

정신분열병과 P50

이승환*[†] · 서형석* · 정영조*

P50 and Schizophrenia

Seung-Hwan Lee, M.D., Ph.D.,*[†] Hyung-Seok Seo, M.D.,* Young-Cho Chung, M.D., Ph.D.*

ABSTRACT

One of the most widely recognized neurophysiologic endophenotypes for schizophrenia is deficient gating or inhibition of the P50 component of the auditory event-related potential(ERP). A deficit in P50 sensory gating refers to a dysfunction in the mechanism responsible for modulating the brain's sensitivity of filtering out irrelevant or background stimuli, perhaps as a result of dysfunction in inhibitory neural circuits. In this paper, we review the neuronal and genetic aspects as well as medication effects on P50 in schizophrenia.

KEY WORDS : P50 · Event-related potential · ERP · Schizophrenia.

서론

정신분열병은 인지, 사회, 심리 기능상의 결함으로 특징지어지는 질환이다. 정신분열병의 증상을 한 가지 신경생리학적 결함만으로 설명하기란 쉽지 않으며, 여러 가지 신경생리학적 결함의 합으로 그러한 증상을 설명할 수 있다. 정신분열병을 설명하기 위해 일련의 신경생리학자들에 의해 제안된 한 가지 모델은 이 질병을 앓는 환자들이 외부 감각 자극(extraneous sensory stimuli)

에 대한 반응의 여과(filtering), 혹은 관문(gating) 기능의 결함을 보인다는 것이다. 이러한 감각 자극 관문에 문제가 있는 정신분열병 환자들은 과도한 감각 신호의 입력을 경험하게 된다.¹⁾ 최근 몇 년간 관문 조절과 관련된 억제성 신경 처리과정(inhibitory neuronal processing)의 결함들을 연구하기 위해 여러 가지 연구 방법들이 사용되어 왔다. 이러한 연구 방법에는 시각적 역행 차폐(visual backward masking),²⁾ 청각성 놀람반응(acoustic startle reaction)의 파동전 억제(prepulse inhibition),³⁾ 그리고 P50 청각 제어(auditory sensory gating) 등⁴⁻¹²⁾이 포함된다. 그 중 P50은 신경생리학적으로 매우 활발히 연구되어지고 있는데, 특히 최근 들어 P50이 유전적 경향을 갖는 독특한 신경생리 현상임이 밝혀지면서 정신분열병의 병리와 관련되어 관심이 더해지고 있다. 이 글에서는 여러 가지 억제성 신경처리과정 중에서 특히 P50과 정신분열병과의 관계에 대해 고

*인제대학교 의과대학 일산백병원 신경정신과학교실
Department of Psychiatry, Ilsanpaik Hospital, Inje University of Korea, Goyang, Korea

[†]교신저자 : 이승환 411-706 경기도 고양시 일산구 대화동 2240
전화) (031) 910-7262, 전송) (031) 910-7268
E-mail) lshpss@ilsanpaik.ac.kr,
lshpss@hanmail.net

잘하고자 한다.

P50이란 무엇인가?

P50은 사건 관련 전위(event related potential ; ERP)의 하나로 특정 자극 후 약 50ms가 지난 뒤에 발생하는 뇌파(EEG)상의 작은 양성 파(positive peak)이다. P50과 관련된 관문 효과를 측정하기 위해서 일련의 쌍(조건화 자극 S1, 시험 자극 S2)을 이룬 자극이 제시된다. 자극 쌍 사이의 간격은 0.5s이며, 한 쌍의 자극이 약 10s 간격으로 반복된다. 정상인에서 S2에 대한 P50 진폭의 time-locked average(신경신호를 취득하는 방법 중 하나로 제한된 시간 범위내의 신호만을 수집하는 방법이다. Evoked, phase locked 또는 time locked 으로 표현됨)는 S1 반응과 비교하면 상당히 감소한다. 이러한 현상은 S1이 억제성 신경을 활성화시켜서 S2에 대한 반응의 진폭을 감소시키는 것으로, 청각 관문(auditory sensory gating)의 증거로서 해석된다(그림 1).⁴⁾

P50의 의미

정보 처리과정과 주의력의 결함이 정신분열병 환자에서 흔히 관찰된다.¹³⁻¹⁶⁾ 감각 관문 이론은 정신분열병 환자들이 피질하(subcortical)와 피질(cortical)의 억제성 신경 회로의 결함 때문에,⁴⁾¹⁷⁻¹⁹⁾ 감각 입력신호(sensory

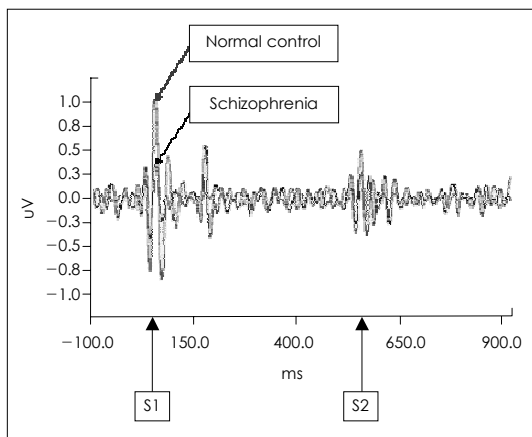


Fig. 1. The P50 findings of schizophrenia and normal control subjects. The S1 amplitude of schizophrenia patients is relatively low than normal control. The S2 amplitude decreased in normal control, but almost same in schizophrenia patients.

input)의 억제 혹은 관문에 실패하게 되고, 이는 결국 감각의 범람과 의식까지 도달하는 정보의 과부하를 초래하게 된다는 것이다.²⁰⁻²²⁾ 그러므로 과각성(hyperalertness)과 불량한 선택적 주의력(poor selective attention) 같은 문제들도 감각 입력신호 관문의 실패로 이해된다. 청각 이중 클릭(dual-click) 방법론이 정상 대조군과 정신분열병 환자에서 감각 관문과 억제 기전을 비교하는데 사용된다.⁴⁾¹⁷⁻¹⁹⁾²³⁻²⁵⁾ S1과 비교하여 S2에 대한 평균적인 P50 파의 감소는 효과적인 감각 관문의 지표로 사용되어 왔다. 정신분열병에서 관찰되는 비정상적 청각 관문은 유전적으로 “고정적 경향(fixed trait)”을 보인다. 흔히 조건화-시험 비율(S2/S1 ; 시험 반응의 진폭인 S2를 조건화 반응의 진폭인 S1으로 나눈 값)은 감각 제어 능력의 지표로 사용되어 왔다.⁴⁾ 정상인과 비교하여 정신분열병 환자들은 S2/S1비가 증가되어 있다.⁴⁾⁸⁾¹⁸⁾²³⁾ 이러한 증가된 S2/S1는 정신분열병의 체질(trait),²⁶⁾ 유전적,²⁷⁾ 그리고 생물학적⁸⁾ 지표로 믿어진다.

P50의 기전

아직까지 P50의 기전에 대한 정립된 이론은 없다. 하지만 대부분의 연구들은 해마(hippocampus) 특히 CA3 부위가 P50 생성에 가장 중요하게 작용할 것으로 주목하고 있다. 관련된 신경전달물질로는 아세틸콜린(alpha7 nicotinic receptor를 통해), GABA(GABA-B 수용체를 통해), 노르에피네프린(D2 수용체를 통해), 세로토닌(5-HT2와 5-HT3를 통해), 그리고 아데노신(A2a 수용체를 통해) 등을 들 수 있다.²⁸⁻³³⁾

도파민, 노르에피네프린, 세로토닌 그리고 아데노신 등은 정신분열병 환자의 S1 이상과 관련된 것으로 생각된다. 즉 이들 신경전달 물질의 변화는 정신분열병 환자의 뇌를 과흥분 상태로 만든다. S2의 억제는 S1에 의존적인 억제성 신경반응과 관련된다. 첫 번째 자극(S1)은 아세틸콜린의 분비를 촉진하고, 아세틸콜린은 acetylcholine receptor, nicotinic, alpha 7 polypeptide (CHRNA7)에 작용하여 억제성 사이신경(interneuron)을 활성화시킨다. 억제성 사이신경은 다시 GABA나 아데노신을 분비하여 GABA-B와 A1 시냅스전 신경에 작용한다. 이들 신경은 두 번째 자극에 의한 구르탐산 반응을 억제한다(그림 2).²⁸⁾³⁰⁾

또 한편으로 정신분열병 환자들은 S1의 진폭이 정상

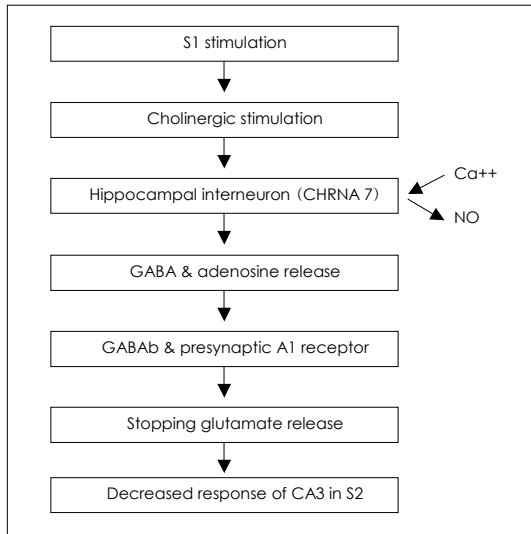


Fig. 2. Schematic representation of mechanism of P50. The cholinergic input, in addition to activating postsynaptic cholinergic receptors, is responsible for indirectly activating presynaptic GABAB receptors through the interneurons. The hippocampal interneuron, on which acetylcholine receptor, nicotinic, alpha 7 polypeptide (CHRNA7) is located, permits calcium influx and produces nitric oxide (NO). NO plays a role as a second messenger and make it possible for the receptor function to remain active. So CHRNA7 defect can make gating function deficits, and schizophrenia patients with gating deficit can experience overflowed information in their brain.

인과 비교하여 낮은 것으로 알려져 있다.³⁴⁾³⁵⁾ Moxon 등³⁶⁾은 이러한 현상을 정신분열병에서 도파민의 과잉으로 인해 특정 뇌신경 부위의 신호 대 잡음(signal-to-noise; S/N) 비율이 높아지기 때문으로 설명하였다. 이 컴퓨터 모형 연구에서 도파민의 과도한 투여(정신병적 상태)는 세포들이 감각 신호 입력에 동시적(synchronous)으로 반응하는 능력을 감소시켰는데, 이러한 동시적 반응능력의 감소는 P50 진폭의 감소로 표현된다고 주장하였다.

관문(Gating)과 습관화(Habituation)

“관문”은 과도하고 사소한 자극을 차단하고 여과하는 능력으로 개념화된다. 이론적으로 정신분열병 환자들은 관문 기전의 결함을 가지며, 이는 결과적으로 인지적 분열을 동반한 감각의 과부하로 이어진다.¹⁾¹⁵⁾²²⁾

유사하게 정신분열병의 이해에 있어 피부 전기전도 순

응(skin conductance orienting)과 놀람반응(startle response)¹³⁾³⁷⁻⁴⁰⁾에서 습관화의 중요성이 제기되었다. 습관화는 같은 자극이 반복되면 그 자극에 대한 반응이 점차 감소되는 것으로 정의할 수 있으며, 흔히 학습의 가장 단순한 형태⁴¹⁾로 보여진다. 이론적으로 습관화의 결함이란 반복적이며 중요하지 않은 자극에 대한 반응을 자제하는 능력의 결함을 뜻한다. 그 결과 상대적으로 중요치 않은 자극이 마치 중요한 정보가 계속 입력되는 것처럼 처리된다. 관문의 결함과 마찬가지로, 손상된 습관화는 사소한 자극의 “과도한 처리(overprocessing)”로 인해 자극의 과부하와 인지적 분열을 초래한다.¹³⁾ 청각과 통각의 놀람반응에 대한 연구들은 정신분열병³⁹⁾⁴⁰⁾과 분열형 인격장애⁴²⁾ 모두에서 습관화의 결함이 있음을 제시하고 있다.

약물과 P50

전형적 항정신병약물(typical antipsychotics) 치료는 정신분열병 환자들의 P50 결함을 개선시키지 않는다. 그러나 비전형 항정신병약물은 P50 관문 결함을 개선시키는 효과가 있다. 정신분열병 환자에서 전형적 항정신병약물로 치료 중 비정상적이었던 P50 관문이 클로자핀으로 치료하여 정상화되는 현상이 관찰되었다.⁴³⁾ 5~27개월 동안의 추적관찰에서 클로자핀의 P50 관문 결함 개선 효과는 안정적으로 유지되었다.⁴⁴⁾ 더구나 P50 관문의 개선은 간이 정신의학적 평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale)⁴⁵⁾에 의해 증상의 감소와 유의한 상관을 보였다. 최근에 Adler 등⁴⁶⁾도 clozapine을 사용한 정신분열병 환자군에서 P50 관문의 호전을 보고하였다.

Light 등³¹⁾은 비전형 항정신병약물로 치료를 받는 정신분열병 외래 환자들에서 P50 청각 관문의 유의미한 개선을 발견하였다. 사후 검증을 통해 비전형 항정신병약물 간의 효과를 비교한 결과, 이러한 개선은 주로 클로자핀의 효과로 인함이 밝혀졌으며, 올란자핀의 치료 효과는 그보다 적은 것으로 밝혔다. 하지만 리스페리돈으로 치료 받은 환자들은 전형적 항정신병약물과 같은 정도의 감각 관문 이상을 계속해서 보였다. Yee 등⁴⁷⁾은 비록 리스페리돈이 전형적 항정신병약물과 비교하여 S2 반응의 억제에서 일부 개선(S2 반응의 감소)을 보이기는 하지만, 최근 발병한 정신분열병 환자들에서는 P50 억제에 대한 유의미한 효과를 보이지 않는다고 보고하였다. Arango

등⁴⁸⁾은 할로페리돌과 올란자핀을 비교한 최근의 연구에서 두 약 모두 P50 관문에 대한 유의미한 차이를 발견할 수 없다고 보고하였다.

전형적 항정신약물과 비교하여 클로자핀의 특이한 작용 기전 중 하나가 아데노신에 대한 작용이다. Ghisolfi 등³⁰⁾은 아데노신 길항제인 theophylline이 정상인의 P50을 손상시킴을 관찰하였는데, 이러한 사실은 아데노신이 감각 관문 기전에 조정 역할(modulator)을 한다는 것을 시사한다. Simosky 등³²⁾은 CHRNA7 수용체 길항제인 alpha-bungarotoxin을 투여한 쥐는 클로자핀 투여로 인해 호전된 P20-N40(인간의 P50에 해당) 억제 현상이 역전됨을 관찰하였다.

5-HT3 수용체 활성화는 아세틸콜린의 분비를 억제하는 것으로 알려져 있다. 온단세트론(Ondansetron)은 5-HT3 길항제인데 동물실험을 통해 이 약물의 투여로 아세틸콜린의 분비가 촉진되고,⁴⁹⁾ CHRNA7을 활성화하여, 해마에서 P50 관문기능을 호전시킴이 관찰되었다.⁵⁰⁾ 최근 들어 정신분열병 환자를 대상으로 한 연구에서 온단세트론의 P50 관문 조절 기능 호전이 관찰되었다.⁵¹⁾ 이러한 관찰들은 향후 항정신병 약물의 치료 반응을 측정하는데 있어 P50 관문 조절 기능 호전 정도가 유용하게 사용될 수 있다는 점을 암시한다(그림 3).

P50과 유전(Genetic)

내적 표현형(endophenotype)이란 질병을 유발하는 취약한 유전적 성향 때문에 나타나는 표현형 발현(phenotypic expression)을 대변해주는(represent) 측정

가능한 특성(measurable traits)이다.⁵²⁾ 정신분열병의 경우 내적 표현형은 유전 연관 연구(genetic linkage study)뿐 아니라 병태생리를 규명하는 수단으로서와 고위험(high risk) 군에서 질병 예측인자로서 가치가 있다. 정신분열병에 대해 가장 널리 알려진 신경 생리적 내적 표현형 중의 하나가 P50의 불충분한 관문 혹은 억제이다.⁸⁾¹⁸⁾

관문 및 억제의 비정상 소견들이 정신분열병,¹⁸⁾⁵³⁾ 분열형 인격 장애,⁴²⁾ 그리고 정신분열병 환자의 생물학적 직계가족에서⁵⁴⁾ 관찰되어진다. 이는 청각성 P50 감각 관문 이상이 정신분열병과 관련된 유전적 결손이라는 것을 시사한다. Freedman 등⁵⁵⁾은 인간의 P50 감각 관문의 결함이 염색체 15q13-14자리의 CHRNA7 수용체 염색체와 관련됨을 밝혔다. 이전에 동물 연구들은 해마에서 저하된 CHRNA7 수용체 발현이 반복되는 청각 자극에 대한 생쥐(mice)들의 관문 기능 이상과 연관됨을 증명하였다.⁵⁶⁾ CHRNA7 수용체에 특이적인 효현제(specific agonist)는 인간 P50 감각 관문 결함 동물 모형인 DBA 생쥐의 손상된 감각 억제(deficit of sensory inhibitions)를 회복시켰다.⁵⁷⁾⁵⁸⁾ 그리고 CHRNA7 수용체에 특이적인 길항제(specific antagonist)는 정상 쥐(rat)에서 감각 관문 결함을 야기하였다.⁵⁹⁾

정신분열병과 CHRNA7 수용체와의 연관성은 정신분열병 환자들의 사후 뇌 부검 결과에서도 입증된다. 정신분열병 환자들이 해마와 전두엽 피질에서 CHRNA7 수용체와 bungarotoxin 결합 부위가 감소된 것이 발견되었다.⁵⁶⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾ 또한 일부 연구에서는 정신분열병과 15q13-14와의 연관을 제시하였다. 이 결과들을 종합하면 CHRNA7 유전자는 정신분열병과 정신분열병 스펙트럼 질환을 가진 환자에서 P50 감각 관문 결함과 강하게 관련된다.

관문 이상을 설명하는 생물학적 이론의 축적은 기초와 임상 실험 양자를 통해 이루어져 왔다. 동물 실험에서 해마 추체신경(pyramidal neuron)이 P20-N40과의 근원입을 보여주었는데, 설치류의 P20-N40은 인간의 P50과 동등한 특징을 갖는다.⁶²⁾⁶³⁾ 반복되는 자극에 대한 반응 억제 현상은, 생물학적으로 글루탐산성 구심신경(glutamatergic afferents)에서 GABAB 수용체에 의해 매개되는 시냅스전 반응이다.⁶⁴⁾ 이들 수용체 활성화에 필요한 충분한 양의 GABA를 유리시키기 위해서는 수용체 망상 중격 경로(reticular septal pathway)를 경유하

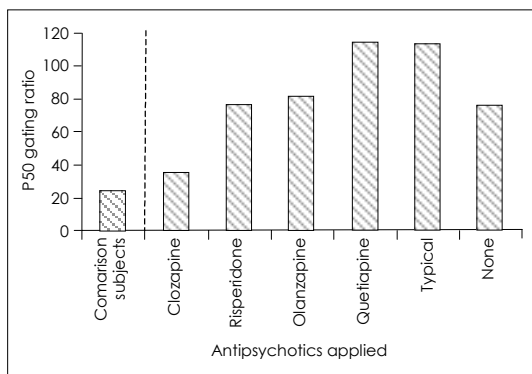


Fig. 3. P50 gating ratio of healthy subjects and schizophrenia patients by applied antipsychotic medications.⁴⁶⁾

는 해마 사이신경의 콜린성 활성화가 필요하다. 이러한 활성화는 사이신경에 위치하는 것으로 보이는 CHRNA7 수용체에 의해 매개된다.⁶⁰⁾⁶³⁾⁶⁵⁾ 이러한 수용체는 사이신경으로 칼슘의 진입을 허용하여, 아산화질소(nitric oxide)를 생성하고, 아산화질소는 2차 전령(2nd messenger)으로 작용하여 신경기능에 대한 수용체 활성을 지속시키는 작용을 한다.⁶⁶⁾ 동물 모형에서 억제의 소실(관문조절 이상)은 콜린성 구심신경의 손상, CHRNA7 수용체에 대한 약물학적 차단, CHRNA7 수용체의 유전적 결손을 타고난 쥐, 혹은 CHRNA7 수용체에 발생하는 아산화질소 생성의 차단에 의해 일어난다(그림 2).⁵⁹⁾⁶¹⁾⁶⁶⁾

이러한 기초 실험 결과들과 관련되는 여러 가지 임상 소견들이 보고되고 있다. 첫째, 청각 P50 반응 관문 조절에 CHRNA7 수용체가 매개됨이 정신분열병 환자에서 관찰되어왔다. 정신분열병 환자와 그 가족에서 니코틴은 일시적으로 P50 관문 결함을 정상화시킨다.⁶⁷⁾⁶⁸⁾ 이러한 소견은 CHRNA7 수용체를 활성화하는 약물이 P50을 정상화시키는 동물실험 결과와 일치한다.⁶⁹⁾ 게다가, 정신분열병 환자들은 흡연을 통해 취득되는 니코틴의 용량에 따라 P50 뿐 아니라 안구 추적 이상(eye tracking abnormality)도 정상화됨이 보고되고 있다.⁷⁰⁾⁷¹⁾ 이러한 발견은 정신분열병에서 흡연율이 높은 이유가 니코틴을 섭취하여 일시적이거나 신경인지과정의 정상화를 이루려는 일종의 “자가 투약(self medication)”이라는 이론을 지지한다.⁷²⁾

향후 정신분열병을 비롯한 기타 여러 정신과 질환의 초기 인지 처리 과정(early cognitive processing)에 대한 연구와 유전학과 연관된 연구들이 더욱 진행될 것이다.

결 론

이상 P50과 정신분열병에서의 의의에 대해 고찰해 보았다. P50은 정신분열병의 병리를 이해하는 내적표현형의 하나이며, 관문조절과 관련된 신경생리적인 의미뿐만 아니라, 정신약물 효과 연구, 나아가 유전연구와 연결되어 있는 유용한 사건유발전위이다. 향후 P50을 이용한 정신분열병의 병리 연구가 활발히 진행되기를 기대해 본다.

중심 단어 : P50 · 사건유발전위 · ERP · 정신분열병.

참고문헌

1. McGhie A, Chapman JS. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 1961;34:103-116.
2. Braff DL, Saccuzzo DP. Interhemispheric visual masking. *Percept Mot Skills* 1985;60:495-502.
3. Braff DL, Grillon C, Geyer MA. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1985;49:206-215.
4. Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevic M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1982;17:639-654.
5. Adler LE, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiologic studies of sensory gating in schizophrenia: comparison of auditory and visual responses. *Biol Psychiatry* 1985;20:1284-1296.
6. Adler LE, Gerhardt GA, Franks R, Baker N, Nagamoto HT, Drebing C, et al. Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. *Psychiatry Res* 1990;31:297-309.
7. Adler LE, Waldo MC, Tatcher A, Cawthra E, Baker N, Freedman R. Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1990;3:131-138.
8. Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry* 1983;18:537-551.
9. Boutros NN, Zouridakis G, Overall J. Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. *Clin Electroencephalogr* 1991;22:40-55.
10. Erwin RJ, Mawhinney-Hee M, Gur RC, Gur RE. Midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991;30:430-442.
11. Judd LL, McAdams L, Budnick B, Braff DL. Sensory gating deficits in schizophrenia: new results. *Am J Psychiatry* 1992;149:488-493.
12. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biol Psychiatry* 1997;41:1035-1044.
13. Geyer MA, Braff DL. Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophr Bull* 1987;13:64-668.
14. Duncan CC. Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14:199-203.
15. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:109-115.

- Psychiatry 1990;47:181-188.
16. **Grillon C, Courchesne E, Ameli R, Geyer MA, Braff DL.** Increased distractibility in schizophrenia patients: electrophysiologic and behavioral evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:171-179.
 17. **Freedman R, Adler LE, Waldo M.** Gating of the auditory evoked potential in children and adults. *Psychophysiology* 1987;24:223-227.
 18. **Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Baker N, Rose GM, et al.** Neurophysiological Studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:669-678.
 19. **Freedman R, Waldo MC, Bickford P, Nagamoto H.** Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991;4:233-243.
 20. **McGhie A, Chapman J.** Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psycho* 1961;34:103-116.
 21. **Shakow D.** Psychological deficit in schizophrenia. *Behav Sci* 1963;8:275-305.
 22. **Venables P.** Input dysfunction in schizophrenia. In: *Maher BA, editor. Progress in Experimental Personality Research.* New York, NY: Academic Press Inc;1964. p.1-47.
 23. **Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Freedman R.** Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry* 1989;25:549-561.
 24. **Baker NJ, Staunton M, Adler LE, Gerhardt GA, Drebing C, Waldo MC, et al.** Sensory gating deficits in psychiatric inpatients: relation to catecholamine metabolites in different diagnosis group. *Biol Psychiatry* 1990;27:519-552.
 25. **Cullum CM, Harris JG, Waldo MC, Smernoff E, Madison A, Nagamoto HT, et al.** Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 1993;10:131-141.
 26. **Waldo MC, Freedman R.** Gating of auditory evoked responses in normal college students. *Psychiatry Res* 1986;19:233-239.
 27. **Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M.** codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Res* 1991;39:257-268.
 28. **Adler LE, Olinicy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, et al.** Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998;24:189-202.
 29. **Flach KA, Adler LE, Gerhardt GA, Miller C, Bickford P, MacGregor RJ.** Sensory gating in a computer model of the CA3 neural network of the hippocampus. *Biol Psychiatry* 1996;40:1230-1245.
 30. **Ghisolfi ES, Prokopiuk AS, Becker J, Ehlers JA, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO, et al.** The adenosine antagonist theophylline impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:629-637.
 31. **Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL.** Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2000;157:767-771.
 32. **Simosky JK, Stevens KE, Adler LE, Freedman R.** Clozapine improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice, via a nicotinic cholinergic mechanism. *Psychopharmacology(Berl)* 2003;165:386-396.
 33. **Waldo M, Gerhardt G, Baker N, Drebing C, Adler L, Freedman R.** Auditory sensory gating and catecholamine metabolism in schizophrenic and normal subjects. *Psychiatry Res* 2003;44:21-32.
 34. **Jin Y, Bunney Jr WE, Sandman CA, Patterson JV, Fleming K, Moenter JR, et al.** Is P50 suppression a measure of sensory gating in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1998;43:873-878.
 35. **Patterson JV, Jin Y, Gierczak M, Hetrick WP, Potkin S, Bunney Jr WE, et al.** Effects of temporal variability on p50 and the gating ratio in schizophrenia: a frequency domain adaptive filter single-trial analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:57-64.
 36. **Moxon KA, Gerhardt GA, Adler LE.** Dopaminergic modulation of the P50 auditory-evoked potential in a computer model of the CA3 region of the hippocampus: its relationship to sensory gating in schizophrenia. *Biol Cybern* 2003;88:265-275.
 37. **Bernstein AS, Frith CD, Gruzelier JL.** An analysis of the skin conductance orienting response in samples of American, British, and German schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1982;14:155-211.
 38. **Katsanis J, Iacono WG.** Temporal lobe functioning and electrodermal nonresponding in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1992;31:159-170.
 39. **Bolino F, DiMichele V, DiCiccio L, Manna V, Daneluzzo E, Casacchia M.** Sensorimotor gating and habituation evoked by electro-cutaneous stimulation. *Biol Psychiatry* 1994;36:670-679.
 40. **Geyer MA, Braff DL.** Habituation of the blink reflex in normals and schizophrenic patients. *Psychophysiology* 1982;19:1-6.
 41. **Groves P, Thompson R.** Habituation. A dual process theory. *Psychol Rev* 1970;77:419-450.
 42. **Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL.** Impaired startle prepulse inhibition and habituation in schizotypal patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1862-1867.
 43. **Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae K, Freedman R.** Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry* 1996;40:181-188.
 44. **Nagamoto HT, Adler LE, McRae KA, Huettl P, Cawthra E, Gerhardt G, et al.** Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement. *Biol Psychiatry* 1999;39:10-17.
 45. **Overall JE, Gorham DR.** The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertaining and scaling. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:97-99.

46. Adler LE, Olincy A, Cawthra EM, McRae KA, Harris JG, Nagamoto HT, et al. Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2004;161:1822-1828.
47. Yee CM, Nuechterlein KH, Morris SE, White PM. P50 suppression in recent-onset schizophrenia: clinical correlates and risperidone effects. *J Abnorm Psychol* 1998;107:691-698.
48. Arango C, Summerfelt A, Buchanan RW. Olanzapine effects on auditory sensory gating in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:2066-2068.
49. Ramirez MJ, Cenarruzabeitia E, Lasheras B, Del Rio J. Involvement of GABA systems in acetylcholine release induced by 5HT3 receptor blockade in slices from rat entorhinal cortex. *Brain Res* 1996;712:274-280.
50. Stevens K, Wear K. Normalizing effects of nicotine and a novel nicotinic agonist on hippocampal auditory gating in two animal models. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;57:869-874.
51. Adler LE, Cawthra EM, Donovan KA, Harris JG, Nagamoto HT, Olincy A, et al. Improved p50 auditory gating with ondansetron in medicated schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2005;162:386-388.
52. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:1-10.
53. Friedman D, Squires-Wheeler E. Event-related potentials (ERPs) as indicators of risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:63-74.
54. Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:607-612.
55. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, et al. Linkage of a neurological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1997;94:587-592.
56. Stevens KE, Freedman R, Collins AC, Hall M, Leonard S, Marks MJ, et al. Genetic correlation of inhibitory gating of hippocampal auditory response and bungarotoxin-binding nicotinic cholinergic receptors in inbred mouse strain. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:152-162.
57. Simosky JK, Stevens KE, Kem WR, Freedman R. Intragastric DMXB-A, an 7 nicotinic agonist, improves deficient sensory inhibition in DBA/2 mice. *Biol Psychiatry* 2001;50:493-500.
58. Stevens KE, Kem WR, Mahnir VM, Freedman R. Selective alpha7-nicotinic agonists normalize inhibition of auditory response in DBA mice. *Psychopharmacology* 1998;136:320-327.
59. Luntz-Leybman V, Bickford PC, Freedman R. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res* 1992;587:130-136.
60. Freedman R, Wetmore C, Stromberg I, Leonard S, Olson L. a-Bungarotoxin binding to hippocampal interneurons: immunocytochemical characterization and effects on growth factor expression. *J Neurosci* 1993;13:1965-1975.
61. Stevens KE, Freedman R, Collins AC, Hall M, Leonard S, Marks MJ, et al. Genetic correlation of inhibitory gating of hippocampal auditory evoked response and alpha-bungarotoxin-binding nicotinic cholinergic receptors in inbred mouse strains. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:152-162.
62. Bickford-Wimer PC, Nagamoto H, Johnson R, Adler LE, Egan M, Rose GM, et al. Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in the rat. *Biol Psychiatry* 1990;27:183-192.
63. Miller CC, Freedman R. The activity of hippocampal interneurons and pyramidal cells during the response of the hippocampus to repeated auditory stimuli. *Neuroscience* 1995;69:371-381.
64. Hershman KM, Freedman R, Bickford PC. GABA-B antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in the rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1995;190:133-136.
65. Bickford PC, Luntz-Leybman V, Freedman R. Auditory sensory gating in the rat hippocampus: modulation by brainstem activity. *Brain Res* 1993;607:33-38.
66. Adams CE, Stevens KE. Inhibition of nitric oxide synthetase disrupts inhibitory gating of auditory responses in rat hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:760-765.
67. Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo M, Freedman R. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1992;32:607-616.
68. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1856-1861.
69. Freedman R, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Cullum MC, et al. Schizophrenia and nicotinic receptors. *Harvard Rev Psychiatry* 1994;2:179-192.
70. Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:175-185.
71. Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997;42:1-5.
72. Simosky JK, Stevens KE, Freedman R. Nicotinic agonists and psychosis. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;1:149-162.