



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y  
Neurocirugía de Chile  
Chile

Niklitschek L., Sergio; Pino P., Paula; Aboitiz D., Francisco

Sincronía neuronal y esquizofrenia: luces y sombras

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 49, núm. 4, diciembre, 2011, pp. 372-380

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527727010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Sincronía neuronal y esquizofrenia: luces y sombras

## Neural synchrony and schizophrenia: lights and shadows

Sergio Niklitschek L.<sup>1</sup>, Paula Pino P.<sup>1</sup> y Francisco Aboitiz D., PhD<sup>2,3</sup>

**Background:** Neuronal synchrony seems to be a central element in the unification of brain activity and the emergence of consciousness. It appears to be fundamental in the development of thought, attention, memory, motor actions and in the ability to perceive external and internal stimuli in a balanced and unified way. The dysfunction of these mechanisms could account for the disturbances that underlie schizophrenia. **Objective:** To provide an overview of the mechanisms underlying schizophrenia and give a critical vision about considering the alteration of neuronal synchrony as a core process in this disease. **Methods:** The results of several studies are summarized in the context of a literature review. **Results:** Several studies indicate that alterations in the development of neural networks may have a fundamental role in schizophrenia, resulting in neuronal synchrony dysfunctions. These dysfunctions seem to determine the presence of hypoconnected, but also of hyperconnected regions, resulting in negative and positive symptoms, respectively. **Conclusion:** Neuronal synchrony seems to play a crucial role in information processing, brain integration and unified perception of reality. The alteration of neuronal synchrony could be a central determinant in the development of this disease. Understanding these mechanisms could provide valuable knowledge for improving our predictive, diagnostic and therapeutic capacities in relation to schizophrenia.

**Keywords:** Schizophrenia, Electroencephalography Phase Synchronization, Electroencephalography  
*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49 (4): 372-380*

## Introducción

Cada vez que reconocemos un objeto, sus distintos atributos (forma, color, movimiento, posición e incluso su olor) son percibidos e integrados por nuestro cerebro como un conjunto. De esta manera, nos llevamos la impresión de este objeto como un todo y no sólo como piezas aisladas. Así mismo, el simple hecho de mirar el objeto despierta una cascada de pensamientos, sentimientos y recuerdos.

Recibido: 8/04/2011  
 Aprobado: 29/08/2011

Durante las últimas décadas se han logrado avances notables en cuanto a la comprensión de cómo las neuronas trabajan individualmente. Sin embargo, surgen algunas preguntas centrales: ¿De qué manera nuestro cerebro transforma billones de células, potenciales de acción y neurotransmisores en sensaciones subjetivas y en percepciones integradas? Y en el otro lado de la ecuación, ¿cómo esta integración de la realidad es susceptible de derrumbarse en enfermedades como la esquizofrenia?

En esta revisión se resumen los conocimientos

<sup>1</sup> Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup> Profesor Titular de Psiquiatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>3</sup> Laboratorio de Neurociencia Cognitiva, Pontificia Universidad Católica de Chile.

actuales sobre la sincronía neural y se entrega una visión crítica acerca de su posible rol protagónico en la patogenia de la esquizofrenia, con el fin de inspirar futuras investigaciones que permitan contar con nuevas herramientas predictivas, diagnósticas y terapéuticas.

## Desarrollo

Entender cómo nuestro cerebro codifica e integra la información es un elemento fundamental para comprender las alteraciones presentes en la esquizofrenia. Este entendimiento ha evolucionado considerablemente durante las últimas décadas y numerosos modelos han sido propuestos.

Inicialmente se desarrolló un modelo jerárquico del sistema nervioso, gracias al estudio del funcionamiento de las vías ópticas<sup>1</sup>. Este modelo plantea que determinados grupos de neuronas codifican distintos atributos de un objeto (color, posición, forma, etc), para luego converger en células más especializadas, que finalmente convergen en una última neurona (*células de la abuela*, es decir, neuronas que detectan abuelas o cualquier otro objeto complejo) que representaría el objeto como un todo. Sin embargo, esta hipótesis tiene varias limitaciones. Además de las células que responden preferentemente a caras y manos, hasta el momento no se han encontrado otras neuronas objeto-específicas<sup>2</sup>. Por otro lado, si existieran *células de la abuela* para cada objeto que somos capaces de conocer, no habría suficiente espacio cerebral para almacenarlas a todas. Este modelo también tiene problemas para reflejar la flexibilidad necesaria para lidiar con funciones tales como la atención, la expectación y el contexto<sup>3</sup>. Por lo tanto, el modelo de percepción jerárquico lineal por sí solo no es suficiente y parece razonable la búsqueda de otro mecanismo, que resuelva los problemas mencionados anteriormente.

Estudios sobre la organización estructural y funcional del cerebro han conjeturado que éste, en gran medida, sería un órgano descentralizado, que procesaría la información en paralelo, en un sinnúmero de subsistemas motores y sensoriales<sup>4</sup>.

Los procesos cerebrales, por lo tanto, activarían simultáneamente diferentes áreas corticales no adyacentes ampliamente distribuidas y altamente diferenciadas<sup>5-10</sup>.

Múltiples áreas corticales especializadas, trabajando en paralelo, de forma no-jerárquica, parecen ser más flexibles para lograr tareas sensoriales, motoras y cognitivas. Sin embargo, ¿cómo se une toda esta actividad nerviosa topográficamente expandida, para trabajar como un todo? Este problema ha sido denominado *el problema de la unión* y se ha propuesto que se resolvería a través de un mecanismo neuronal altamente coordinado, llamado la sincronía neuronal. La sincronía neuronal uniría dinámicamente y funcionalmente a estos grupos neuronales ampliamente distribuidos<sup>11</sup>, y de esta manera, los grupos neuronales relacionados con el procesamiento de un objeto en particular tenderían a sincronizar su actividades, mientras que simultáneamente des-sincronizarían su disparo de grupos neuronales que no estén participando en ese proceso<sup>12</sup>.

## Sincronía neuronal y su rol fisiológico

La sincronización de la actividad neuronal puede ocurrir en muchos niveles diferentes en nuestro cerebro: desde un par de neuronas ubicadas a corta distancia, hasta grandes grupos neuronales localizados en diferentes hemisferios. A pesar de los diferentes niveles en los que las neuronas se conectan, para lograr una sincronización estable primero es necesario que establezcan un patrón predecible de actividad. Esto se lograría a través de actividad oscilatoria, la que ha demostrado ser una propiedad intrínseca de grupos neuronales<sup>13-15</sup>.

Por otra parte, la sincronía neuronal no sólo es importante para unir funcionalmente a grupos de neuronas separadas entre sí como se describió anteriormente, sino también es esencial para poder realizar una comunicación efectiva a través de todo el cerebro. Sólo grupos neuronales que oscilen coherentemente pueden comunicarse, ya que al oscilar coherentemente, sus ventanas para la entrada y de salida de información están abiertas al mismo tiempo<sup>16</sup>. En relación a esto, diferentes estudios proporcionan evidencia de la importan-

cia de la sincronización de las descargas de grupos neuronales en distintas áreas del cerebro. Sin embargo, algunos experimentos también han centrado su atención en el significado de los procesos de desincronización. Estos períodos de actividad descoordinada permitirían pasar de un estado cognitivo a otro y serían un mecanismo central para el funcionamiento cerebral<sup>17</sup>.

Grupos neuronales involucrados en una red funcional pueden distinguirse de otras agrupaciones según las determinadas bandas de frecuencias en las que oscilan<sup>18</sup>. Cada neurona es capaz de cambiar dinámicamente la frecuencia oscillatoria y sincronizarse con diferentes grupos neuronales, lo que le da una posibilidad de comunicación casi infinita. Las frecuencias oscillatorias pueden estar determinadas por diferentes factores, tales como la distancia entre los grupos relacionados, la cinética de los receptores involucrados en la red<sup>19</sup> y el número de ciclos necesarios para una comunicación de alta fidelidad<sup>20</sup>.

### **Sincronía neuronal y su rol en la esquizofrenia**

La esquizofrenia es una enfermedad grave, crónica y en ocasiones invalidante, donde la integración de la realidad se desmorona. Originalmente nombrada por Bleuler, la esquizofrenia fue descrita como una *separación de las funciones psíquicas*<sup>21</sup>. Actualmente se estima que esta condición afecta alrededor del 1% de la población mundial. Sus síntomas se pueden dividir en síntomas positivos –como alucinaciones y delirios–, síntomas negativos –como aplanamiento afectivo y aislamiento social– y déficits cognitivos, siendo estos últimos una disfunción central de la enfermedad<sup>22</sup>. Múltiples estudios han evidenciado que una alteración en la sincronía neuronal de estos pacientes podría ser uno de los principales mecanismos implicados en la etiopatogenia de la esquizofrenia.

La sincronización neuronal y las oscilaciones de alta frecuencia (rango de frecuencia gamma) tendrían un papel crucial en el procesamiento de la información y la integración de funciones cerebrales. Distintas anomalías relacionadas con oscilaciones de alta frecuencia se han encontrado en pacientes

esquizofrénicos, y algunas de ellas se correlacionan con los síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, algunos de los estudios han evidenciado que en pacientes esquizofrénicos habría una reducción y un retraso en las respuestas oscillatorias en frecuencia gamma asociadas a estímulos<sup>23</sup>, así como también habría una reducción de las oscilaciones gamma inducidas por estimulación visual<sup>24,25</sup>. La mayoría de estos signos se han asociado con los síntomas negativos y con los déficits cognitivos; en tanto, las alucinaciones han mostrado correlación con el fenómeno inverso: el aumento de la conectividad a nivel local y excesivo poder gamma de alta energía<sup>26,27</sup>.

Estudios con oscilaciones gamma inducidas, realizados en humanos, han demostrado también que existen diferencias en los patrones de activación de pacientes en relación a sujetos control durante la realización de tareas aritméticas. Los sujetos sanos mostraron lateralización de la actividad gamma durante la tarea, mientras que los pacientes evidenciaron lateralización reducida o ausente<sup>28</sup>. Estos resultados podrían sugerir un desequilibrio de la actividad cerebral de los pacientes, lo que se encuentra en línea con las anomalías ya conocidas presentes en el circuito tálamo-cortical. Algunos de los mecanismos propuestos para explicar estas disfunciones sugieren una reducción en la capacidad de sincronización evocada por estímulos, alteraciones en las oscilaciones de alta frecuencia, o la incapacidad de los grupos neuronales de efectuar descargas de alta frecuencia<sup>29</sup>.

Por otro lado, teorías que explican la asociación entre pacientes con síntomas positivos severos y la sincronización neuronal en el poder de banda gamma, sugieren que una conectividad aumentada entre áreas corticales de alto y bajo orden favorecería la propagación retrógrada de actividad neuronal generada en áreas sensoriales de orden superior hacia las cortezas sensoriales primarias. Esto generaría patrones visuales y auditivos semejantes a aquellos producidos por estimulación sensorial<sup>29</sup>.

También se ha sugerido una desregulación del sistema GABAérgico, que implicaría una reducción neta de la modulación inhibitoria de las *neuronas candelabro* de los pacientes esquizofrénicos en

comparación con los controles<sup>30</sup>. Esta hipótesis cuenta con el apoyo de estudios post-mortem que reportaron un 40% de disminución en la densidad axonal terminal de estas neuronas en sujetos con esquizofrenia<sup>31-34</sup>. Información empírica acerca del uso de benzodiazepinas para tratar alucinaciones en pacientes esquizofrénicos apoya esta hipótesis<sup>35</sup>.

Otra de las ideas propuestas, involucra un modelo donde normalmente se establecería una sincronía neuronal entre las cortezas motoras y sensoriales en la generación del lenguaje. Estas descargas prepararían la corteza sensorial ante las consecuencias sensoriales auto-iniciadas, permitiéndonos distinguir entre acciones generadas interna y externamente. Por ejemplo, en relación a esto se ha evidenciado que aquellos pacientes que presentan alucinaciones muestran una sincronía neuronal deficiente antes del discurso<sup>36</sup>.

Tal vez una de las hipótesis más recientes que se encuentran actualmente en investigación es la hipótesis de la hipo-función del receptor de glutamato NMDA (ácido n-metil-d-aspartico). Esta teoría surgió a partir de evidencias de larga data, que revelaron que la administración de fenciclidina, antagonista de receptores NMDA, desencadena síntomas de tipo psicótico<sup>37</sup>. La hipótesis propone que la hipofunción del receptor NMDA provoca perturbaciones neuronales que inactivarían redes inhibidoras. Esto causaría la desinhibición de vías excitatorias, produciendo cambios neurodegenerativos capaces de explicar el deterioro que se observa en los pacientes<sup>38</sup>.

La hiperconectividad entre las neuronas podría implicar un aumento de la plasticidad sináptica, causando un crecimiento sináptico erróneo y excesivo, y a un aumento en la sincronización de ciertos grupos neuronales, lo que podría dar cuenta de los síntomas positivos de la esquizofrenia<sup>39,40</sup>. Investigaciones recientes han utilizado modelos de ketamina (antagonista de receptores NMDA), que puede producir psicosis aguda y muchos de los trastornos cognitivos característicos de la esquizofrenia<sup>41</sup>, para investigar aún más el papel de los receptores NMDA en la sincronía neuronal y sobre cómo podrían estar afectados en esta enfermedad.

Al analizar las alteraciones de los pacientes con

esquizofrenia a una escala más amplia se evidencian anomalías neuroanatómicas, como alteraciones en el cuerpo calloso. Esta estructura es esencial para la transmisión de información entre ambos hemisferios y participa en la generación de actividad neuronal inter-hemisférica sincronizada<sup>42</sup>. Alteraciones a este nivel pueden ser responsables de parte de los síntomas de la esquizofrenia, ya que los pacientes poseen un cuerpo calloso significativamente reducido en comparación con sujetos sanos<sup>43</sup>. Esta reducción de tamaño del cuerpo calloso ha sido correlacionada principalmente con síntomas negativos<sup>44,45</sup>. Por el contrario, otros estudios han demostrado pacientes con cuerpo calloso de mayor tamaño, lo que se ha correlacionado con mayor cantidad de síntomas positivos, inicio más temprano de la enfermedad y un peor pronóstico<sup>46</sup>.

Los déficits cognitivos en la esquizofrenia han demostrado ser buenos marcadores y factores pronósticos de la gravedad de esta condición y reflejan alteraciones en las interacciones de largo alcance de las áreas corticales, que permiten el proceso de *percepción unitaria*<sup>39</sup>. De esta manera, la sincronía neuronal sería un factor fundamental para lograr la percepción unitaria<sup>47-49</sup>, y su alteración podría estar en los cimientos de la esquizofrenia.

Durante los últimos años, numerosos trabajos han revelado una alteración en la percepción unitaria en pacientes esquizofrénicos<sup>3,50-53</sup>. Estas alteraciones parecen estar asociadas a varios de los déficits cognitivos que se encuentran en esta patología. Esta disfunción en la percepción unitaria se ha evaluado, entre otros, en experimentos en los que se le pedía a pacientes esquizofrénicos que reconocieran objetos, cuyo contorno se encontraba ampliamente distanciado en el espacio; los pacientes fueron relativamente incapaces de percibir estos elementos como un objeto<sup>54</sup>. La especificidad de los déficits cognitivos en la esquizofrenia también se ha demostrado en el estudio de deficiencias en la organización perceptual: la misma disfunción actúa como una ventaja en comparación con sujetos control, al realizar tareas donde la información contextual y la agrupación funcional dinámica tienen un efecto distracto<sup>55</sup>.

Numerosa evidencia apoya la idea de un síndro-

*me de desconexión* o una perturbación de conectividad entre las diferentes regiones del cerebro en pacientes esquizofrénicos, lo que podría explicar algunos de los síntomas y trastornos cognitivos presentes en esta enfermedad. De hecho, algunos investigadores proponen esta hipótesis como la disfunción central en la esquizofrenia, en lugar de problemas en estructuras específicas del cerebro<sup>56</sup>. Uno de los mecanismos propuestos para sustentar esta hipótesis es el crecimiento y mantenimiento dendrítico anormal, que contribuiría a que exista una conectividad prefrontal deficiente<sup>57</sup>. Esto está apoyado por estudios que muestran reducciones significativas en la densidad y en las arborizaciones dendríticas en sujetos esquizofrénicos<sup>58</sup>. Del mismo modo, las anomalías implican una alteración en el número de aferencias talámicas o corticales excitatorias sobre las neuronas piramidales, lo que afectaría la memoria de trabajo de los pacientes con esquizofrenia, contribuyendo a la base fisiopatológica de los trastornos cognitivos en esta enfermedad<sup>59</sup>.

La “hipótesis de la desconexión” señala que la disfunción central de la esquizofrenia consiste en una disminución global de la conectividad neuronal. Esto involucraría la participación de grandes redes neuronales y llevaría a una alteración de la conectividad funcional del cerebro. La sincronía de la actividad electroencefalográfica a altas frecuencias oscilatorias (20-100Hz) se ha propuesto como un reflejo del grado de conectividad funcional. Utilizando esta aproximación, un número creciente de estudios han demostrado una disminución de la sincronía neuronal en la esquizofrenia, lo que se ha correlacionado con algunos de los déficit sensoriales y cognitivos en estos pacientes.

Sin embargo, si la alteración en la sincronía neuronal fuera una característica general del cerebro esquizofrénico, se debería esperar que múltiples métodos que evalúen la conectividad funcional encuentren resultados similares. No obstante, otras técnicas como la resonancia magnética funcional no han evidenciado completamente esta predicción y mientras que en algunas regiones del cerebro la actividad hemodinámica es inferior a la de los controles, otras áreas muestran un aumento en la activación. Tomando en cuenta estos resultados, se

ha sugerido que los aumentos localizados de conectividad también podrían estar involucrados en los cambios funcionales que acompañan la esquizofrenia. Por lo tanto, una disminución de la conectividad funcional podría ser parte de un fenómeno más general de “conectividad aberrante”, cuya firma sería un desbalance en la conectividad, con algunas regiones desplegando una disminución y otras un exceso de conectividad; las segundas derivadas en parte como un mecanismo de compensación intentando restaurar los circuitos sensoriomotores dañados<sup>60</sup>.

## Conclusión

La sincronía de la actividad neuronal parece tener un papel crucial en el procesamiento de la información, en la integración cerebral y en la percepción unitaria. En los pacientes esquizofrénicos, esta actividad sincrónica se encuentra aumentada en algunas áreas y disminuida en otras y permitiría explicar parte de su sintomatología.

Numerosos autores han considerado la esquizofrenia como una enfermedad en la que prima una desconexión funcional entre distintas áreas cerebrales. Sin embargo, durante los últimos años, la teoría de la conectividad aberrante ha permitido ampliar esta hipótesis, agregando el concepto de que además de una disminución de la fuerza sináptica en algunas regiones cerebrales, habrían otras zonas con conectividad aumentada.

El concepto de conectividad aberrante en esquizofrenia y de cómo ésta podría evidenciarse a través de alteraciones en la sincronía neuronal, sugiere que una alteración en el desarrollo de redes neuronales podría tener un rol etiológico fundamental. Esto se traduciría en regiones hipoconectadas, pero también en otras en las que prevalecería la hiperconectividad, dando lugar a síntomas negativos y positivos, respectivamente. Este aspecto estaría en parte asociado a una disminución en el número y en la actividad de los procesos inhibitorios y al desarrollo anormal de extensiones neuronales y podría estar relacionado con los síntomas que presentan los pacientes. El desequilibrio en el desarrollo de la conectividad normal puede derivar en pro-

fundas alteraciones en la integración sensoriomotora, dando lugar a mecanismos de compensación que, aunque orientados a reducir la disfunción, producen desbalances en las redes involucradas en el procesamiento cognitivo, la expresión emocional y el control de la conducta

La integración normal de los procesos cognitivos parece ser realizada en forma paralela y en áreas espacialmente segregadas del cerebro. La sincronización de la actividad neuronal se muestra como un elemento fundamental en la unificación de la actividad cerebral y en la emergencia de nuestra conciencia. Estos mecanismos de sincronización parecen ser actores fundamentales en el correcto

funcionamiento del pensamiento, la atención, la memoria, las acciones motoras y sobre todo, de poder percibir los estímulos externos e internos de una manera balanceada y unificada.

El funcionamiento anómalo de estos mecanismos parece ser uno de los factores fundamentales en la etiopatogenia de la esquizofrenia y la correcta comprensión de estos fenómenos podría ser un paso fundamental para seguir avanzando en el manejo de estos pacientes. Las repercusiones clínicas de estos avances podrían otorgar conocimientos valiosos, capaces de mejorar nuestra capacidad predictiva, diagnóstica y terapéutica en relación a esta enfermedad.

## **Resumen**

**Introducción:** La sincronía neuronal se muestra como un elemento central en la unificación de la actividad cerebral y en la emergencia de nuestra conciencia, y parece ser fundamental en el desarrollo del pensamiento, atención, memoria, acciones motoras y en la capacidad de percibir estímulos externos e internos de forma balanceada y unificada. La disfunción de estos mecanismos podría dar cuenta de las alteraciones que subyacen a la esquizofrenia. **Objetivo:** Proporcionar una visión general sobre los mecanismos mediante los cuales nuestro cerebro realiza la integración de la realidad y dar una visión crítica acerca de considerar la alteración de la sincronía neuronal como un proceso subyacente a la amplia gama de problemas observados en la esquizofrenia. **Método:** Se resumen los resultados de varios estudios en el contexto de una revisión de la literatura. **Resultados:** Distintos estudios indican que alteraciones en el desarrollo de redes neuronales podrían tener un rol etiológico fundamental en la esquizofrenia, generando disfunciones en la sincronía neuronal. Estas alteraciones en la sincronización se traducirían en regiones hipoconectadas, pero también en otras hiperconectadas, dando lugar a síntomas negativos y positivos, respectivamente. **Conclusiones:** La sincronía neuronal parece tener un papel crucial en el procesamiento de la información, la integración cerebral y la percepción unitaria de la realidad. La alteración de la sincronía neuronal podría ser un determinante central en el desarrollo de esta enfermedad. La comprensión de estos mecanismos podría otorgar conocimientos valiosos, capaces de mejorar nuestra capacidad predictiva, diagnóstica y terapéutica en relación a la esquizofrenia.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, sincronización de fase electroencefalográfica, electroencefalografía.

## Referencias

1. Hubel DH, Wiesel TN. Brain mechanisms of vision. *Sci Am* 1979; 241: 150-62.
2. Singer W. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 349-74.
3. Ford JM, Krystal JH, Mathalon DH. Neural synchrony in schizophrenia: from networks to new treatments. *Schizophr Bull* 2007; 33: 848-52.
4. Singer W. Understanding the brain. How can our intuition fail so fundamentally when it comes to studying the organ to which it owes its existence? *EMBO Rep* 2007; 8 Spec No: S16-9.
5. Desimone R, Schein SJ, Moran J, Ungerleider LG. Contour, color and shape analysis beyond the striate cortex. *Vision Res* 1985; 25: 441-52.
6. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1991; 1: 1-47.
7. Newsome WT, Wurtz RH. Probing visual cortical function with discrete chemical lesions. *Trends Neurosci* 1988; 11: 394-400.
8. Wurtz RH, Yamasaki DS, Duffy CJ, Roy JP. Functional specialization for visual motion processing in primate cerebral cortex. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1990; 55: 717-27.
9. Zeki SM. Colour coding in rhesus monkey prestriate cortex. *Brain Res* 1973; 53: 422-7.
10. Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci* 1991; 11: 641-9.
11. Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 1999; 24: 49-65, 111-25.
12. von der Malsburg C, Schneider W. A neural cocktail-party processor. *Biol Cybern* 1986; 54: 29-40.
13. Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1867-72.
14. Tiesinga PH. Information transmission and recovery in neural communication channels revisited. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2001; 64: 012901.
15. Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004; 304: 1926-9.
16. Fries P, Schroder JH, Roelfsema PR, Singer W, Engel AK. Oscillatory neuronal synchronization in primary visual cortex as a correlate of stimulus selection. *J Neurosci* 2002; 22: 3739-54.
17. Varela FJ. Resonant cell assemblies: a new approach to cognitive functions and neuronal synchrony. *Biol Res* 1995; 28: 81-95.
18. Bastiaansen M, Hagoort P. Oscillatory neuronal dynamics during language comprehension. *Prog Brain Res* 2006; 159: 179-96.
19. Hughes SW, Lorincz M, Cope DW, Blethyn KL, Kekesi KA, Parri HR, et al. Synchronized oscillations at alpha and theta frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* 2004; 42: 253-68.
20. Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 2001; 291: 1560-3.
21. Bleuler M, Bleuler R. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 661-2.
22. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: e12.
23. Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, Greene RW, Hirayasu Y, Nestor PG, et al. Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1001-5.
24. Green MF, Mintz J, Salveson D, Nuechterlein K H, Breitmeyer B, Light GA, et al. Visual masking as a probe for abnormal gamma range activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1113-9.
25. Haig A R, Gordon E, De Pascalis V, Meares R A, Bahramali H, Harris A. Gamma activity in schizophrenia: evidence of impaired network binding? *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1461-8.
26. Hubl D, Koenig T, Strik W, Federspiel A, Kreis R, Boesch C, et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 658-68.
27. Lee SH, Wynn JK, Green MF, Kim H, Lee K , Nam M, et al. Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging

- of patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2006; 83: 111-9.
28. Kissler J, Muller MM, Fehr T, Rockstroh B, Elbert T. MEG gamma band activity in schizophrenia patients and healthy subjects in a mental arithmetic task and at rest. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 2079-87.
  29. Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006; 52: 155-68.
  30. Lewis DA. GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 270-6.
  31. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and disconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 929-39.
  32. Pierri JN, Chaudry AS, Woo TU, Lewis DA. Alterations in chandelier neuron axon terminals in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1709-19.
  33. Woo TU, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA. A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 5341-6.
  34. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 312-24.
  35. Jaaskelainen IP, Hirvonen J, Saher M, Pekkonen E, Sillanaukee P, Naatanen R, et al. Benzodiazepine temazepam suppresses the transient auditory 40-Hz response amplitude in humans. *Neurosci Lett* 1999; 268: 105-7.
  36. Ford JM, Roach BJ, Faustman WO, Mathalon DH. Synch before you speak: auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 458-66.
  37. Yesavage JA, Freeman AM, Bourgeois ML. Time distortion in acute phencyclidine (PCP) psychosis. A correlation between 30 seconds estimation and urine drugs levels. *Encephale* 1978; 4: 281-5.
  38. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 523-33.
  39. Lee KH, Williams LM, Breakspear M, Gordon E. Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 41: 57-78.
  40. Ruppini E. NMDA receptor delayed maturation and schizophrenia. *Med Hypotheses* 2000; 54: 693-7.
  41. Domino EF, Mirzoyan D, Tsukada H. N-methyl-D-aspartate antagonists as drug models of schizophrenia: a surprising link to tobacco smoking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 801-11.
  42. Aboitiz F, López J, Montiel J. Long distance communication in the human brain: timing constraints for inter-hemispheric synchrony and the origin of brain lateralization. *Biol Res* 2003; 36: 89-99.
  43. Arnone D, McIntosh AM, Tan GM, Ebmeier KP. Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 101: 124-32.
  44. Tibbo P, Nopoulos P, Arndt S, Andreasen NC. Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 405-12.
  45. Woodruff PW, Phillips ML, Rushe T, Wright IC, Murray RM, David AS. Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 23: 189-96.
  46. Jacobsen LK, Giedd JN, Rajapakse JC, Hamburger SD, Vaituzis AC, Frazier JA, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997; 68: 77-86.
  47. Varela F, Lachaux JP, Rodríguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 229-39.
  48. Singer W, Gray CM. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 1995; 18: 555-86.
  49. Gray CM, Konig P, Engel AK, Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 1989; 338: 334-7.
  50. Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 908-20.

51. Symond MP, Harris AW, Gordon E, Williams L M. "Gamma synchrony" in first-episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity? *Am J Psychiatry* 2005; 162: 459-65.
52. Yeragani VK, Cashmere D, Miewald J, Tancer M, Keshavan MS. Decreased coherence in higher frequency ranges (beta and gamma) between central and frontal EEG in patients with schizophrenia: A preliminary report. *Psychiatry Res* 2006; 141: 53-60.
53. Uhlhaas PJ, Mishara AL. Perceptual anomalies in schizophrenia: integrating phenomenology and cognitive neuroscience. *Schizophr Bull* 2007; 33: 142-56.
54. Silverstein SM, Kovacs I, Corry R, Valone C. Perceptual organization, the disorganization syndrome, and context processing in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 43: 11-20.
55. Uhlhaas PJ, Silverstein SM. Perceptual organization in schizophrenia spectrum disorders: empirical research and theoretical implications. *Psychol Bull* 2005; 131: 618-32.
56. Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 15-30.
57. Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaia D, Vostrikov V, et al. Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 742-4.
58. Garey L J, Ong W Y, Patel T S, Kanani M, Davis A, Mortimer A M, et al. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 446-53.
59. Glantz L A, Lewis D A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 65-73.
60. Gaspar P, Bosman C, Ruiz S, Aboitiz F. (2009) The aberrant connectivity hypothesis in schizophrenia. From Attention to Goal-Directed Behavior. Neurodynamical, methodological and clinical trends. Eds. F. Aboitiz and D. Cosmelli. Springer, Berlin. Pp. 301-323.

---

**Correspondencia:**

Dr. Francisco Aboitiz

Laboratorio de Neurociencia Cognitiva

Marcoleta 391, 2do piso.

Teléfono: +56 2 3543808

Fax: +56 2 638 0443

Email: faboitiz@puc.cl