a evento (ERP) obtenidos a través de registros de electroencefalografía cerebral (EEG), y las imágenes de resonancia magnética funcional cerebral (fMRI). El ERP es una fluctuación de voltaje promedio de origen cortical en respuesta a una variedad de procesos sensoriales cognitivos y motores (Hillyard 1993). Estas fluctuaciones tienen componentes que son característicos según el proceso y las variables experimentales, y tienen un rango temporal del orden de los milisegundos y amplitudes del orden de los microvolts (Friedman and Johnson 2000; Miyake et al. 2000). Por otro lado, las neuroimágenes permiten observar qué regiones cerebrales en las que aumenta la perfusión cerebral por una determinada tarea o estímulo, pero su resolución temporal es del orden de los segundos (Babiloni et al. 2005; Logothetis 2002). Con estas técnicas, en nuestro laboratorio así como en otras investigaciones, se ha demostrado que los pacientes que padecen EQZ tienen alteraciones sensoriales, cuya magnitud de la alteración se correlaciona fuertemente con síntomas de la enfermedad (Martínez, Gaspar et al. 2015). Una muestra de esto es la alteración en la vía magnocelular del sistema visual que se correlaciona fuertemente con la disfunción conductual del procesamiento cognitivo en tareas de atención y aprendizaje visual (Foxy et al. 2001; Martínez et al. 2012; Martínez et al. 2013; Martínez, Gaspar et al. 2015) o de cognición social como dificultad en la distinción de emociones faciales en rostros (Butler et al. 2009).

Si bien, la evidencia empírica que sostiene esta hipótesis proviene de estudios del procesamiento sensorial de estímulos visuales, solo recientemente se ha empezado a estudiar otros tipos de procesamientos sensoriales como el auditivo. Pacientes con EQZ presentan consistentes déficits conductuales en tareas que implican diferenciar dos tonos como en la tarea “*tone-matching task*” (Leitman et al. 2005; Rabinowicz et al. 2000). De la misma manera, se ha demostrado a través de la evaluación de distintos componentes de ERP, que en estos pacientes existe una alteración en el procesamiento cortical de estímulos auditivos (visto como una

disminución en el componente ERP), y se correlaciona con el daño cognitivo y disfunción social. Sin embargo, existen una diversidad de resultados según el tipo de estímulo acústico

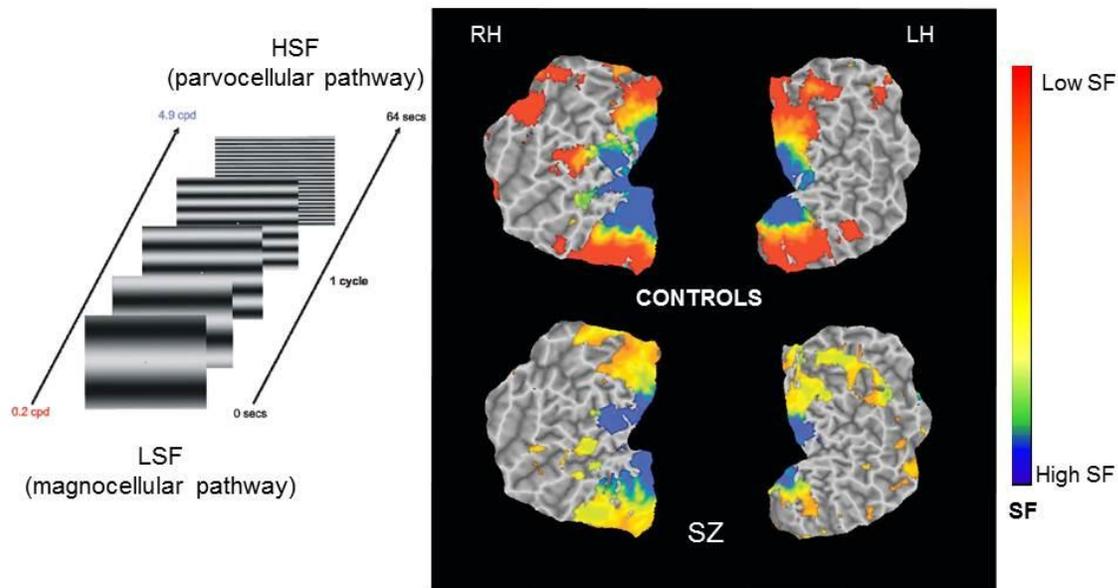


Figura 1: Actividad de áreas corticales occipitales correspondientes a la vía magnocelular alteradas en pacientes con EQZ (SZ en la figura). Izquierda: estímulos con distintas frecuencias espaciales (SF). LSF: Baja frecuencia espacial, activa vía magnocelular; HSF: Alta frecuencia espacial, activa vía parvocelular; cpd: ciclos por grado. Derecha: imagen de áreas corticales occipitales del hemisferio derecho (RH) e izquierdo (LH) de personas sanas (controls) y de pacientes que padecen EQZ (SZ); áreas activadas por imágenes de HFS aparecen con colores cálidos) y las activadas por LFS aparecen con colores fríos. Nótese que las áreas que se activan en personas sanas (zonas rojas), no son activadas por la misma SF en pacientes que padecen EQZ (zonas amarillas). Extraído de Martínez A, Gaspar PA, Javitt DC., datos no publicados.

en el tono, en la frecuencia o duración del estímulo-, así como en la etapa de la enfermedad –pródromo o ultra alto riesgo (UAR), primer episodio (PE) o crónico (EQZ) (Perez et al. 2014). Por otro lado, varios estudios se han hecho con estímulos simples como de una determinada duración y frecuencia, pero hay poca evidencia acerca del procesamiento cortical de estímulos auditivos más complejos, como aquellos con contenido emocional en estos pacientes. La expresión de las emociones a través del lenguaje paraverbal tiene características como este tipo de estímulos auditivos complejos. La dificultad de identificar emociones a través de tono de voz

y expresión facial contribuye a la cognición social; a su vez, déficits en la cognición social es un síntoma nuclear de la enfermedad (Andreasen et al. 1999; Green 1996).

Potenciales evocados auditivos

Los potenciales evocados auditivos poseen los componentes de latencia corta, provenientes del tronco encefálico; de latencia media, provenientes del tálamo y la corteza; y de latencia larga, cuyo origen es de la corteza (Salisbury, Collins, and McCarley 2010). N100 es un potencial de latencia larga, cuyas principales fuentes generadoras están en la corteza auditiva primaria y alrededor de ésta, así como fuentes parietales y frontales contribuyen a este componente (Giard et al. 1994; Leavitt et al. 2007; Molholm et al. 2005). Mediante tareas con estímulos de distinta frecuencia y misma duración, N100 se han visto disminuido en pacientes que padecen esquizofrenia (Salisbury et al. 2010) y en familiares de pacientes directos sin antecedentes psiquiátricos, por lo que lo han postulado como un posible marcador endofenotípico (Foxy et al. 2011; Salisbury et al. 2010). Debido a que este componente es el correlato neurobiológico del procesamiento sensorio-perceptual auditivo, una disminución de este componente con respecto a los controles sanos, puede corresponder a una alteración en este procesamiento perceptual de ciertos estímulos auditivos en estos pacientes. Además, la presencia de esta alteración en familiares de primer grado sugiere que es un marcador del riesgo de padecer la enfermedad, más que de un marcador del progreso de ésta (Foxy et al. 2011).

Otro componente importante que ha sido medido tanto en pacientes con EZQ y UAR es el llamado P300, de distribución fronto-parietal, es una positividad entre los 250 a 500 ms. Se piensa que es un reflejo del mecanismo de actualización en memoria de trabajo. Aparece cuando un estímulo auditivo o visual infrecuente atendido aparece entre una serie de estímulos frecuentes (Polich 2009). Tiene 2 subcomponentes: P3a es medido más tempranamente (300 ms después del inicio del estímulo) en electrodos frontales; P3b es más tardío que P3a y es medido en electrodos más parietales. Este componente está alterado en pacientes con EZQ (Ford 1999; Javitt et al. 2008), PE (McCarley et al. 2002; Salisbury et al. 1998) y UAR (McDonald et al. 2005; Van Tricht et al. 2010), así como también en familiares sin síntomas de enfermedades psiquiátricas (Price et al. 2006), por lo que se piensa que es un endofenotipo de la alteración en funciones ejecutivas.

Negatividad asociada al error (MMN)

La negatividad asociada al error, o “*Mismatch Negativity*” (MMN) en inglés, es un componente ERP que refleja una respuesta cerebral temprana de la corteza auditiva a la detección de cambios infrecuentes en un patrón de estímulos auditivos (Javitt 2009), y aparece incluso cuando la tarea no es atendida (Fischer et al. 1999; Näätänen and Alho 1995). Aislado por Näätänen y colaboradores (Näätänen, Gaillard, and Mäntysalo 1978), es una respuesta automática del cerebro a la detección del cambio en una serie de estímulos auditivos regulares o estándar, presentados de manera frecuente. El estímulo auditivo infrecuente (o desviante) puede variar con respecto al frecuente (o estándar) por la frecuencia, duración del estímulo o por tipo de tono (Näätänen et al. 2015; Näätänen and Alho 1995; Saarinen et al. 1992; Tervaniemi, Maury, and Näätänen 1994). Este componente sería el sustrato electrofisiológico de “memoria ecoica” en una corteza sensorial primaria, ya que la discriminación de un cambio en un patrón de estímulos estándares depende de una representación de corto plazo de éstos (Näätänen et al. 1992). Existen estudios que muestran que la amplitud de este componente se encuentra altamente disminuido en pacientes que padecen EQZ, y además se relaciona con un déficit en la discriminación en el cambio del sonido a nivel conductual, y con un funcionamiento social, ocupacional y ejecutivo deficiente (Javitt et al. 1995; Kaur et al. 2013a; Kawakubo et al. 2007; Shelley et al. 1991). También, solo recientemente se ha visto disminuido en personas UAR y se postula como un potencial biomarcador de disfunción cognitiva, y además como un predictor del inicio de la psicosis (Lavoie et al. 2018; Light et al. 2015; Näätänen et al. 2014, 2015; Perez et al. 2014).

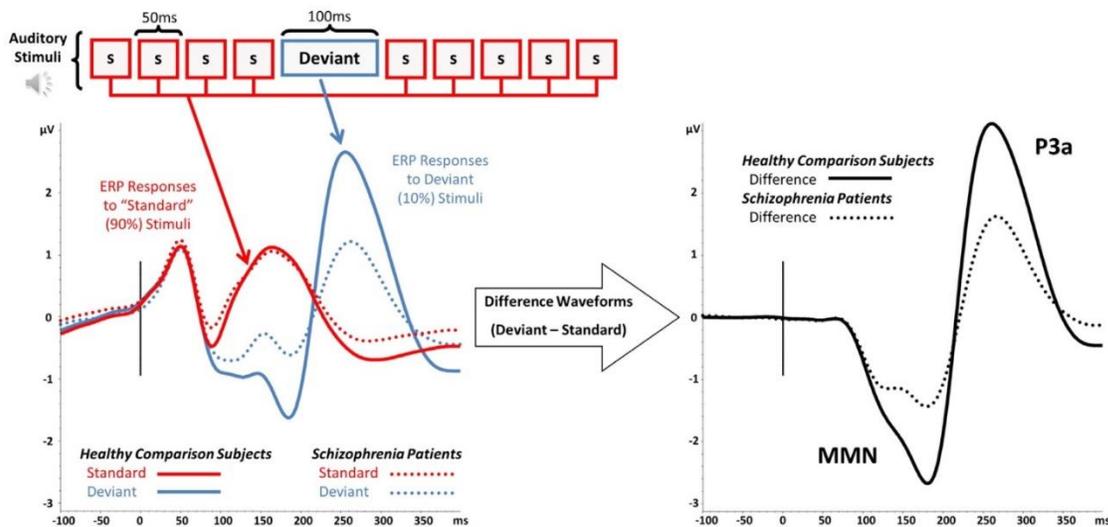


Figura 2: MMN evocado en una tarea *oddball* por un estímulo desviante en la duración. En la izquierda arriba, esquema de la serie de estímulos auditivos correspondientes a la tarea; “s” *standard* (estándar), 50 ms; *Deviant*, desviante, 100 ms. Izquierda abajo, se observa el ERP promedio de los sujetos sanos (trazos continuos) y de los pacientes con EQZ (trazos discontinuos). Trazos rojos y azules corresponden al ERP promedio evocado por el estímulo estándar y el desviante, respectivamente. Se puede apreciar la diferencia de los ERP evocados por los diferentes estímulos en personas sanas, y las diferencias con respecto a las personas con EQZ entre los 100 y 200 ms. Derecha, la diferencia de los ERPs evocados por el estímulo desviante y estándar forma el MMN. Nótese la diferencia entre los sujetos sanos (trazo continuo) pacientes (trazo discontinuo) Extraído de (Light et al. 2015).

Sin embargo, desde estados prodrómicos, hay una variedad de resultados según el tipo de estímulo desviante que es presentado. Por ejemplo, Salisbury y colaboradores (Salisbury et al. 2001) encontraron que el MMN provocado por desviantes en la frecuencia están disminuidos en pacientes de esquizofrenia, pero no así en el PE. Algo similar encontraron Magno y colaboradores (Magno et al. 2008), los cuales demostraron que el MMN provocado por el desviante en la duración, pero no en el tono, estaba disminuido en pacientes de PE. Otro estudio ocupando un desviante doble, de duración más frecuencia, mostró un MMN que estaba disminuido en EQZ y UAR, y que el déficit del MMN dependiente del doble desviante predice el tiempo del inicio de psicosis (Perez et al. 2014). Esta heterogeneidad de los resultados puede deberse a que la fuente que genera el MMN varía según el tipo de estímulo (Alho 1995; Deouell, Bentin, and Giard 1998; Giard et al. 1994; Molholm et al. 2005; Paavilainen et al. 1991), e inclusive hay bastante evidencia que sugiere un origen más subcortical (Malmierca et al. 2014). Es interesante notar que, cuando la variación del estímulo desviante con respecto al estándar es más compleja, el déficit es observado en las etapas iniciales del pródromo de la enfermedad e incluso se ajusta como predictor de conversión (Perez et al. 2014). Esto sugiere que diferentes

partes de la corteza auditiva que participan en el procesamiento de estímulos auditivos y de la memoria ecoica muestran alteraciones según las distintas etapas de la enfermedad. Si el procesamiento temprano de estímulos auditivos está alterado, entonces un paciente no percibe los estímulos de la misma forma que una persona sana. Ya que ciertas características del estímulo auditivo, como el tono o la intensidad, permiten que lleve un contenido emocional (Juslin 2001; Juslin and Laukka 2003), alteraciones a nivel de procesamiento sensorial de estas características también puede interferir con la percepción de estímulos auditivos con algún contenido emocional, perturbar la percepción de esa emoción, e influir en procesos cognitivos y afectivos. Por ejemplo, se ha visto que pacientes con EQZ que poseen bajo rendimiento en identificar frases con contenido prosódico emocional, también tienen un bajo rendimiento en diferenciar sonidos complejos con distintas frecuencias bases (Leitman et al. 2005). En otro estudio se observó que pacientes con EQZ tienen un menor rendimiento en la diferenciación de tonos de distinta frecuencia, también poseen una disminución del MMN evocado por el desviante de frecuencia, y que está altamente correlacionado con la gravedad de síntomas negativos (Javitt, Shelley, and Ritter 2000). Por lo mismo, estimar variaciones de estímulos auditivos: a) más complejos, b) que estén implicados en la percepción de emociones, y que a su vez c) sean más naturales, activarían distintos circuitos involucrados en esta percepción automática de estos estímulos, y se podría evaluar si están afectados (o no) en esta enfermedad.

Estímulos con contenido emocional

Existen estímulos auditivos complejos en los cuales ciertas características determinan un contenido emocional, como por ejemplo la frecuencia fundamental del tono o la intensidad. Tales características son utilizadas en el lenguaje y en la música de manera que es posible percibir un contenido emocional sin un contenido semántico. Este tipo de características en los lenguajes occidentales se denomina componente prosódico y lleva información acerca del significado en el lenguaje. La prosodia es el término que se refiere al patrón de entonación del habla, el acento de la palabra (una variable subjetiva compleja basado en el tiempo, el tono y volumen), pausas que a veces ocurren en los extremos de los principales elementos sintácticos de las oraciones, y la prolongación de las palabras en las partes anteriores a sus límites (Edwards,

Jackson, and Pattison 2002). La modulación de estos elementos transmiten un significado adicional del habla además del ya transmitido por la palabra misma (Javitt 2009). Los estímulos auditivos complejos cuya frecuencia fundamental es más alta tienen contenido emocional alegre, mientras que aquellos con frecuencia fundamental baja tienen contenido emocional triste (Juslin and Laukka 2003; Pihan et al. 2000). La prosodia puede dar un contenido emocional al habla, sin necesidad del contenido semántico, de manera que si este elemento no es bien percibido, habrá errores en la percepción de la emoción del estímulo. Por otro lado, en la música también se ocupan características específicas para llevar una emoción: estudios clásicos encontraron que el tempo y el modo tienen mayores efectos en la evaluación de la emoción, seguido por el nivel de tono, la armonía y el ritmo (Hevner 1936). Existen trabajos que han estandarizado las notas musicales creadas con instrumentos con algún contenido emocional, según las distintas características acústicas (Goydke et al. 2004; Juslin 1997), y también se ha demostrado que esta percepción del contenido emocional es inclusive transcultural (Balkwill and Thompson 1999). Estudios han demostrado que la percepción de estas características que llevan un contenido emocional en un estímulo auditivo está alterada en pacientes que padecen EQZ. En estos pacientes existe una incapacidad para reconocer frases con distinto contenido emocional (como el miedo, la tristeza, la ira y la sorpresa), y a su vez, estas alteraciones de reconocimiento auditivo tienen una asociación con el pronóstico a largo plazo en sujetos UAR (Addington et al. 2012; Allott et al. 2014; C. M. Corcoran et al. 2015), PE y EQZ (Edwards et al. 2002; Green et al. 2012; Kucharska-pietura et al. 2005). Además, se ha visto que puede ser un indicador fiable de cognición social deficiente en estas poblaciones (Irani et al. 2012). De esta manera, se puede concluir que existe una estrecha relación entre estímulos con contenido auditivos básicos (como la discriminación tonal) y complejos (como la prosodia y la semántica) con déficits en la cognición social en pacientes con EQZ. Esta relación se ha estudiado principalmente con estudios conductuales.

Sin embargo, los mecanismos neuronales que subyacen tales deficiencias en el reconocimiento de estímulos auditivos con contenido emocional han sido poco estudiados. Pinheiro y su grupo (Pinheiro et al. 2014), mediante un estudio de ERP en análisis de prosodia, demostró que la evaluación del significado emocional ocurría dentro de los primeros 200 ms, y que esta evaluación estaba alterada en pacientes que padecen EQZ. Ocupando como estímulos palabras cuya prosodia tenían contenido emocional, pero su contenido semántico ininteligible,

los componentes P50, N1 y P2 del ERP auditivo fueron sensibles a estímulos auditivos con contenido emocional en controles, pero solo el P50 fue sensible únicamente a estímulos prosódicos puros. N1 fue más negativo para prosodia de enfado que para prosodia de alegría y prosodia neutral. Comparado con el grupo control (GC), el grupo de EQZ mostró un componente P50 con amplitud reducida en los estímulos con prosodia alegre, y N1 menos negativo para la prosodia neutral. Estos resultados sugieren que la diferenciación del contenido emocional, dada las características físicas del estímulo auditivo, se encuentra en parte tálamo-cortical del sistema auditivo, puesto que la fuente del componente P50 se encuentra a nivel del tronco encefálico y el componente N1 en corteza auditiva. Como en EQZ la modificación de estos componentes a los contenidos emocionales está alterada, y al mismo tiempo el rendimiento en las tareas de percepción emocional de estímulos prosódicos también es deficiente, parte de esta deficiencia podría ser explicada por esta alteración en el procesamiento sensorial primario. Así, es muy relevante investigar si tales estímulos auditivos con contenido emocional pueden ser procesados de manera automática y generar la memoria ecoica cuyo correlato neurobiológico es el MMN. Debido a que el MMN está fuertemente correlacionado con deficiencias en la cognición social, una medida del MMN en estos pacientes con estímulos propiamente emocionales, pueden dar cuenta de su rendimiento de sus habilidades sociales (Javitt et al. 1995; Kaur et al. 2013a; Kawakubo et al. 2007; Shelley et al. 1991). Por otro lado, también es importante si este procesamiento temprano de estímulos auditivos con contenido emocional está alterado en grupos de UAR, donde también hay deficiencias en cognición social, y posiblemente una alteración en el MMN dependiente de contenido emocional sea un predictor de disfunción social y de conversión a psicosis.

Los estímulos auditivos con contenido emocional prosódico poseen características estandarizadas que generan la percepción de felicidad o enojo, como las ocupadas en el estudio de Pinheiro (Pinheiro et al. 2014). Existen otras características del sonido como el timbre, que permite discriminar entre un sonido y otro cuando presentan la misma intensidad y tono (frecuencia fundamental). Se define por la cantidad y la variación de armónicos que posee un sonido complejo (Allen et al. 2016; Alluri et al. 2012; Warren, Jennings, and Griffiths 2005).

Puede ser más consistente en un instrumento musical que en una vocalización, pues en el caso del instrumento está limitada por las características de fabricación del mismo, mientras que

en el caso de la vocalización dependen principalmente de la laringe, la faringe y respiración de la persona (Juslin and Laukka 2003). Además, el timbre, que también puede llevar un contenido emocional (Bowman and Yamauchi 2016) y recluta distintas partes del cerebro durante su procesamiento (Allen et al. 2016; Alluri et al. 2012; Warren et al. 2005), está escasamente estudiado en esta enfermedad. Por otro lado, toda característica física del sonido es importante de estandarizar en una prueba con estímulos con distinto contenido emocional, ya que el MMN responde frente a cualquier variación de estímulo, por lo que en una serie de estímulos auditivos con contenido emocional que evoquen el MMN, éste último puede que surja en respuesta a la variación del tono en lugar de la variación del contenido emocional. De manera interesante, un estudio con tonos de 4 diferentes contenidos emocionales, 3 tonos felices y 1 triste, mostró que esta serie de estímulos gatillaban un MMN, lo que sugiere que a pesar de las diferencias en los timbre de los tonos, el cerebro es capaz de establecer una memoria emocional de donde diferencia el tono emocional estándar del desviante (Spreckelmeyer et al. 2013). Nosotros pretendemos evaluar la percepción de sonidos con contenido emocional en pacientes UAR a través de una tarea que evoquen el MMN y que contengan tonos con distinto contenido emocional, y contrastarlo con el procesamiento de estímulos auditivos neutrales emocionalmente. Con esto podremos indagar si esta alteración en la percepción de la emoción en estímulos auditivos sensoriales antecede al primer episodio psicótico de la enfermedad o se manifiesta posterior a él.

HIPÓTESIS:

Existe una alteración del procesamiento cerebral evocado por estímulos auditivos tonales con contenido emocional en los pacientes de alto riesgo de psicosis.

OBJETIVOS

Objetivo general: determinar la actividad neuronal evocada por la discriminación de estímulos auditivos con contenido emocional, en pacientes de alto riesgo de psicosis y controles.

Objetivo 1: evaluar si los distintos sonidos desviantes evocan un MMN diferente según contexto emocional en controles

Objetivo 2: evaluar el componente MMN evocado por estímulos auditivos con contenido emocional, en pacientes de alto riesgo de psicosis

MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología

Reclutamiento de pacientes:

Se realizó un estudio caso-control, observacional medido al corte transversal. Se reclutaron 9 sujetos que cumplen con el criterio de síndromes de riesgo de psicosis definidos como: 1) individuos quienes tengan el síndrome de psicosis atenuada de acuerdo con los criterios de DSM-5 2) parientes de primer grado de un paciente que padece de esquizofrenia con una declinación cognitiva en el seguimiento; 3) individuos que tengan breves desordenes psicóticos pero que no ha sido diagnosticados con esquizofrenia. Los criterios de inclusión fueron: 1) Reunir los criterios para el UAR; 2) tener en el momento del estudio desde 12 a 30 años de edad; 3) No tener un diagnóstico de ninguna enfermedad relacionada con EQZ; 4) No tener un historial de abuso o dependencia de drogas. Los pacientes que cumplieron con estos criterios fueron comparados con 15 personas controles que fueron reclutadas usando la entrevista clínica estructurada MINI (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*, en inglés) para mayores de

18 años y MINI-KID para menores de edad, para excluir enfermedad psiquiátrica del espectro de la psicosis. Estas personas del GC debieron tener de la misma edad, sexo y características demográficas que las personas que conformen el grupo de UAR. Los criterios de exclusión fueron: 1) tener una enfermedad neurológica severa; 2) problemas de audición; 3) diagnóstico de retardo mental severo; 4) inhabilidad para leer la forma de asentimiento o consentimiento; 6) dependencia de drogas. Los pacientes fueron reclutados de aquellas personas que buscaron consulta psiquiátrica en la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile. Todos los participantes aceptaron su colaboración en la investigación a través de la lectura y firma del consentimiento (y asentimiento en caso de menores de edad) informado. Este proyecto de tesis se realizó en el laboratorio de Psiquiatría Traslacional, en el marco del proyecto FONDECYT 11140464 ejecutado en el mismo laboratorio y de la plataforma clínica del Instituto de Neurociencia Biomédica (BNI).

Pruebas clínicas y neurofisiológicas

Cada sujeto realizó una entrevista psiquiátrica estructurada, denominada MINI y MINI-KID para mayores y menores de edad respectivamente. Además, fueron evaluados con una batería de consenso cognitivo (MATRICS). El subtipo de síndrome de riesgo de psicosis se determinó utilizando la Entrevista Estructurada para Síndromes prodrómicos y la Escala de Síntomas prodrómicos (SIPS / SOPS en inglés) y la escala de tamizaje denominada PRIME (McGlashan et al. 2003). Estas entrevistas determinaron además la severidad sintomatológica de los sub-síndromes de riesgo en agrupaciones de síntomas psicóticos, síntomas negativos y de desorganización de pensamiento.

Generación de estímulos

Similar a Spreckelmeyer y colaboradores (2013), se les pidió a 3 violinistas que tocaran una breve melodía con contenido “feliz”, “triste” finalizando en tono C# (Do sostenido), el cual se definió entre 560 y 571 Hz . La melodía fue grabada con un estéreo (2-Neumann micrófonos TLM127) o similar, a 44,1 kHz de tasa de muestreo, 24 bits, a una distancia de 50 cm desde el

instrumento al micrófono. Los últimos milisegundos de la melodía serán extraídos para obtener el tono C5# final, a través del *software* Adobe Audition, Audacity o similar y editarlo de manera de tener una duración de 600 ms y un nivel de sonido de 60 dB SPL. El análisis de las características físicas del sonido se realizaron a través de RStudio a través del paquete *seewave* y *tunerR*. Los tonos fueron juzgados como alegres o tristes a partir de la evaluación de 10 personas sanas, sin conocimiento en las artes musicales y anexas al estudio, quienes calificaron los sonidos en una escala desde +3 al -3, siendo +3 muy alegre, 0 neutral, y -3 muy triste. Los sonidos fueron presentados dos veces en una secuencia que se construyó de manera aleatoria. De un total de 47 sonidos se seleccionaron dos que alcanzaron el máximo puntaje para triste y alegre, presentando la nota C# (la misma frecuencia fundamental). Estos sonidos fueron utilizados para construir la tarea oddball que evocó el MMN.

La variación del timbre es menor entre tonos de un mismo instrumento, que el mismo tono tocado por distintos instrumentos, permitiendo diferenciar la fuente (instrumento) de donde procede el sonido (Caclin et al. 2006). Por ello, la generación del MMN puede ser gatillado por una diferencia en cualquier característica del sonido, aunque esta diferencia sea menor. Por ejemplo, tonos iguales tocados por un mismo instrumento, aún pueden llevar distinto contenido emocional por cambios en el timbre. Por muy pequeña que sea la diferencia en esta característica física, el MMN evaluado puede ser producto de esta diferencia en el estímulo, y no por el contenido emocional. Por lo mismo, para llevar un control del MMN- emocional con respecto al MMN-timbral, se desarrolló un bloque con estímulos auditivos que se diferenciaron en el timbre. El estímulo estándar fue en “C” alegre en violín y el desviante fue “C” alegre en flauta, obtenidos por el *software Csound* (<https://csound.github.io/>). Como proceden de distintos instrumentos, el timbre de estas notas fue distinto, pero conservará el tono y el contenido emocional similar.

Diseño experimental

Los sujetos permanecieron cómodamente en una sala aislada de ruido, y distintos sonidos con contenido emocional fueron presentados mientras se registrará su rendimiento conductual y la actividad encefalográfica evocada. La tarea fue creada y presentada usando el software *Presentation* (*Neurobs Inc*, Berkeley; California, Estados Unidos). En total se realizaron cinco bloques con 600 tonos cada una, el estímulo estándar y desviante tuvieron una probabilidad de ocurrencia de 75% y 25%, respectivamente, y una duración de 600 ms para cada estímulo. La tasa de presentación fue entre 1,8 y 2,2 Hz. La tarea tuvo cinco bloques, dos bloques consistieron en evocar el MMN-emocional (bloque I y II), y tres bloques evocaron un MMN-no emocional (bloque III, IV y V). En los bloques emocionales (I y II) se utilizaron el sonido de violín en tono #C con contenido emocional alegre, y otro con contenido emocional triste; de esta manera, en el bloque I el sonido triste es el estándar, mientras que el sonido alegre es el desviante. En el bloque II se intercambian los roles de los sonidos (sonido violín alegre estándar, sonido violín triste desviante). En los bloques no emocionales (III y IV) se utilizó el sonido de violín alegre y un sonido flauta en #C alegre producido por el software *csound*, intercambiando en cada bloque de esta sección el rol del sonido (desviante o estándar). Esta última tarea tuvo como objetivo evaluar el MMN de un estímulo, sacando el factor de discriminación del contenido emocional, ya que los dos estímulos tuvieron la misma emoción (Fig. 3). Por último, en el bloque V se empleó una tarea oddball cuyo sonido desviante y estándar se diferencian por la duración (tono 1000 Hz, sonido estándar: 100 ms, sonido desviante: 50 ms) creados por el mismo software *Presentation*. Este último bloque fue creado para comparar entre los resultados de MMN evocado por un sonido biológicamente relevante, y un MMN evocado por un sonido simple, sin contenido emocional y canónico. El resumen de los bloques, MMN que se evocan, y los sonidos utilizados se adjuntan en la Tabla I

Similar a Goyke (Goydke et al. 2004) el intervalo inter-estímulo fue aleatorio, entre 450 y 550 ms, y los sonidos se presentó por audífonos *etymotic research* a un nivel de presión del sonido promedio de 70 dB SPL. Se les pidió a los sujetos que atendieran al estímulo desviante, y señalar cuando aparezca dicho estímulo apretando un botón de un joystick con su dedo pulgar. Los bloques fueron presentados de manera contrabalanceada, con una duración de 15 minutos

cada uno, y con pausas cada 2,5 minutos por bloque. Después de cada tarea, tanto los pacientes como los controles sanos tuvieron un descanso de 10 minutos. La tarea duró en total 60 minutos aproximadamente.

Tabla I: resumen del diseño experimental, descripción de los bloques y sonidos respectivos para diseñar la tarea *oddball*. Notar que el MMN-alegre y MMN-violín es originado por el mismo sonido, sólo cambia el contexto en el que se presenta.

Bloque	MMN	Sonido desviante	Sonido estándar
I	MMN-alegre	violín alegre	violín triste
II	MMN-triste	violín triste	violín alegre
III	MMN-flauta (instrumental)	flauta alegre	violín alegre
IV	MMN-violin	violín alegre	flauta alegre
V	MMN control	tono 1000 Hz, 50 ms	tono 1000 Hz, 100 ms

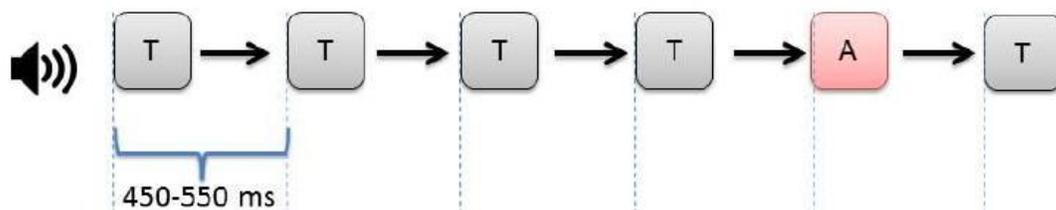
* bloque V es un bloque control en el que se una tarea de *oddball* canónica. Los resultados se presentan en anexos

Adquisición de los datos electroencefalográficos

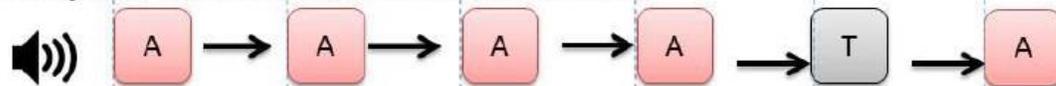
Mientras los sujetos realizaban la tarea, se registró un electroencefalograma con un sistema de electrodos BioSemi ActiveTwo y con el software ActiView a una tasa de muestreo de 2048 Hz, con una gorra con 64 sitios donde fueron ubicados electrodos de estaño, más 8 electrodos externos: 4 externos a los ojos, 1 en el mastoide derecho y otro en la nariz, de manera de poder registrar pestañeos, movimientos de los ojos y actividad muscular. BioSemi sustituye a los electrodos de tierra que se utilizan en los sistemas convencionales con 2 electrodos separados:

Modo Common Sense (CMS) como el electrodo activo, y Driven Right leg (DRL) como el electrodo pasivo. Estos 2 electrodos forman un bucle de retroalimentación, representando las referencias (para más información <http://www.biosemi.com/faq/cms&drl.htm>). La impedancia de los electrodos fue inferior a $5K\Omega$.

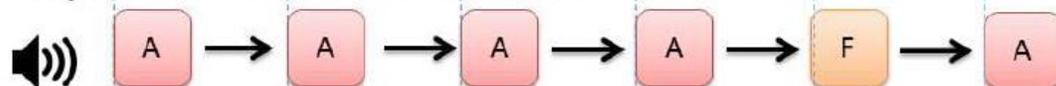
A) Bloque I: MMN-emocional desviante alegre



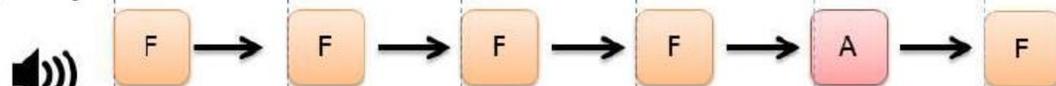
B) Bloque II: MMN-emocional desviante triste



C) Bloque III: MMN-no emocional desviante flauta



D) Bloque IV: MMN-no emocional desviante violín



0 ms 0 ms 0 ms

Figura 3 tarea de *oddball* utilizada para evocar el MMN. Presentación de los estímulos auditivos. A) MMN-emocional alegre. Cuadrado gris representa el sonido violín triste (estándar), cuadrado rosado sonido violín alegre (desviante). B) MMN- emocional triste, los cuadrados misma leyenda que en A, pero el desviante es el sonido triste. C) MMN-desviante flauta. Cuadro rosado es sonido violín alegre (estándar), cuadro naranja sonido alegre flauta (desviante). D) Cuadros misma leyenda que en C, la diferencia es que el sonido de flauta es el estándar, y el sonido de violín es el desviante.

Preprocesamiento de los datos electroencefalográficos

Los análisis se realizaron después del registro, utilizando el *software* Matlab R2014b, y las herramientas de libre acceso EEGLAB 13.5.4b y ERPLAB 5.0.0.0. Se re-muestrearon los registros a 512 Hz y se re-referenciaron al electrodo de la nariz. El pre- procesamiento consistió en un filtro con un ancho de banda de 0,5 a 100 Hz., obtención de las épocas con un corte del registro 1000 ms antes y después de la liberación del estímulo, eliminación del artefacto de pestañeos y movimientos oculares a través de inspección visual y análisis del componente independiente (ICA en inglés), y posterior filtro de 0,5 a 30 Hz. Los ERPs evocados por el estímulo estándar y desviante fueron evaluados por inspección visual para reconocer los componentes del ERP auditivo estándar.

Obtención del componente MMN

Con el diseño de la tarea, intercambiando en cada bloque el sonido desviante y estándar, se obtiene el ERP del mismo sonido, pero en distintos contextos, como desviante emocional, desviante-no emocional, y como estándar. El MMN fue calculado por sujeto y por tipo de desviante, con la resta del ERP de un sonido cuando es desviante y del ERP del mismo sonido cuando es estándar. Como ejemplo, el MMN-alegre de un sujeto, se resta al ERP obtenido por el estímulo desviante-alegre (bloque I), el ERP evocado por el estímulo estándar-alegre (bloque II). Esto permite dos objetivos principales, obtener el MMN puro, extrayendo la actividad neuronal asociada a la percepción de las distintas características físicas del sonido, y obtener un MMN evocado por una diferencia emocional (MMN-alegre) y un MMN evocado por una diferencia en el contexto no emocional (MMN-violín) evocados por el mismo sonido (violín alegre). Las restas en donde se calcularon los MMNs se presentan a continuación.

MMN – alegre = desviante alegre (Bloque I) – estándar alegre (Bloque II)

MMN – triste = desviante triste (Bloque II) – estándar triste (Bloque I)

MMN – flauta = desviante flauta (Bloque III) – estándar flauta (Bloque IV)

MMN – violín (instrumental o no emocional) = desviante violín (Bloque IV) – estándar violín (Bloque III)

Rendimiento

el rendimiento de la tarea *oddball* se midió de dos maneras. Primero se midió la velocidad de reacción de la identificación de los desviantes en cada bloque, promediándola por desviante y grupo y comparándola a través de ANOVA de medidas repetidas de dos vías, tomando como factores el diagnóstico (paciente y controles) y desviante (alegre, triste, instrumental). Segundo, se contabilizó los reconocimientos correctos de los estímulos desviantes en las tres tareas, y se comparó el rendimiento de los sujetos UAR y controles mediante una prueba estadística de pareados (UAR y GC de la misma edad y sexo) ANOVA de medidas repetidas de una vía.

Diferencias entre MMN según emoción del desviante

Una vez obtenidos el ERP del MMNs de cada sujeto, se obtuvo el MMN promedio de cada sonido por grupo (controles o pacientes). Para verificar si hay diferencias significativas en los ERP evocados por los distintos desviantes, se realizó un primer análisis exploratorio punto a punto en el que se comparó la amplitud ERP del MMN, por electrodo por tiempo y por desviante del GC. De esta manera no limitarnos a analizar diferencias en el MMN, sino a otros componentes que posiblemente cambien según el tipo de estímulo auditivo. Este análisis fue realizado con un ANOVA con dos factores (tiempo y electrodo), tomando en cuenta que hay medidas repetidas (cada sujeto realizó las 3 condiciones a comparar). Dado que con este multi-análisis aumenta el error de tipo I, una vez obtenido el rango temporal donde están las diferencias de los MMN, se calculó el promedio de la amplitud del ERP en esa temporalidad, por sujeto y emoción del desviante, y fue analizado mediante una prueba de ANOVA de una vía con medidas repetidas, teniendo como factor la emoción del desviante. El grupo de electrodos donde ocurren las diferencias de los MMN fue denominado como ROI1 (FCz FC1 FC2 Fz C1 F1 F2 F4 FC4 AFz F6 AF4 CP1 FC6 C6), y la temporalidad fue de 100 a 130 ms (p menor a 0,05)

Latencia y ventana temporal del MMN

Otra manera de caracterizar y contrastar los diferentes MMN, se midió la latencia de la amplitud máxima y la amplitud promedio en torno a dicha latencia. Con el fin de obtener la ventana temporal del componente MMN, se tomó el MMN promedio evocado por cada desviante del grupo control y se calculó latencia del punto más negativo del ERP, entre los 100 y los 300 ms. Con la latencia del punto más negativo \pm la desviación estándar se obtuvo la ventana temporal del MMN (Kantrowitz et al. 2015). Para el MMN-alegre fue de 181 ms \pm 18 eligiéndose la ventana temporal de 161-201 ms, para el MMN-triste fue de 189 ms \pm 39.8 y el intervalo de 145-255 ms, por último, el MMN-instrumental fue de 163 ms \pm 28 con un intervalo de 135-191 ms. Similar a Kantrowitz y cols. (2015), en estas ventanas temporales específicas para cada MMN, se obtuvo la amplitud promedio del MMN por sujeto y por tipo de MMN, tanto en sujetos controles como en pacientes. Otra manera de analizar la latencia del MMN, es corroborar la latencia de la negatividad a través de la observación del ERP evocado por el estímulo desviante y estándar.

Diferencias del MMN por grupo control y paciente

Para comprobar las posibles diferencias de los distintos MMN entre controles y pacientes, se compararon las amplitudes promedio y las latencias de la amplitud máxima de los distintos MMN de una región de interés específica (ROI2) entre el GC y UAR, a través de una prueba de ANOVA de medidas repetidas cuyos factores fueron diagnóstico (GC y UAR) y emoción desviante (alegre, triste e instrumental). El ROI2 es un conjunto de electrodos que representan la actividad del MMN por el desviante. Para su selección, similar a Kantrowitz (Kantrowitz et al. 2015) se obtuvo la relación señal-ruido de cada electrodo en la latencia de la amplitud máxima del MMN. Brevemente, se midió para cada electrodo, la raíz del promedio cuadrático (RMS, Root Mean Square en inglés) del ERP de cada desviante en la latencia del MMN, y se dividió por RMS del ERP pre-estímulo. Para cada desviante, los electrodos más representativos de la actividad del MMN, fueron definidos como aquellos que tuvieran una relación señal ruido mayor a 1 y que fueran consistentes entre los sujetos del grupo control. Debido a que el procesamiento de las emociones es lateralizado, se agruparon los electrodos seleccionados según hemisferio derecho e izquierdo. De esta manera, los electrodos para el ROI2 quedaron como se muestra en la tabla II.

RESULTADOS

Espectrograma de los sonidos

El espectrograma de los sonidos utilizados en se encuentra en la Figura 4. La F0 del sonido violín alegre, triste y flauta es de 571, 572 y 571 Hz respectivamente, y están representadas por la línea discontinua de sobre el espectrograma. Se puede observar que el sonido violín alegre tiene una presencia mayor de frecuencias armónicas altas, en comparación con el sonido violín triste. A su vez, el sonido de flauta presenta armónicos de frecuencias altas.

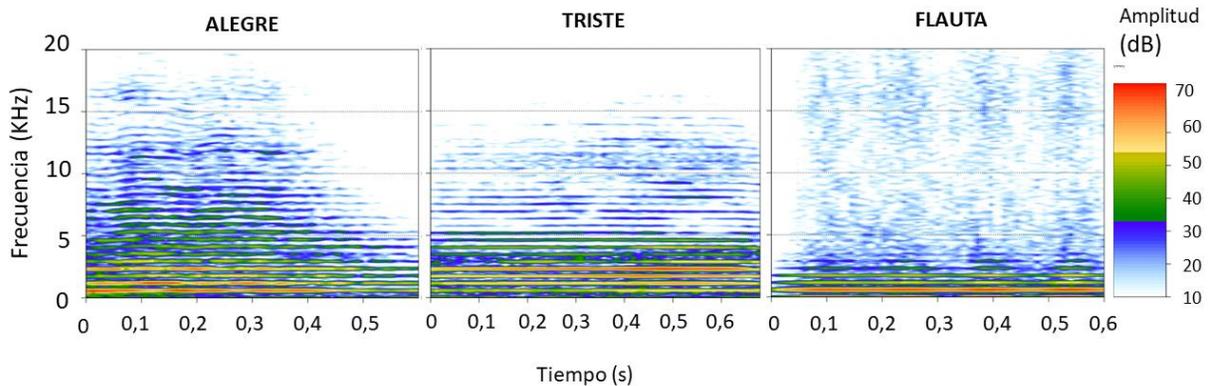


Figura 4. Espectrograma de los estímulos: presencia de las distintas frecuencias armónicas correspondiente a la frecuencia fundamental, la cual está representada en la línea discontinua en los espectrogramas. De izquierda a derecha “Violín alegre”, “violín triste”, “flauta”. Se observa cómo cambia la presencia de las distintas frecuencias armónicas a lo largo del estímulo. El hecho de que el sonido de la derecha tenga mayor presencia de frecuencias altas, hace que el sonido sea más “brillante”, y por ende, lleve contenido emocional alegre.

Resultados conductuales

Analizando sólo el grupo de controles (Figura 5), los resultados conductuales muestran que, entre las distintas condiciones. El desviante triste se identifica más lentamente que el desviante alegre, y el desviante violín instrumental (en la prueba no emocional) (ANOVA de una vía con medidas repetidas, $F(2,22)=9,374$, prueba *posthoc* de Tukey, desviante alegre $p<0,01$; desviante instrumental $p <0,001$). No hay diferencias significativas entre las velocidades de respuesta de los desviantes alegre e instrumental. Analizando entre grupos controles y pacientes, no hay diferencias significativas entre las velocidades de respuesta correspondiente a la identificación

de desviantes, ya sea desviante emocional (alegre o triste) o instrumental (no emocional) (ANOVA de dos vías de medidas repetidas, $F(1,19)=0,2645$, $p>0,05$). Es más, la variación dentro de los grupos es llevada por la emoción más que por el diagnóstico (prueba *posthoc* Tukey, $F(2,38)=16,61$, $p<0,001$)

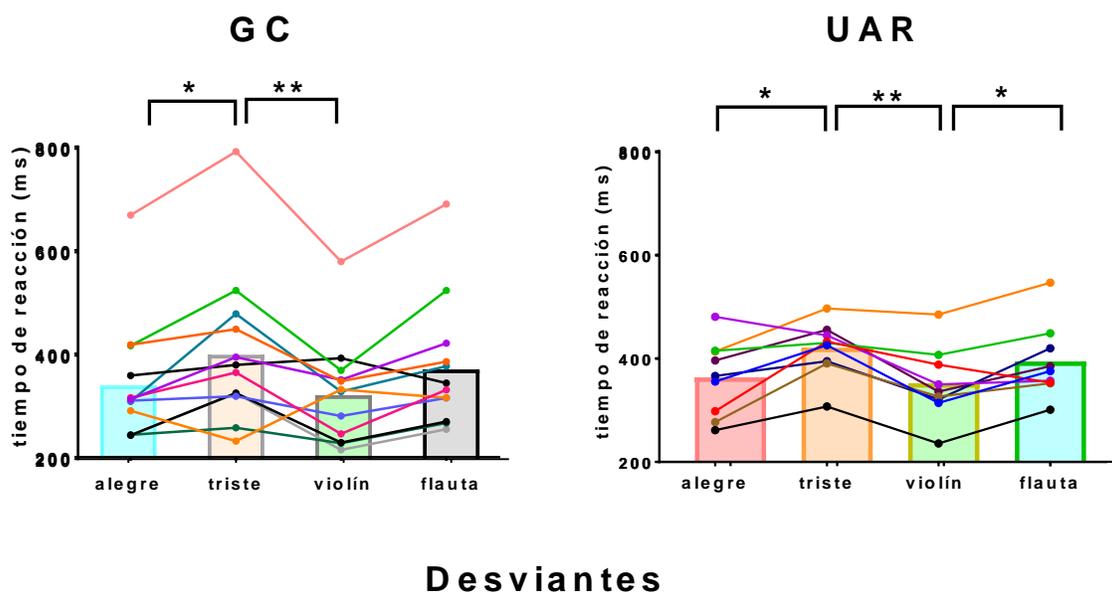


Figura 5: resultados conductuales entre controles (A) y pacientes (B). Se tomaron el tiempo de las respuestas correctas (identificación del desviante) en las distintas tareas de *oddball* (MMN alegre, MMN triste y MMN instrumental).

ERPs evocados por los estímulos alegre, triste, violín y flauta del grupo control (GC).

En la Figura 6 se observa el ERP evocado por los diferentes estímulos utilizados en la tarea de *oddball*, ya sea cuando está en el contexto de estándar (línea negra) y cuando se presenta como desviante (línea roja). Para todos los estímulos, se pueden identificar los componentes típicos de un ERP auditivo: el componente P1/N1 en la latencia de los 50/100 ms respectivamente, y la onda P2 en los 200 ms. La negatividad máxima asociada al MMN se presenta, en general, a los 150-200 ms.

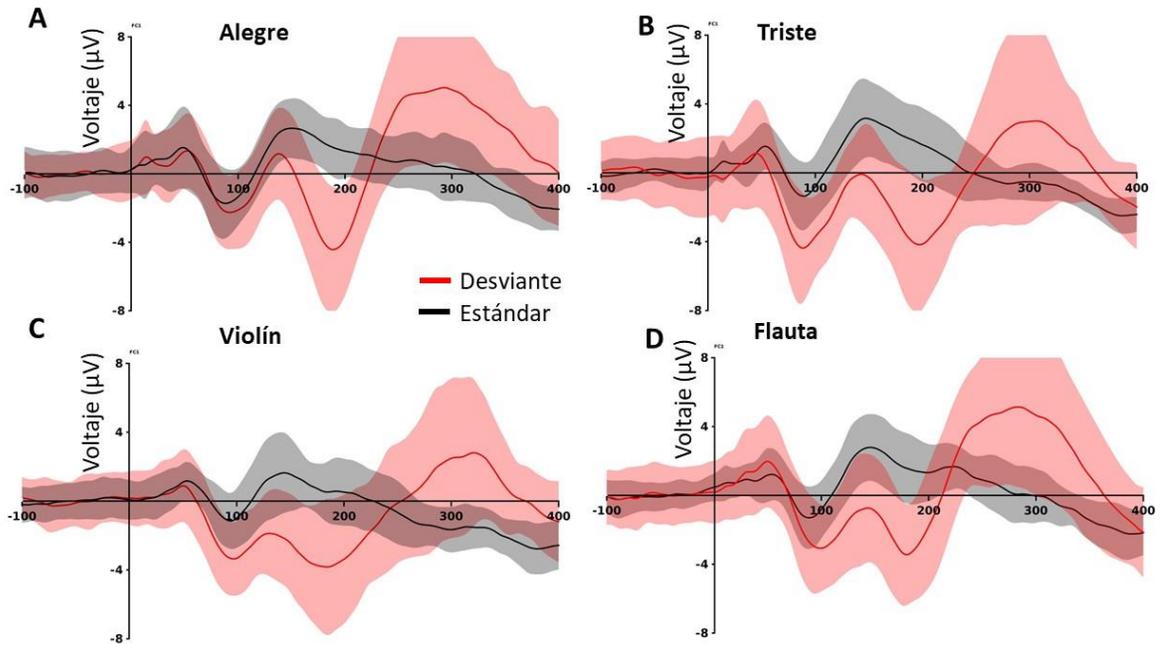


Figura 6 ERPs evocados de los sonidos violín alegre, triste e instrumental del GC. Electrodo F1. Línea roja representa el ERP del estímulo auditivo cuando es desviante. Línea negra es el ERP evocado por el mismo estímulo, pero en el contexto cuando es estándar. **A:** ERPs evocado por el estímulo alegre. **B:** ERP evocado por el estímulo triste. **C:** ERP evocados por el sonido de flauta. **D:** ERP evocado por el estímulo violín alegre, pero en el contexto instrumental. Eje X, tiempo en milisegundos (ms), cada separación 100 ms.

Diferencias entre los MMN según la emoción del desviante en el GC.

Primer análisis exploratorio

Los MMN evocados por los distintos desviante del GC se presentan en la Figura 7. Se realizaron 2 análisis: el primer análisis fue exploratorio (ANOVA multifactorial) donde se comparó punto a punto temporal cada electrodo y cada ERP, y un segundo análisis donde se analizó las latencias que el primer análisis no diferencias, pues las comparaciones múltiples pueden alterar el error. El primer análisis mostró que hay diferencias entre los 100 a 130 ms ($p < 0,05$) en la región de interés denominada ROI1. Esta ROI1 es donde se encuentran las diferencias entre los distintos MMN y la temporalidad corresponde al inicio del MMN. La amplitud promedio de los distintos MMN entre los 100 y 130 ms, se grafican en la Figura 8. El mapa topográfico que muestra el desarrollo del MMN a través de todo el arreglo de electrodos se muestra en la Figura 9. El MMN-alegre es mayor en amplitud que el MMN-triste e instrumental (Figura 7, Figura 8 y Figura 9). Sin embargo, no hay diferencias significativas entre

el MMN-triste e instrumental (ANOVA de una vía de medidas repetidas, *Posthoc Tukey*, $p < 0,05$). Así mismo, este análisis no mostró diferencias significativas en otras latencias.

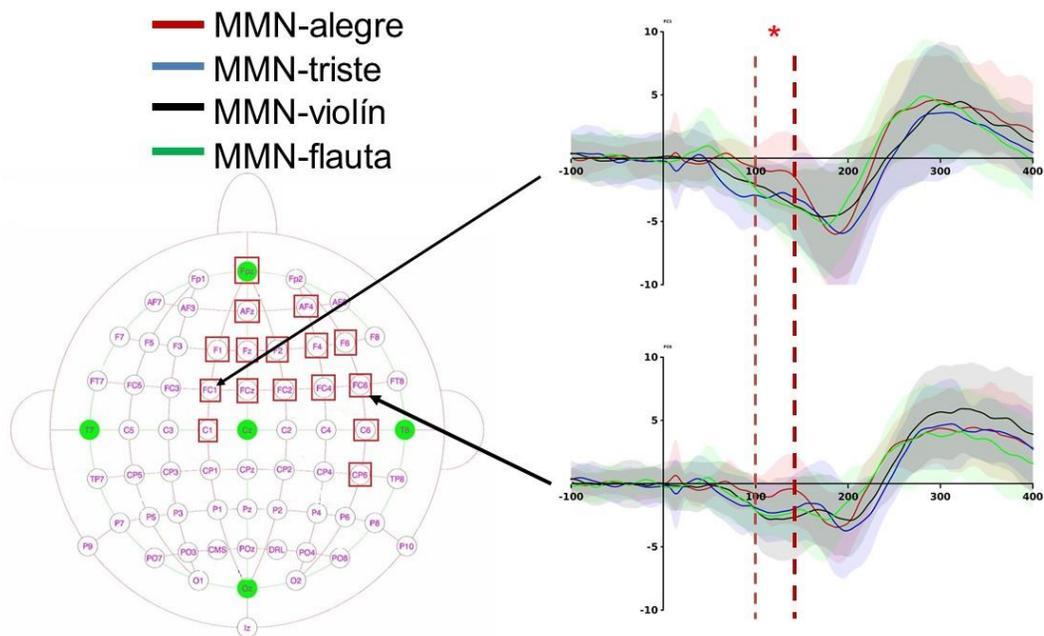


Figura 7: ERP del MMN evocado por estímulos auditivos con distinto contenido emocional del GC. MMN evocado por el estímulo alegre (trazo negro), MMN evocado por el desviante triste (trazo rojo) y MMN evocado por el MMN instrumental (trazo azul). Electrodo FC1 y FC6, donde los MMN registrados en ese electrodo muestra diferencias entre los 100 a los 130 ms (señalado con las líneas verticales)

Segundo análisis: latencia de la amplitud máxima y amplitud promedio del MMN

Como la temporalidad donde se encontró la primera diferencia corresponde al inicio del MMN, se buscó la latencia de la amplitud máxima del componente, para evaluar si existen diferencias en el surgimiento de éste. Para ello se seleccionó un segundo grupo de electrodos, no donde imperen las diferencias entre los MMN, sino que sean representativos de cada uno de éstos. La ROI2 fue obtenida por un análisis señal-ruido (ver materiales y métodos), donde se identificó la ventana temporal de la amplitud máxima de cada MMN, y se calculó la amplitud promedio en esa latencia por sujeto y tipo de MMN. Los resultados de la latencia de la amplitud máxima para cada tipo de MMN del GC se encuentran en la Tabla V y en la Figura 10. Las amplitudes promedio en torno a ese máximo para cada tipo de MMN del GC y del UAR están en la Tabla

V. Los electrodos que pertenecen a la ROI2 de cada MMN por el análisis señal-ruido se presentan en la Tabla II.

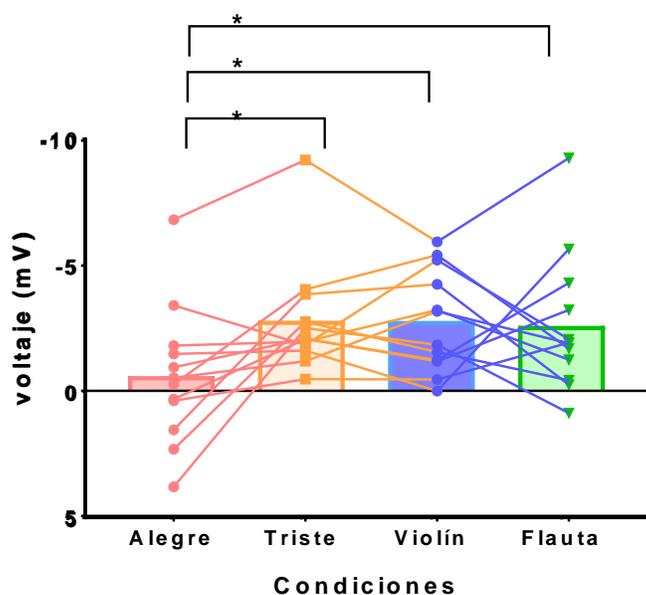


Figura 8: amplitud del MMN entre los 100 a los 130 ms. Se observa que, en promedio, el MMN evocado por el desviante alegre en esa latencia es más pequeño que el MMN evocado por el estímulo triste o el instrumental. $p < 0,05$

Es importante mencionar que la ROI1 obtenida en el análisis anterior se asemeja a la ROI2 derecho y central. La razón de separar las ROIs por hemisferio es la lateralización de la actividad cerebral en el procesamiento de emociones (Gainotti 2012; Rodway and Schepman 2007; Schepman et al. 2018; Schepman, Rodway, and Pritchard 2016), de manera que las posibles diferencias pueden presentarse en un hemisferio específicamente.

Se comparó mediante un ANOVA de dos vías de medidas repetidas la latencia de la amplitud máxima de cada MMN en el GC, teniendo como factores los hemisferios a los cuales pertenecen los electrodos (izquierdo, derecho, central) y la emoción del MMN evocado (alegre, triste, instrumental). La fuente de variación de las latencias entre los MMN es principalmente llevada por la emoción (ANOVA de dos vías de medidas repetidas, fuente de variación por la emoción 12,59%, $F(3,33) = 3,803$, $p = 0,01$). La latencia de la amplitud máxima del MMN-instrumental es más temprana que el MMN-triste (prueba *posthoc* de Tukey, triste vs. instrumental $p < 0,05$, Figura 10, Figura 7, línea negra; Figura 9, 150 ms). Esto es independiente del hemisferio al cual pertenece la ROI2. En relación a los MMNs emocionales, si bien el

promedio del MMN-triste comienza más temprano que el MMN-alegre (Figura 7, línea roja; Figura 9, 0 a 150 ms), no son significativamente diferentes (ANOVA de dos vías de medidas repetidas, prueba *posthoc* de Tukey, alegre vs. triste, $p > 0,05$).

Tabla II. ROI2 perteneciente a cada MMN. Cada ROI2 fue separado por hemisferio.

	Izquierdo	Derecho	Central
MMN-alegre	F3- F5- FC3 FC1-C1-C3	F4-F6-FC4 FC2-C2-C4	Cz, Fz, Fcz,
MMN-triste	F5-FC5-FC3 FC1-C3- C5	F6-FC6-FC4 FC2-C4-C6	Cz, Fz, Fcz,
MMN-violín	F1-F3-F5 FC3-FC1-C1	F2-F4-F6 FC4-FC2-C2	Cz, Fz, Fcz,
MMN-flauta	F1-F3-F5 FC3-FC1-C1	F2-F4-F6 FC4-FC2-C2	Cz, Fz, Fcz,

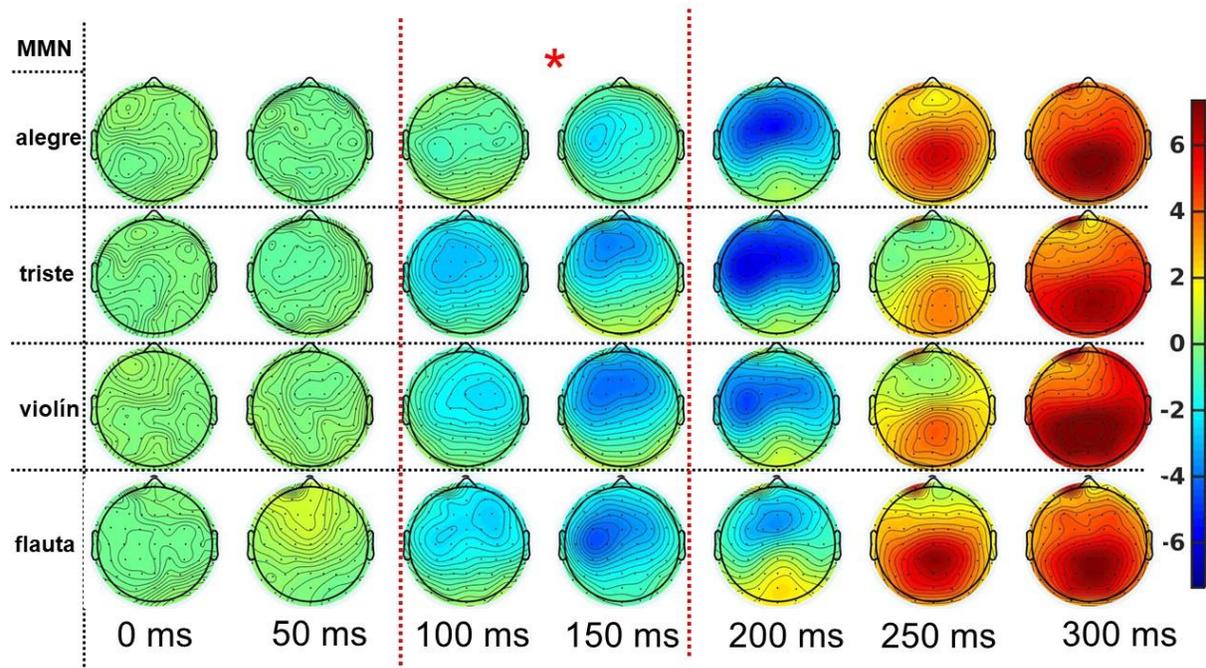


Figura 9: mapas topográficos de los diferentes MMN del grupo control. Latencias cada 50 ms, siendo el tiempo 0 el momento en que se libera el estímulo. La latencia en donde encontró diferencias en el primer análisis exploratorio fue entre los 100 a 130 ms, marcado entre las líneas rojas.

Aunque la latencia máxima del MMN no se diferencia entre los hemisferios al cual pertenecen la ROI2, el procesamiento lateralizado de emociones sugiere que puede haber una mayor contribución de un hemisferio en la diferencia de la latencia máxima de cada MMN. Es por ello que se realizó un segundo análisis comparando las latencias por hemisferio. Sólo en el hemisferio izquierdo se encontraron diferencias entre las latencias del MMN-triste con MMN-flauta, y MMN-triste con MMN-instrumental (Prueba de Friedman para datos no paramétricos, estadístico de Friedman = 12,7, $p < 0,05$; prueba de múltiples comparaciones de Dunn, MMN-triste vs. MMN-instrumental $p < 0,05$). Sin embargo, no hay diferencias entre el MMN-flauta y MMN-instrumental. No se encontraron diferencias entre otras comparaciones.

Una vez obtenida la latencia de la amplitud máxima de cada MMN, para la específica ROI2, se obtuvo la amplitud promedio en torno a ese máximo. Como las latencias de cada MMN fueron distintas, se utilizaron ventanas temporales específicas para calcular la amplitud promedio de cada MMN. Es así que para el MMN-alegre fue de 162-201ms, para el MMN-triste fue de 145-225 ms, para el MMN-instrumental fue de 137-190 ms, y para el MMN-flauta se midió entre los 139-202 ms. En el GC, la dispersión de la latencia de la amplitud máxima es menor en el MMN-alegre que el MMN-triste y el instrumental, por esa razón la ventana temporal donde se obtiene la amplitud promedio es más acotada en el MMN-alegre (Tabla IV). Se compararon las amplitudes promedios de los distintos MMNs en la ROI2 (Figura 11), mediante un ANOVA de dos vías de medidas repetidas, teniendo como factores la emoción del MMN evocado (alegre, triste e instrumental) y hemisferio de la ROI2 medida (izquierdo, derecho y central). No se encontraron diferencias significativas entre la amplitud de los distintos MMNs (ANOVA de dos vías de medidas repetidas, $F(3,33) = 0,3317$, $p > 0,05$). La amplitud presenta una variación con respecto al hemisferio del cual procede la ROI2, pero corresponde sólo al 0,95 % de la fuente de variación, por lo que el tamaño del efecto del hemisferio del ROI2 sobre la amplitud de los distintos MMN es leve.

Como resumen de los resultados aquí expuestos, la comparación de los MMN-alegre, triste e instrumental mostró diferencias en las latencias de la amplitud máxima y en la amplitud promedio entre los 100-130 ms. Por ello, se puede concluir que los MMN aquí evocados son diferentes según el tipo de desviante, y la diferencia dada por el contexto de la tarea, teniendo MMN emocional y un MMN no emocional. Cabe destacar que el MMN-alegre e instrumental

presentan diferencias (Figura 8), independientes de que sean evocados por el mismo estímulo, dándole importancia al contexto en el cual el estímulo es considerado como desviante.

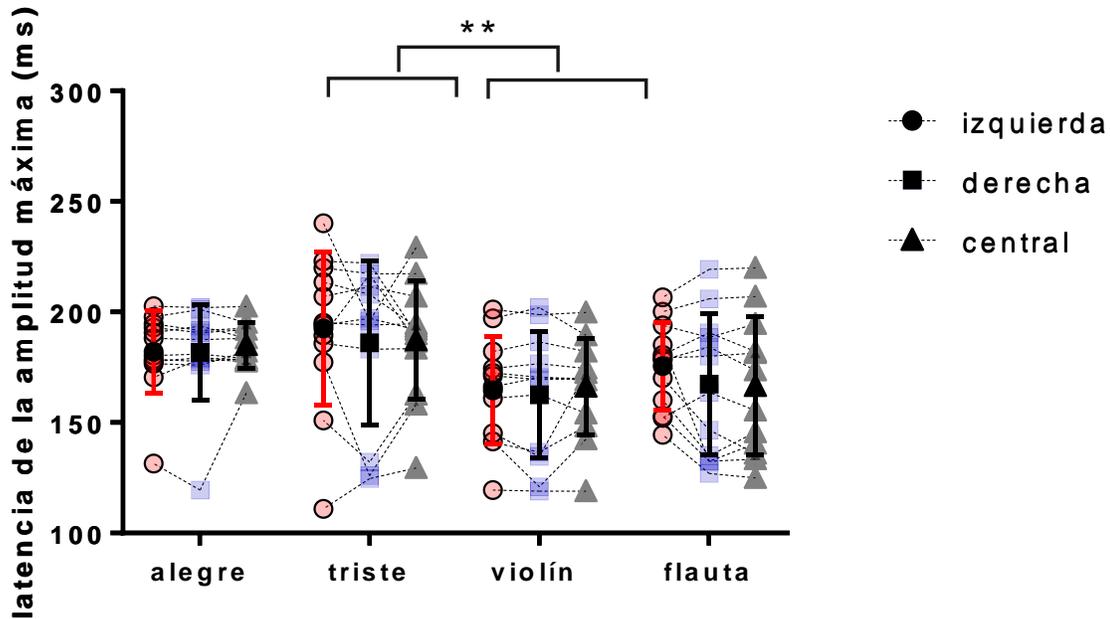


Figura 10: Latencias de la amplitud máxima de cada MMN, separa por hemisferio. Independiente del hemisferio en el cual está ubicado la ROI2, el MMN-triste es más tardío que el MMN instrumental, no existen diferencias entre los otros MMNs.

Diferencias de los MMN entre el GC y UAR

Una vez que se identificaron las ROI2 representativas para cada MMN, y las diferencias dependiendo del desviante, se analizó el contraste de estos MMN GC con el grupo UAR. Los datos demográficos de los dos grupos reclutados se encuentran en la Tabla I. El grupo UAR y GC presentan en promedio características demográficas similares (prueba t de *Student* para datos no pareados, dos colas, $p > 0,05$).

Tabla III: Datos demográficos GC y UAR. Ambas poblaciones tienen datos similares.

	GC	UAR
N	12	9
edad (de)	23 (4,7)	21 (5,9)
años educación	14,9 (4,8)	13 (3,7)
Mujeres	5	4
Hombres	7	5

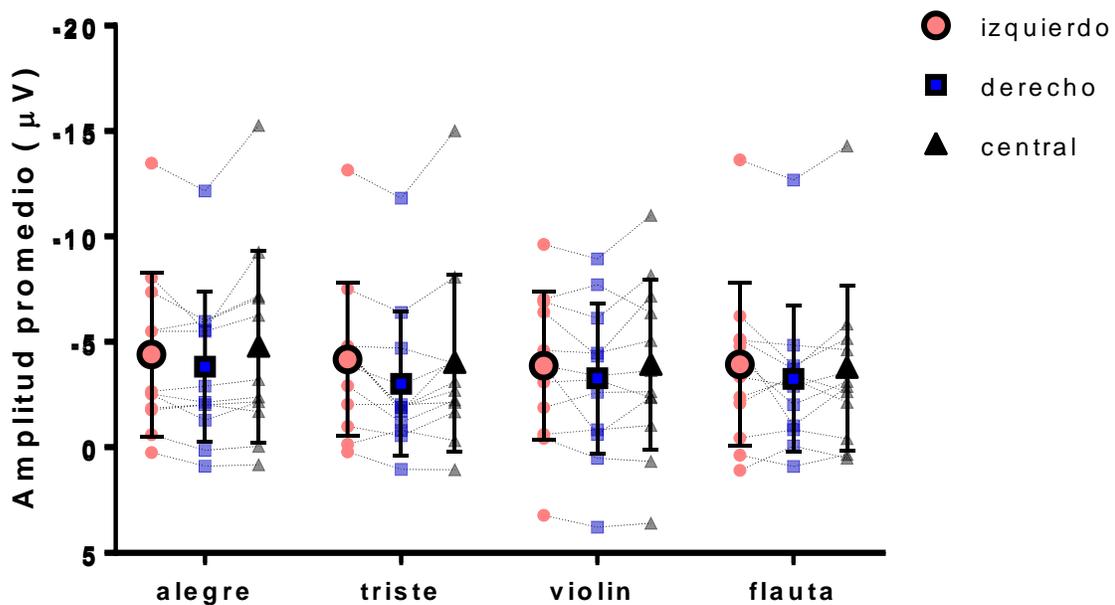


Figura 11: Amplitud promedio del MMN-alegre, triste e instrumental de cada ROI2 separada por hemisferio. No se observan diferencias significativas en la amplitud de los MMN. Círculos, amplitud promedio del MMN-alegre; Cuadrados, amplitud promedio del MMN-triste; triángulos, amplitud promedio del MMN-instrumental.

En la Figura 12, Figura 13 y Figura 14, se muestran los ERP promedio de los MMN evocados por los diferentes desviantes \pm el error estándar, en la Figura 17 se muestran los mapas topográficos de los diferentes MMN en el GC y en el UAR. Se analizó la amplitud promedio de cada MMN separada por hemisferio, mediante un ANOVA de dos vías de medidas repetidas, teniendo como factor inter-sujeto el diagnóstico (GC y UAR), y factor intra-sujeto el tipo de desviante que evocó el MMN (alegre, triste, instrumental y flauta). En un primer análisis, las amplitudes promedio de cada MMN correspondiente al UAR no mostraron alteraciones con respecto al GC, ni en la ROI2 del hemisferio izquierdo (ANOVA de dos vías de medidas repetidas, $F(1,19) = 3,136$, $p = 0,092$), ni en el hemisferio derecho ($F(1,19) = 3,136$, $p = 0,3$), o en el RO2 central ($F(1,19) = 2,918$, $p = 0,1$). Debido a la tendencia observada en el ROI2 izquierdo ($p < 0,1$), se presume que los datos no siguen la misma variación, y la dispersión puede dificultar la detección de una diferencia. Por esta razón se realizó un segundo análisis, separando

los ANOVA por hemisferio y por tipo de MMN (MMN-emocional (alegre y triste) y no emocional (instrumental y flauta), cuyos resultados se describen a continuación:

1. **En la comparación entre grupos de los MMN-no emocionales**, se observó que, en el hemisferio izquierdo, el MMN-flauta está disminuido en UAR con respecto a GC (Figura 12, fuente de variación por el diagnóstico 19,3%, $F(1,19)=5,918$, $p<0,05$; prueba *posthoc* de Sidak, $p<0,05$). Esto se puede ver en la Figura 17, donde la topografía del MMN-flauta en la latencia de los 150 ms es nula en el UAR, mientras que en GC se observa una negatividad que dura hasta los 200 ms (Figura 17, desviante instrumental). Sin embargo, en esta ROI2 no se encontraron diferencias entre los grupos por el MMN-flauta (Figura 13, prueba *posthoc* de Sidak, $p > 0,05$). En la ROI2 central se encontró una tendencia en la diferenciación de las amplitudes de estos MMN-no emocionales (GC vs UAR, porcentaje de la variación total: 14,78%, $F(1,19) = 4,051$, $p=0,05$). No se encontraron diferencias de los MMN-no emocionales de la ROI2 derecha entre GC y UAR (GC vs UAR, $F(1,19) = 0,1584$, $p > 0,05$).
2. **En la comparación entre grupos de los MMN-emocionales**. A pesar de que el promedio del MMN-alegre y el triste se ve disminuido en UAR con respecto al GC (Figura 14, Figura 15 y topografía en Figura 17, desviante alegre y triste), no hay diferencias significativas en ningún ROI2 (ANOVA de dos vías de medidas repetidas: ROI2 izquierdo: $F(1,19)=0,887$, $p > 0,05$; derecho $F(1,19)=0,2814$, $p >0,05$; central, $F(1,19)=1,65$, $p > 0,05$)

Tabla IV: latencias de la amplitud máxima de MMN-alegre, MMN-triste y MMN-instrumental por grupo, con la desviación estándar y numero de sujetos. La ROI2, comparada por posición de los electrodos aquí aparece como un solo grupo

GRUPO CONTROL (GC)			
	Promedio(ms)	DE (ms)	N
ALEGRE	182,4	19,5	12
TRISTE	188,7	36,7	12
INSTRUMENTAL	163,9	26,6	12
FLAUTA	170,8	31,4	12

Tabla V: amplitudes de los MMN-alegre, MMN-triste y MMN-instrumental por grupo, con la desviación estándar y numero de sujetos.

	GRUPO CONTROL (GC)			GRUPO UAR (UAR)		
	Promedio (μV)	DE (μV)	N	Promedio (μV)	DE (μV)	N
ALEGRE	-4,29	0,48	12	-3,473	0,11	9
TRISTE	-3,43	0,72	12	-1,574	0,11	9
VIOLIN	-3,64	0,36	12	-1,56	0,41	9
FLAUTA	-3,60	0,35	12	-0,87	0,57	9

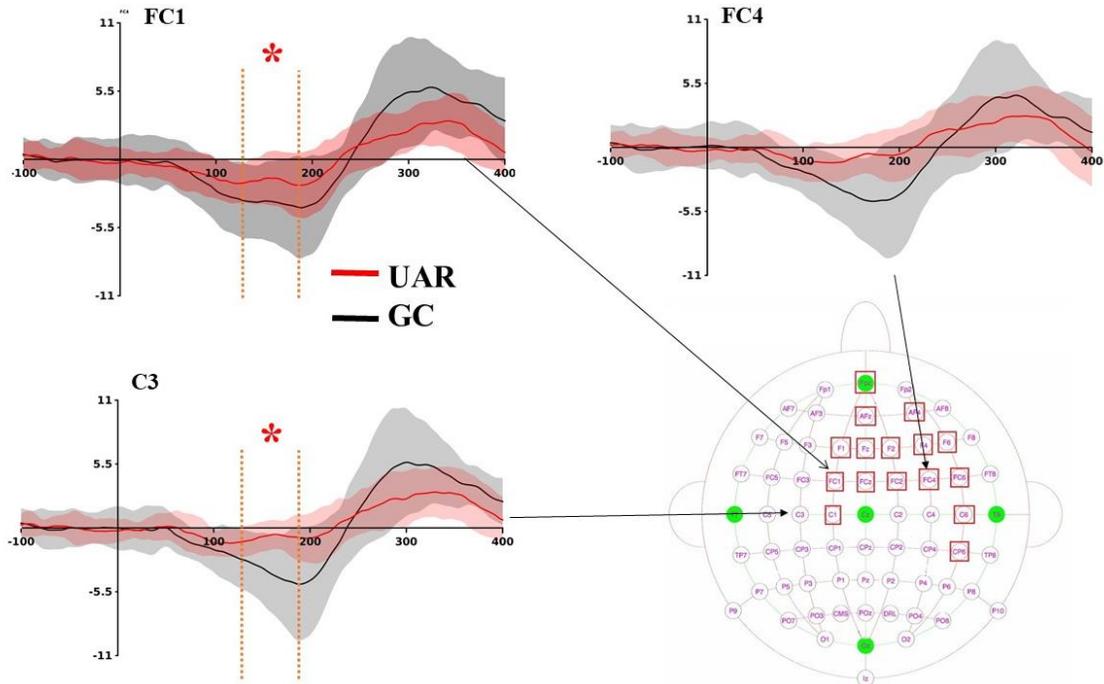


Figura 12 MMN evocado por el desviante flauta (sonido de flauta en una serie de sonidos de violín en contexto no emocional). Electrodo FC1, FC4 y C3. Línea roja corresponde al UAR, línea negra corresponde al GC. Se puede apreciar un MMN más bajo en la latencia entre 130-190 ms. * = $p < 0,05$.

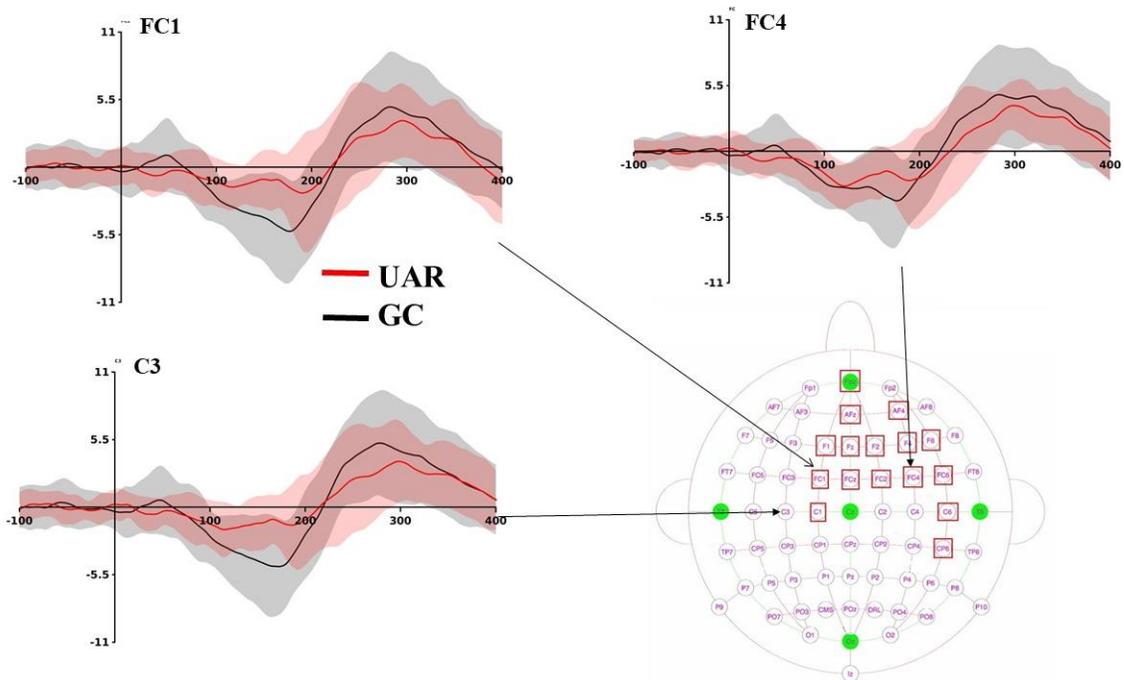


Figura 13: MMN evocado por el desviante instrumental (violín en contexto no emocional), de los electrodos FC1, FC4 y C3. La línea roja corresponde al grupo de pacientes, la línea negra corresponde al grupo de controles

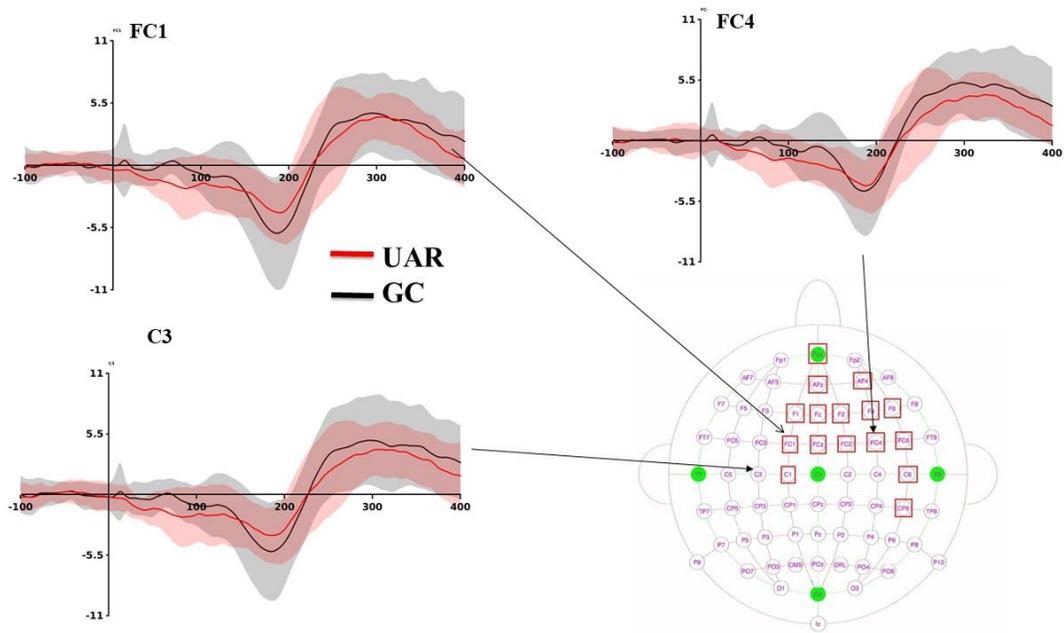


Figura 14 MMN evocado por el desviante alegre, de los electrodos FC1, FC4 y C3. La línea roja corresponde al grupo de pacientes, la línea negra corresponde al grupo de controles

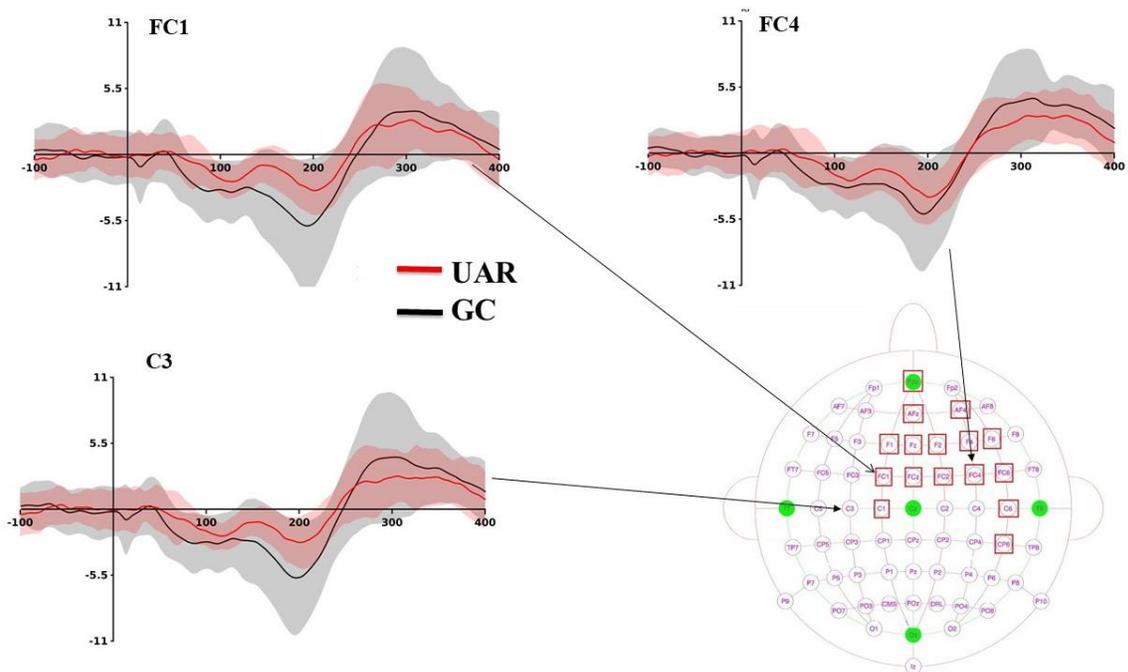


Figura 15: MMN evocado por el desviante triste, de los electrodos FC1, FC4 y C3. La línea roja corresponde al grupo de pacientes, la línea negra corresponde al grupo de controles

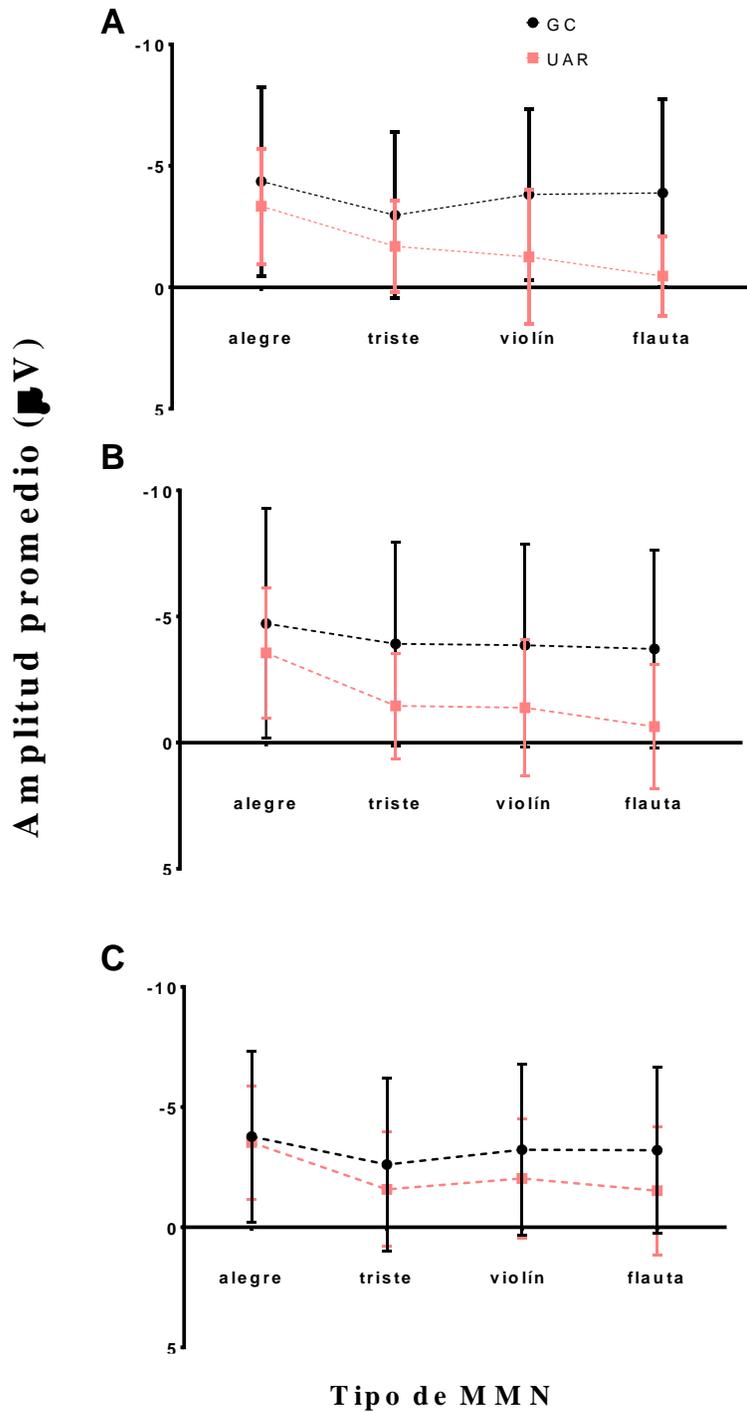


Figura 16: amplitud promedio de cada MMN de cada sujeto, perteneciente al GC y al UAR. Para facilitar la comparación, las ROIs2 fueron separadas por hemisferios. A: hemisferio izquierdo. B: electrodos centrales C: hemisferio derecho. Se puede observar que en la ROI2 del hemisferio izquierdo hay una disminución en el MMN-flauta en el UAR con respecto a los pacientes

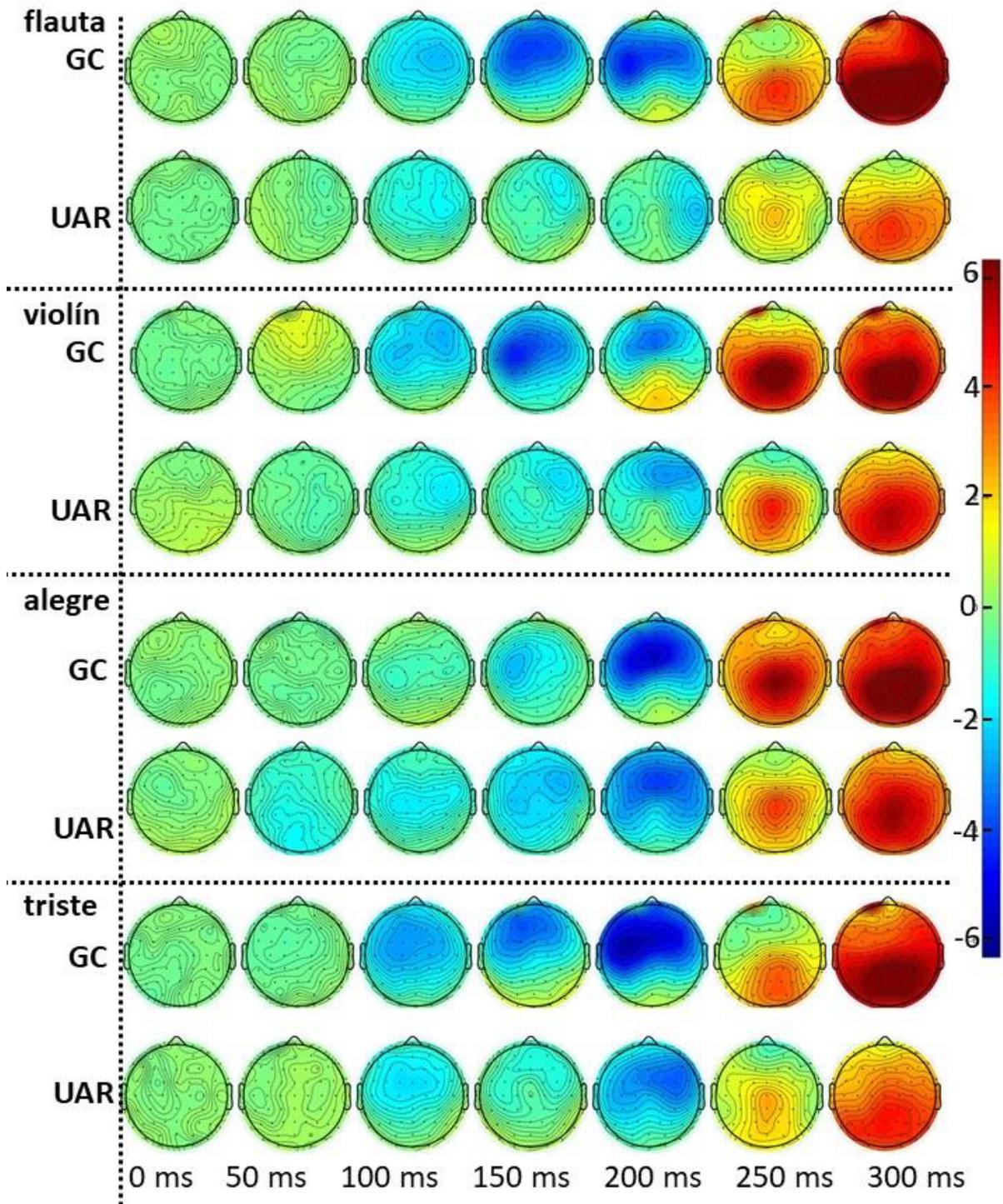


Figura 17 topografías promedio del grupo de controles y pacientes del MMN evocado por los sonidos desviantes alegre, triste, e instrumental (éste último es el mismo sonido desviante alegre, en la tarea *oddball* se diferencia por el timbre y no por la emoción). Se observa la amplitud instantánea de la topografía cada 50 ms desde el tiempo 0 (cuando el sonido es liberado) hasta el tiempo 400 ms. La máxima amplitud del MMN en las condiciones alegre y triste es a los 200 ms dependiendo del tipo de desviante, siendo la mayor negatividad del potencial desde el tiempo. También se distingue el P300, que se muestra en su máximo a los 300 ms.

DISCUSIÓN

En esta investigación se estudió el procesamiento cortical automático de estímulos auditivos con contenido emocional en pacientes de alto riesgo de psicosis, hipotetizando que los pacientes con UAR tendrían un procesamiento neuronal de sonidos con contenido emocional diferente a los controles, mientras que la actividad neuronal asociada a los sonidos sin contenido emocional sería similar entre los grupos. Se probó esta hipótesis, registrando la actividad cortical a través de un EEG durante el procesamiento de estímulos con contenido emocional en pacientes en UAR y GC, que fueron presentados en una tarea de *oddball* (Figura 3). El componente del ERP evocado por estos estímulos que se utilizó para medir el procesamiento del sonido con contenido emocional fue el MMN evocado por un contexto emocional (violín alegre y violín triste), y el MMN evocado por un desviante no emocional (violín alegre y flauta). Con el cálculo del MMN mediante la resta “uno a uno”, es decir, la resta del ERP evocado por un sonido cuando es desviante y el ERP del mismo sonido cuando es estándar, se logra restar la actividad del procesamiento sensorial y extraer el procesamiento del contenido emocional. Se encontró que, en el rendimiento de la tarea, el grupo control detecta el sonido triste desviante más tardíamente los otros sonidos como desviantes (Figura 5A). Interesantemente, los pacientes en UAR siguen esta misma tendencia (Figura 5B). En cuanto al procesamiento neuronal, es posible diferenciar el MMN-emocional del MMN-no emocional, tanto en la amplitud en el inicio del componente (Figura 7 y Figura 8). Estos también se pueden diferenciar en la latencia de la amplitud máxima del componente, específicamente el MMN-triste y MMN-violín (Figura 10). Por último, El MMN evocado promedio en el grupo UAR fueron diferentes a los controles sólo cuando es evocado por el estímulo desviante flauta (en el contexto no emocional, Figura 12A-C y Figura 13A-C), en los electrodos del hemisferio izquierdo (Figura 12A). Mientras que no se observaron diferencias significativas en los MMN-emocionales (Figura 14A-C y Figura 15A-C).

Resultados conductuales

Entre el grupo pacientes y controles no hay diferencias significativas con respecto a la identificación de emociones. Ambos grupos tienen más del 95% de respuestas correctas. Existen estudios donde los pacientes en UAR muestran deficiencias en la identificación de sonidos con contenido emocional (Addington et al., 2012), específicamente en sonidos con contenido

emocional de miedo, tristeza y enojo (Amminger et al. 2012; Corcoran et al. 2015), así como otros estudios muestran que un buen rendimiento en la identificación de sonidos de miedo y un bajo rendimiento en la identificación de sonidos neutrales puede predecir la conversión a psicosis (Allott et al. 2014). También existen estudios que muestran diferencias en cuanto al sexo de los sujetos y el rendimiento de las tareas (Bartholomeusz et al. 2014), mientras otros no han encontrado diferencias significativas en la precisión con que los pacientes y controles identifican las emociones (Pinkham et al. 2007). Gran parte de la heterogeneidad de los resultados en estos estudios se atribuyen a las diferentes tareas empleadas para evaluar la identificación de la emoción, de manera que, las diferencias en la cantidad de emociones a identificar, el tiempo de exposición al estímulo, y la carencia de secciones de práctica, pueden afectar el rendimiento de los sujetos y explicar los distintos resultados entre los estudios (Amminger et al. 2012; Edwards et al. 2001). Por lo tanto, dado que este estudio está enfocado a dos emociones cuyo reconocimiento no se ha visto afectado en esta etapa de la enfermedad, hasta ahora nuestros resultados son congruentes con los mostrados en la literatura. Sin embargo, tomando en cuenta la cantidad de sujetos en el grupo de pacientes, necesitamos más sujetos para una aseveración más concluyente.

Con respecto a las diferencias en cuanto a la temporalidad de identificación de las emociones, se ha visto que el reconocimiento del sonido desviante está correlacionado con la temporalidad donde se encuentra la diferencia física con respecto al sonido estándar (Savela et al. 2003). El sonido violín alegre presenta un timbre cuyas frecuencias altas aparecen al inicio del estímulo, mientras que el sonido triste presenta una disminución al final del estímulo, lo que explicaría la temporalidad más tardía de la percepción del estímulo reflejada en el tiempo de reacción. Es un dato importante que el grupo UAR no muestren diferencias significativas con respecto al GC, y que además siga la misma tendencia en cuanto al tiempo de reacción, dando cuenta que en ese aspecto del grupo UAR no tiene alterada esa característica (Figura 4)

Diferencias en los MMNs

Para comprobar si el MMN evocado en una prueba de *oddball* puede ser diferenciado

según el tipo de desviante y su contenido emocional, se construyó una tarea de 4 bloques donde cada bloque tenía un sonido desviante diferente: dos bloques con desviantes por el con contenido emocional (desviante-violín alegre Figura 3A, desviante-violín triste, Figura 3B) y dos sin contenido emocional (desviante-flauta, Figura 3C, y desviante-violín, Figura 3D). Dos primeros se diferencian por el contenido emocional, mientras que los dos últimos por diferencias en el timbre instrumental). Con el fin de distinguir posibles diferencias entre todos los componentes del ERP evocado por distintos estímulos desviantes, se realizó un análisis estadístico en el arreglo completo de electrodos. La ventaja de este análisis es la visualización de todas las latencias del ERP que podrían presentar diferencias según el tipo de desviante. Por otro lado, las desventajas de un análisis de este tipo es la disminución del poder según la cantidad de comparaciones que se hacen, además del aumento del error de tipo I. Se puede observar que hay diferencias significativas entre el MMN-alegre con el resto de los MMN evocados por otros desviantes (MMN-triste e instrumental o no emocional), en la latencia desde los 100 a 130 ms. No hay diferencias significativas entre el MMN-triste e instrumental. Esta latencia corresponde al surgimiento del MMN, que alcanza su amplitud máxima a los 200 ms aproximadamente, dependiendo del MMN y del electrodo a medir.

Se ha reportado que el MMN puede ser evocado con estímulos auditivos complejos cuyas características físicas llevan un contenido emocional (Goydke et al., 2004; Leitman et al., 2011; Spreckelmeyer et al., 2013; Kantrowitz et al., 2015). El MMN evocado por estímulos con contenido emocional es más tardío que el MMN evocado por estímulos sin contenido emocional, ya sea por pruebas con sonidos provenientes de instrumentos musicales (Goydke et al., 2004; Spreckelmeyer et al., 2013), por sonidos sintetizados electrónicamente (Leitman et al., 2011; Kantrowitz et al., 2015) o por vocalizaciones con contenido emocional prosódico y contenido semántico neutral o ininteligible (Chen, Hu, and Cheng 2016; Fan and Cheng 2014).. En esta tarea se encontraron medidas similares con respecto a las otras tareas realizadas en otros estudios, es decir, hay diferencias en el MMN evocado según el tipo de desviante utilizado. Sin embargo, hay diferencias por la cual esta tarea nos permite tener más información:

1. **ROI diferentes dependiendo del MMN.** Los electrodos que forman el ROI

representativo para cada MMN depende principalmente del tamaño alcanzado en la amplitud máxima negativa y de la consistencia entre los sujetos. En este estudio, según la topografía promedio del GC, el MMN-alegre y triste presenta una amplitud mayor en los electrodos fronto centrales, mientras que el MMN-violín y flauta presenta una localización más lateral izquierda (Figura 9, latencias 150-200 ms). Sin embargo, el porcentaje de variación que representa el factor hemisferio en estos MMN es bastante bajo (0,95%). Existe evidencia que el MMN puede ser lateralizado, es decir, que su amplitud es mayor en electrodos de un lado de la cabeza que del otro, dependiendo de la característica del sonido desviante, ya sea un cambio en la frecuencia, duración (Molholm et al. 2005; Paavilainen et al. 1991), o incluso sonidos desviantes compuestos por sílabas (Alho et al. 1998). Esto apoya a la hipótesis que el MMN proviene de distintas fuentes corticales según el tipo de desviante, ya que las características del sonido se procesan en distintas partes del cerebro (Molholm et al. 2005; Paavilainen et al. 1991) . Aunque esto es materia de debate, pues hay estudios en donde no se han visto estas diferencias (Sebastian and Yasin 2008). Nosotros aludimos estas sutiles diferencias tanto a las características físicas del sonido como a las características emocionales, teniendo en cuenta que el estudio con potenciales evocados muestra la actividad de la corteza, de manera que no podemos descartar que existan diferencias en otras partes del cerebro, durante la actividad de la discriminación emocional.

Un detalle importante es la distribución del MMN evocado por los desviantes con contenido emocional. Investigaciones han avalado distintas hipótesis acerca del procesamiento del sonido con contenido emocional. Una de ellas, es que las regiones cerebrales involucradas en el procesamiento de emociones se encuentra ubicadas en su mayoría en el hemisferio derecho (Gainotti 2012; Schepman et al. 2016), mientras que otros estudios respaldan la hipótesis que establece una lateralización del procesamiento del sonido dependiendo del tipo de emoción que lleva, donde las emociones positivas se procesan principalmente en el hemisferio derecho, y las negativas en el izquierdo (hipótesis de lateralidad valencia-específica) (Harmon-Jones 2004; Rodway and Schepman 2007). Otra variable que hay que considerar, es el procesamiento atendido o no atendido del estímulo, que según el estudio de Schepman y cols (los autores se

refieren a estímulo consciente o inconsciente), el hemisferio derecho estaría especializado en el procesamiento inconsciente de la emoción (Schepman et al. 2016). Por último, se tiene que tener en cuenta la naturaleza del sonido en este estudio, que son sonidos musicales con variaciones en el timbre. Esta característica física del sonido también presenta diferentes hipótesis con respecto a una posible lateralización de su procesamiento, habiendo estudios mediante la técnica de fMRI que muestran una cierta mayor actividad en el hemisferio derecho durante una tarea de discriminación de timbre instrumental (Halpern et al. 2004; Warren et al. 2005). Sin embargo, otros estudios, mediante la técnica de fMRI o BOLD, encontraron una actividad similar en ambos hemisferios durante el procesamiento del timbre (Allen et al. 2016; Reiterer et al. 2008).

Por todas estas condiciones: sonidos complejos, musicales, con contenido emocional, y en una tarea *oddball* atendida que evoca el MMN, es necesario separar los electrodos por cada MMN y corroborar si hay una lateralización de la ROI que representa la actividad de cada uno. Ya que, mediante la relación señal/ruido se obtuvo una ROI2 diferente de un tipo de desviante, podemos concluir que estos MMN son diferentes según el desviante y el contexto en el cual son evocados.

2. **Diferencias en la latencia de la amplitud máxima.** Los MMN evocados por el estímulo triste y violín mostraron diferencias en la latencia de la amplitud máxima. Hay estudios que sugieren que la latencia de la amplitud máxima del MMN está asociado de manera inversa a cuán diferente es con respecto al estímulo estándar (Kujala et al. 2001; Pakarinen et al. 2007), o de manera directa a la complejidad del estímulo desviante. La diferencia que vemos entre el MMN-triste y violín, es que el MMN-triste tiene una latencia más tardía que la del MMN-violín. Teniendo en cuenta que el MMN se extrae a partir de la resta “uno a uno”, restando el ERP evocado por el mismo sonido cuando es desviante y estándar (dependiendo del contexto, Figura 3). Ya que ambos son evocados por estímulos musicales, que pertenecen al mismo instrumento y con una frecuencia fundamental similar, una posible causa que el MMN-triste tenga una latencia más tardía es por ser más complejo que el desviante violín, puesto que en la tarea se añade un componente adicional que es la emoción. El MMN-violín, en el contexto de la

tarea de *oddball* no instrumental, tiene la diferencia más sobresaliente en el timbre, una característica física del sonido que puede ser analizada en la corteza auditiva primaria, como el giro temporal superior, y el giro de Heschl (Allen et al. 2016; Reiterer et al. 2008), mientras que el análisis de la emoción puede reclutar otras regiones del cerebro, quizás más profundas (Frühholz, Trost, and Kotz 2016; Schepman et al. 2016). Otra razón de porqué la latencia de la amplitud máxima del MMN-triste es más tardío, podría ser que la diferencia entre emociones (alegre y triste) sea más sutil que la diferencia entre instrumentos (violín y flauta), de manera tal que la corteza auditiva registre más tardíamente la diferencia entre los sonidos.

Resulta notoria la escasa dispersión de la latencia de la amplitud máxima del MMN-alegre con respecto a los otros estímulos Tabla IV. Hay estudios que proponen que el estímulo triste se identifica con mayor agudeza de entre otras categorías emocionales (Elfenbein and Ambady 2002; Juslin and Laukka 2003). En este estudio, se usó una tarea parecida a Spreckelmeyer y cols., donde utilizaron estímulos con contenido emocional mediante la variación del timbre, encontrando que en una tarea *oddball* no atendida, es posible evocar un MMN por un desviante alegre en una serie de estímulos estándar tristes, pero no así para un desviante triste en una serie de estímulos estándar alegres (los autores hacen un análisis posterior de los estímulos utilizados, donde encuentran una posible respuesta). Ya que utilizan una tarea y estímulos similares a la de este estudio, con la diferencia que es una tarea no atendida, podemos apuntar al resultado que es más fácil, o más consiste en MMN evocado por un estímulo alegre en la población. La variabilidad de la latencia de la amplitud máxima de los otros MMNs, puede ser atribuidos a que los sujetos ocuparon distintas estrategias para reconocer la emoción triste, o el sonido violín y flauta.

3. Diferencias entre los distintos MMNs a los 100-130 ms.

El primer análisis exploratorio de los distintos MMNs mostró una diferencia entre los 100-130 ms (Figura 7 y Figura 8, asterisco; Figura 9, latencias 100 y 150). Si bien es una latencia temprana con respecto a la amplitud máxima del MMN, se pueden descartar una diferencia en más sensorial (tipo N1) debido a que la resta “uno a uno” (*like for like*, ver materiales y métodos), es la resta del ERP desviante y estándar evocado por el mismo

estímulo, de manera que se resta la actividad neuronal asociada al procesamiento sensorial del estímulo. Hay investigaciones con imágenes (MEG, MRI o BOLD) y con EEG, que apoyan la hipótesis de distintas fuentes generadoras del MMN (Alho 1995; Giard et al. 1995; Molholm et al. 2005; Paavilainen et al. 1991). Incluso otros estudios sugieren partes subcorticales tales como la amígdala (Chen, Chen, et al. 2014) o la corteza insular (Chen, Lee, and Cheng 2014) como una de las fuentes generadoras del MMN cuando el desviante es un estímulo negativo. En este estudio, podemos distinguir el MMN-alegre de todos los demás. Teniendo en cuenta que en este estudio midió la actividad neuronal a través del EEG, sólo se puede sugerir la diferencia en las fuentes generadoras con las diferencias en los ERPs observados, puesto que no muestra la localización de la actividad donde se genera esta diferencia. Sin embargo, el hecho de poder diferenciar en el ERP los distintos MMN, ya sea por la latencia, o por la amplitud del ERP, nos permite sugerir que se están reclutando otras fuentes corticales, y se cumple el objetivo de evaluar distintas partes del cerebro con esta tarea de *oddball*.

Diferencias entre el GC y UAR

1. **Diferencias sólo entre los MMNs no emocionales.** El MMN-flauta promedio del grupo UAR presenta una disminución en la ROI2 del hemisferio izquierdo, comparado con los controles (Figura 12, FC1 y FC3; Figura 16A; Figura 17 topografía MMN-flauta, comparación GC y UAR en las latencias 150-200). No ocurrió lo mismo para el hemisferio derecho (Figura 16C, MMN-flauta), o para el MMN-violín (Figura 13, Figura 16A-C; Figura 17 topografía MMN-violín), MMN-alegre (Figura 14; Figura 16A-C; Figura 17 topografía MMN-alegre) o MMN-triste (Figura 15; Figura 16A-C; Figura 17 topografía MMN-triste). Este resultado sugiere que entre más complejo es el estímulo desviante, es posible encontrar diferencias en el MMN entre pacientes de UAR y GC de la misma edad, como mostró el estudio de Pérez y cols. (2014). Ellos mostraron que un estímulo auditivo doble desviante (que se diferencia del estándar tanto en la frecuencia como en la duración) evoca un MMN más disminuido que desviante de frecuencia o desviante por duración por sí solos. Sin embargo, se esperaba que el MMN-violín mostrara también la misma diferencia entre pacientes y controles. La posible explicación

de que el MMN-flauta se vea alterado en UAR pero no el MMN-violín, a pesar de que ambos son sonidos armónicos complejos, es que el sonido de flauta tiene una marcada diferencia en el timbre, posee un *vibrato*¹ (o *tremolo*, una variación en la intensidad de las frecuencias que componen el sonido) que el sonido de flauta no tiene (Figura 4A espectrograma violín, Figura 4C, espectrograma flauta). Esto deja una característica en el sonido que puede añadir una variación al timbre, además de cantidad de armónicos dados por la diferencia de instrumentos (Reiterer et al. 2008). Sobre este mismo resultado, el hecho que se presenten diferencias sólo en el hemisferio izquierdo (Figura 16A), está acorde con algunos estudios cuyos resultados apoyan a un procesamiento bilateral del timbre, pero que cada hemisferio está encargado del procesamiento de distintas características de éste (Menon et al. 2002; Reiterer et al. 2008). De esta manera, se puede inferir que aspectos del timbre son procesados en el lado izquierdo del cerebro pueden estar alterados en pacientes de UAR.

2. **MMN-emocional no alterado en pacientes en UAR.** Esto va contrario a la hipótesis que habíamos señalado, que el procesamiento neuronal de estímulos auditivos con contenido emocional estaría alterado en pacientes UAR, y se infirió que el procesamiento de los estímulos sin contenido emocional no tendría diferencias entre UAR y GC. Se tienen tres razones para ello: 1) La hipótesis fue formulada en base a lo que ocurre en las personas que padecen Esquizofrenia crónica, tienen alteraciones del procesamiento neuronal del MMN tanto de estímulos desviantes simples y neutrales (Hay et al. 2015; Jahshan et al. 2012; Javitt et al. 1995; Kaur et al. 2013b; Shelley et al. 1991; Umbricht and Krljesb 2005), como de estímulos más complejos (Kawakubo et al. 2007; Perez et al. 2014), o con contenido emocional (Kantrowitz et al. 2015). Para pacientes en UAR y FEP, hay variaciones en los resultados: algunos grupos han encontrado diferencias entre pacientes y controles (Kaur et al. 2013b; Murphy et al.

¹ *Vibrato* es conocido como la característica del sonido que describe el cambio de la frecuencia (sonido más grave o agudo) o la intensidad de la frecuencia en un intervalo de tiempo. Algunos investigadores consideran el cambio en la frecuencia y el cambio de la intensidad de la frecuencia como dos características aparte (*vibrato* para cambio de frecuencia, *tremolo* para cambio de intensidad de una frecuencia) (Elliott, Hamilton, and Theunissen 2013), mientras otros lo toman como una sola característica (Reiterer et al. 2008). En este estudio, y para efectos prácticos, llamaremos vibrato a la variación de la intensidad de la frecuencia en un sonido armónico.

2013; Nagai et al. 2013; Perez et al. 2014), mientras que otros no han encontrado diferencias (Lavoie et al. 2018; Magno et al. 2008; Salisbury et al. 2001). Las diferencias de estos antecedentes en etapas tempranas apuntan a una heterogeneidad de resultados según el estímulo desviante. Por otro lado, los estímulos que se utilizaban eran simples, sin relevancia biológica. Estímulos con contenido emocional no han sido evaluados en esta etapa de la enfermedad. Por ello, se dispuso de esta tarea de *oddball* para evaluar la discriminación de un estímulo con contenido emocional a través de un MMN-emocional. Una posible razón de que no se muestran diferencias entre UAR y GC es que esta alteración del MMN emocional sólo se encuentra en etapas más tardías de la enfermedad y no en etapas tempranas. Así mismo, tanto en pacientes como en controles se puede establecer una memoria emocional, donde el MMN es evocado por la diferencia en el contexto emocional (y no solo por las diferencias en las características físicas del sonido).

2) Otra razón por la cual no podemos distinguir diferencias en el MMN-emocional entre el GC y UAR, podría ser el tipo de tarea atencional utilizada. Es decir, hay una deficiencia en el procesamiento de estímulos emocionales, pero la tarea *oddball* atencional recluta otras fuentes corticales además de la presente en la corteza auditiva primaria (Giard et al. 1990; Rinne et al. 2002), que podrían no estar alteradas en esta etapa de la enfermedad. Para corroborar esto, habría que hacer esta misma tarea de una manera “no atendida”. La tarea se realizó de manera “atendida”, diferente a Kantrowitz y cols., 2015, porque se quería evaluar la discriminación de un sonido emocional, es decir, por el contenido emocional y no sólo la discriminación de un sonido por ser diferente. Para lograr esto, era necesario saber el reporte de los pacientes, de manera de correlacionar una posible alteración del MMN-emocional con una alteración en el reconocimiento de la emoción. Gracias a esta configuración, sabemos que los pacientes tienen la capacidad de discriminar los sonidos con contenido emocional.

3) Una tercera razón, es que posiblemente existen estas alteraciones en el MMN-emocional en esta etapa, pero no se pueden evaluar a través del análisis en el dominio del tiempo (ERP), exige un análisis de la actividad neuronal a través de la frecuencia. Se han visto alteraciones en el procesamiento de estímulos visuales en pacientes que padecen esquizofrenia que sólo han sido visualizadas a través del análisis tiempo-

frecuencia, como es el caso del procesamiento neuronal de estímulos visuales de alta frecuencia espacial (HFS en inglés), la cual no se observa alterado en el ERP evocado en el grupo de pacientes, sino en la modulación de la actividad alfa del estímulo HFS atendido. Los pacientes reconocen el HFS de manera similar a los controles, pero existe una alteración del procesamiento de este estímulo que sólo es visualizado a través de un análisis de la frecuencia (Martínez et al. 2015). Por lo tanto, en este estudio, puede ocurrir que existe una alteración en el procesamiento del estímulo auditivo con contenido emocional pero no es visualizado en el análisis del dominio temporal del MMN.

Enfocando la atención en la diferencia de los MMN-emocionales y no emocionales en el grupo UAR, es notorio que se pueda distinguir una diferencia del procesamiento del MMN-flauta (MMN no emocional) entre UAR y GC, pero no se vean alteraciones del MMN-emocional, teniendo en cuenta lo pequeño de la muestra. En el inicio de esta investigación, se pensó al sistema auditivo como un sistema de procesamiento del sonido jerárquico. Sin embargo, esto se ajusta a teorías de procesamiento de emoción no jerarquizada, en donde las distintas características del sonido que le otorgan contenido emocional son procesadas en distintas partes del cerebro, formando una red no jerárquica que comparte información y funciones. Cada parte tiene una función importante durante la codificación de la emoción, y mismo tiempo varias partes realizan una misma función. De esta manera, si una parte de esta red relacionada con la codificación de la valencia emocional está alterada, otra parte de la red puede relevarla (Concina et al. 2019; Frühholz et al. 2016). De este modo, en la formación de la “memoria emocional que se pretende evocar (similar a la memoria ecoica), más de una parte del cerebro puede ser activada, de manera que los pacientes, si es que tienen alguna parte de esta red alterada, otra región puede realizar una función similar. Esto se podría verificar a través de otro tipo de análisis de los distintos MMNs.

El MMNs, que evoca actividad cerebral dependiendo del tipo de desviante, permite evaluar de manera diferencial el procesamiento neuronal temprano de diferentes estímulos auditivos, lo que es esencial para conocer y adaptarse al entorno social. Proyecciones que completarían este estudio, serían realizar un seguimiento de los pacientes para corroborar si esta alteración en el MMN es predictora de conversión a EZQ, ejecutar esta tarea de manera “no atencional” para diferenciar el factor atención en la percepción del estímulo desviante

(emocional y no emocional), y por último realizar un análisis de tiempo-frecuencia para confirmar posibles alteraciones que se vean en ese dominio.

CONCLUSIÓN

1. La tarea de *oddball* construida con estímulos auditivos con relevancia biológica permite visualizar el componente MMN. Estos estímulos, a diferencia de la mayoría de las investigaciones de MMN en UAR, son complejos (armónicos), similares a la vocalización humana y tienen contenido emocional. Con el ERP del MMN calculado con la resta “uno a uno”, permite descartar la actividad neuronal asociada a la parte sensorial se encontraron diferencias significativas en la temporalidad que coinciden con componentes del ERP en el inicio del MMN. Lo más destacable, es que estos MMNs pueden ser evocados por el contexto emocional, es decir, un mismo estímulo puede ser evocar un MMN por diferencias físicas del sonido, o por diferencias en las valencias emocionales.
2. Las diferencias expuestas anteriormente confirman que distintos desviantes evocan MMN que pueden diferenciarse entre sí, sugiriendo que según el tipo de estímulo desviante activan distintas fuentes corticales. Esto tiene gran utilidad para examinar la actividad de distintas partes de la corteza auditiva, o las partes del cerebro involucradas en la percepción emocional en pacientes en UAR de psicosis.
3. Con los resultados obtenidos con el MMN-flauta se sabe que los pacientes tienen alteraciones en la percepción de sonidos armónicos, mientras que, por lo menos medido a nivel ERP, el procesamiento cortical automático de estímulos emocionales no se muestra alterado. Esto puede dar cuenta de que partes cerebrales están siendo (o no) alteradas en la enfermedad, y puede ser un potencial uso como marcador de conversión a EQZ.

ANEXOS

1. MMN canónico:

Con el fin de verificar las diferencias entre los MMNs evocados en esta tarea, y los MMNs evocados por una tarea canónica, se realizó en una cantidad de sujetos (tanto en UAR como en GC) un V bloque. Este bloque es una tarea de *oddball* no atencional que tiene estímulos auditivos (un tono, Tabla I). Los detalles de los ERPs registrados se muestran en la Figura 18. Se observa que a diferencia de los MMNs emocionales y no emocionales de sonidos complejos (Figura 12, 13, 14, y 15), este MMN es bastante pequeño. Esto demuestra que el MMN evocado es diferente según el tipo de tarea que se utilice, por lo que es una buena herramienta para medir diferente actividad cortical.

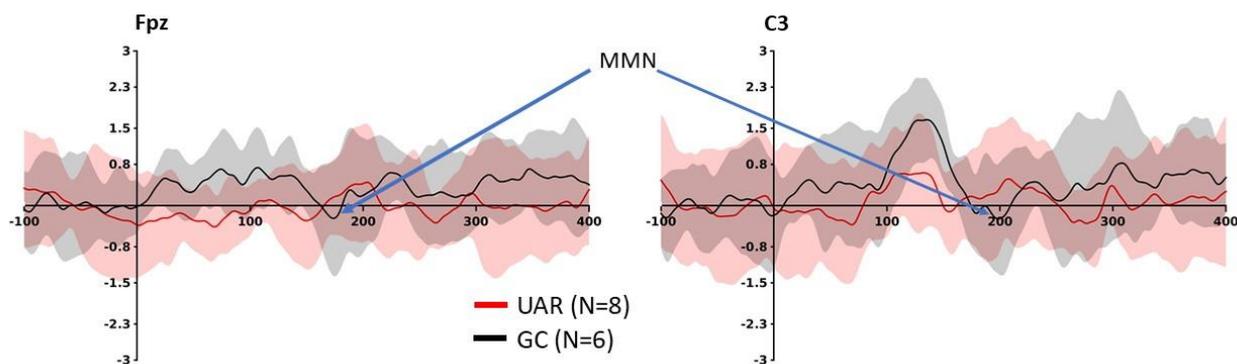


Figura 18: MMN evocado por una tarea de *oddball* canónica. Se observan los ERPs evocados por el bloque V de la tarea utilizada en esta tesis (Tabla I) de los electrodos **Fpz** (derecha) y **C3** (izquierda). Línea roja, UAR, línea negra GC. Para ambos grupos, el MMN es pequeño y difícil de distinguir.

2. Tiempo de la amplitud máxima de los distintos MMNs.

Debido a que el MMN-flauta es muy pequeño en la mayoría de los pacientes, la amplitud máxima era casi inexistente. No es posible obtener este dato a través del criterio “la latencia en donde la amplitud del ERP es más alta (o baja, dependiendo de si el componente es positivo o negativo). Además, no es un dato que podía ser comparado con los otros MMNs los cuales son más evidentes (Figuras 13, 14, 15 y 16). Por ello, para tener un dato específico de la

temporalidad del MMN-flauta, se calculó la latencia de la ½ fracción del área de cada MMN (Luck 2005), en UAR y GC. Esta técnica ubica la latencia del componente en donde se divide el 50 % del área de éste. Es recomendable para componentes que son el resultado de una resta de dos ondas, ya que es menos sensible a ruido. Las latencias de la 1/2 fracción del componente de cada MMN se encuentran en la Tabla VI.

Tabla VI: amplitud de la fracción del área del MMN evocado por cada desviante emocional, por conjunto de electrodos, en el grupo control (GC) y pacientes (UAR). DE = desviación estándar, N = número de datos

		<i>GC</i>				<i>UAR</i>		
<i>electrodos</i>	emoción	Latencia (ms)	DE	N	Latencia (ms)	DE	N	
	<i>izquierdos</i>	alegre	184,1	9,9	12	181,4	12,9	9
triste		189,2	9,3	12	189,8	15,3	9	
violín		181,0	13,0	12	177,3	18,3	9	
flauta		180,3	11,7	12	175,5	19,6	9	
<i>derechos</i>	alegre	184,6	9,5	12	181,0	12,8	9	
	triste	192,0	10,5	12	191,7	16,1	9	
	violín	180,2	12,7	12	178,5	18,0	9	
	flauta	181,5	12,7	12	179,6	21,0	9	
<i>centrales</i>	alegre	184,5	8,4	12	184,1	9,9	8	
	triste	185,3	12,5	12	192,1	13,1	9	
	violín	172,9	19,5	12	178,3	19,2	8	
	flauta	179,9	11,6	12	171,0	17,9	8	

REFERENCIAS

- Addington, Jean, Danijela Piskulic, Diana Perkins, Scott W. Woods, Lu Liu, and David L. Penn. 2012. "Affect Recognition in People at Clinical High Risk of Psychosis." *Schizophrenia Research* 140(1–3):87–92.
- Alho, K. 1995. "Cerebral Generators of Mismatch Negativity (MMN) and Its Magnetic Counterpart (MMNm) Elicited by Sound Changes." *Ear and Hearing* 16(1):38–51.
- Alho, Kimmo, John F. Connolly, Marie Cheour, Anne Lehtokoski, Minna Huotilainen, Juha Virtanen, Reijo Aulanko, and Risto J. Ilmoniemi. 1998. "Hemispheric Lateralization in Preattentive Processing of Speech Sounds." *Neuroscience Letters* 258(1):9–12.
- Allen, Emily J., Philip C. Burton, Cheryl A. Olman, and Andrew J. Oxenham. 2016. "Representations of Pitch and Timbre Variation in Human Auditory Cortex." *The Journal of Neuroscience* 37(5):1284–93.
- Allott, Kelly a., Miriam R. Schäfer, Andrew Thompson, Barnaby Nelson, Sarah Bendall, Cali F. Bartholomeusz, Hok Pan Yuen, Patrick D. McGorry, Monika Schlögelhofer, Andreas Bechdolf, and G. Paul Amminger. 2014. "Emotion Recognition as a Predictor of Transition to a Psychotic Disorder in Ultra-High Risk Participants." *Schizophrenia Research* 153(1–3):25–31.
- Alluri, Vinoo, Petri Toiviainen, Iiro P. Jääskeläinen, Enrico Glerean, Mikko Sams, and Elvira Brattico. 2012. "Large-Scale Brain Networks Emerge from Dynamic Processing of Musical Timbre, Key and Rhythm." *NeuroImage* 59(4):3677–89.
- Amminger, G. Paul, Miriam R. Schäfer, Konstantinos Papageorgiou, Claudia M. Klier, Monika Schlögelhofer, Nilufar Mossaheb, Sonja Werneck-Rohrer, Barnaby Nelson, and Patrick D. McGorry. 2012. "Emotion Recognition in Individuals at Clinical High-Risk for Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 38(5):1030–39.
- Andreasen, Nancy C., Stephan Arndt, Randall Alliger, PharmD Del Miller, and Mickael Flaum. 1995. "Symptoms of Schizophrenia Methods, Meanings, and Mechanisms." *Archives of General Psychiatry* 52:341–51.

- Andreasen, Nancy C., Peg Nopoulos, Daniel S. O’Leary, Del D. Miller, Thomas Wassink, and Michael Flaum. 1999. “Defining the Phenotype of Schizophrenia: Cognitive Dysmetria and Its Neural Mechanisms.” *Biological Psychiatry* 46(7):908–20.
- Babiloni, F., F. Cincotti, C. Babiloni, F. Carducci, D. Mattia, L. Astolfi, a. Basilisco, P. M. Rossini, L. Ding, Y. Ni, J. Cheng, K. Christine, J. Sweeney, and B. He. 2005. “Estimation of the Cortical Functional Connectivity with the Multimodal Integration of High-Resolution EEG and fMRI Data by Directed Transfer Function.” *NeuroImage* 24(1):118–31.
- Balkwill, Laura-lee and William Forde Thompson. 1999. “A Cross-Cultural Investigation of the Perception of and Cultural Cues Emotion in Music: Psychophysical and Cultural Cues.” *Music Perception* 17(1):43–64.
- Bartholomeusz, Cali F., Sarah L. Whittle, Eleanor Pilioussis, Kelly Allott, Simon Rice, Miriam R. Schäfer, Christos Pantelis, and G. Paul Amminger. 2014. “Psychiatry Research : Neuroimaging Relationship between Amygdala Volume and Emotion Recognition in Adolescents at Ultra-High Risk for Psychosis.” *Psychiatry Research: Neuroimaging* 224(3):159–67.
- Belger, Aysenil, Gunes H. Yucel, and Franc C. L. Donkers. 2012. “In Search of Psychosis Biomarkers in High-Risk Populations: Is the Mismatch Negativity the One We’ve Been Waiting For?” *Biological Psychiatry* 71(2):94–95.
- Bowman, Casady and Takashi Yamauchi. 2016. “Perceiving Categorical Emotion in Sound : The Role of Timbre.” *Psychomusicology: Music, Mind, and Brain* 26(1):15–25.
- Brekke, John, Diane D. Kay, Kimmy S. Lee, and Michael F. Green. 2005. “Biosocial Pathways to Functional Outcome in Schizophrenia.” *Schizophrenia Research* 80(2–3):213–25.
- Butler, Pamela D., Ilana Y. Abeles, Nicole G. Weiskopf, Arielle Tambini, Maria Jalbrzikowski, Michael E. Legatt, Vance Zemon, James Loughead, Ruben C. Gur, and Daniel C. Javitt. 2009. “Sensory Contributions to Impaired Emotion Processing in Schizophrenia.” *Schizophrenia Bulletin* 35(6):1095–1107.
- Caclin, Anne, Elvira Brattico, Mari Tervaniemi, Risto Näätänen, Dominique Morlet, Marie-Hélène Giard, and Stephen McAdams. 2006. “Separate Neural Processing of Timbre

- Dimensions in Auditory Sensory Memory.” *Journal of Cognitive Neuroscience* 18(12):1959–72.
- Chen, Chenyi, Chin-Yau Chen, Chih-Yung Yang, Chi-Hung Lin, and Yawei Cheng. 2014. “Testosterone Modulates Preattentive Sensory Processing and Involuntary Attention Switches to Emotional Voices.” *Journal of Neurophysiology* 113(6):1842–49.
- Chen, Chenyi, Chia Hsuan Hu, and Yawei Cheng. 2016. “Mismatch Negativity (MMN) Stands at the Crossroads between Explicit and Implicit Emotional Processing.” *Human Brain Mapping* 150:140–50.
- Chen, Chenyi, Yu-Hsuan Lee, and Yawei Cheng. 2014. “Anterior Insular Cortex Activity to Emotional Salience of Voices in a Passive Oddball Paradigm.” *Frontiers in Human Neuroscience* 8(September):1–11.
- Concina, Giulia, Annamaria Renna, Anna Grosso, and Benedetto Sacchetti. 2019. “The Auditory Cortex and the Emotional Valence of Sounds.” *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 98(October 2018):256–64.
- Corcoran, C. M., J. G. Keilp, J. Kayser, C. Klim, P. D. Butler, G. E. Bruder, R. C. Gur, and D. C. Javitt. 2015. “Emotion Recognition Deficits as Predictors of Transition in Individuals at Clinical High Risk for Schizophrenia: A Neurodevelopmental Perspective.” *Psychological Medicine* 45(14):2959–73.
- Corcoran, C M, J. G. Keilp, J. Kayser, C. Klim, P. D. Butler, G. E. Bruder, R. C. Gur, and D. C. Javitt. 2015. “Emotion Recognition Deficits as Predictors of Transition in Individuals at Clinical High Risk for Schizophrenia: A Neurodevelopmental Perspective.” *Psychological Medicine* 45(14):2959–73.
- Deouell, L. Y., S. Bentin, and M. H. Giard. 1998. “Mismatch Negativity in Dichotic Listening: Evidence for Interhemispheric Differences and Multiple Generators.” *Psychophysiology* 35(4):355–65.
- Edwards, Jane, Henry J. Jackson, and Philippa E. Pattison. 2002. “Emotion Recognition via Facial Expression and Affective Prosody in Schizophrenia: A Methodological Review.” *Clinical Psychology Review* 22:789–832.

- Edwards, Jane, Philippa E. Pattison, Henry J. Jackson, and Roger J. Wales. 2001. "Facial Affect and Affective Prosody Recognition in First-Episode Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 48(2–3):235–53.
- Elfenbein, Hillary Anger and Nalini Ambady. 2002. "On the Universality and Cultural Specificity of Emotion Recognition: A Meta-Analysis." *Psychological Bulletin* 128(2):203–35.
- Elliott, Taffeta M., Liberty S. Hamilton, and Frédéric E. Theunissen. 2013. "Acoustic Structure of the Five Perceptual Dimensions of Timbre in Orchestral Instrument Tones." *The Journal of the Acoustical Society of America* 133(1):389–404.
- Fan, Yang Teng and Yawei Cheng. 2014. "Atypical Mismatch Negativity in Response to Emotional Voices in People with Autism Spectrum Conditions." *PLoS ONE* 9(7):1–10.
- Fischer, C., D. Morlet, P. Bouchet, J. Luaute, C. Jourdan, and F. Salord. 1999. "Mismatch Negativity and Late Auditory Evoked Potentials in Comatose Patients." *Clinical Neurophysiology* 110(9):1601–10.
- Ford, J. M. 1999. "Schizophrenia: The Broken P300 and Beyond." *Psychophysiology* 36(6):667–82.
- Foxe, J. J., G. M. Doniger, and D. C. Javitt. 2001. "Early Visual Processing Deficits in Schizophrenia: Impaired P1 Generation Revealed by High-Density Electrical Mapping." *Neuroreport* 12(17):3815–20.
- Foxe, John J., Sherlyn Yeap, Adam C. Snyder, Simon P. Kelly, Jogin H. Thakore, and Sophie Molholm. 2011. "The N1 Auditory Evoked Potential Component as an Endophenotype for Schizophrenia: High-Density Electrical Mapping in Clinically Unaffected First-Degree Relatives, First-Episode, and Chronic Schizophrenia Patients." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 261(5):331–39.
- Friedman, David and Ray Johnson. 2000. "Event-Related Potential (ERP) Studies of Memory Encoding and Retrieval: A Selective Review." *Microscopy Research and Technique* 51(1):6–28.
- Frühholz, Sascha, Wiebke Trost, and Sonja A. Kotz. 2016. "The Sound of Emotions-Towards a

- Unifying Neural Network Perspective of Affective Sound Processing.” *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 68:1–15.
- Gainotti, Guido. 2012. “Unconscious Processing of Emotions and the Right Hemisphere.” *Neuropsychologia* 50(2):205–18.
- Giard, M. H., J. Lavikahen, K. Reinikainen, F. Perrin, O. Bertrand, J. Pernier, and R. Näätänen. 1995. “Separate Representation of Stimulus n Frequency , Intensity , and Duration in Auditory Sensory Memory : An Event-Related Potential and Dipole-Model Analysis.” *Journal of Cognitive Neuroscience* 7(2):133–43.
- Giard, M. H., F. Perrin, J. F. Echallier, M. Thévenet, J. C. Froment, and J. Pernier. 1994. “Dissociation of Temporal and Frontal Components in the Human Auditory N1 Wave: A Scalp Current Density and Dipole Model Analysis.” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 92(3):238–52.
- Giard, Marie-Hélène, François Perrin, Jacques Pernier, and Patrick Bouchet. 1990. “Brain Generators Implicated in the Processing of Auditory Stimulus Deviance: A Topographic Event-Related Potential Study.” *Psychopharmacology* 27(6):627–40.
- Goydke, Katja N., Eckart Altenmüller, Jörn Möller, and Thomas F. Münte. 2004. “Changes in Emotional Tone and Instrumental Timbre Are Reflected by the Mismatch Negativity.” *Cognitive Brain Research* 21(3):351–59.
- Green, M. F. 1996. “What Are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia?” *Am.J Psychiatry* 153(3):321–30.
- Green, Michael F., Carrie E. Bearden, Tyrone D. Cannon, Alan P. Fiske, Gerhard S. Helleman, William P. Horan, Kimmy Kee, Robert S. Kern, Junghee Lee, Mark J. Sergi, Kenneth L. Subotnik, Catherine a. Sugar, Joseph Ventura, Cindy M. Yee, and Keith H. Nuechterlein. 2012. “Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance across Phase of Illness.” *Schizophrenia Bulletin* 38(4):854–64.
- Halpern, Andrea R., Robert J. Zatorre, Marc Bouffard, and Jennifer A. Johnson. 2004. “Behavioral and Neural Correlates of Perceived and Imagined Musical Timbre.” *Neuropsychologia* 42(9):1281–92.

- Harmon-Jones, Eddie. 2004. "Contributions from Research on Anger and Cognitive Dissonance to Understanding the Motivational Functions of Asymmetrical Frontal Brain Activity." *Biological Psychology* 67(1–2):51–76.
- Hay, Rachel A., Brian J. Roach, Vinod H. Srihari, Scott W. Woods, Judith M. Ford, and Daniel H. Mathalon. 2015. "Equivalent Mismatch Negativity Deficits across Deviant Types in Early Illness Schizophrenia-Spectrum Patients." *Biological Psychology* 105:130–37.
- Hevner, K. 1936. "Experimental Studies of the Elements of Expression in Music." *American Journal of Psychology* 48:246–68.
- Hillyard, Steven A. 1993. "Electrical and Magnetic Brain Recordings : Cognitive Neuroscience Contributions To." *Current Opinion in Neurobiology* 3(2):217–24.
- Igata, Masayuki, Mikio Ohta, Yoshiaki Hayashida, and Kazuhiko Abe. 1994. "Missing Peaks in Auditory Brainstem Responses and Negative Symptoms in Schizophrenia." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 48(3):571–78.
- Irani, Farzin, Sarah Seligman, Vidyulata Kamath, Christian Kohler, and Ruben C. Gur. 2012. "A Meta-Analysis of Emotion Perception and Functional Outcomes in Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 137:203–11.
- Jahshan, Carol, Kristin S. Cadenhead, Anthony J. Rissling, Kenji Kirihara, David L. Braff, and Gregory A. Light. 2012. "Across the Illness Course of Schizophrenia." *Psychol Med* 42(1):85–97.
- Javitt, D. C., P. Doneshka, S. Grochowski, and W. Ritter. 1995. "Impaired Mismatch Negativity Generation Reflects Widespread Dysfunction of Working Memory in Schizophrenia." *Archives of General Psychiatry* 52(7):550–58.
- Javitt, Daniel C. 2009. "When Doors of Perception Close: Bottom-up Models of Disrupted Cognition in Schizophrenia." *Annual Review of Clinical Psychology* 5:249–75.
- Javitt, Daniel C., Anne Marie Shelley, and Walter Ritter. 2000. "Associated Deficits in Mismatch Negativity Generation and Tone Matching in Schizophrenia." *Clinical Neurophysiology* 111(10):1733–37.
- Javitt, Daniel C., Kevin M. Spencer, Gunvant K. Thaker, Georg Winterer, and Mihály Hajós.

2008. "Neurophysiological Biomarkers for Drug Development in Schizophrenia." *Nature Reviews. Drug Discovery* 7(1):68–83.
- Javitt, Daniel C. and Robert a. Sweet. 2015. "Auditory Dysfunction in Schizophrenia: Integrating Clinical and Basic Features." *Nature Reviews Neuroscience* 16(9):535–50.
- Juslin, Patrik N. 2001. "Communicating Emotion in Music Performance: A Review and Theoretical Framework." Pp. 310–31 in *Music and Emotion: Theory and research*, edited by P. N. Juslin and J. A. Sloboda. Oxford University Press.
- Juslin, Patrik N. and Petri Laukka. 2003. "Communication of Emotions in Vocal Expression and Music Performance: Different Channels, Same Code?" *Psychological Bulletin* 129(5):770–814.
- Juslin, PN. 1997. "Emotional Communication in Music Performance: A Functionalist Perspective and Some Data." *Music Perception* 14(4):383–418.
- Kantrowitz, J. T., M. J. Hoptman, D. I. Leitman, M. Moreno-Ortega, J. M. Lehrfeld, E. Dias, P. Sehatpour, P. Laukka, G. Silipo, and D. C. Javitt. 2015. "Neural Substrates of Auditory Emotion Recognition Deficits in Schizophrenia." *Journal of Neuroscience* 35(44):14909–21.
- Kaur, Manreena, Jim Lagopoulos, Rico Sze Chun Lee, Philip B. Ward, Sharon L. Naismith, Ian B. Hickie, and Daniel F. Hermens. 2013a. "Longitudinal Associations between Mismatch Negativity and Disability in Early Schizophrenia- and Affective-Spectrum Disorders." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 46:161–69.
- Kaur, Manreena, Jim Lagopoulos, Rico Sze Chun Lee, Philip B. Ward, Sharon L. Naismith, Ian B. Hickie, and Daniel F. Hermens. 2013b. "Longitudinal Associations between Mismatch Negativity and Disability in Early Schizophrenia- and Affective-Spectrum Disorders." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 46:161–69.
- Kawakubo, Yuki, Satoru Kamio, Takahiko Nose, Akira Iwanami, Kazuyuki Nakagome, Masato Fukuda, Nobumasa Kato, Mark a. Rogers, and Kiyoto Kasai. 2007. "Phonetic Mismatch Negativity Predicts Social Skills Acquisition in Schizophrenia." *Psychiatry Research* 152(2–3):261–65.

- Kucharska-pietura, Katarzyna, Anthony S. David, Marek Masiak, and Mary L. Phillips. 2005. "Perception of Facial and Vocal Affect by People with Schizophrenia in Early and Late Stages of Illness." *BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY* 187(6):523–28.
- Kujala, T., J. Kallio, M. Tervaniemi, and R. Näätänen. 2001. "The Mismatch Negativity as an Index of Temporal Processing in Audition." *Clinical Neurophysiology* 112(9):1712–19.
- Lavoie, Suzie, Bradley N. Jack, Oren Griffiths, Ayaka Ando, Paul Amminger, Anthony Couroupis, Aidan Jago, Connie Markulev, Patrick D. McGorry, Barnaby Nelson, Andrea Polari, Hok Pan Yuen, and Thomas J. Whitford. 2018. "Impaired Mismatch Negativity to Frequency Deviants in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis, and Preliminary Evidence for Further Impairment with Transition to Psychosis." *Schizophrenia Research* 191:95–100.
- Leavitt, Victoria M., Sophie Molholm, Walter Ritter, Marina Shpaner, and John J. Foxe. 2007. "Auditory Processing in Schizophrenia during the Middle Latency Period (10-50 Ms): High-Density Electrical Mapping and Source Analysis Reveal Subcortical Antecedents to Early Cortical Deficits." *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 32(5):339–53.
- Leitman, David I., John J. Foxe, Pamela D. Butler, Alice Saperstein, Nadine Revheim, and Daniel C. Javitt. 2005. "Sensory Contributions to Impaired Prosodic Processing in Schizophrenia." *Biological Psychiatry* 58(1):56–61.
- Light, Gregory a., Neal R. Swerdlow, Michael L. Thomas, Monica E. Calkins, Michael F. Green, Tiffany a. Greenwood, Raquel E. Gur, Ruben C. Gur, Laura C. Lazzeroni, Keith H. Nuechterlein, Marlena Pela, Allen D. Radant, Larry J. Seidman, Richard F. Sharp, Larry J. Siever, Jeremy M. Silverman, Joyce Sprock, William S. Stone, Catherine a. Sugar, Debby W. Tsuang, Ming T. Tsuang, David L. Braff, and Bruce I. Turetsky. 2015. "Validation of Mismatch Negativity and P3a for Use in Multi-Site Studies of Schizophrenia: Characterization of Demographic, Clinical, Cognitive, and Functional Correlates in COGS-2." *Schizophrenia Research* 163(1–3):63–72.
- Logothetis, Nikos K. 2002. "The Neural Basis of the Blood-Oxygen-Level-Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging Signal." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 357(1424):1003–37.

- Luck, Steven J. (Steven John). 2005. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*.
- Magno, Elena, Sherlyn Yeap, Jogin H. Thakore, Hugh Garavan, Pierfilippo De Sanctis, and John J. Foxe. 2008. "Are Auditory-Evoked Frequency and Duration Mismatch Negativity Deficits Endophenotypic for Schizophrenia? High-Density Electrical Mapping in Clinically Unaffected First-Degree Relatives and First-Episode and Chronic Schizophrenia." *Biological Psychiatry* 64(5):385–91.
- Malmierca, Manuel S., Maria V Sanchez-Vives, Carles Escera, and Alexandra Bendixen. 2014. "Neuronal Adaptation, Novelty Detection and Regularity Encoding in Audition." *Frontiers in Systems Neuroscience* 8(June):111.
- Martínez, Antígona, Pablo a. Gaspar, Steven a. Hillyard, Stephan Bickel, Peter Lakatos, Elisa C. Dias, and Daniel C. Javitt. 2015. "Neural Oscillatory Deficits in Schizophrenia Predict Behavioral and Neurocognitive Impairments." *Frontiers in Human Neuroscience* 9(July):1–12.
- Martínez, Antígona, Steven a. Hillyard, Stephan Bickel, Elisa C. Dias, Pamela D. Butler, and Daniel C. Javitt. 2012. "Consequences of Magnocellular Dysfunction on Processing Attended Information in Schizophrenia." *Cerebral Cortex* 22(6):1282–93.
- Martínez, Antígona, Nadine Revheim, Pamela D. Butler, David N. Guilfoyle, Elisa C. Dias, and Daniel C. Javitt. 2013. "Impaired Magnocellular/Dorsal Stream Activation Predicts Impaired Reading Ability in Schizophrenia." *NeuroImage: Clinical* 2(1):8–16.
- McCarley, Robert W., Dean F. Salisbury, Yoshio Hirayasu, Deborah a Yurgelun-Todd, Mauricio Tohen, Carlos Zarate, Ron Kikinis, Ferenc a Jolesz, and Martha E. Shenton. 2002. "Association between Smaller Left Posterior Superior Temporal Gyrus Volume on Magnetic Resonance Imaging and Smaller Left Temporal P300 Amplitude in First-Episode Schizophrenia." *Archives of General Psychiatry* 59(4):321–31.
- McDonald, Colm, Pak C. Sham, Robin M. Murray, John H. Gruzelier, Sophia Frangou, Elvira Bramon, Rodney J. Croft, Sabine Landau, and Francesca Filbey. 2005. "Is the P300 Wave an Endophenotype for Schizophrenia? A Meta-Analysis and a Family Study." *NeuroImage* 27(4):960–68.
- McGlashan, T. H., R. B. Zipursky, D. Perkins, J. Addington, T. J. Miller, S. W. Woods, K. A.

- Hawkins, R. Hoffman, S. Lindborg, M. Tohen, and A. Breier. 2003. "The PRIME North America Randomized Double-Blind Clinical Trial of Olanzapine versus Placebo in Patients at Risk of Being Prodromally Symptomatic for Psychosis: I. Study Rationale and Design." *Schizophrenia Research* 61(1):7–18.
- Menon, V., DJ Levitin, Bennett K. Smith, A. Lembke, BD Krasnow, D. Glazer, HD Glover, and Stephen McAdams. 2002. "Neural Correlates of Timbre Change in Harmonic Sounds." *NeuroImage* 17(4):1742–54.
- Miyake, a, N. P. Friedman, M. J. Emerson, a H. Witzki, a Howerter, and T. D. Wager. 2000. "The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex 'Frontal Lobe' Tasks: A Latent Variable Analysis." *Cognitive Psychology* 41(1):49–100.
- Molholm, Sophie, Antígona Martínez, Walter Ritter, Daniel C. Javitt, and John J. Foxe. 2005. "The Neural Circuitry of Pre-Attentive Auditory Change-Detection: An FMRI Study of Pitch and Duration Mismatch Negativity Generators." *Cerebral Cortex* 15(5):545–51.
- Murphy, Jennifer R., Caroline Rawdon, Ian Kelleher, Deirdre Twomey, Patrick S. Markey, Mary Cannon, and Richard AP Roche. 2013. "Reduced Duration Mismatch Negativity in Adolescents with Psychotic Symptoms: Further Evidence for Mismatch Negativity as a Possible Biomarker for Vulnerability to Psychosis." *BMC Psychiatry* 13(1):1–7.
- Näätänen, R. and K. Alho. 1995. "Generators of Electrical and Magnetic Mismatch Responses in Humans." *Brain Topography* 7(4):315–20.
- Näätänen, R., A. W. .. Gaillard, and S. Mäntysalo. 1978. "Early Selective-Attention Effects on the Evoked Potential: A Critical Review and Reinterpretation." *Biological Psychology* 8(2):81–136.
- Näätänen, R., W. Teder, K. Alho, and J. Lavikainen. 1992. "Auditory Attention and Selective Input Modulation: A Topographical ERP Study." *Neuroreport* 3(6):493–96.
- Näätänen, Risto, Tetsuya Shiga, Satoko Asano, and Hirooki Yabe. 2015. "Mismatch Negativity (MMN) Deficiency: A Break-through Biomarker in Predicting Psychosis Onset." *International Journal of Psychophysiology* 95(3):338–44.
- Näätänen, Risto, Elyse S. Sussman, Dean Salisbury, and Valerie L. Shafer. 2014. "Mismatch

Negativity (MMN) as an Index of Cognitive Dysfunction.” *Brain Topography* 27(4):451–66.

Nagai, Tatsuya, Mariko Tada, Kenji Kirihara, Noriaki Yahata, Ryuichiro Hashimoto, Tsuyoshi Araki, and Kiyoto Kasai. 2013. “Auditory Mismatch Negativity and P3a in Response to Duration and Frequency Changes in the Early Stages of Psychosis.” *Schizophrenia Research* 150(2–3):547–54.

Paavilainen, Petri, Kimmo Alho, Reinikainen Kalevi, Mikko Sams, and Risto Näätänen. 1991. “Right Hemisphere Dominance of Different Mismatch Negativities.” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83:306–21.

Pakarinen, Satu, Rika Takegata, Teemu Rinne, Minna Huottilainen, and Risto Näätänen. 2007. “Measurement of Extensive Auditory Discrimination Profiles Using the Mismatch Negativity (MMN) of the Auditory Event-Related Potential (ERP).” *Clinical Neurophysiology* 118(1):177–85.

Perez, Veronica B., Scott W. Woods, Brian J. Roach, Judith M. Ford, Thomas H. McGlashan, Vinod H. Srihari, and Daniel H. Mathalon. 2014. “Automatic Auditory Processing Deficits in Schizophrenia and Clinical High-Risk Patients: Forecasting Psychosis Risk with Mismatch Negativity.” *Biological Psychiatry* 75(6):459–69.

Pihan, H., E. Altenmüller, I. Hertrich, and H. Ackermann. 2000. “Cortical Activation Patterns of Affective Speech Processing Depend on Concurrent Demands on the Subvocal Rehearsal System. A DC-Potential Study.” *Brain: A Journal of Neurology* 123 (Pt 1):2338–49.

Pinheiro, Ana P., Nequine Rezaii, Andréia Rauber, Taosheng Liu, Paul G. Nestor, Robert W. McCarley, Óscar F. Gonçalves, and Margaret a. Niznikiewicz. 2014. “Abnormalities in the Processing of Emotional Prosody from Single Words in Schizophrenia.” *Schizophrenia Research* 152(1):235–41.

Pinkham, Amy E., David L. Penn, Diana O. Perkins, Karen A. Graham, and Monica Siegel. 2007. “Emotion Perception and Social Skill over the Course of Psychosis: A Comparison of Individuals ‘at-Risk’ for Psychosis and Individuals with Early and Chronic Schizophrenia Spectrum Illness.” *Cognitive Neuropsychiatry* 12(3):198–212.

- Polich, John. 2009. "Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b." *Clinical Neurophysiology* 118(10):2128–48.
- Price, Gregory W., Patricia T. Michie, Julie Johnston, Hamish Innes-Brown, Aaron Kent, Peter Clissa, and Assen V. Jablensky. 2006. "A Multivariate Electrophysiological Endophenotype, from a Unitary Cohort, Shows Greater Research Utility than Any Single Feature in the Western Australian Family Study of Schizophrenia." *Biological Psychiatry* 60(1):1–10.
- Rabinowicz, Esther F., Gail Silipo, Robert Goldman, and Daniel C. Javitt. 2000. "Auditory Sensory Dysfunction in Schizophrenia." *Archive of General Psychiatry* 57:1149–55.
- Reiterer, Susanne, Michael Erb, Wolfgang Grodd, and Dirk Wildgruber. 2008. "Cerebral Processing of Timbre and Loudness: fMRI Evidence for a Contribution of Broca's Area to Basic Auditory Discrimination." *Brain Imaging and Behavior* 2(1):1–10.
- Rinne, T., K. Alho, R. J. Ilmoniemi, J. Virtanen, and R. Näätänen. 2002. "Separate Time Behaviors of the Temporal and Frontal Mismatch Negativity Sources." *NeuroImage* 12(1):14–19.
- Rodway, Paul and Astrid Schepman. 2007. "Valence Specific Laterality Effects in Prosody: Expectancy Account and the Effects of Morphed Prosody and Stimulus Lead." *Brain and Cognition* 63(1):31–41.
- Saarinen, J., P. Paavilainen, E. Schöger, M. Tervaniemi, and R. Näätänen. 1992. "Representation of Abstract Attributes of Auditory Stimuli in the Human Brain." *Neuroreport* 3(12):1149–51.
- Salisbury, D. F., M. E. Shenton, a R. Sherwood, I. a Fischer, D. a Yurgelun-Todd, M. Tohen, and R. W. McCarley. 1998. "First-Episode Schizophrenic Psychosis Differs from First-Episode Affective Psychosis and Controls in P300 Amplitude over Left Temporal Lobe." *Archives of General Psychiatry* 55(2):173–80.
- Salisbury, Dean F., K. C. Collins, and Robert W. McCarley. 2010. "Reductions in the N1 and P2 Auditory Event-Related Potentials in First-Hospitalized and Chronic Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 36(5):991–1000.

- Salisbury, Dean F., Martha E. Shenton, Carlye B. Griggs, Aaron Bonner-Jackson, and Robert W. McCarley. 2001. "Mismatch Negativity in Chronic Schizophrenia and First-Episode Schizophrenia." *Archive of General Psychiatry* 59:686–94.
- Savela, Janne, Teija Kujala, Jyrki Tuomainen, Maria Ek, Olli Aaltonen, and Risto Näätänen. 2003. "The Mismatch Negativity and Reaction Time as Indices of the Perceptual Distance between the Corresponding Vowels of Two Related Languages." *Cognitive Brain Research* 16(2):250–56.
- Schepman, Astrid, Paul Rodway, Louise Cornmell, Bethany Smith, Sabrina Lauren de Sa, Ciara Borwick, and Elisha Belfon-Thompson. 2018. "Right-Ear Precedence and Vocal Emotion Contagion: The Role of the Left Hemisphere." *Laterality* 23(3):290–317.
- Schepman, Astrid, Paul Rodway, and Hayley Pritchard. 2016. "Right-Lateralized Unconscious, but Not Conscious, Processing of Affective Environmental Sounds." *Laterality* 21(4–6):606–32.
- Sebastian, Catherine and Ifat Yasin. 2008. "Speech versus Tone Processing in Compensated Dyslexia: Discrimination and Lateralization with a Dichotic Mismatch Negativity (MMN) Paradigm." *International Journal of Psychophysiology* 70(2):115–26.
- Shelley, a M., P. B. Ward, S. V Catts, P. T. Michie, S. Andrews, and N. McConaghy. 1991. "Mismatch Negativity: An Index of a Preattentive Processing Deficit in Schizophrenia." *Biological Psychiatry* 30(10):1059–62.
- Spreckelmeyer, Katja N., Eckart Altenmüller, Hans Colonius, and Thomas F. Münte. 2013. "Preattentive Processing of Emotional Musical Tones: A Multidimensional Scaling and ERP Study." *Frontiers in Psychology* 4(SEP):1–11.
- Tarasenko, Melissa a., Neal R. Swerdlow, Scott Makeig, David L. Braff, and Gregory a. Light. 2014. "The Auditory Brain-Stem Response to Complex Sounds: A Potential Biomarker for Guiding Treatment of Psychosis." *Frontiers in Psychiatry* 5(October):1–5.
- Tervaniemi, M., S. Maury, and R. Näätänen. 1994. "Neural Representations of Abstract Stimulus Features in the Human Brain as Reflected by the Mismatch Negativity." *Neuroreport* 5(7):844–46.

- Van Tricht, Mirjam J., Dorien H. Nieman, J. H. T. M. Koelman, Johan N. Van Der Meer, Lo J. Bour, Lieuwe De Haan, and Don H. Linszen. 2010. "Reduced Parietal P300 Amplitude Is Associated with an Increased Risk for a First Psychotic Episode." *Biological Psychiatry* 68(7):642–48.
- Umbricht, Daniel and Sanya Krljesb. 2005. "Mismatch Negativity in Schizophrenia: A Meta-Analysis." *Schizophrenia Research* 76(1):1–23.
- VeUILlet, E., N. Georgieff, B. Philibert, J. Dalery, M. Marie-Cardine, and L. Collet. 2001. "Abnormal Peripheral Auditory Asymmetry in Schizophrenia." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 70(1):88–94.
- Warren, J. D., A. R. Jennings, and T. D. Griffiths. 2005. "Analysis of the Spectral Envelope of Sounds by the Human Brain." *NeuroImage* 24(4):1052–57.