

RELACIÓN ENTRE EXPERIENCIAS DE TIPO PSICÓTICO EN LA POBLACIÓN GENERAL, RENDIMIENTO COGNITIVO Y MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL

TESIS DOCTORAL – UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



Oscar Martín Santiago

Director: Vicente Molina Rodríguez



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA E INMUNOLOGÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, NUTRICIÓN Y
BROMATOLOGÍA, PSIQUIATRÍA E HISTORIA DE LA
CIENCIA**

TESIS DOCTORAL:

**RELACIÓN ENTRE EXPERIENCIAS DE TIPO
PSICÓTICO EN LA POBLACIÓN GENERAL,
RENDIMIENTO COGNITIVO Y MODULACIÓN DE LA
ACTIVIDAD CEREBRAL**

Presentada por Oscar Martín Santiago

para optar al grado de

doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Vicente Molina Rodríguez

"Las neuronas son células de formas delicadas y elegantes, las misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental."

Santiago Ramón y Cajal

*A mis padres,
que me dieron todo.*

Agradecimientos

Al Dr. Vicente Molina Rodríguez, por el que siento un profundo respeto y admiración, que gracias al empeño y dedicación que ha puesto en el estudio de la mente y el cerebro humano ha hecho posible el desarrollo de este trabajo.

Al Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid por facilitar la recogida y el análisis de los datos.

A mis coautores Javier Gómez-Pilar, Alba Lubeiro, Vanesa Suazo, Marta Ayuso, Adriana Grau, Cristina Domínguez y Ricardo Gallardo con quienes he invertido tiempo en aprender y desarrollar las técnicas utilizadas en éste compendio, sin su trabajo y generosidad este trabajo no hubiese sido posible.

Al grupo de investigadores del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, de Salamanca y Álava cuyos esfuerzos y dedicación se ven reflejados en el presente trabajo y en otros tantos.

A mi familia, amigos y compañeros por su interés, su comprensión y haberme transmitido su cariño a lo largo de todo esta tarea.



Universidad de Valladolid

Impreso 2T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. **Vicente Molina Rodríguez**, con D.N.I. 50806151-W, profesor del departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia-Ginecología, Nutrición y Bromatología y Psiquiatría e Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de Valladolid, Correo electrónico vicente.molina@uva.es, como Director de la Tesis Doctoral titulada **Relación entre experiencias de tipo psicótico en la población general, rendimiento cognitivo y modulación de la actividad cerebral** presentada por D. **Oscar Martín Santiago**, alumno del programa de **Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud** impartido por el departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología autoriza la presentación de la misma, considerando que se trata de una aportación científica de calidad que contribuye al avance del conocimiento en el tema de estudio, y que satisface los criterios formales y científicos adecuados para ser presentada como Tesis Doctoral en la Universidad de Valladolid.

Valladolid, 1 de abril de 2016

El Director de la Tesis,

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to be 'VM' followed by a large flourish.

Fdo.: *Vicente Molina Rodríguez*

SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

RESUMEN.

Las psicosis se distribuyen en un *continuum* desde las experiencias de tipo psicótico hasta los trastornos establecidos en las poblaciones clínicas. Las experiencias de tipo psicótico son frecuentes en la población general y es probable que también compartan alteraciones fisiopatológicas en relación con la cognición y conectividad cerebral con los trastornos psicóticos. Para demostrar esta relación se ha comprobado, en una amplia muestra de individuos de la población general, la relación entre las experiencias de tipo psicótico y un menor rendimiento cognitivo, independientemente de la presencia de experiencias depresivas. También se ha comprobado su asociación con la modulación de la actividad electroencefalográfica mediante el análisis tiempo-frecuencia de los parámetros espectrales y los de la estructura de red de tipo small-world entre el periodo previo y el de respuesta al estímulo diana de un paradigma auditivo tipo odd-ball.

ABSTRACT.

Psychosis may exist in a *continuum* from psychotic-like experiences to clinical syndromes. Psychotic-like experiences are prevalent in the general population, and likely share the same pathophysiological changes as psychotic disorders from cognitive impairments and cerebral connectivity. To demonstrate this relationship, in a large sample of the general population, the relation between psychotic-like experiences and lower cognitive performance was found regardless depressive experiences. Also, the associations between psychotic-like experiences and modulation of spectral and small-world brain network parameters using time-frequency analysis of the electroencephalogram signal was assessed as changes from pre-stimulus to response windows during an auditory odd-ball paradigm.

Estructura de la tesis

El objetivo de esta Tesis doctoral ha sido contribuir al estudio de los sustratos de las experiencias psicóticas subclínicas en la población general. Para ello se han usado dos métodos. Por un lado, se ha comprobado la relación entre esas experiencias de tipo psicótico en la población general y los dominios cognitivos que se han observado alterados en las psicosis clínicas. En un segundo lugar, se ha estudiado la asociación de estas experiencias con la modulación de la actividad eléctrica cerebral durante el desempeño de una tarea cognitiva sencilla, en primer lugar mediante técnicas de análisis espectral y posteriormente utilizando los conceptos de la teoría moderna de redes. La hipótesis de trabajo fue que el déficit del procesamiento cognitivo predispondría a las experiencias de tipo psicótico, y por lo tanto los individuos con un nivel mayor de esas experiencias presentarían un menor rendimiento cognitivo en determinados dominios cognitivos y diferencias en la modulación de la actividad cerebral durante el desempeño de tareas cognitivas cuantitativamente similares a las que presentan los individuos con psicosis. Pensamos que el estudio del sustrato de estas experiencias puede ser de utilidad en el de los síndromes clínicos en los que aparecen síntomas similares.

En la introducción, tras una breve exposición de los aspectos relevantes de la relación entre las experiencias de tipo psicótico y las psicosis clínicas y los fundamentos del análisis electroencefalográfico utilizado, se detallan los objetivos, la metodología empleada, los principales resultados y conclusiones. Los resultados obtenidos han sido publicados como artículos en tres prestigiosas revistas. Estos artículos están recogidos íntegramente en la parte final de esta tesis:

- 1: Martín-Santiago O, Suazo V, Rodríguez-Lorenzana A, Ruiz de Azúa S, Valcárcel C, Díez Á, Grau A, Domínguez C, Gallardo R, Molina V. **Relationship between subclinical psychotic symptoms and cognitive performance in the general population.** Rev Psiquiatr Salud Ment. 2015 Dec 4. pii: S1888-9891(15)00187-1. doi: 10.1016/j.rpsm.2015.10.004. [Epub ahead of print] English, Spanish. PubMed PMID: 26655378.
- 2: Gomez-Pilar J, Martín-Santiago O, Suazo V, de Azua SR, Haidar MK, Gallardo R, Poza J, Hornero R, Molina V. **Association between EEG modulation, psychotic-like experiences and cognitive performance in the general population.** Psychiatry Clin Neurosci. 2016 Mar 18. doi:10.1111/pcn.12390. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26991434.
- 3: Martín-Santiago O, Gomez-Pilar J, Lubeiro A, Ayuso M, Poza J, Hornero R, Fernández M, de Azua SR, Valcárcel C, Molina V. **Modulation of brain network parameters associated with subclinical psychotic symptoms.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016 Apr 3;66:54-62. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.11.010. Epub 2015 Nov 28. PubMed PMID: 26615765.

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Continuum de las psicosis.....	1
1.2	Modelo cuasi-dimensional y un modelo totalmente dimensional de las experiencias de tipo psicótico.....	5
1.3	Prevalencia de las experiencias de tipo psicótico y relación con los factores de riesgo para las psicosis.....	7
1.4	Funciones cognitivas y experiencias de tipo psicótico.....	11
1.5	Medición de la actividad bioeléctrica cerebral.....	14
1.6	Nuevas técnicas análisis de análisis del EEG.....	16
1.7	Procesos cognitivos y conectividad cerebral.....	18
1.8	Aplicación de la teoría de redes al estudio de las redes neuronales.....	21
2.	HIPÓTESIS	26
3.	OBJETIVOS	27
4	METODOLOGÍA	28
4.1	Participantes.....	28
4.2	Evaluación experiencias de tipo psicótico.....	29
4.3	Evaluación del rendimiento cognitivo.....	30
4.4	Registro electroencefalográfico.....	32
4.5	Análisis espectral.....	33
4.5.1	Continuous wavelet transform.....	33
4.5.2	Escalograma del wavelet (WS).....	34
4.6	Análisis tiempo-frecuencia de los parámetros espectrales.....	35
4.7	Análisis de los parámetros de la teoría de redes.....	37
4.8	Modulación de los parámetros.....	41
4.9	Análisis estadístico.....	42
5	RESULTADOS	43
5.1	Relación entre las experiencias de tipo psicótico y el rendimiento cognitivo.....	44
5.2	Modulación de la actividad del EEG en respuesta a un estímulo auditivo.....	46
5.3	Asociación entre la modulación de la actividad del EEG, experiencias de tipo psicótico y rendimiento cognitivo.....	48
5.4	Limitaciones.....	50
6.	CONCLUSIONES	51

7	ARTÍCULO 1	52
	Relaciones entre síntomas psicóticos subclínicos y rendimiento cognitivo en la población general.....	53
8	ARTÍCULO 2	62
	Association between EEG modulation, psychotic-like experiences and cognitive performance in the general population.....	63
9	ARTÍCULO 3	87
	Modulation of brain network parameters associated with subclinical psychotic symptoms.....	88
10	REFERENCIAS	97
	<i>Índice de Tablas y Figuras.....</i>	106
	<i>Abreviaturas.....</i>	107

1. Introducción

1.1 *Continuum* de las psicosis

Los trastornos psicóticos son un grupo de enfermedades psiquiátricas graves de etiología desconocida que se caracterizan por síntomas positivos (como alucinaciones y delirios), los síntomas negativos (como la abulia y las alteraciones psicomotoras) así como los déficits cognitivos.

La idea de que puede existir un *continuum* de las psicosis con la experiencia normal, desde las experiencias ocasionales de tipo psicótico hasta los síndromes clínicos,¹ ha sido propuesto en múltiples formas a lo largo de la historia de la psiquiatría.² Esta orientación sobre los síntomas psicóticos se podría remontar hasta *Kretschmer*, quien sugirió que determinadas variaciones de la personalidad en la población general serían variantes de las diferentes formas de psicosis, y *Strauss*, quien describió como las características de convicción, preocupación e inverosimilitud de las alucinaciones y delirios variarían continuamente en los pacientes. Desde que estas ideas fueron puestas de manifiesto, una importante cantidad de datos han apoyado la idea de que los síntomas psicóticos no estarían solo presentes en los pacientes con psicosis, sino que dichos síntomas también se presentarían en una parte sustancial de individuos de la población general.^{3,4} Esta idea de *continuum* es coherente con un modelo dimensional de los síntomas de las psicosis,⁵ permitiendo el estudio de su distribución en la población general y su relación con factores de riesgo y protección de las psicosis.

La validez de un enfoque categorial para el diagnóstico de los trastornos psicóticos ha sido objeto de discusión dentro de la psiquiatría en los últimos años. El enfoque categórico de las psicosis se deriva de los trabajos de *Emil Kraepelin*, quien hizo la distinción entre la esquizofrenia (que denominaba como demencia precoz) y las enfermedades maniaco-depresivas. Sin embargo, las investigaciones recientes en genética molecular y en imágenes cerebrales han aportado pruebas de que la distinción entre esquizofrenia y enfermedad bipolar parece no ser tan clara. Así en el DSM-5, a pesar de mantener una estructura categorial, la expresión de este *continuum* se ha producido en la agrupación de los trastornos psicóticos como “Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos”, incluyendo el trastorno esquizotípico de la personalidad dentro de este grupo, y además se ha incluido una nueva categoría, “Síndrome de psicosis atenuadas”, dentro de las “Afecciones que necesitan más estudio”.⁶

Cada vez existe un acuerdo mayor entre clínicos e investigadores sobre la existencia de un *continuum* de las psicosis (fig. 1),^{1,7} que puede ayudar en la mejora comprensión de la etiología de este grupo de enfermedades. De esta manera en los últimos 20 años se ha

producido un aumento exponencial de los esfuerzos encaminados para la aclaración del concepto del *continuum* de las psicosis.

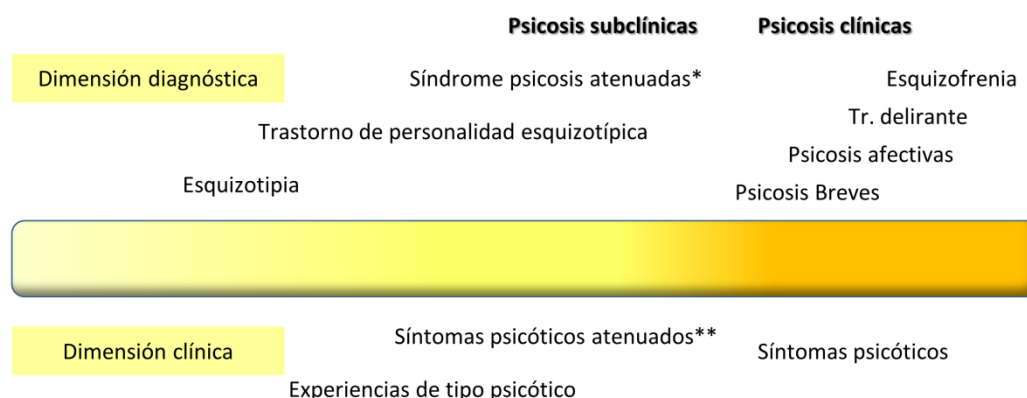


Figura I. Continuum de la psicosis en la población general y en las poblaciones clínicas. * Estados mentales de alto riesgo (EMARs) o individuos con alto riesgo (CHR) o ultra alto riesgo (UHR) clínico de psicosis. ** Síntomas psicóticos subclínicos.

Además cada vez un mayor número de datos sugiere que ciertos aspectos de la fenomenología de las psicosis también se encuentran en la población general.⁷

El *continuum* de las psicosis abarca una amplia gama de expresiones. En un extremo se situarían las PLEs subclínicas en individuos sanos (es decir, la suspicacia, inserción o difusión del pensamiento, ideas de referencia, grandiosidad, alteraciones de la percepción) que no requieren atención, y en el otro las manifestaciones de los síntomas psicóticos clínicamente significativos observados típicamente en individuos diagnosticados con una enfermedad psiquiátrica, donde se encontraría la esquizofrenia.⁷ Dentro de este *continuum*, los casos clínicos de psicosis que serían sólo una pequeña parte del total de este fenotipo extendido. Los casos no clínicos representarían la mayor proporción en la población general, siendo por otro lado considerados como una expresión comportamental de vulnerabilidad latente a la psicosis sin estar asociados necesariamente a un trastorno mental y necesidad de tratamiento.⁷

El estudio del *continuum* de las psicosis podría ofrecer una oportunidad para dilucidar la fisiopatología de la psicosis complementaria a los enfoques actuales que diferencian categorías biológicamente heterogéneas⁸ y en ausencia de factores de confusión como el uso de medicación utilizado en la población con trastornos psicóticos. El examen de los individuos sanos que exhiben PLEs y que no cumplen los criterios para un trastorno psiquiátrico ofrece la oportunidad para avanzar nuestra comprensión de la etiología, fisiopatología y la capacidad de resistencia a estos trastornos, mediante la identificación de biomarcadores potenciales para el desarrollo de una psicosis clínica (p.ej., anormalidades estructurales / funcionales). Además pueden favorecer las estrategias de identificación temprana, prevención e intervención precoz.

Las experiencias de tipo psicótico (PLEs; del inglés psychotic-like experiences), como las experiencias delirantes o alucinatorias que no provocan un malestar suficiente como para originar una demanda de atención clínica, son prevalentes en la población general,⁹ sobre todo entre los individuos jóvenes y pueden estar relacionadas con el rendimiento cognitivo individual,¹⁰ así como con un mayor riesgo para desarrollar trastornos clínicos.¹¹

Varios conceptos se han utilizado para referirse a la presencia de estas alteraciones dentro de la población general en relación al fenotipo de las psicosis, desde PLEs, hasta propensión a la psicosis, experiencias psicóticas atenuadas, esquizotipia, síntomas psicóticos subclínicos o atenuados, y psicosis subclínica o no clínica.¹²⁻¹⁵ Aunque en la literatura estos términos pueden aparecer como sinónimos e intercambiables, nos parece importante hacer una consideración terminológica (fig. 1). Así los términos de psicosis no clínica, síntomas psicóticos subclínicos o atenuados suelen utilizarse en individuos con un alto riesgo clínico o ultra alto riesgo (del inglés: Clinical High-Risk (CHR), Ultra High-Risk (UHR) for psychosis) o Estados Mentales de Alto Riesgo (EMARs),¹⁶ en general dentro de un entorno de seguimiento clínico aunque sin un diagnóstico clínico o incluidos dentro del "síndrome de psicosis atenuadas" del DSM-5. Estrechamente relacionado con estos estarían el término de experiencias psicóticas atenuadas, aunque menos utilizado y en un extremo presumiblemente más alejado de los estados clínicos donde también se podrían situar las PLEs (la expresión experiencias se suele reservar para los individuos de la población general no clínica).

Las PLEs han sido evaluadas utilizando tanto cuestionarios autoadministrados como entrevistas (tabla I). La estructura psicométrica de la esquizotipia y de las PLEs han sido examinadas por numerosos análisis. En general, parece que hay cierto consenso en la literatura de que la variabilidad se explica bien por una estructura de tres factores que incluyen las siguientes dimensiones:¹⁷

(i)"cognitivo-perceptiva" (también denominada como positiva) que incluye alteraciones perceptivas similares a las alucinaciones y pensamientos inusuales y creencias que se asemejan a los delirios de la esquizofrenia.

(ii)"desorganización" que incluye trastornos formales del pensamiento y un comportamiento excéntrico.

(iii)"interpersonal" (también conocida como negativa) se caracteriza por la disminución de funciones como el placer, la voluntad o el interés en los contactos sociales.¹⁸

Estos tres factores han demostrado ser independientes de variables como el sexo, la cultura o la religión.¹⁹ Las diferencias individuales se pueden medir con alta fiabilidad y poseen alta estabilidad temporal.²⁰⁻²³

Entrevistas clínicas.		
Entrevista Estructurada para la Esquizotipia	1989	Kendler, Lieberman & Walsh
Cuestionarios auto-informados.		
Escala de personalidad esquizotípica (STA)	1984	Claridge & Broks
Escala de Predisposición Alucinatoria de Launay Slade versión Revisada (LSHS-R)	1985	Bentall & Slade
Inventario de Rust de cogniciones esquizotípicas (RISC)	1988	Rust
Cuestionario de personalidad esquizotípica (SPQ)	1991	Raine
Escala Eysenck de psicoticismo	1991	Eysenck
Escala Chapman	1995	Chapman, Chapman & Kwapil
Inventario de Ideas Delirantes de Peters (PDI)	1999	Peters
Cuestionario para la Evaluación Comunitaria de las Experiencias Psíquicas-42 (CAPE-42) ²⁴	2002	Stefanis et al.
Inventario Oxford-Liverpool de sentimientos y experiencias (O-LIFE)	2006	Mason & Claridge
Escalas de Vulnerabilidad a la Psicosis de Wisconsin (WSS)	2008	Kwapil et al.
Cuestionario Oviedo para la Evaluación de la Esquizotipia (ESQUIZO-Q)	2010	Fonseca-Pedrero et al.
Cuestionario de Personalidad Esquizotípica para niños (SPQ-C)	2011	Raine, Fung & Lam
Adolescent Psychotic-like Symptom Screener	2011	Kelleher

Tabla I. Instrumentos de evaluación de las PLEs y la esquizotipia en la población general.

1.2 Modelo cuasi-dimensional y un modelo totalmente dimensional de las experiencias de tipo psicótico.

Los enfoques modernos para el estudio del *continuum* de las psicosis derivan a partir de dos modelos principales que difieren notablemente en sus predicciones acerca de la forma de presentación de las PLEs en la población general: un modelo cuasi-dimensional y un modelo totalmente dimensional.^{25,26}

El modelo cuasi-dimensional se deriva principalmente de la obra de *Meehl*. Según este autor, la esquizotipia es la organización psicológica y de la personalidad de la mayoría, pero no de todos, los individuos con esquizotaxia. La esquizotaxia se definiría por *Meehl* como un defecto neuronal debido a una aberración sináptica denominada hipokrisia, que es causada por un solo gen, el esquizogen. Este "esquizogen autosómico dominante" produciría una alteración selectiva de la señal sináptica que originaría un defecto en los procesos neurointegrativos que él llamó esquizotaxia. *Meehl*²⁷ afirmó que bajo ciertas circunstancias, la esquizotaxia daría lugar a la esquizotipia, "una personalidad que mostraría ambivalencia afectiva, conductas aversivas, autismo, y alteraciones cognitivas", así la esquizotipia sería una condición necesaria, pero no suficiente, como precursor de la aparición de la esquizofrenia. *Meehl* creía que sólo un 10% aproximadamente de la población sería portador del esquizogen y por lo tanto, sólo un porcentaje de la población podría estar representado en el *continuum* de las psicosis. Así el enfoque cuasi-dimensional, partiendo de las teorías de *Meehl*, considera la esquizotipia como la expresión subclínica de los síntomas de la esquizofrenia,²⁷ dentro del *continuum* de la psicosis que irían desde características de la personalidad aberrantes (como la presencia de pensamiento mágico) hasta los síntomas psicóticos clínicamente significativos asociados con trastornos psicóticos (como los delirios y alucinaciones).

Este modelo conceptualiza las PLEs como una "forma frustradas" o una variante del trastorno, por ejemplo, una forma de expresión incompleta de la esquizofrenia. Esto sugiere así una forma de discontinuidad con la población normal. Según este modelo las personas con PLEs tendrían un mayor riesgo o vulnerabilidad para desarrollar un trastorno psicótico. La teoría es que si un individuo esquizotípico o con "propensión a la psicosis" fuera sometido a un estrés psicosocial suficiente podría desencadenarse el trastorno, en consonancia con el modelo de vulnerabilidad.²⁸ En contra de esta teoría está claro que los trastornos psicóticos muestran una genética compleja, implicando miles de variantes genéticas en lugar de un único gen de riesgo.²⁹

El enfoque totalmente dimensional supone que los síntomas psicóticos existen en un continuo dentro de la población general³⁰ y tiene sus raíces en la psicología diferencial y se basa en el trabajo de *Eysenck* y *Claridge*.^{30,31} Este enfoque trata la esquizotipia como un rasgo de la personalidad que se distribuye de un modo continuo en la población general. Este rasgo muestra diferencias individuales y en los resultados, y en su extremo más alto constituiría el

diagnóstico de esquizofrenia. La evidencia de este enfoque se deriva de los estudios taxométricos que han encontrado asimetrías positivas en la distribución de las muestras.³² La alta prevalencia de las PLEs en la población general también apoya este enfoque totalmente dimensional.³³ De este modo, las PLEs formarían parte de la personalidad del individuo. Por ejemplo, *Claridge* describe los rasgos esquizotípicos (incluyendo los síntomas psicóticos positivos y la anhedonia) como una expresión “sana dentro de la diversidad” y por lo tanto estarían presentes tanto en los sujetos con clínica como en aquellos con un funcionamiento normal. Desde el punto de vista de *Claridge*, los síntomas de la psicosis pueden ser adaptativos o perjudiciales dependiendo de otras características (como, la inteligencia). Por ejemplo, señaló que las personas altamente creativas muestran muchos síntomas característicos de la esquizofrenia (como la inestabilidad emocional, la excentricidad, etc.). Sin embargo, aunque un individuo sano creativo puede estar predispuesto a la esquizofrenia, “no desarrollará un trastorno psicótico clínico debido a cierta inmunidad que le confiere una alta inteligencia a través de sus reservas intelectuales y rasgos de personalidad adecuados”.³⁰ Este modelo no implica que exista discontinuidad dentro de la población general, y por lo tanto la presencia de PLEs no indicaría necesariamente un mayor riesgo para desarrollar el trastorno clínico.

1.3 Prevalencia de las experiencias de tipo psicótico y relación con los factores de riesgo para las psicosis.

Las PLEs son comunes en la población general.⁹ En una amplia revisión de estudios en la población general sobre la frecuencia de los síntomas psicóticos, se ha encontrado que en más del 8% de la población ha informado sobre la presencia de PLEs y que estos compartirían los mismos factores de riesgo que se encuentran en las psicosis no afectivas.⁷ Tienen una prevalencia estimada de 7,2%, con una prevalencia de síntomas específicos que van desde el 4,8% de los delirios de control hasta el 8,4% para los delirios de referencia y persecución,³⁴ y una incidencia anual de 2,5%.¹¹

Varios estudios epidemiológicos y clínicos^{35,36} han documentado tasas de prevalencia mucho mayores de las PLEs auto-informadas (por ejemplo, experiencias delirantes y alucinatorias) que las enfermedades psicóticas diagnosticadas en la población general, y se extenderían desde las características sutiles del psicoticismo, a experiencias psicóticas atenuadas en individuos de la población general, hasta los casos de trastornos psicóticos clínicos atendidos en los servicios de salud mental.³⁷ A pesar de que existen amplias variaciones entre las estimaciones de la prevalencia de estas PLEs en la población general (probablemente debido a diferencias en las muestras de estudio, definiciones o conceptos operativos para la medición de este tipo de experiencias), esas estimaciones indican que los síntomas psicóticos ocurren en un segmento de la población mucho más amplio que sólo el de las personas con trastornos psicóticos definidos tradicionalmente.

En cuanto a la relación entre las PLEs y las características demográficas, las PLEs son más frecuentemente referidas por las mujeres, los individuos jóvenes, las personas con niveles socioeconómicos más bajos, aquellos que son solteros, y las tasas también varían en los diferentes grupos étnicos.^{15,38} Los estudios epidemiológicos también sugieren que la prevalencia de las PLEs durante la infancia tardía y la adolescencia es exponencialmente mayor que en poblaciones de adultos, alcanzando un 30% o más.^{39,40} Así en un meta-análisis en se encontró una prevalencia en torno al 17% entre los 9-12 años y del 7,5% entre adolescentes de 13-18 años.⁴¹ Por otra parte, la evidencia sugiere que las PLES alcanzan un pico en la adolescencia y disminuyen a partir de entonces.⁴² La extraordinariamente alta prevalencia de las PLEs al final de la infancia y en la adolescencia ha llevado a la sugerir que estos síntomas pueden ser una expresión conductual de los procesos de desarrollo neurológico dentro de la normalidad. Los estudios prospectivos longitudinales han demostrado que niveles altos de PLEs a menudo predicen, aunque débilmente, la aparición de una enfermedad psiquiátrica más tarde. Por ejemplo, se ha visto que los individuos que inicialmente fueron calificados de alto riesgo en las escalas de ideación mágica y alteración de la percepción¹² obtuvieron valores altos en síntomas psicóticos 10 años más tarde y también se ha podido observar que el 25% de los niños con PLEs a los 11 años desarrollaban un trastorno

esquizofreniforme durante un período de seguimiento de 16 años.⁴³ Estos resultados se han replicado en distintas cohortes^{44,45} y en conjunto sugieren cierta continuidad entre las PLEs y los síntomas clínicamente significativos, y puede sugerir que representan la expresión conductual de una predisposición subyacente para los trastornos psicóticos

Los factores de riesgo asociados a estas PLEs son similares a los encontrados en pacientes con psicosis clínicas: una menor edad, consumo de sustancias como el alcohol y cannabis, un menor nivel educativo, situación de desempleo o el estado civil, pertenecer a una minoría, o ser inmigrante, haberse desarrollado en un entorno urbano o los antecedentes familiares de enfermedad mental. Esto sugiere así la posibilidad de la continuidad entre el fenotipo subclínico y clínico de psicosis.⁴⁶

Una reciente revisión y un meta-análisis de la literatura sobre las PLEs en la población sana que abarca más de dos décadas¹¹ encontró que casi la totalidad de las características demográficas y factores de riesgo para los trastornos psicóticos predecían un mayor riesgo de PLEs en individuos sanos. Entre estos factores de riesgo se encontrarían:

I. Factores hereditarios y de agregación familiar, lo que indicaría una contribución genética en el *continuum* de las psicosis.^{47,48}

II. Factores de riesgo social relacionados con las psicosis clínicas, como desarrollarse en un entorno urbano,⁴⁹ migración,⁵⁰ pertenecer a minorías étnicas,⁵¹ bajo nivel socioeconómico, desempleo, y estar divorciado o soltero.⁵⁰

III. Factores de riesgo ambientales relacionados con las psicosis clínicas como el trauma o el maltrato físico y sexual en la infancia,⁵² intimidación / victimización,⁵² violencia doméstica,⁵² y el uso de sustancias.⁵³ En conjunto, estos datos sugieren que las experiencias de maltrato durante la infancia puede crear una vulnerabilidad biológica o psicológica para el desarrollo de síntomas psicóticos en todo el continuum de las psicosis.⁵⁴

IV. Factores de riesgo obstétricos y del desarrollo que se han relacionado con las psicosis clínicas, como complicaciones obstétricas,⁵⁵ infección materna durante la gestación,⁵⁵ y déficits neuromotores.⁵⁶

Así mismo se han asociado con las alteraciones neuroanatómicas y neuromotoras que se han observado en las psicosis clínicas como la hipofrontalidad, la desconexión frontotemporal y anomalías de la materia gris y de la materia blanca.⁵⁷ También la relación entre las PLEs y las alteraciones cognitivas se ha investigado en diversos estudios, sobre todo aquellas que se han visto alteradas previamente en los pacientes con psicosis clínicas.⁵⁸ Estos hallazgos indican la conveniencia de profundizar en el estudio de los sustratos cognitivos y cerebrales de las PLEs, a lo que hemos tratado de contribuir con esta tesis.

Dada la relativamente alta prevalencia de estas PLEs en la población general, se puede pensar que tales experiencias son benignas. Sin embargo aunque la presencia de estas experiencias no está necesariamente asociado a un trastorno funcional,²⁴ varios estudios han mostrado la asociación entre estas PLEs y acontecimientos estresantes o el estrés percibido en general.^{59,60} Las PLEs también podrían estar asociadas a una menor calidad de vida en la población en general.¹⁵

Como los trastornos psicóticos y las PLEs comparten factores de riesgo similares se puede apoyar la idea de un *continuum* de las psicosis clínicas y no clínicas, y se podría otorgar cierta validez etiológica para este modelo.⁷ Además de la genética, los factores de riesgo ambientales también juegan un importante papel en la etiología de las psicosis clínicas, como nacer durante los meses de invierno o primavera, crecer en un área urbana,⁶¹ pertenecer a una minoría étnica, experiencias traumáticas en la infancia, o el consumo de cannabis⁶² que también aumentan el riesgo de experiencias psicóticas atenuadas dentro del *continuum* de las psicosis, apoyando la superposición entre los factores etiológicos entre las psicosis clínicas y su expresión subclínica.²⁵

Por otra parte, las PLEs también se asocian con la psicopatología comórbida a las psicosis clínicas, como los síntomas depresivos, los síntomas de ansiedad, la ideación suicida, las autolesiones y la conducta antisocial.⁴⁸

También existen evidencias de que algunos factores de riesgo ambientales para las psicosis clínicas que aparecen en un determinado periodo del desarrollo, también podrían estar presentes para las PLEs. Por ejemplo, se ha relacionado la exposición a un entorno urbano durante la adolescencia con el aumento del riesgo de PLEs,⁶³ mientras que la misma exposición la edad adulta no lo incrementaría, al igual que sucede en las psicosis clínicas.⁶¹

La cuestión de si las PLEs se asocian con un mayor riesgo para desarrollar trastornos psicóticos está siendo objeto de investigación actualmente. Varios estudios longitudinales han informado de un mayor riesgo para desarrollar un trastorno psicótico entre los participantes sanos que informan de PLEs.^{64,65} Un meta-análisis encontró que las personas con experiencias psicóticas atenuadas, especialmente si eran persistentes, tenían un riesgo 3,5 veces mayor para desarrollar un trastorno psicótico.⁶⁶ Los estudios indican que los individuos que informan de las PLEs presentan un mayor riesgo futuro de desarrollar un trastorno psicótico. Aunque las PLEs se asocian con un mayor riesgo de trastorno psicótico, la mayoría desaparecen antes de evolucionar a un trastorno.

En resumen, los datos sugieren que los PLEs son frecuentes en la población general, pero generalmente transitorios, y sólo una pequeña proporción evoluciona hacia un trastorno psicótico clínico. La evolución hacia el desarrollo de los trastornos psicóticos podría estar mediada por la persistencia de las PLEs y el deterioro funcional asociado.⁷ Esto llevaría a la cuestión crítica de qué factores contribuirían para la persistencia y la discapacidad asociada a las PLEs. La evolución de las PLEs subclínicas a un trastorno también puede estar mediadas

por procesos de sensibilización psicológica y/o biológica.⁶⁷ Así determinados estresores ambientales pueden desencadenar, posiblemente en combinación con factores genéticos y epigenéticos, cambios a nivel psicológico y fisiológico. Estos cambios pueden entonces contribuir a una vía final común de alteraciones cognitivas y/o de procesamiento cortical, que puede llevar al inicio y la persistencia de los síntomas psicóticos

1.4 Funciones cognitivas y experiencias de tipo psicótico.

Un gran número de trabajos ha documentado los déficits en los dominios cognitivos, la percepción y el control motor en las psicosis clínicas. Los meta-análisis sugieren que los déficits más pronunciados estarían en los dominios de memoria y aprendizaje verbal, memoria de trabajo, la atención y las funciones ejecutivas, así como el control psicomotor.⁵⁸ Estos dominios cognitivos se han asociado de modo diferencial con los grupos de síntomas en las psicosis clínicas. Por una parte, los síntomas negativos se han asociado a un peor rendimiento cognitivo en fluencia verbal, memoria de trabajo,⁶⁸ aprendizaje verbal, memoria visual o verbal,⁶⁹ memoria a largo plazo y capacidad para el pensamiento conceptual.⁷⁰ Por otro lado, se han asociado los síntomas de desorganización con fallos en la atención y en la memoria a corto plazo.⁷⁰ Además, varios meta-análisis han revelado que tanto las dimensiones negativa como de desorganización tienen mayor relación con las alteraciones cognitivas que la dimensión positiva.⁷¹⁻⁷³

Las similitudes clínicas observadas entre los pacientes con síntomas clínicos y subclínicos han llevado a algunos investigadores a la hipótesis de que los déficits neurocognitivos también podrían estar presentes a lo largo del *continuum* de las psicosis. Los déficits en una serie de habilidades cognitivas han sido reconocidos como una de las características fundamentales de las enfermedades psicóticas, así se han observado déficits cognitivos en la esquizofrenia, el trastorno esquizotípico de la personalidad, y familiares no afectados de los pacientes con esquizofrenia.⁷⁴

Las PLEs, pueden estar relacionadas con el rendimiento cognitivo individual, dado que un menor rendimiento cognitivo puede inducir un sesgo cognitivo y predisponer a la presentación de PLEs. La relación entre las PLEs y las alteraciones cognitivas se ha investigado en diversos estudios, sobre todo aquellas que se han visto alteradas previamente en los pacientes con psicosis clínicas,⁵⁸ como las alteraciones del lenguaje y un menor coeficiente intelectual,^{56,75} déficits en la fluidez verbal,⁷⁶ en el lenguaje receptivo y expresivo,¹⁰ y la velocidad de procesamiento.¹⁰

Los resultados de los estudios que han examinado la relación entre los PLEs y el funcionamiento neurocognitivo en muestras no clínicas han resultado inconsistentes y solo han valorado algunos dominios cognitivos.⁷⁷ Así, en un estudio, sobre una muestra de la población general de entre 17 y 77 años, se encontró una relación inversa entre la puntuación en la escala positiva del cuestionario CAPE-42 y la fluencia verbal en los hombres, pero no en las mujeres.⁷⁶ Sin embargo, estos autores no evaluaron otros dominios de la función cognitiva. Posteriormente ese mismo grupo investigó la relación entre la puntuación del cuestionario CAPE-42 con las variables de aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento de la información en una muestra de mujeres, encontrando una asociación débil pero significativa de las PLEs positivas y negativas con una velocidad de procesamiento disminuida.⁷⁸ De manera similar otros estudios también han encontrado una relación con la fluidez verbal.⁷⁹⁻⁸¹ Por último,

se ha investigado recientemente si la función cognitiva en la infancia está relacionada con las experiencias psicóticas atenuadas en adultos en una gran cohorte prospectiva desde el nacimiento.⁸² Se encontró que la capacidad cognitiva general evaluada a los 8, 11 y 15 años fue predictiva de las experiencias psicóticas atenuadas en la mediana edad. En concreto, las puntuaciones cognitivas más bajas se asociaron con una mayor probabilidad de presentar experiencias psicóticas atenuadas. En este estudio, sin embargo, la asociación entre la función cognitiva actual y el desarrollo de las experiencias psicóticas atenuadas no fue evaluada.

Estos estudios se han centrado en dominios específicos para evaluar la relación de la capacidad cognitiva con las PLEs. Sin embargo, hasta donde conocemos, pocos grupos han utilizado baterías neuropsicológicas más amplias con este objetivo. En un estudio, que utilizó la batería Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS), sobre una muestra de población adolescente no clínica (con y sin experiencias psicóticas atenuadas) encontró una asociación entre los dominios positivos de las PLEs y la velocidad de procesamiento.⁸³ En un reciente estudio que analizó en una amplia muestra de la población general los resultados han mostrado que las puntuaciones en las escalas de PLEs positivas y negativas se relacionaban con el rendimiento cognitivo, utilizando la batería MATRICS. Los niveles altos de PLEs positivas se asociaban significativamente con un mejor rendimiento en las medidas de memoria de trabajo, aprendizaje verbal, y el aprendizaje visual, mientras que una puntuación alta en PLEs negativas evidenció un mejor rendimiento en las medidas de capacidad cognitiva general.⁸⁴ Estos resultados están en línea con la idea de que unas mayores capacidades cognitivas pueden actuar como un factor de resiliencia contra las psicosis clínicas.^{30,85} Específicamente, los datos sugieren que el riesgo de pasar de un estado subclínico a otro clínico estaría asociado significativamente con el deterioro de las funciones neurocognitivas.⁸⁶ Por el contrario, es posible que una mejor función cognitiva actuara como un mecanismo protector para evitar que dicha transición. Aunque estos hallazgos requieren de su replicación en muestras más grandes, estos datos preliminares ponen de manifiesto la potencial utilidad del análisis del *continuum* de las psicosis para la identificación de posibles factores de resiliencia.

Mientras que algunos estudios han relacionado las psicosis subclínicas con los déficits en la función cognitiva, incluyendo la memoria visual y las habilidades visuoespaciales,⁸⁷ la memoria de trabajo,⁸⁸ la memoria selectiva y la atención sostenida,⁸⁰ función ejecutiva,⁸⁹ y la capacidad de abstracción y razonamiento,⁸⁹ otros estudios no han encontrado una relación significativa entre las PLEs y los déficits de rendimiento en estas áreas cognitivas.^{90,91}

Los estudios sobre el rendimiento cognitivo y las PLEs tienen varias limitaciones. En primer lugar, la mayoría de estos estudios no han examinado los efectos de las experiencias positivas, negativas o depresivas subclínicas por separado. La relación entre la severidad de los síntomas y el deterioro cognitivo en los pacientes con psicosis clínicas sugieren que los síntomas negativos están más estrechamente relacionados con los déficits cognitivos que los síntomas positivos.⁹² Por lo tanto, es posible que una relación análoga también se encuentre

con las PLEs. Además, los dominios cognitivos examinados no han sido muchos y no se ha podido proporcionar una evaluación completa de la relación entre las PLEs y todos los dominios de la función cognitiva que se ha comprobado deteriorada en las psicosis clínicas. Muchos de estos estudios se han limitado muestras de pequeño tamaño, la inclusión de sólo estudiantes universitarios o con definiciones imprecisas de los síntomas psicóticos atenuados.

Las experiencias de tipo depresivos pueden ser uno de los posibles factores de confusión cuya influencia debe controlarse para la correcta evaluación de la relación entre las PLEs y la cognición. Las altas tasas de síntomas depresivos comórbidos observadas en pacientes con trastornos psicóticos están presentes en los individuos con PLEs, tanto en adultos^{93,94} como en adolescentes.^{95,96} Las experiencias de tipo psicótico y depresivas están significativamente relacionadas entre sí, aunque puede que no exista una relación predictiva entre ambos a nivel longitudinal,⁹⁶ y la duración de las experiencias depresivas está asociada con la gravedad de las PLEs.⁹⁵ Además las experiencias de tipo depresivo pueden contribuir a un peor rendimiento, a través de un efecto directo sobre la cognición⁹⁷ o como consecuencia de la falta motivación y compromiso en el desempeño de la tarea. De hecho, las PLEs se han asociado con los síntomas depresivos en la población general.⁹⁶

Un mejor entendimiento de la relación que existe entre las PLEs en la población general y el rendimiento en los diferentes dominios cognitivos, puede contribuir a comprender el papel de las alteraciones cognitivas sobre los síntomas en los pacientes con psicosis. En este síndrome clínico la relación entre los síntomas y la disfunción cognitiva es compleja, por lo que a priori, en la población general, sería más conveniente no limitar el estudio de su relación a una sola o unas pocas dimensiones cognitivas. La exploración en la población general de la relación entre PLEs y el rendimiento cognitivo de los dominios alterados en las psicosis puede ayudarnos a comprender el papel del déficit cognitivo en los síntomas de los pacientes con psicosis, evitando factores que también puedan influir sobre los resultados como la cronicidad o la toma de antipsicóticos, que previamente habían sido relacionados con estas mismas alteraciones cognitivas.⁹⁸

1.5 Medición de la actividad bioeléctrica cerebral

En los seres humanos, la actividad bioeléctrica cerebral es registrada con las técnicas electroencefalográficas (EEG) en el cuero cabelludo y ocasionalmente con electrodos corticales de profundidad durante la cirugía, además de las técnicas magnetoencefalográficas (MEG). A diferencia de los registros directos intracorticales en animales, las oscilaciones del cuero cabelludo no miden la actividad neuronal directa, sino la sincronización de la actividad neuronal que refleja directa o indirectamente los procesos de comunicación neural. El EEG consiste en la medición de la actividad bioeléctrica de diferentes orígenes que producen una actividad rítmica en varios rangos de frecuencia. La activación se produce generalmente de una forma desincronizada. Sin embargo, mediante un estímulo sensorial, la actividad de diferentes grupos neuronales se puede acoplar y actuar conjuntamente de manera coherente. Así los potenciales generados en respuestas a los estímulos representan el conjunto de respuestas de las asambleas neuronales y se consideran como el resultado de la transición desde un estado desordenado a otro ordenado.⁹⁹

Los estudios a nivel fisiológico, neuropsicológico y de neuroimagen han mostrado claramente que la especialización funcional y la integración son dos principios distintos, pero que coexisten en la organización del cerebro humano.^{100,101} En concreto, aunque la función de una región cortical dada está altamente especializada, la información que procesa depende de sus conexiones con otras áreas diferentes del cerebro.¹⁰² Tradicionalmente, los científicos han pensado que el procesamiento de la información era debido a los cambios en los patrones de activación de una serie de neuronas dedicadas a tareas específicas dentro de una secuencia de procesos. Sin embargo esta teoría precisa del establecimiento de una red relativamente rígida, que no explicaría la flexibilidad necesaria para hacer frente a las situaciones complejas y cambiantes.¹⁰³ En 1949, *Donald Hebb* sugirió que la actividad de las asambleas neuronales, por su propia naturaleza, dan lugar a patrones de activación oscilatorios. De hecho, cada acto cognitivo requiere la integración de la actividad dispersa, mediante la comunicación a larga distancia a través de una red de conexiones estructurales. La coordinación entre las poblaciones neuronales puede estar muy relacionada con la sincronización temporal de la actividad sináptica y los potenciales de acción entre distintas poblaciones neuronales. En consecuencia las percepciones, las cogniciones, las emociones y las conductas probablemente surgen de las interacciones entre las diferentes asambleas neuronales dispersas a través del cerebro más que de la actividad local de áreas del específicas.^{104,105}

La conectividad funcional se ha medido habitualmente utilizando las imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), que tiene una resolución espacial de pocos milímetros y que permite construir mapas precisos de las redes funcionales a gran escala en todo el cerebro. Un inconveniente importante en el contexto de la conectividad funcional, sin embargo, es que la fMRI sólo proporciona una medida indirecta de la actividad cerebral mediada por la respuesta hemodinámica.¹⁰⁶ Alternativamente, el EEG o MEG se pueden utilizar para estimar

las interacciones funcionales a larga distancia dentro de las redes cerebrales. A pesar de una serie de limitaciones técnicas, son potencialmente más adecuadas para la investigación de los mecanismos de la comunicación neuronal a larga distancia, en la medida en que poseen una alta resolución temporal y miden la actividad electrofisiológica más directamente que la fMRI.¹⁰⁷ La conectividad funcional medida mediante fMRI proporciona resultados promediados a lo largo de varios segundos o incluso minutos, que son casi estables en el tiempo, reflejando los procesos de comunicación neuronal a largo plazo y sobre todo los que ocurren con mayor frecuencia. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que la conectividad de fMRI delimita un conjunto finito de redes a gran escala a nivel cerebral. Aunque la conectividad mediante fMRI ha demostrado ser extremadamente valiosa para el examen de la arquitectura funcional del cerebro humano sano¹⁰⁸ y para la identificación de posibles marcadores de enfermedades cerebrales,¹⁰⁹ las investigaciones de conectividad de EEG / MEG pueden abrir nuevas vías de investigación en los campos de la neurociencia conductual y cognitiva, ya que pueden arrojar luz sobre cómo las percepciones, pensamientos, emociones y conductas surgen en tiempo real modulando los procesos de actividad de diferentes regiones.¹¹⁰

En este sentido una serie de resultados han mostrado que las ondas del EEG pueden ser utilizadas para el estudio de la integración funcional entre las asambleas neuronales que se distribuyen por todo el cerebro.^{102,103} Estos acoplamientos funcionales son transitorios (con una duración del orden de cientos de milisegundos), dinámicos (la fuerza de asociación entre dos regiones corticales tiene una naturaleza variable en el tiempo) y con una frecuencia relativamente específica (grupos neuronales oscilan en bandas específicas de acuerdo con una relación precisa). Los estudios de conectividad funcional directamente sobre las señales electrofisiológicas han mostrado datos fundamentales respecto a la comunicación entre regiones a larga distancia en las escalas de tiempo adecuadas a los procesos conductuales.

1.6 Nuevas técnicas análisis de análisis del EEG.

El análisis clínico del registro electroencefalográfico típicamente se ha realizado de manera visual que no siempre ha permitido obtener la información relevante de la señal. Por ello las técnicas de procesado de señal son útiles para destacar características difícilmente observables con una simple inspección visual y obtener patrones para distintos estados fisiológicos o patológicos. Por otra parte en las últimas décadas, la investigación de la actividad cerebral del EEG ha experimentado un importante cambio de paradigma porque el foco se ha trasladado desde el análisis de los potenciales evocados a los métodos que investigan la potencia, la coherencia y el acoplamiento de las ondas cerebrales. Las razones de este cambio de paradigma son en parte técnicas; el acceso al poder computacional ha aumentado, y las técnicas de análisis se han desarrollado,¹¹¹ así como el uso de las técnicas matemáticas que han mostrado un papel relevante a nivel psicofisiológico, derivados de los enfoques a nivel teórico como los conceptos de caos y entropía, además de la aplicación de los modelos de redes neuronales.

Recientemente se han desarrollado nuevas herramientas que permiten la detección de sincronización en función del tiempo y la frecuencia.^{112,113} La ventaja importante de estos métodos es que los componentes se pueden analizar por separado de la amplitud. Así los electrodos de superficie cortical o los del cuero cabelludo en el EEG pueden capturar las frecuencias de múltiples redes neuronales, que a pesar de la suma temporal y espacial de sus acciones, pueden ser descompuestas en frecuencias específicas y mostrar sincronizaciones con respecto a estímulos sensoriales o procesos cognitivos. La especificidad de la frecuencia y la naturaleza transitoria de estas interacciones requiere de herramientas sensibles, para medir las escalas de tiempo y frecuencia, que puedan lograr la detección de la sincronización. El registro simultáneo de múltiples oscilaciones dentro y entre las diferentes regiones corticales ofrece una idea de cómo las oscilaciones neuronales dispersas trabajan conjuntamente para generar las funciones cerebrales complejas. La modulación de la actividad oscilatoria sincronizada se produce de hecho en escalas de tiempo conductualmente relevantes, que no pueden ser investigadas mediante fMRI. Por lo tanto el EEG constituye una excelente manera de estudiar esta modulación y el análisis espectral constituye una herramienta esencial para el estudio de la dinámica cerebral.

El análisis espectral de la señal constituye una de las herramientas más importantes y comúnmente utilizadas para la evaluación neurofisiológica de las señales. Tiene por objeto la descomposición de dicha señal en sus diversas componentes dentro del dominio frecuencial. Este análisis, que puede llevarse a efecto en un ordenador (vía software) o en un sistema digital con un hardware específico. No sólo la amplitud y la frecuencia son su objetivo, sino también una gran variedad de medidas derivadas de ellos, incluyendo medidas de coherencia, entropía espectral o la sincronía de fase.¹¹⁴

Sin embargo, la potencial utilidad de los métodos de análisis espectral se ve obstaculizada por el gran número de comparaciones que generalmente se realizan, derivadas del número de electrodos para cada una de las bandas de frecuencia. Para superar parcialmente este problema, los parámetros espectrales globales resultan útiles para estudiar la modulación EEG durante el desempeño de una tarea cognitiva. Entre estos parámetros espectrales, la frecuencia mediana (*MF*) y la entropía espectral (*SE*), que estima la irregularidad de la señal, proporcionan un cuantificador global del EEG que puede ser sensible a la modulación relacionado con la actividad cortical durante la tarea cognitiva.¹¹⁵

Hasta hace poco, la investigación sobre el papel de las alteraciones de la actividad oscilatoria en la patofisiología de las psicosis se han centrado en gran medida en la investigación del EEG en estado de reposo. Sin embargo, estos datos ofrecen sólo una cantidad limitada de información sobre la relación entre los procesos cognitivos disfuncionales y deterioro de la actividad oscilatoria en las psicosis clínicas. Con el avance de los medios técnicos y las herramientas que permiten el análisis tiempo-frecuencia,¹¹¹ las investigaciones recientes han comenzado a examinar la actividad oscilatoria mientras se desempeñan determinadas tareas en los pacientes con psicosis. Estos datos han revelado nuevos datos sobre los mecanismos neuronales que están presentes en las disfunciones cognitivas que pueden tener importantes implicaciones para la patofisiología de las psicosis.

En este sentido, diferentes medidas derivadas de la señal del electroencefalograma se están utilizando para dilucidar algunos de los procesos que intervienen en las psicosis clínicas.¹¹⁶ Entre los parámetros de complejidad de interés para el estudio de las psicosis clínicas, la *SE* permite cuantificar el grado de desorden contenida en una señal, evaluar las diferencias en el contenido de la información y la media de variabilidad de la señal en el tiempo. Por lo tanto, es útil para la evaluación de la modulación de la actividad del EEG relacionada con una tarea entre las condiciones de inicio y las de respuesta. En estudios anteriores se ha podido comprobar que existen déficits en la modulación de la *SE* asociado con la gravedad de los síntomas positivos y totales en pacientes con esquizofrenia. En concreto dos estudios han evaluado la modulación de la *SE* y la *MF* de la señal del EEG en pacientes con esquizofrenia y controles.^{117,118} Utilizando un paradigma auditivo tipo *odd-ball* se comprobó una disminución de la *SE* entre la ventana temporal previa al estímulo diana y la ventana activa en pacientes y controles, en los que también se observó una disminución de la *MF*. La disminución de la *SE* se correlacionó inversamente con las puntuaciones totales y positivas de la PANSS en el grupo de pacientes.

1.7 Procesos cognitivos y conectividad cerebral.

Toda la vida requiere la coordinación de muchas actividades especializadas. La necesidad tanto de los procesos de especialización y de coordinación es particularmente clara para la actividad de la corteza cerebral. De este modo las actividades especializadas de cada región cerebral deben coordinarse adecuadamente para producir percepciones coherentes, pensamientos y acciones que se adapten bien a las circunstancias actuales y las metas a largo plazo. Los mecanismos a través de los que se consigue esta coordinación todavía no están claros y constituyen un tema importante dentro de la neurociencia. La coordinación dinámica requerida implica varios niveles de organización, desde un nivel celular y de microcircuitos corticales locales hasta los niveles de subsistemas macroscópicas, y por lo tanto implican la existencia de una conectividad a nivel local y entre diferentes regiones.

Las variaciones temporales de la actividad cerebral han sido consideradas como la manifestación que evidencia las interacciones neuronales, y así los cambios en la sincronía que acompañan a los diferentes estados cognitivos y conductuales son considerados como la indicación de la importancia de estas interacciones neuronales sobre estos estados. La recopilación de datos y el análisis cada vez más sofisticados generan una evidencia acumulada de que las regiones del cerebro se comunican entre sí para integrar la información sensorial y coordinar las funciones motoras necesarias para el aprendizaje.¹¹⁹ Por tanto, una premisa plausible es que el funcionamiento de cada acto cognitivo requiere la integración de la actividad neuronal dispersa, a través de las dinámicas de comunicación neuronal a larga distancia dentro de una red de conexiones estructurales.

Las interacciones funcionales a larga distancia entre las ensamblajes neuronales dispersas espacialmente pueden ser evaluadas a través de los datos electrofisiológicos y de neuroimagen funcional utilizando las técnicas de conectividad, que estiman la relación estadística entre las actividades dinámicas de distintas áreas del cerebro.¹²⁰ Los resultados de los estudios de conectividad EEG / MEG sugieren que la actividad oscilatoria de baja frecuencia sirve predominantemente para consolidar y vincular las acciones a larga distancia entre amplias áreas del cerebro,^{121,122} mientras que información de las altas frecuencia se circunscribe de forma más local y específica,¹²³ aunque algunos autores refieren un papel de la transmisión de alta frecuencia en la comunicación a larga distancia. Un principio general del papel funcional de las oscilaciones de varias bandas de frecuencia es que debido a retrasos en la conducción en el cerebro, las oscilaciones lentas (por ejemplo, theta) son capaces de viajar distancias más largas y vincular áreas distantes del cerebro. Las oscilaciones rápidas tales como gamma son menos capaces en general de atravesar grandes distancias y por lo tanto son más propensas a estar restringidas a los circuitos locales.¹²⁴ Por lo tanto, la sincronización disfuncional en las bandas de frecuencia lentas se puede suponer que contribuyan también a las perturbaciones de la integración funcional de la memoria, la percepción y la atención en las psicosis clínicas.^{125,126}

Los déficits en la comunicación y la coordinación entre las diferentes regiones del cerebro pueden estar relacionados con una amplia gama de problemas de las psicosis, desde los síntomas psicóticos hasta la disfunción cognitiva.^{127,128} En este sentido varios factores podrían ser la base de estas alteraciones: las reducciones en la amplitud podrían ser el reflejo de un descenso del número neuronas que participan en la generación de los ritmos cerebrales,¹²⁹ o la reducción de la conectividad sináptica,¹³⁰ y/o una reducción de la sincronía. Este último mecanismo podría ser el resultado de anomalías en la generación de la actividad rítmica por las redes de interneuronas inhibitorias¹³¹ o por los déficits en las rutas que median la sincronía de larga distancia, tales como las alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica¹³² y/o las anomalías en la mielinización o la topología de las conexiones a larga distancia.

Aunque las bases de los mecanismos cerebrales en los síndromes psicóticos son desconocidos en su mayor parte, las alteraciones de conectividad de la red cerebral parecen desempeñar un papel importante de estos mecanismos.^{133,134} En este sentido se ha propuesto la hipótesis de que la esquizofrenia y otras psicosis podrían enmarcarse dentro de un "síndrome de desconexión", como consecuencia de la existencia de una descoordinación de la actividad dentro y entre las diferentes regiones del cerebro.¹³⁵ Esta hipótesis, basada originalmente en la sintomatología clínica, fue concebida incluso antes de la extensa investigación sobre la neurofisiología. No obstante, durante las últimas dos décadas una mayor evidencia fisiológica ha surgido en apoyo de la desconexión como un componente importante de las psicosis clínicas. Se propuso por primera vez en el siglo XIX, que sugería que la reducción de las interacciones entre regiones del cerebro podría surgir de una conectividad anormal en los axones. El concepto ha resurgido gracias a la contribución de *Karl Friston*,¹³⁶ que volviendo a examinar las evidencias en la literatura de los estudios mediante fMRI, indicó una reducción de las interacciones funcionales entre las regiones del cerebro concretas a través de correlaciones de señal BOLD.¹³⁷ Es importante destacar que los autores modificaron el término original desconexión por el término de *disconectividad*, para destacar que la conectividad funcional y anatómica no se reduce de un modo general, sino que también pueden implicar un incremento anormal, y por lo tanto alterado en un amplio sentido (*dis* = malo o enfermo).

El estudio de la modulación de las propiedades estructurales y funcionales de la conectividad de las redes cerebrales puede resultar de gran utilidad, habiéndose incorporado en los últimos años la teoría de grafos para su análisis.^{138,139} Las técnicas de imagen combinadas con procedimientos derivados de esta teoría permiten el estudio in-vivo de la conectividad cerebral tanto estructural como funcional. La actividad cerebral ha sido ampliamente estudiada mediante estudios en reposo mediante técnicas de fMRI y EEG o durante la realización de diferentes paradigmas cognitivos que evalúan la actividad cerebral durante el desempeño de diferentes tareas cognitivas. Sin embargo han sido menos los estudios que se han centrado en la investigación de la transición entre ambos estados y su

posible implicación en los procesos cognitivos y en la fisiopatología de los diferentes trastornos mentales. El estudio de las alteraciones en la modulación de la actividad cerebral puede ser importante por la posible implicación de los mecanismos de neuromodulación sináptica y neuronal que puedan estar implicados en su origen, así como los derivados de las alteraciones en la conectividad que puedan repercutir sobre la modulación de la actividad cerebral.

1.8 Aplicación de la teoría de redes al estudio de las redes neuronales

Las propiedades estructurales y funcionales de las redes cerebrales se pueden evaluar mediante análisis basados en la teoría de grafos. Entre las propiedades de red que resultan más útiles para el estudio de la función cerebral se encuentran el agrupamiento local (relacionado con la especialización local de la red) y la distancia media entre los nodos de la red (relacionada con la integración global). El análisis de grafos en este sentido puede resultar de gran utilidad para medir la eficiencia global de la red cerebral como resultado del equilibrio entre agrupamiento y distancia entre los nodos de la red.^{138,139}

Los recientes avances en la ciencia de redes complejas ofrece la oportunidad de poder comprender mejor el cerebro como un sistema de interacciones complejas. El descubrimiento de las redes de tipo *small-world* y las redes *scale-free* ha supuesto un el rápido crecimiento de la ciencia de las redes complejas, que abarca desde las redes metabólicas y genéticas hasta los sistemas sociales y económicos.^{140,141} Uno de los grandes desafíos en campo de la ciencia lo constituye el estudio del cerebro. En la década pasada se ha podido estudiar las redes neuronales desde un punto de vista estructural y funcional de los organismos más simples como el *Caenorhabditis elegans* hasta en el ser humano.^{138,142,143} Cada vez existe un mayor consenso sobre que la estructura de red más eficiente en el cerebro normal lo constituye la de tipo *small-world*, que combina una fuerte conectividad local con la presencia de conexiones a larga distancia.¹⁰⁴ En suma, las redes cerebrales se conforman en un sistema de jerarquía modular, en los que cada módulo se corresponde con un sistema funcional, como el motor o sensorial.¹⁴⁴ Estos patrones de la organización cerebral surgen durante el desarrollo, y están fuertemente regulados por los genes y resultan fundamentales para el desarrollo de la función cognitiva.¹⁴⁵

Entre las estructuras posibles que pueden presentar una red, la de tipo *small-world* está caracterizada por un alto coeficiente de agrupamiento (*CLC*; del inglés clustering coefficient), una medida que cuantifica cómo de interconectado está un nodo con los nodos adyacentes, y una corta longitud de la trayectoria entre sus nodos (*PL*; del inglés path length), una medida que describe la proximidad con la que un nodo de la red está conectado con cada uno de los otros nodos y aporta información acerca del nivel de conectividad global de la red y la eficiencia con la que puede integrarse la información. Esta estructura de red permite un equilibrio óptimo entre especialización local e integración global dentro de la red.¹⁴¹ Varios estudios han identificado las características de tipo *small-world* en la organización cerebral,¹⁴⁶ asociadas con las capacidades cognitivas globales¹⁴⁷ y otras características psicológicas.¹⁴⁸

Un mayor conocimiento de la organización de estas redes en el cerebro normal hace posible la comprensión de las alteraciones que posiblemente subyacen a las enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como la demencia, la epilepsia o la esquizofrenia, así como el

daño cerebral postraumático, la esclerosis múltiple, las enfermedades cerebrovasculares o el coma. Estos estudios están desafiando la idea de que la enfermedad cerebral se deba a una alteración "local" o "global". En particular, en muchas alteraciones típicamente globales, como la enfermedad de Alzheimer, los estudios de las redes cerebrales han mostrado que las alteraciones no están distribuidas de igual modo en todo el cerebro, sino que afectan preferentemente a los hubs.^{149,150} A la inversa, en patologías típicamente locales, como un tumor cerebral o una lesión vascular, ejercen un mayor impacto global de lo que anteriormente se pensaba, y así podrían explicarse determinadas alteraciones de las funciones ejecutivas en estos trastornos.¹⁵¹⁻¹⁵³ Estos hallazgos pueden ser ahora representados en modelos cada vez realistas de las redes cerebrales estructurales y funcionales.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Los intentos actuales para describir por completo el conectoma del cerebro ofrecen la posibilidad para desarrollar los modelos matemáticos de las redes cerebrales normales y alteradas.¹⁵⁷

La teoría de redes moderna es una mezcla de la teoría de grafos, la teoría de sistemas y procedimientos estadísticos.¹⁴² La teoría de grafos es una rama antigua de las matemáticas que comenzó en 1736 con la solución de *Leonhard Euler* sobre el problema de "los siete puentes de Königsberg". La idea central de la teoría de grafos es la representación de un conjunto complejo de relaciones (es decir una red) mediante un conjunto de nodos y sus conexiones. La fortaleza de esta idea, como en las matemáticas en general, es su generalizabilidad: los nodos y las conexiones pueden representar cualquier entidad o tipo de relación, respectivamente. Originalmente, la teoría de grafos estudió grafos pequeños y deterministas (regulares y ordenados). El ámbito de aplicación se amplió considerablemente con la introducción de los modelos para grafos y la influencia del azar.¹⁵⁸ El mayor impacto de esta teoría se produjo a finales del siglo XX con la introducción de dos modelos de red que exhibían una mezcla de orden y aleatoriedad. *Watts y Strogatz* introdujeron el concepto de red tipo *small-world*, que combina un alto nivel de agrupamiento (una medida de la conectividad local), como la que presentan las redes regulares con una pequeña *PL*, (que describe la proximidad con la que un nodo está conectado con otros nodos) como la que presentan las redes aleatorias¹⁴¹ (fig. II). Con posterioridad, el modelo sobre las redes en desarrollo, en el que los nuevos nodos se unen preferentemente a nodos existentes que tengan muchas conexiones.¹⁴⁰ Surge así el concepto de redes de tipo *scale-free*, cuya distribución puede ser descrita por una ley de potencias.

Las redes son representadas como un conjunto de nodos y enlaces (fig. III). Los grafos pueden ser no ponderados, cuando los enlaces simples están presentes o ausentes, o ponderados, cuando se asigna un coeficiente que indica la fuerza de la asociación a cada enlace. Los grafos son no-dirigidos si los enlaces son simétricos entre los nodos, o dirigidos cuando los enlaces indican la dirección de la relación. El número de enlaces que se conecta con un nodo se denomina grado.

Las redes complejas pueden mostrar su estructura en múltiples niveles. La probabilidad que dos nodos conectados con otro nodo estén también conectados entre sí se denomina

coeficiente de agrupamiento (*CLC*) de ese nodo. El *CLC* también puede ser definido como una medida de los triángulos (tres nodos conectados por enlaces) en el grafo. El triángulo es la forma más simple de una pequeña subred, también denominada patrón (del inglés *motif*) (fig. III). La cantidad de los diferentes tipos de patrones ofrece información sobre la composición de la red. Las subredes más grandes se denominan módulos. Existen diferentes definiciones de módulo, pero típicamente los nodos de un módulo están más conectados entre sí que con los de fuera del módulo (fig. III). La modularidad puede estar jerarquizada, con módulos formados por submódulos, a veces en distintos niveles. La centralidad hace referencia a la importancia de un nodo en relación con otros nodos de la red. Existen diferentes medidas de la centralidad, como el grado (número total de conexiones de un nodo), o la centralidad de proximidad, de vector propio y de intermediación (del inglés *closeness centrality*, *eigenvector centrality* y *betweenness centrality*, respectivamente). Los nodos que tienen una mayor centralidad se denominan centros de actividad (del inglés *hubs*). Un grupo de centros de actividad altamente interconectados se denomina '*rich club*'.

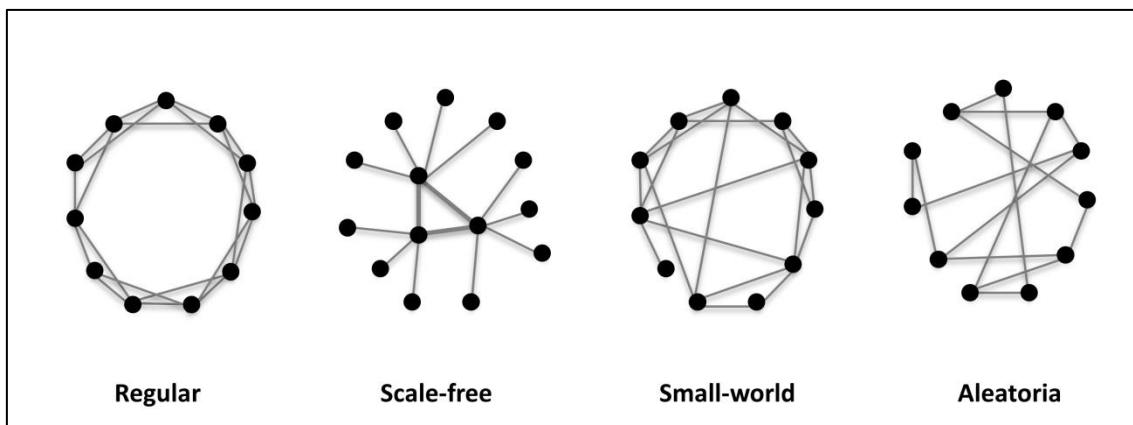


Figura II. Diferentes tipos de redes.

Watts y Strogatz fueron los primeros en aplicar el análisis de grafos al estudio del sistema nervioso.¹⁴¹ Mostraron que el sistema nervioso del *C. elegans*, compuesto de 302 neuronas y 6.393 conexiones, poseía las propiedades de una red de tipo *small-world*. Durante los últimos 10 años, el análisis de la teoría de grafos ha sido ampliamente utilizado tanto para el estudio del sistema nervioso en animales como en humanos, desde un nivel celular hasta un nivel macroscópico.^{104,138,159,160}

Existe un gran consenso acerca de que la organización del sistema nervioso en animales y humanos, desde un nivel neuronal hasta un nivel macroscópico, se caracteriza por un combinación de un relativamente alto agrupamiento y un relativamente bajo *PL*, típicos de las redes de tipo *small-world*.¹³⁸ Esta combinación proporciona un equilibrio entre la integración y segregación de la información dentro de la red, proporcionado por un tipo de estructura óptimo. Específicamente, las redes con una organización de tipo *small-world* constituyen una solución adecuada sobre la reducción del coste de las conexiones y además facilita el flujo de la información. No obstante, las redes cerebrales no solo muestran características de tipo

small-world, sino que también poseen una distribución graduada que con frecuencia sigue una ley de potencias de varios órdenes de magnitud. Esta distribución implica que los nodos diferentes de la red cerebral difieren unos de otros en su centralidad y conectividad. A través de un subconjunto de nodos altamente conectados, los centros de actividad, circula la mayor parte del tráfico de la información de las redes en el cerebro.¹⁵⁰ Las redes cerebrales en sujetos sanos también muestran una estructura modular jerárquica, con subredes dentro de la red.¹⁴⁴ Los módulos más amplios se corresponden con los sistemas funcionales conocidos en el cerebro - por ejemplo, el motor, el somatosensorial, el auditivo, el visual y de las redes de asociación.^{142,161}

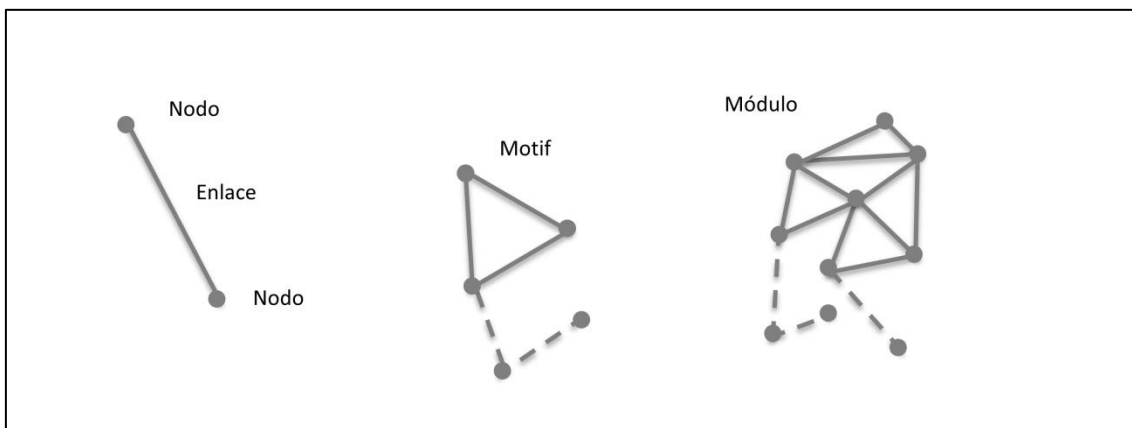


Figura III. Representación de nodo, enlace, motif y módulo.

Por su parte las oscilaciones de la actividad bioeléctrica cerebral y su sincronización son marcadores importantes que indican el modo en que se produce el procesamiento neuronal y proporcionan medidas valiosas para la evaluación de las funciones normales y patológicas. Los patrones de sincronización entre los grupos de neuronas tienen una topología particular que exhibe las propiedades de las redes de tipo *small-world*. Los centros de actividad de estas redes, es decir, las neuronas que se sincronizan más fuertemente con el resto de la red, desempeñan más intensamente las funciones corticales.¹⁶²

Bleuler describió el núcleo central de la esquizofrenia como "la división psíquica", pudiéndose entender que la desconexión podría ser un mecanismo fisiopatológico subyacente en la esquizofrenia.¹⁶³ Varias décadas más tarde, *Karl Friston* volvió a insistir en la hipótesis de la desconexión en la esquizofrenia para apoyar y explicar la relación entre los síntomas centrales de la esquizofrenia, la alteración de la plasticidad sináptica y la desconexión entre regiones del cerebro.¹³³ El rápido desarrollo de las tecnologías de neuroimagen en la última década ha generado nueva información que aborda directamente esta cuestión. El uso de la teoría de grafos para evaluar el cerebro como una red compleja puede ayudar a determinar las propiedades del conectoma humano y proporciona la información de la conectómica alterada en las psicosis.

Diferentes estudios funcionales han mostrado cómo las propiedades de tipo *small-world* están presentes en el cerebro de los pacientes psicóticos,^{164,165} pero con medidas topológicas significativamente diferentes a la población general. La disminución del agrupamiento y la eficiencia local han sido frecuentemente encontradas en las psicosis clínicas, tanto en redes anatómicas¹⁶⁶ como en redes funcionales (evaluadas utilizando en reposo mediante fMRI en reposo^{165,167} y durante el desempeño de una tarea mediante fMRI).^{168,169} Además se ha encontrado que la eficiencia global y local de las redes anatómicas en las psicosis clínicas se correlacionan negativamente con las puntuaciones de síntomas positivos, puntuaciones de síntomas negativos y puntuaciones totales de la PANSS; esto sugiere que los síntomas psicóticos más graves se asociarían con una menor eficiencia de las redes cerebrales.¹⁷⁰ Los estudios de redes funcionales del cerebro en las psicosis clínicas han encontrado que la puntuación de los síntomas negativos en la PANSS se correlaciona negativamente con la eficiencia global y positivamente con la *PL* media.¹⁷¹ Conforme a esto, se ha sugerido que las alteraciones en la integración y la segregación de la información, de acuerdo con estas alteraciones tanto en las redes cerebrales funcionales y anatómicas, podrían ser la base de los síntomas psicóticos anormales observados en las psicosis clínicas. Sin embargo, otros estudios no han podido encontrar esta correlación entre los indicadores de las redes cerebrales y la gravedad clínica de las psicosis clínicas.^{167,172,173}

Una disminución de las propiedades *small-world* de red han sido descritas en las psicosis clínicas,¹⁷⁴ aunque los tratamientos utilizados en este grupo de pacientes puede haber influido en estos resultados. Para evitar esta influencia y mejorar nuestro conocimiento sobre el papel de las alteraciones de la conectividad en los síndromes psicóticos, una posible solución consistiría en su estudio en una población que nunca haya estado expuesta a la toma de antipsicóticos. Teniendo en cuenta la relativamente alta prevalencia de las PLEs en la población general,⁹ su relación con alteraciones cognitivas¹⁰ así como un mayor riesgo para desarrollar trastornos clínicos,¹¹ parece de interés investigar la relación entre las propiedades de red, la cognición y las PLEs en una población que no hubiera estado previamente expuesta a la toma de medicación psicotrópica. En este sentido aunque se han podido comprobar alteraciones en la conectividad cerebral en el circuito fronto-parietal^{175,176} en los individuos con PLEs son escasos los estudios que han investigado las características de las redes tipo *small-world* en estos individuos. Así en un estudio mediante RM de difusión se ha podido observar en los sujetos con PLEs una reducción global de la eficiencia global y a nivel local en algunas regiones que incluían los centros de actividad de la red y alteraciones en la red en modo por defecto, de modo similar a los encontrados en las psicosis clínicas.¹⁷⁷

2. Hipótesis

La hipótesis principal de este trabajo es que, en los individuos con un nivel mayor de PLEs, existe una relación inversa entre la intensidad de las PLEs y/o el estrés inducido por éstas y, por un lado, el rendimiento cognitivo en determinados dominios cognitivos y, por otro, la modulación de la actividad cerebral durante el desempeño de tareas cognitivas, que podrían ser similares a las que presentan los individuos con psicosis clínicas. De este modo una menor modulación de la actividad cerebral y un menor rendimiento cognitivo estarían asociados con una mayor presencia de PLEs y un mayor nivel de estrés. Según esta hipótesis las PLEs no solo compartirían una similitud superficial con los signos y síntomas de las psicosis, sino que parece se relacionarían con este trastorno clínico en otros niveles de análisis.

3. Objetivos

- 1) Analizar la relación entre el funcionamiento cognitivo y las PLEs evitando posibles factores de confusión como la cronicidad, la toma de medicación psicótropa y la presencia de experiencias depresivas o presencia de antecedentes familiares de psicosis. Objetivos intermedios:
 - A. Determinar en una muestra de la población general el rendimiento en los mismos dominios cognitivos alterados en las psicosis, con una amplia batería neurocognitiva.
 - B. Analizar la relación entre el rendimiento cognitivo en estos dominios cognitivos alterados en las psicosis con la presencia de PLEs, eliminando los posibles efectos de confusión de las experiencias depresivas.

- 2) Determinar, en la misma muestra de la población general, la modulación de la actividad cerebral durante la realización de una tarea cognitiva sencilla (reconocimiento auditivo en un paradigma *odd-ball*), entre el periodo inmediato anterior y posterior a la presentación de un estímulo. Objetivos intermedios:
 - A. Registro de la actividad EEG, dada su alta resolución temporal para medir la actividad cerebral en procesos cognitivos, durante la realización de un paradigma de discriminación auditiva tipo *odd-ball*.
 - B. Determinar los parámetros espectrales de la señal EEG en ambas ventanas temporales y analizar cómo se produce la modulación de la señal del EEG.
 - C. Determinar la configuración de la red de tipo *small-world* en la actividad del EEG durante ambos periodos para cada una de las bandas de frecuencia.
 - D. Analizar cómo se reconfigura la conectividad de esta red desde el estado de reposo inmediatamente previo al de actividad cuando se presenta el estímulo.

- 3) Determinar si las alteraciones en la modulación de la actividad cerebral medida mediante el EEG se relaciona con la presencia de PLEs. Objetivos intermedios:
 - A. Analizar si la disminución de la modulación en los parámetros espectrales está relacionada con las PLEs, de modo similar a lo observado previamente en poblaciones clínicas.
 - B. Analizar si las características de las propiedades de tipo *small-world* en la red, tanto en el estado inmediatamente previo como en el de actividad, se relacionan con la presencia de PLEs.
 - C. Analizar si las variaciones de la modulación de las propiedades tipo *small-world* de las redes de actividad del EEG se asocian con la presencia de PLEs, indicando alteraciones en la conectividad cerebral.

4. Metodología

4.1 Participantes

Doscientos tres voluntarios sanos (con una edad entre los 18 y 61 años) de la población general fueron reclutados a través de anuncios. Se ofreció una pequeña compensación económica por los gastos de desplazamiento. Cada uno de los voluntarios fue sometido a una entrevista semi-estructurada encaminada a detectar y excluir los posibles casos clínicos. No se realizó ninguna selección previa de haber presentado o no PLEs previamente al reclutamiento. Los criterios de exclusión fueron:

- enfermedades neurológicas previas;
- traumatismo craneoencefálico con pérdida de conocimiento;
- antecedentes familiares de psicosis;
- la presencia de trastornos psicóticos;
- uso perjudicial de sustancias psicotrópicas (excepto tabaco o cafeína); y
- un coeficiente intelectual (CI) inferior a 70.

Se recogieron igualmente los datos de los participantes relativos a su nivel educativo, diferenciado entre estudios superiores y no, así como su situación laboral entre ocupados o estudiantes y desempleados o pensionistas.

Todos los participantes recibieron la información sobre el desarrollo y naturaleza de la investigación y dieron su consentimiento por escrito. Los comités de ética de los tres hospitales donde se realizó el estudio (i.e., Hospital Universitario de Alava, Salamanca y Valladolid) aprobaron el desarrollo de este estudio.

4.2 Evaluación experiencias de tipo psicótico

Para detectar la presencia de experiencias de tipo psicótico, todos los sujetos completaron la versión en español del cuestionario *Community Assessment of Psychic Experiences* (CAPE-42).¹⁷⁸ A través de las 42 preguntas de este cuestionario autoadministrado se miden la frecuencia y distrés asociado de este tipo de experiencias en tres diferentes subescalas positiva (20 *items*), negativa (14 *items*) y depresiva (8 *items*) de las PLEs.²⁴ Cada pregunta se responde con una escala likert de 4 puntos - entre (1) casi nunca casi siempre (4). Si el participante elige las opciones de respuesta "A veces", "A menudo" o "Casi siempre," el grado de distrés que esa experiencia produce debe ser indicado en una escala likert de 4 puntos (de "0 = no me molesta en absoluto", a "3 = me molesta mucho "). Las puntuaciones de la versión española de la CAPE-42 tienen niveles de fiabilidad adecuadas. Por otra parte, existen diferentes fuentes de validez que apoyan su uso como una medida para evaluar las psicosis.¹⁷⁹

4.3 Evaluación del rendimiento cognitivo.

Los participantes completaron una batería de pruebas neurocognitivas de carácter general para medir su cociente intelectual (CI). Se utilizó una versión abreviada del instrumento *Wechsler Adult Intelligence Scales – Third Edition (WAIS-III)*, que incluyó las pruebas de Semejanzas, Retención de Dígitos, Figuras incompletas y Clave de Números.¹⁸⁰

Cada uno de los participantes también completó una serie de pruebas para evaluar las dimensiones cognitivas más relevantes para las psicosis clínicas, según la literatura previa y los consensos al respecto (por ejemplo, MATRICS). Los pacientes con psicosis no afectivas muestran un rendimiento de uno y medio a dos desviaciones estándar por debajo de los controles sanos en varias dimensiones cognitivas clave: memoria verbal, memoria de trabajo, la velocidad motora, atención, funciones ejecutivas y fluidez verbal.^{181,182} Con este propósito, se midieron las puntuaciones de las subescalas de la versión en español del *Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale (BACS)*.¹⁸³

- La memoria verbal: aprendizaje de un listado. Se presentan 15 palabras y luego se pide que repitan el mayor número posible. Este procedimiento se repitió cinco veces. Medida: número de palabras recordado por ensayo, en cualquier orden (rango: 0-75).
- La memoria de trabajo: secuenciación de dígitos. Se presentan grupos de números de longitud creciente y se pide repetir los números en orden, de menor a mayor. Medidas: número de respuestas correctas (rango: 0-28).
- La velocidad motora. Los sujetos reciben 100 fichas de plástico y se les pide que las coloquen de dos en dos en un recipiente lo más rápidamente posible en 60 s de tiempo. Medida: el número de fichas colocadas correctamente (Rango: 0-100).
- Fluidez verbal: los sujetos tienen 60 s para nombrar tantas palabras como sea posible dentro de una determinada categoría. Posteriormente en dos ensayos de 60 s tienen que generar la mayor cantidad posible de palabras que comienzan con una determinada letra. Medida: número de palabras generadas por ensayo.
- La atención y la velocidad de procesamiento de la información: codificación de símbolos. Los sujetos escriben los números del 1-9 que se corresponden con los símbolos de una hoja de respuesta durante 90 s. Medida: número de números correctos (rango: 0-110).
- Función ejecutiva: Torre de Londres. Se muestran dos imágenes simultáneamente. Cada imagen muestra tres bolas de diferentes colores dispuestas en tres clavijas, con una disposición única en cada imagen. Se pide a los pacientes para obtengan el número total de movimientos de las bolas en la imagen que son necesarios para conseguir la distribución de las bolas

idéntica a la de la imagen opuesta. Hay 20 ensayos. Medida: número de respuestas correctas (Rango: 0-22).

La función ejecutiva también fue evaluada utilizando el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), utilizando los resultados de categorías completadas y porcentaje de errores perseverativos

4.4 Registro electroencefalográfico

En relación al segundo objetivo Los participantes realizaron una tarea de *odd-ball* con discriminación de tres estímulos auditivos. Se utilizó una serie de 600 tonos (de 50 ms de duración con 5 ms de subida y descenso, intensidad 90 dB y presentadas al azar entre 1.16 y 1.44 s). Los tonos diana (500 Hz), distractor (1000 Hz) y standard (2000 Hz) se presentaron con una probabilidad de 0.20, 0.20 y 0.60, respectivamente. Solamente fueron analizadas las respuestas a los tonos diana, que se detectaron mediante la presión de un botón de ratón de ordenador (fig. IV). El registro del EEG se realizó durante 13 minutos aproximadamente con los ojos cerrados. Se utilizó un sistema de recogida de 17 canales (BrainVision®, Brain Products GmbH; Munich, Germany). Cada uno de los electrodos fue situado en un gorro elástico en las posiciones Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, O1, O2, T5 y T6 de acuerdo al sistema 10–20. La impedancia de los electrodos se mantuvo inferior a 5 kΩ. Se registró el electrooculograma (EOG) para poder detectar los artefactos secundarios al movimiento ocular.

La señal del EEG fue adquirida en una frecuencia de 500 Hz y referenciada al electrodo Cz. Cada canal fue de nuevo referenciada a la actividad media de todos los sensores.¹⁸⁴ La señal de registro del EEG fue limpiada utilizando un filtro de banda de pulso finito (FIR; 1-70 Hz) y un filtro señal (50 Hz). Se aplicó un algoritmo en tres pasos para descartar los artefactos y minimizar el efecto de los movimientos oculares sobre el registro:¹⁸⁵

- (i) se llevó a cabo un análisis de componentes independientes (ICA) para eliminar de un modo visual los artefactos secundarios al parpadeo y actividad muscular, detectados en el registro y el EOG;
- (ii) cada una de las señales del EEG fue dividida en segmentos de 1 segundo de duración, que abarcaban desde los 300 ms previos al tono diana hasta los 700 ms posteriores (500 muestras por cada segmento de EEG); y
- (iii) los segmentos del registro del EEG con cuya amplitud sobrepasaba un umbral, determinado estadísticamente, fueron descartados para minimizar la influencia de artefactos.

4.5 Análisis espectral

Los registros EEG son señales complejas y no-estacionarias,¹⁸⁶ lo cual implica que sus características espectrales dependen del instante de observación concreto. Debido a ello, un análisis visual en el dominio de la frecuencia no permite extraer mucha información. Una solución consiste en utilizar el análisis tiempo-frecuencia de los registros EEG que permite estudiar la evolución temporal del contenido espectral de las señales, lo cual es muy útil cuando se analizan registros no-estacionarios. El análisis espectral de una señal digital tiene por objeto la descomposición de dicha señal en sus diversas componentes dentro del dominio frecuencial. Tras aplicar diferentes técnicas como la *transformada de Fourier* o la *transformada wavelet* es posible obtener diversas representaciones de la señal en los dominios espectral o tiempo-frecuencia. A partir de estas representaciones se pueden calcular diversos parámetros, como la potencia en las bandas clásicas del EEG, diversas frecuencias características (como la frecuencia mediana) o múltiples parámetros derivados de la teoría de la información (como entropías espectrales o medidas de distancia).

4.5.1. Continuous wavelet transform

El registro EEG puede ser caracterizado en términos de su contenido espectral, que proporciona información adicional sobre las características de la actividad neuronal, que no pueden apreciarse directamente sobre el EEG. El registro EEG es una señal no estacionaria cuyas características varían en el tiempo.¹⁸⁶ En consecuencia, las técnicas de análisis de ondas no estacionarias, como la *transformación wavelet continua* (*CWT*, del inglés continuous wavelet transform) pueden ser utilizadas para describir sus propiedades dinámicas. Por esta razón la *CWT* se ha utilizado para obtener los mapas de tiempo-frecuencia del registro EEG (fig. IV). La *wavelet compleja de Morlet* fue utilizada como *wavelet* prototipo (*wavelet* madre), al poder caracterizar adecuadamente las señales biológicas estudiadas.¹⁸⁷ La *wavelet compleja de Morlet* está definida como:¹⁸⁸

$$\varphi(t) = \frac{1}{\sqrt{\pi \cdot \Omega_b}} \cdot \exp(j2\pi\Omega_c t) \cdot \exp\left(\frac{-t^2}{\Omega_b}\right), \quad (1)$$

donde Ω_b es un parámetro de amplitud de banda y Ω_c es un parámetro de la frecuencia central de la *wavelet*. Ambos se establecieron en 1 en función de estudios previos,^{185,189} para obtener una buena relación entre el Δt y Δf en las bandas de frecuencia más bajas.

Se generó una familia de *wavelets* mediante versiones comprimidas y extendidas de la *wavelet* madre.¹⁹⁰ La *CWT* de cada ensayo, $x(t)$, se define como la circunvolución de $x(t)$ con un escalado y una versión reducida y traducida de la *wavelet* madre

$$CWT_x(k, s) = \frac{1}{\sqrt{s}} \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot \varphi^* \left(\frac{t-k}{s} \right) dt, \quad (2)$$

donde s representa el factor de escalado ($s = \{s_i, i = 1, \dots, S\}$), k es el tiempo del intervalo y $*$ denota el complejo de conjugación. El factor de escalado fue establecido para poder incluir frecuencias desde 1 (s_1) a 70 Hz (s_S), en intervalos de 0.5 Hz para poder explorar en detalle los diferentes dominios de frecuencia.^{185,189}

La ventana temporal [-300 700] ms de cada ensayo analizado, donde se detectó el estímulo diana, fue dividida en dos periodos:

- (i) baseline, en el intervalo [-300 0] ms previo a la presentación del estímulo diana; y
- (ii) respuesta, [150 450] ms post-estimulo.^{185,189}

Como consecuencia de esta división se produce la limitación de analizar señales finitas y de corta duración, y por ello deben considerarse en el análisis el efecto frontera de la *CWT* (las variaciones de la energía como consecuencia de la discontinuidad en el límite).^{185,191} Para evitar este efecto se ha definido un cono de influencia (*COI*) en la descomposición del *CWT* para cada una de las ventanas temporales de 300ms (fig. IV).¹⁹¹ Por lo tanto, se ha realizado el análisis tiempo-frecuencia dentro de los *COI*s para determinar los diferentes parámetros sin sesgos debidos al efecto frontera.

4.5.2. Escalograma del wavelet (*WS*)

El escalograma del wavelet (*WS*) es una manera útil de resumir la distribución de la energía de la señal en el plano tiempo-frecuencia (fig. IV).¹⁹⁰ El *WS* se calcula como el modulo al cuadrado de los coeficientes del *CWT*. En este caso, *WS* se normalizó (WS_n) en el rango entre 0 y 1. Por lo tanto puede ser interpretado como una función de probabilidad de densidad:

$$WS_{n,x}(k, s) = \frac{|CWT_x(k, s)|^2}{\sum_s |CWT_x(k, s)|^2}. \quad (3)$$

Como consecuencia de esta normalización se comprueba que $\sum_s WS_{n,x}(k, s) = 1, \forall k$.

4.6 Análisis tiempo-frecuencia de los parámetros espectrales.

Los cambios dinámicos en los coeficientes normalizados del wavelet como consecuencia de la respuesta al estímulo justifican el análisis tiempo-frecuencia realizado. Tres parámetros de tiempo-frecuencia fueron calculados para caracterizar la dinámica del espectro del EEG durante la realización de la tarea:

- *Potencia Relativa (RP)*: Permite determinar cuál es la aportación de cada onda de frecuencia a la señal de EEG global al calcular la potencia de una señal, que se define como la cantidad de energía de la misma por unidad de tiempo. Para calcular la potencia relativa, la potencia absoluta en una banda se normaliza por la potencia total de la señal.¹⁹² Conviene destacar que la potencia relativa presenta varias ventajas frente a la potencia absoluta ya permite obtener umbrales independientes del aparato de registro y la potencia relativa presenta una menor variabilidad por grupo que la potencia absoluta.¹⁹² La *RP* fue calculada para los diferentes bandas de frecuencia del EEG convencional: theta (θ , 4–8 Hz), alpha (α , 8–13 Hz), beta-1 (β_1 , 13–19 Hz), beta-2 (β_2 , 19–30 Hz), y gamma (γ , 30–70 Hz) (fig. IV). La banda delta (δ , 1–4 Hz) no fue analizada, ya que la wavelet asociada tiene una duración de cientos de milisegundos,^{185,189} y se requieren periodos de más de 300 ms para su correcto análisis.¹⁹³

Una manera más intuitiva que la *RP* de resumir cómo se distribuye el espectro de una señal, consiste en utilizar parámetros espectrales globales:

- *Frecuencia mediana (MF)* se define como el componente espectral que divide el 50% del total de la potencia de la señal, dejando la mitad de la potencia total a cada lado.¹¹⁵ La *MF* se ha calculado entre 1 y 70 Hz y ofrece una manera sencilla de analizar si existe un enlentecimiento (o no) de la actividad oscilatoria del EEG (fig. IV).
- *Entropía espectral (SE)* cuantifica la regularidad o predecibilidad de la distribución de la potencia del espectro.¹¹⁵ La irregularidad de una señal se estima en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado (fig. IV). Un espectro de potencia plano con un contenido espectral uniforme tiene un valor alto de *SE*. Por el contrario un espectro de potencia estrecho formado por unas pocas componentes espectrales muestra un valor bajo de *SE*. Por lo tanto la *SE* estima la irregularidad de la señal.

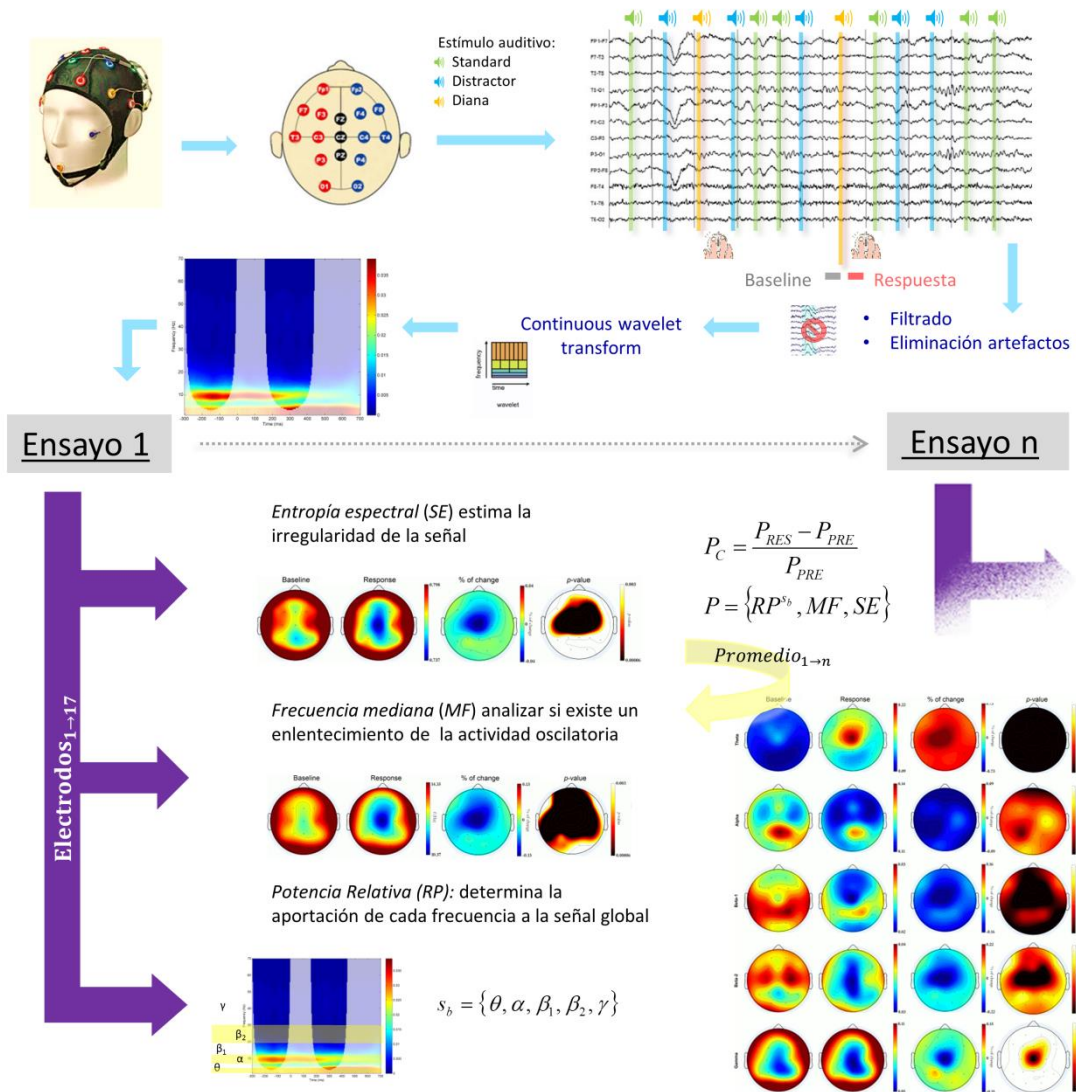


Figura IV. Registro y procesado de la señal del EEG para obtener los parámetros espectrales entre el periodo baseline y de respuesta. En la parte superior se muestra el proceso de adquisición y registro del EEG, así como el proceso de identificación y discriminación de los diferentes estímulos auditivos. Tras el filtrado y eliminación de artefactos se analiza el registro correspondiente a la identificación de los estímulos Diana, mediante la transformación wavelet y el escalograma, aplicando los COIs a las ventanas estudiadas, baseline[-300;0] ms y de respuesta[150;450] ms. En la parte inferior se muestra como se ha calculado la modulación de los tres parámetros espectrales analizados: SE, MF y RP. Para cada ensayo (estímulo Diana detectado correctamente) se obtiene cada uno de los parámetros en las ventanas baseline y de respuesta en todos los electrodos. El análisis de la SE y MF se realiza de manera global, mientras que para el RP se discrimina entre las diferentes bandas de frecuencia del EEG. Finalmente se realiza un promedio de todos los ensayos para obtener el porcentaje de cambio en cada individuo.

4.7 Análisis de los parámetros de la teoría de redes

La teoría de grafos se ha comenzado a utilizar recientemente en el estudio de las propiedades de los patrones de agrupamiento y conectividad de las diferentes estructuras cerebrales. Constituye una herramienta de gran utilidad y potencia para comprender la organización de un sistema complejo como el cerebral. Con este propósito, la teoría de redes complejas utiliza el modelo matemático de la teoría de grafos basado en un conjunto de nodos (i.e., vértices) y las conexiones entre ellos (i.e., bordes).¹⁹⁴ En nuestro trabajo, los nodos representarían los diferentes electrodos del EEG y las conexiones representan una medida ponderada del emparejamiento que cuantifica la relación entre los diferentes nodos (fig. V).

La coherencia ha sido utilizada en numerosos estudios para medir el grado de relación de la actividad EEG y se puede definir como una versión normalizada de la densidad espectral de potencia cruzada (nos da una medida de la interrelación en fase y amplitud) entre dos canales distintos del EEG registrados de forma simultánea. La densidad espectral de una señal es una función matemática que nos informa de cómo está distribuida la potencia o la energía de dicha señal sobre las distintas frecuencias de las que está formada, es decir, su espectro. El principal interés de la coherencia en el EEG es su utilización como medida de la sincronización entre dos canales para permitir realizar un estudio de las conexiones funcionales en el cerebro. Específicamente, en nuestro trabajo, para representar el grado de agrupamiento entre los nodos en los diferentes canales del EEG (fig. V) se ha utilizado la medida Coherencia cuadrática media (*MSC*, del inglés Mean Square Coherence):

$$MSC_{ij}(t, f) = \frac{|S_{ij}(t, f)|^2}{S_{ii}(t, f) \cdot S_{jj}(t, f)}, \quad (4)$$

donde $S_{ij}(t, f)$ representa la densidad espectral cruzada entre los nodos i y j , mientras que $S_{ii}(t, f)$ y $S_{jj}(t, f)$ muestran la densidad espectral de potencia de los nodos i y j , respectivamente.¹⁹⁵ Según la ecuación (5), puede deducirse que la *MSC* es una función dependiente de la frecuencia. Para poder resumir su contenido espectral, se obtuvo un promedio de las *MSC* para cada una de los rangos de frecuencias convencionales en el EEG: theta (θ , 4–8 Hz), alpha (α , 8–13 Hz), beta-1 (β_1 , 13–19 Hz), beta-2 (β_2 , 19–30 Hz), y gamma (γ , 30–70 Hz). La banda delta no se consideró en nuestro análisis porque la duración de las ventanas temporales a estudiar no permitía incluir un número suficiente de ciclos en esa frecuencia.¹⁸⁵

Por lo tanto la *MSC* se utilizó para establecer la medida ponderada del emparejamiento entre los 17 nodos (relativos a los 17 electrodos) de la red, en función del tiempo. La fuerza de la asociación entre los nodos i y j estaría representada como MCS_{ij}^b , donde b sería la banda de frecuencia (i.e., θ , α , β_1 , β_2 y γ). De los parámetros que pueden ser utilizados para describir las propiedades de una red, en el presente trabajo, han sido utilizados dos:

- (i) centralidad de cercanía (*CC*, del inglés closeness centrality), una medida de la importancia relativa del nodo dentro de la red, mide de alguna forma la

- accesibilidad de un nodo en la red y puede interpretarse como la rapidez de la propagación desde un nodo a todos los demás; y
- (ii) *small-worldness* (*SW*), una medida que engloba en un único parámetro la integración funcional y la segregación de toda la red, considerada como cercanía a una estructura de tipo *small-world*.

Son medidas complementarias que ponen de relieve diferentes aspectos dentro de la red pues la segregación (más relacionada con la *CC*) probablemente tiene relación con la especialización (que permite identificar las regularidades del medio) y la integración (más reflejada en el *SW*) con la capacidad de dar respuestas coordinadas ante los cambios del entorno. En primer lugar, la *CC* es el inverso del promedio de las distancias más cortas entre un nodo y el resto de nodos de la red, normalmente se normaliza en función del tamaño de la red.¹⁹⁶ Por lo tanto, un alto *CC* de un nodo particular representa una distancia corta al resto de nodos. La *CC* se definiría como:¹⁹⁶

$$CC_i = \frac{N-1}{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{i,j}}, \quad (5)$$

donde N es el número de nodos de la red y $d_{i,j}$ representa la distancia mínima entre los nodos i y j . Cabe destacar que $d_{i,j}$ se ha calculado utilizando *MSC* de la ecuación (5) para establecer la potencia de cada unión dentro del grafo (fig. V).

En segundo lugar, *SW* cuantifica en un único parámetro la potencia de la integración funcional de toda la red (fig. V). Según esta definición podría expresarse:^{141,196}

$$SW = \frac{CLC/CLC_0}{PL/PL_0}, \quad (6)$$

- *CLC* es el promedio del coeficiente de agrupamiento (del inglés clustering coefficient) para todos los nodos (una medida del grado de agrupamiento local en el grafo):

$$CLC_i^b = \frac{\sum_{j,k} w_{ik}^b w_{ij}^b w_{kj}^b}{\sum_{j \neq k} w_{ik}^b w_{ij}^b}, \quad b \in \{\theta, \alpha, \beta1, \beta2, \gamma\} \quad (7)$$

donde b representa la banda de frecuencia y w_{ij}^b la potencia de la unión entre dos nodos proporcionada por la medida del *MSC*.

- y *PL* es el promedio de las distancias más cortas, la proximidad en el que un nodo de la red está conectado con uno de los otros nodos:

$$PL_i^b = \frac{\sum_{j \neq i} d_{ij}^b}{N-1}, \quad b \in \{\theta, \alpha, \beta1, \beta2, \gamma\} \quad (8)$$

donde N es el número total de nodos de la red (17 en este caso) y d_{ij}^b es la distancia mínima entre los nodos i y j .

Cabe destacar que tanto CLC como PL están determinados por la estructura de la red, la fuerza de asociación de cada borde y el tamaño de la red. Por lo tanto tienen que ser normalizados para obtener una medida independiente de estos tres factores. Para conseguirlo, se han calculado un valor promedio de cada uno de los parámetros de un conjunto de redes construidas aleatoriamente. De este modo, CLC_0 y PL_0 son los valores promedios del coeficiente de agrupamiento y la longitud de la trayectoria de un conjunto de 50 redes aleatorias, generadas al reasignar aleatoriamente los valores de las medidas de la fuerza de asociación entre cada nodo en las redes obtenidas en la muestra de individuos.¹⁹⁷

Las redes pueden ser clasificadas por su nivel de integración y segregación. Las redes con una configuración regular o en forma de reja tienen un alto grado de integración, que implica un valor alto del coeficiente de agrupamiento local; aunque, tienen por el contrario una alta PL . De este modo, la SW es baja y existe una baja eficiencia en la comunicación entre regiones distantes de la red. Por el contrario, las redes aleatorias tienen un alto valor de conectividad a larga distancia (i.e., un bajo PL) y un bajo CLC .¹⁴¹ Por lo tanto, los valores de SW son bajos también en este tipo de redes. Las redes de tipo *small-world* se caracterizan por estar más agrupadas que las redes aleatorias, pero con un valor de PL similar a éstas.¹⁴¹ La red de tipo *small-world* (con un valor alto de SW) combina los beneficios de ambos tipos de redes, con un procesamiento de la información segregado e integrado en toda la red.¹⁹⁸

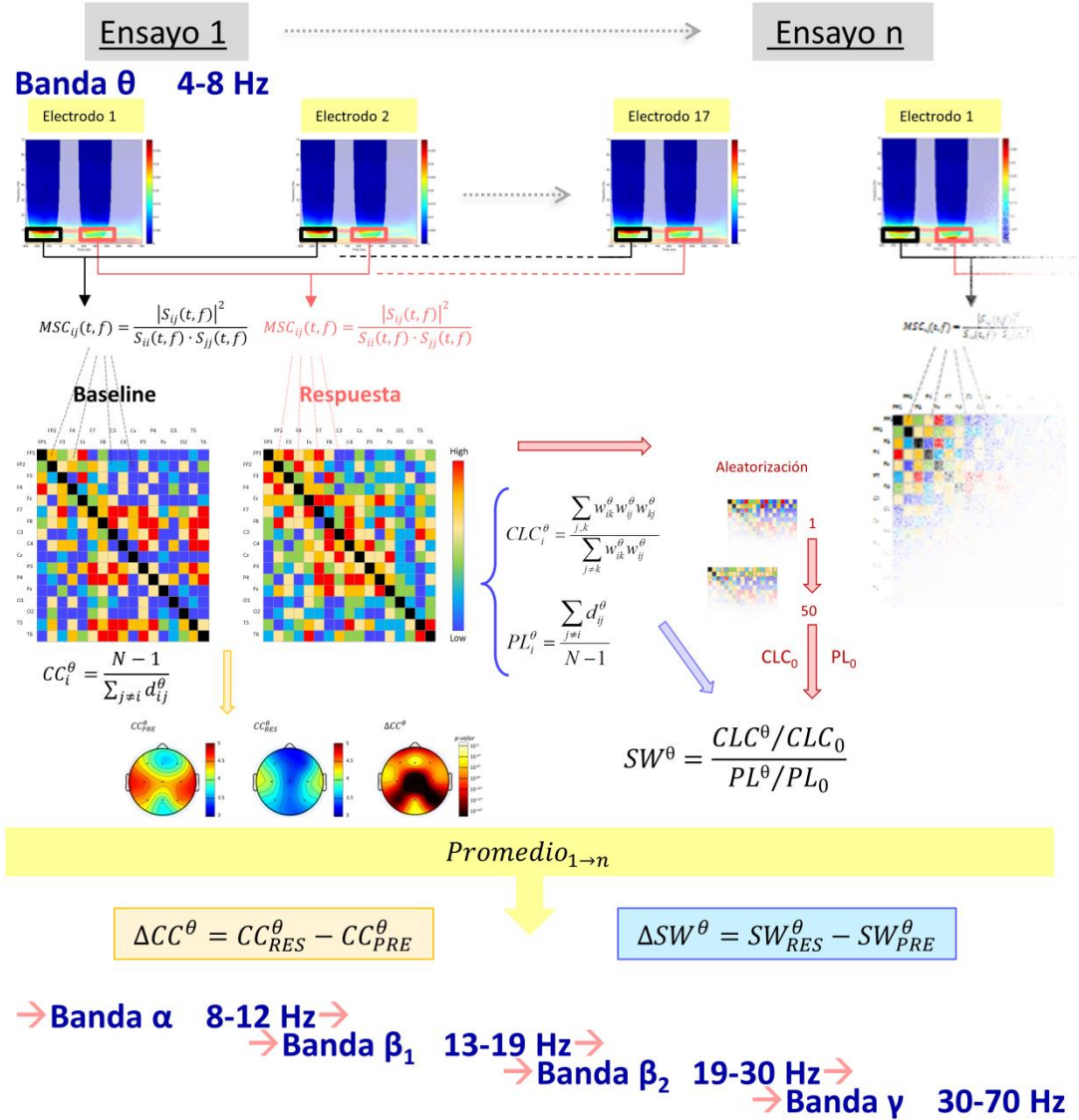


Figura V. Proceso de análisis para la obtención de los parámetros de red a partir del análisis espectral para cada una de las bandas de frecuencia en cada individuo. Tras el proceso de adquisición, discriminación de estímulos, limpieza y eliminación de los artefactos del registro EEG, se aplicó la transformación *wavelet* (ver fig. IV) para obtener las medidas de red. Se procedió al análisis por separado de cada una de las bandas de frecuencia. Para cada uno de los ensayos (estímulo diana detectado correctamente) se calculó la coherencia cuadrática media entre cada par de electrodos del EEG, utilizando la densidad espectral cruzada entre cada par, y separadamente para las ventanas baseline [-300;0] ms y de respuesta [150;450] ms. Se puede así construir la matriz de adyacencia que indica la medida de relación entre los nodos (electrodos) y obtener así los parámetros de red. Con los datos de esta matriz se obtiene una red aleatorizada para poder comparar con los datos obtenidos. Finalmente se promedian todos los ensayos y se obtiene la medida de modulación de los parámetros (ΔCC y ΔSW).

4.8 Modulación de los parámetros

Una vez que se han determinado los parámetros tiempo-frecuencia para cada ensayo y a fin de lograr una caracterización independiente de estímulo, se llevó a cabo un proceso de corrección de la línea de base para poder valorar la modulación de la actividad.¹⁸⁵ Los parámetros con una dependencia temporal fueron calculados en cada una de las ventanas de 1 s. de duración en torno al estímulo auditivo. Para cada uno de los ensayos en los que se detectó correctamente el estímulo diana la ventana temporal se dividió en una ventana baseline (pre-estimular) entre [-300 0] y otra de respuesta entre [150 450] ms¹¹⁸. Los valores de los parámetros en la ventana baseline de cada sujeto se promediaron en los diferentes ensayos para obtener una media de la línea de base, y de igual modo en la ventana de respuesta.¹⁸⁵ Finalmente, se obtuvo la corrección del estímulo sustrayendo este valor de los valores en las ventanas de respuesta y baseline para cada parámetro. Finalmente se realiza un promedio entre todos los individuos de la muestra para obtener una medida global. De este modo, los cambios dinámicos entre la situación pre-estimular y post-estimular pueden ser evaluados.

Para los parámetros espectrales se ha calculado el porcentaje de cambio desde la ventana baseline.¹⁸⁷ Así la media del parámetro baseline (P_{PRE}) se resta de la media del intervalo respuesta (P_{RES}) y este resultado se divide por el P_{PRE} para obtener el valor corregido (P_C) (fig. IV).

$$P_C = \frac{P_{RES} - P_{PRE}}{P_{PRE}}, P = \{RP^{S_b}, MF, SE\}, S_b = \{\theta, \alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma\} \quad (9)$$

Para los parámetros de red se ha sustraído el promedio de las medias de los parámetros en baseline (P_{PRE}) de los valores obtenidos durante la ventana de respuesta (P_{RES}) para cada uno de los ensayos de cada sujeto. Finalmente, se halló el promedio de todos ensayos para obtener un único valor por sujeto (fig. V).

$$\Delta P^{S_b} = \langle P_{RES}^{S_b} - \langle P_{PRE}^{S_b} \rangle_{ensayos} \rangle_{pruebas}, P = \{CC^{S_b}, SW^{S_b}\}, S_b = \{\theta, \alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma\} \quad (10)$$

donde $\langle \cdot \rangle_{ensayos}$ y $\langle \cdot \rangle_{pruebas}$ resultan del promediado de los ensayos y pruebas, respectivamente.

Cabe destacar que los valores positivos o negativos indicarían un aumento o disminución en la ventana respuesta.

4.9 Análisis estadístico.

La relación entre las PLEs positivas y negativas y el rendimiento cognitivo se evaluó mediante *regresión lineal multivariante por pasos*. Se consideraron como variables dependientes las puntuaciones en distrés y frecuencia de las escalas de PLEs positivas y negativos del cuestionario CAPE-42 y como variables independientes los resultados de las pruebas cognitivas. En una segunda etapa valoramos la influencia de las experiencias depresivas como factor de confusión sobre cualquier posible relación entre las PLEs y el rendimiento cognitivo, incluyendo la frecuencia y distrés de esas experiencias en los modelos predictivos junto a las variables cognitivas. Este análisis se completó usando los coeficientes de *correlación lineal de Pearson* para estudiar la asociación entre las puntuaciones de frecuencia y distrés de las PLEs depresivas con el rendimiento en las pruebas cognitivas.

Para valorar la modulación de la actividad del EEG se realizó un análisis descriptivo inicial para determinar la distribución de los datos (las *pruebas de Kolmogorov-Smirnov* y *Levene* para evaluar la normalidad y homocedasticidad, respectivamente). Se observó que las variables no seguían una distribución normal. Por lo tanto, para evaluar la modulación, comparando los valores entre las ventanas de respuesta y baseline se utilizó la *prueba de rangos de Wilcoxon* y se utilizó la *corrección de Bonferroni* para comparaciones múltiples ($\alpha=0.05/17$ electrodos = 0.0029 para SE y MF; $\alpha= 0.05/(17$ electrodos x 5 bandas de frecuencia) = 0.0006 para RP, CC y SW).

Para medir la relación entre la modulación de los parámetros espectrales y los datos clínicos y cognitivos se realizó un análisis de correlación entre los datos de porcentaje de cambio y los resultados para cada una de las escalas de la BACS y del cuestionario CAPE-42 utilizando el coeficiente de *correlación por rangos de Spearman*, se consideraron significativos los resultados con p-valor < 0.01.

Para medir la relación entre la modulación de los parámetros de red y los datos clínicos y cognitivos se realizó un análisis de correlación entre los datos de modulación corregidos y los resultados (valores-*t*) para cada una de las escalas de la BACS y del cuestionario CAPE-42 utilizando el coeficiente de *correlación por rangos de Spearman*, ajustados por la edad y el sexo. Estas correlaciones solo fueron obtenidas para las bandas de frecuencia en las que se obtuvo una modulación estadísticamente significativa de los parámetros de CC y SW. También fueron calculadas las correlaciones con los parámetros de red durante las ventanas de respuesta y baseline de un modo independiente.

5. Resultados

Los datos demográficos, los resultados de las pruebas cognitivas y escalas del cuestionario CAPE-42 están resumidas en la tabla II.

Datos demográficos				
Edad (años); media (SD)		27.01 (8.35)		
Hombres/ mujeres (%)		45.32%		
Educación superior (%)		54.18%		
Ocupados o estudiando (%)		86.56%		
Datos cognitivos (BACS)		Media	SD	Rango
Memoria verbal		54.31	8.63	23-74
Memoria de trabajo		22.26	3.76	12-28
Velocidad motora		67.92	14.77	24-97
Fluencia verbal		23.67	9.06	13-41
Velocidad de procesamiento		66.71	12.44	23-104
Función ejecutiva		19.29	14.89	10-20
Datos cognitivos (WCST)		Media	SD	Rango
Porcentaje de errores perseverativos		10.26	5.77	4-31.25
Categorías completadas		5.65	1.01	0-6
Datos cognitivos (WAIS-III)		Media	SD	Rango
CI total		110.08	11.95	75-139
Datos clínicos (CAPE-42)		Media	SD	Rango
CAPE Positiva	Frecuencia	25.05	3.60	20-41
	Distrés	7.40	5.48	0-26
CAPE Negativa	Frecuencia	22.06	4.36	14-38
	Distrés	14.94	8.77	0-38
CAPE Depresiva	Frecuencia	12.89	2.43	8-22
	Distrés	10.66	6.09	0-30
CAPE Total	Frecuencia	60.01	8.55	44-90
	Distrés	33.01	17.75	3-81
Datos EEG		Media	SD	Rango
Amplitud P300 (μ V)		3.04	1.46	0.85 – 6.87
Latencia P300 (ms)		294	47	197 – 384
Identificación estímulos diana (%)		94.1	3.5	83.8 - 100

Tabla II. Resultados demográficos, cognitivos, clínicos y del EEG expresados como media (SD) o porcentaje cuando corresponda. Las puntuaciones del cuestionario CAPE-42 se muestran como la media de la suma en cada una de las escalas.

5.1 Relación entre las experiencias de tipo psicótico y el rendimiento cognitivo.

El primer objetivo fue evaluar la relación entre las PLEs positivas y negativas con los dominios cognitivos alterados en las psicosis clínicas.

Por una parte la frecuencia de PLEs positivas se relacionó con:

- la memoria de trabajo ($\beta=-0.190$, $t=-2.96$, $p=0.003$),
- velocidad motora ($\beta=-0.149$, $t=-2.09$, $p=0.038$),
- fluencia verbal ($\beta=0.183$, $t=2.51$, $p=0.01$).

Por otra parte el distrés de las PLEs negativas se relacionó con:

- la edad ($\beta=-0.203$, $t=-2.95$, $p=0.004$)
- la velocidad motora ($\beta=-0.176$, $t=-2.55$, $p=0.011$).

No se hallaron relaciones significativas entre el distrés de PLEs positivas, frecuencia de PLEs negativas y la edad o las variables cognitivas evaluadas.

El segundo objetivo fue evaluar estas relaciones entre las PLEs y los dominios cognitivos alterados en las psicosis clínicas controlando el efecto de las experiencias depresivas. En este sentido se ha podido comprobar una relación directa entre la frecuencia y distrés de las PLEs depresivas con la frecuencia de las PLEs positivas y la frecuencia y el distrés de las PLEs negativas (tabla III). Después de controlar el efecto de las experiencias depresivas, la velocidad motora mantuvo una asociación directa con la frecuencia de PLEs positivos y con la frecuencia y distrés de las PLEs negativas (tabla III). Por lo tanto, estos datos apoyan la relación entre una menor velocidad motora y las PLEs positivas y negativas.

En nuestros participantes, hemos encontrado una relación directa entre las tareas de planificación y resolución de problemas (Torre de Londres) y el distrés de las PLEs positivas (tabla III). Esto sugiere que los participantes con mejores funciones ejecutivas experimentarían las PLEs con mayor distrés. Los sujetos de más edad presentaron una menor puntuación en distrés de PLEs negativas (tabla III).

	PLEs Positivas		PLEs Negativas	
	Frecuencia	Distrés	Frecuencia	Distrés
PLEs Depresivas				
Frecuencia	$\beta = 0.370; t= 5.32$ $p<0.001$		$\beta= 0.509; t= 8.17$ $p<0.001$	$\beta=0.123; t=2.24$ $p=0.026$
Distrés	$\beta = 0.155; t=2.23$ $p=0.026$	$\beta =0.569; t=9.56$ $p<0.001$	$\beta=0.206; t=3.32$ $p=0.01$	$\beta=0.601; t=10.93$ $p<0.001$
Velocidad Motora	$\beta = -0.166; t=2.61$ $p=0.01$		$\beta= -0.159; t= -2.79$ $p= 0.006$	$\beta= -0.225; t= -4.37$ $p<0.001$
Función Ejecutiva		$\beta = 0.158; t= 2.62$ $p=0.009$		
Edad				$\beta= -0.189; t= -3.68$ $p<0.001$
Modelo	$R^2=0.223; F= 18.85$ $p<0.001$	$R^2=0.342; F= 48.34$ $p<0.001$	$R^2=0.387; F= 90.68$ $p<0.001$	$R^2=0.499; F= 47.56$ $p<0.001$

Tabla III. Resumen de los resultados de regresión múltiple cuando se incluyeron las escalas de depresión del CAPE-42. Cada columna representa las variables dependientes. Las filas muestran las variables independientes seleccionadas como predictores para cada variable dependiente. La última fila muestra los datos del modelo completo para cada una de las variables dependientes.

5.2 Modulación de la actividad del EEG en respuesta a un estímulo auditivo

En este trabajo, se ha tratado de mostrar cómo se produce la reorganización de la actividad del EEG durante el desempeño de una tarea de tipo *odd-ball* en la población general. Se ha encontrado una rápida y extensa reconfiguración de los parámetros espectrales globales, entropía espectral y frecuencia mediana, así como de la potencia relativa en las diferentes bandas de frecuencia y de las características de centralidad y *small-world* de la red en la banda theta entre el período inmediatamente anterior a la presentación del estímulo y el período de respuesta.

En nuestra muestra la modulación de los parámetros espectrales durante el desempeño de la tarea *odd-ball* está caracterizada por un amplio descenso de la *SE*, sobre todo en regiones frontales y centrales, indicando una actividad más regular y con un menor rango de frecuencias durante el periodo de respuesta. También se ha observado un enlentecimiento de la actividad oscilatoria entre la ventana baseline y la de respuesta, a través de las variaciones en la *MF*. Además se produciría un descenso de la *RP* en las bandas de alta frecuencias (sobre todo en α y β_1) y un incremento en la banda θ . Estos resultados serían compatibles con estudios previos donde se observó un incremento difuso de la actividad en las bandas de frecuencia bajas.^{199,200}

Por otra parte se observa un descenso de *RP* en las bandas beta y gamma, quizás pudiendo indicar la desactivación relativa de ciertas áreas más activas durante el estado de reposo, como aquellas que pertenecen a la red en modo por defecto (DMN), un conjunto de regiones del cerebro que colaboran entre sí y que podría ser responsable de gran parte de la actividad desarrollada mientras la mente está en reposo.

Por su parte la modulación de los parámetros de red nos indican que en la banda θ , se produce una amplia reducción de la *CC* significativa entre la ventana baseline y de respuesta ($\Delta CC^{\theta} = -0.588$, $SD = 0.84$, $p < 0.0005$), aunque los cambios más significativos se obtuvieron en los electrodos Cz, P3 y P4. No se apreciaron diferencias significativas en las bandas α , β_1 , β_2 o γ . En las bandas θ , α , β_1 y β_2 , la *SW* tanto en la ventana baseline como en la de respuesta fue superior a 1. Las redes de tipo *small-world* tienen generalmente un mayor *CLC* que las redes con una *PL* similar. En este tipo de redes el *SW* es mayor que 1 tras la aleatorización. Por lo tanto, las redes cerebrales de la muestra tendría una estructura de tipo *small-world*, en un estudio previo también había se observó esta misma estructura.¹³⁹

Nuestra hipótesis de trabajo incluye que se produciría un incremento significativo del *SW* desde el período baseline hasta el de respuesta, en parte estaría confirmado en la banda θ ($\Delta SW^{\theta} = 0.316$, $SD = 0.495$, $p < 0.0005$), aunque no se hallaron cambios significativos en otras bandas.

En la población general, la *CC* disminuye y el *SW* se incrementa desde el período pre-estimular hasta el de respuesta durante la realización de una tarea *odd-ball* auditiva en la banda θ . Este resultado sería compatible con un incremento transitorio de la integración de la actividad cortical en esta banda de frecuencia durante el periodo de respuesta. Los hallazgos obtenidos en el presente estudio apoyan la idea del importante papel que puede desempeñar la modulación de la banda θ en la reconfiguración de la red cerebral durante la respuesta a un estímulo durante el desempeño de un paradigma cognitivo tipo *odd-ball*, indicando el papel fundamental de la banda θ que ha sido relacionada con los procesos de atención selectiva, memoria, codificación, reconocimiento y almacenamiento de la información que probablemente estén involucrados en el desempeño de la tarea *odd-ball*,²⁰¹ Además parece estar en consonancia con el papel que juegan estas oscilaciones en los procesos de cognición en el ser humano y apoyan el papel integrador de los ritmos θ para que regiones cerebrales situadas a larga distancia pudieran sincronizarse en redes neuronales integradas durante el procesamiento cognitivo.^{202,203}

Por otra parte, hemos objetivado un descenso de la *CC* en la banda θ , más acusado en los electrodos centrales, lo que podría significar la importancia relativa de estas regiones que mantienen una mayor centralidad, en los estadios de previos a la presentación del estímulo diana, que desciende durante la respuesta. Los electrodos en las regiones centrales, donde hemos encontrado un mayor descenso de la *CC*, estarían situados sobre las regiones que corresponderían con las zonas de la corteza cingulada posterior, una de las regiones más interconectadas del cerebro.²⁰⁴ Este zona desempeñaría un papel clave en la red en la DMN durante el estado de reposo, pero sería temporalmente desactivada durante la realización de una tarea cognitiva.²⁰⁵ Por lo tanto, nuestros datos indicarían una pérdida transitoria de la centralidad y de la predominancia funcional de esta DMN cuando se desempeña la tarea cognitiva.

5.3 Asociación entre la modulación de la actividad del EEG, experiencias de tipo psicótico y rendimiento cognitivo.

De acuerdo con nuestra hipótesis, la reorganización de la actividad del EEG durante el desempeño de una tarea de tipo *odd-ball* en la población general estarían significativamente relacionadas con la presencia de PLEs y el rendimiento cognitivo.

En los parámetros espectrales encontramos que un menor descenso de la SE_C ($R^2=0.0385$; $p=0.0064$) y $RP_C^{\beta_2}$ ($R^2=0.0652$; $p=0.0004$) se asociaron con una mayor puntuación de distrés asociado a las PLEs negativas. Es decir, la magnitud de la desviación del cambio en SE respecto lo esperado en la población general (donde la SE disminuía de la ventana pre-estimar a la ventana post-estimar) se relacionaba con la magnitud de las PLEs. En un estudio similar se ha podido comprobar que en un grupo de pacientes con esquizofrenia una mayor puntuación en las escalas de síntomas se asociaba con un menor descenso de la SE y un menor descenso de la potencia de β_1 y β_2 desde la ventana baseline a la de respuesta.¹¹⁸

Además, las PLEs estaban también significativamente relacionadas con la modulación de los parámetros de red en la banda θ , única banda donde se analizó esta relación por ser la que mostraba una modulación significativa del CC y SW durante el paradigma *odd-ball*. Específicamente, el ΔCC^θ mostró una relación directa significativamente con la puntuación en la escala de distrés total ($\rho=0.136$, $p=0.013$) y distrés negativo ($\rho=0.159$, $p=0.019$). Por lo tanto, a valores más negativos del ΔCC^θ (i.e., mayores valores de CC en el periodo baseline que en el de respuesta), hay una menor puntuación de estas escalas del CAPE-42. En el conjunto de la muestra se observó un descenso del CC entre ambas ventanas de estudio. Por otro lado, el ΔSW^θ mostró una relación inversa con la puntuación en frecuencia de la escala positiva ($\rho = -0.016$, $p=0.039$) y negativa ($\rho=-0.027$, $p=0.045$) del cuestionario CAPE-42. Por lo tanto, mayores valores del ΔSW^θ (es decir, un incremento los valores de SW en la ventana de respuesta) se asociaron con una menor puntuación en las escalas de frecuencia del cuestionario CAPE-42. La muestra en conjunto mostró un aumento del valor SW entre ambas ventanas.

También evaluamos la correlación entre las puntuaciones del CAPE-42 y los parámetros de red en el periodo baseline y de respuesta separadamente. Se encontraron correlaciones significativas en la ventana de respuesta. Específicamente, el CC_{RES}^θ (CC en la banda θ en la ventana de respuesta) mostró una relación directa con la puntuación de distrés negativo ($\rho=0.046$, $p=0.034$). Por otro lado el SW_{RES}^θ (SW en la banda θ en la ventana de respuesta) mostró una relación directa con la puntuación de frecuencia negativa ($\rho = 0.154$, $p=0.043$).

Una menor modulación de los parámetros de la red (i.e., menor descenso de la CC y un incremento del SW) se asoció por tanto con una mayor puntuación en las escalas positiva,

negativa y total del cuestionario CAPE-42. En conjunto, estos datos sugieren que una mayor distribución (i.e., descenso de la *CC*) y una mayor coordinación (i.e., incremento del *SW*) de la actividad cortical entre el período baseline y de repuesta reduciría la probabilidad de presentación de PLEs. Por lo tanto, estaría en consonancia con la hipótesis de este trabajo, según la cual un déficit relativo en la modulación de la actividad cerebral se asociaría con la presencia de PLEs.

Además, nuestros datos estarían en consonancia con los datos obtenidos en muestras clínicas, aunque mediante técnicas y métodos diferentes. Utilizando fMRI, se ha descrito una asociación en pacientes con esquizofrenia entre las medidas de red tipo *small-world* y las puntuaciones PANSS, mayores puntuaciones en las escalas de síntomas positivos y negativos se asociaron positivamente con los valores de *CLC* y *PL* en el estado de reposo y negativamente con el *CLC* durante la realización de una tarea de *oddball* auditivo.²⁰⁶ Por otra parte, los parámetros de eficiencia de red se han relacionado negativamente con las puntuaciones de síntomas positivos y negativos.¹⁷⁰ Sin embargo, estos hallazgos no se han podido replicar en otro estudio posterior.¹⁶⁷

Un peor rendimiento cognitivo en la fluencia verbal y la memoria verbal se asociaron con una menor modulación en la RP_C^θ ($R^2=0.0351$; $p=0.0086$) y mayor modulación en $RP_C^{\beta_1}$ ($R^2=0.0413$; $p=0.0043$), respectivamente, pudiendo indicar así el papel de estas bandas de frecuencia en el rendimiento cognitivo. Dado que ambos dominios cognitivos pueden estar alterados en las psicosis, la detección de las alteraciones de la modulación en el EEG puede resultar útil para la detección precoz de la psicosis. Aunque las oscilaciones de la banda θ ^{200,201} y los parámetros de red de tipo *small-world*¹⁴⁷ se han relacionado con las tareas cognitivas, no hemos encontrado ninguna relación significativa entre el rendimiento cognitivo y la modulación de la red en esta banda de frecuencia. Es posible que esta falta de asociación sea debida en parte al relativamente bajo esfuerzo cognitivo que requiere la tarea P300 para una muestra de la población general.

5.4 Limitaciones

- 1) Tamaño muestral relativamente pequeño, aunque la evaluación cognitiva realizada es más amplia que en estudios similares.
- 2) El método de selección de la muestra, mediante anuncios y carteles, puede haber originado que se hayan reclutado sujetos con una mayor motivación y nivel funcional no pudiéndose objetivar diferencias en los dominios cognitivos, como memoria o fluencia verbal, descritos en otros estudios.
- 3) La mayoría de los sujetos reclutados en nuestro estudio mostraban un alto nivel de funcionamiento social y un relativamente alto CI, que podría estar asociado con una menor presencia de PLEs. Por lo tanto, sería recomendable en futuros estudios incluir una población más variada en las variables de funcionamiento social y de CI.
- 4) Para la valoración de las PLEs hemos utilizado un instrumento auto-administrado, aunque ha mostrado una alta fiabilidad al compararse con las entrevistas clínicas.
- 5) Por otra parte, las experiencias depresivas se han evaluado utilizando el cuestionario CAPE-42, que podría no discriminarlos adecuadamente de las PLEs negativas. La evaluación independiente de la depresión puede contribuir a esclarecer la relación entre estas dimensiones.
- 6) Una evaluación más detallada de los dominios cognitivos podría realizarse utilizando instrumentos de evaluación cognitiva más amplios, como la MATRICS.
- 7) El estudio se basa en un registro EEG de baja densidad (17 electrodos), y por lo tanto la utilización de EEG de alta densidad podría proporcionar mejores resultados a nivel espacial de las redes neuronales.
- 8) El EEG no puede evaluar adecuadamente la contribución de las estructuras subcorticales, cuya contribución en el funcionamiento cognitivo y la patofisiología de las psicosis es fundamental.

6. Conclusiones

- 1) En conjunto, nuestros resultados apoyan una la idea de continuidad entre las PLEs y los trastornos psicóticos, no sólo a través de la presencia de PLEs sino también a través de su relación con un menor rendimiento cognitivo en determinados dominios cognitivos y con diferencias en la modulación de la actividad cerebral, similar al descrito en muestras clínicas.
- 2) El estudio de las PLEs constituye un paradigma útil para la investigación del origen y fisiopatología de las psicosis con la ventaja de evitar factores de confusión como la cronicidad o el efecto de la mediación psicótropa.
- 3) Los individuos con PLEs presentan alteraciones cognitivas en los mismos dominios habitualmente presentes en los trastornos psicóticos, como el rendimiento en la tarea de velocidad motora y en las tareas de planificación y resolución de problemas de manera independiente a las experiencias depresivas.
- 4) El estudio de las alteraciones en la modulación de la actividad cerebral mediante el EEG resulta una herramienta útil para comprender la fisiopatología de las experiencias psicóticas subclínicas.
- 5) Durante la realización de una tarea cognitiva sencilla, como la discriminación de estímulos sonoros en un paradigma *odd-ball*, se produce una amplia modulación de los parámetros espectrales y de red medidos mediante EEG en la población general.
- 6) Se produce un enlentecimiento de la actividad oscilatoria (un descenso de la *MF*) y un descenso de la entropía, que indicaría una mayor irregularidad en la señal electroencefalográfica, durante la identificación del estímulo en el paradigma *odd-ball*. Además se produce un aumento de la RP^θ , que indica una mayor actividad de la banda de frecuencia θ durante la fase activa de esta tarea.
- 7) La presencia de PLEs está relacionada con un déficit en la modulación de la actividad cerebral, en concreto un mayor distrés de las PLEs negativas se asociaría a un menor descenso de la *SE* y de RP^{β_1} .
- 8) Las propiedades de red tipo *small-world* en la banda θ aumentan rápidamente en la población general al desempeñar una tarea P300.
- 9) Un déficit relativo de esta modulación en la banda θ está asociado a la presencia de PLEs.
- 10) Nuestros hallazgos indican la asociación entre las PLEs y una menor conectividad cerebral que puede ser útil para posteriores investigaciones sobre las alteraciones de la conectividad funcional en relación con los trastornos clínicos.

7. Artículo 1

RELACIONES ENTRE SÍNTOMAS PSICÓTICOS SUBCLÍNICOS Y RENDIMIENTO COGNITIVO EN LA POBLACIÓN GENERAL.

Autores: Oscar Martín-Santiago¹; Vanessa Suazo²; Alberto Rodríguez-Lorenzana^{2,3}; Sonia Ruiz de Azúa^{4,5}; César Valcárcel^{4,5}; Álvaro Díez⁶; Adriana Grau²; Cristina Domínguez⁷; Ricardo Gallardo⁸; Vicente Molina^{2,7,9}

1. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Palencia, España
2. Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL), Universidad de Salamanca, Salamanca, España.
3. Departamento de Psicología; Universidad de las Américas, Quito, Ecuador
4. Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco, Leioa, España
5. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Alava, Osakidetza, CIBERSAM, Vitoria, España
6. Division of Psychiatry, Faculty of Brain Sciences, University College London, Londres, Reino Unido
7. Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España
8. Centro de Salud Mental, Aranda de Duero, España
9. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.004>

Journal: Revista de Psiquiatría y Salud Mental

ISSN: 1888-9891

Impact Factor: 1,622(2014)

SCImago Journal Rank (SJR):0,42

Source Normalized Impact per Paper (SNIP):0,641

- Se realizó la valoración cognitiva de los mismos dominios alterados en las psicosis en 203 individuos de la población general.
- Comprobamos que existía una relación directa entre la frecuencia y distrés de las experiencias depresivas y las experiencias de tipo psicótico positivo y negativo.
- Tras controlar el efecto de las experiencias depresivas encontramos una asociación directa entre la velocidad motora y las experiencias de tipo psicótico.
- Otros dominios no mantuvieron esta relación tras controlar las experiencias depresivas, indicando la importancia de su valoración en futuros estudios.

Artículo recibido el 16 de abril de 2015; aceptado el 22 de octubre de 2015



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

Relaciones entre síntomas psicóticos subclínicos y rendimiento cognitivo en la población general

Oscar Martín-Santiago^a, Vanessa Suazo^b, Alberto Rodríguez-Lorenzana^{b,c},
Sonia Ruiz de Azúa^{d,e}, César Valcárcel^{d,e}, Álvaro Díez^f, Adriana Grau^b,
Cristina Domínguez^g, Ricardo Gallardo^h y Vicente Molina^{b,g,i,*}

^a Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Palencia, Palencia, España

^b Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL), Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^c Departamento de Psicología, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

^d Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco, Leioa, Vizcaya, España

^e Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Álava, Osakidetza, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Vitoria, Álava, España

^f Division of Psychiatry, Faculty of Brain Sciences, University College London, Londres, Reino Unido

^g Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^h Centro de Salud Mental, Aranda de Duero, Burgos, España

ⁱ Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 16 de abril de 2015; aceptado el 22 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Voluntarios sanos;
Psicosis;
Cognición;
Función ejecutiva

Resumen

Introducción: En la población general, los síntomas psicóticos subclínicos se han asociado con mayores dificultades funcionales en la vida real, pero desconocemos si estos síntomas están asociados a un peor rendimiento cognitivo. El estudio de la relación entre las alteraciones cognitivas y estos síntomas puede, además, ayudarnos a comprender mejor las dificultades que presentan los pacientes con psicosis, en los que estas alteraciones cognitivas están presentes. **Métodos:** Realizamos evaluaciones clínicas y cognitivas en 203 sujetos de la población general mediante los instrumentos Community Assessment of Psychic Experiences, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, Wechsler Adult Intelligence Scale y Wisconsin Card Sorting Test. Se evaluó la relación de los síntomas psicóticos subclínicos positivos y negativos con la edad y el rendimiento cognitivo. Además, se evaluó la influencia de los síntomas depresivos subclínicos sobre la posible relación entre síntomas positivos y negativos subclínicos y las alteraciones cognitivas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicente.molina@uva.es (V. Molina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.004>

1888-9891/© 2015 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Martín-Santiago O, et al. Relaciones entre síntomas psicóticos subclínicos y rendimiento cognitivo en la población general. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.004>

Resultados: Encontramos una relación inversa del rendimiento en la prueba de velocidad motora tanto con la frecuencia de síntomas positivos como con el distrés y la frecuencia de los síntomas negativos. También encontramos una relación directa entre el distrés de los síntomas positivos y el rendimiento en función ejecutiva. La puntuación en síntomas depresivos subclínicos se asoció con ambas escalas subclínicas, positiva y negativa.

Conclusiones: Los síntomas psicóticos subclínicos están relacionados con déficits cognitivos en la población general, similares a los observados en poblaciones clínicas.

© 2015 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Healthy volunteers;
Psychosis;
Cognition;
Executive functions

Relationship between subclinical psychotic symptoms and cognitive performance in the general population

Abstract

Introduction: Subclinical psychotic symptoms are associated to negative life outcomes in the general population, but their relationship with cognitive performance is still not well understood. Assessing the relationship between performance in cognitive domains and subclinical psychotic symptoms in the general population may also help understand the handicap attributed to clinical psychosis, in which these alterations are present.

Methods: Subclinical and cognitive assessments were obtained in 203 participants from the general population by means of the Community Assessment of Psychic Experiences, the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, the Wechsler Adults Intelligence Scale and the Wisconsin Card Sorting Test. The positive and negative subclinical symptoms and their relationship with age and cognition were examined, followed by assessing the influence of subclinical depression scores on the possible relationships between those subclinical psychotic symptoms and cognitive deficits.

Results: Inverse relationships were found between frequency in the Community Assessment of Psychic Experiences positive dimension and motor speed, and frequency and distress in the Community Assessment of Psychic Experiences negative dimension and motor speed. A direct relationship was also found between distress scores of the positive dimension and executive functions. Both positive and negative subclinical symptoms were related to depression scores.

Conclusions: Psychotic symptoms, similar to those in the clinical population, may be associated with cognitive deficits in the general population.

© 2015 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los síntomas psicóticos subclínicos (SPS), como las experiencias delirantes o alucinatorias sin gravedad o afectación suficientes para requerir atención clínica, son prevalentes en la población general, sobre todo en sujetos jóvenes, y podrían relacionarse con el rendimiento cognitivo individual. De esta manera, su posible relación con las alteraciones cognitivas relevantes en las psicosis clínicas se ha investigado en diversos estudios. Así, en una muestra de la población general, de entre 17 y 77 años, se describió una relación inversa entre la puntuación en la escala positiva del instrumento Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) y la fluencia verbal¹. Posteriormente ese mismo grupo investigó la relación entre la puntuación del mismo cuestionario y las variables de memoria episódica y velocidad de procesamiento de la información, encontrando una asociación débil pero significativa entre los síntomas subclínicos negativos y la velocidad de procesamiento². Más recientemente, otro grupo, con una muestra más amplia y utilizando una aplicación informática, describió la

asociación de la memoria de trabajo con síntomas subclínicos psicóticos (experiencias extrañas) y depresivos³.

Los estudios citados previamente se han centrado a priori en dominios cognitivos específicos para evaluar su relación con la psicosis subclínica. Sin embargo, hasta donde conocemos, pocos grupos han utilizado baterías neuropsicológicas más amplias con este objetivo. Entre estos, en un estudio en población adolescente no clínica (con y sin síntomas psicóticos) los autores encontraron una asociación entre los síntomas positivos y la velocidad de procesamiento⁴. Sin embargo, los resultados de otro estudio más reciente mostraron que la puntuación en las escalas de síntomas psicóticos subclínicos positivos y negativos se relacionaba con el rendimiento cognitivo, utilizando la batería Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia. Sus autores hallaron que los sujetos con puntuaciones más altas de la escala positiva, y en menor medida también de la escala negativa, mostraron un mayor rendimiento en varios dominios cognitivos⁵.

La evaluación de la relación entre los SPS en la población general y el rendimiento en los diferentes dominios

cognitivos puede, además, contribuir a entender mejor el papel de las alteraciones cognitivas en los síntomas de los pacientes con psicosis. En este síndrome clínico la relación entre los síntomas y la disfunción cognitiva es compleja, por lo que, a priori, en la población general, sería más prometedor no centrar el estudio de su relación en una sola o en pocas dimensiones cognitivas. En este sentido, se han descrito distintas asociaciones entre síntomas y cognición en esquizofrenia. Por una parte, los síntomas negativos se han relacionado con un peor rendimiento cognitivo en fluencia verbal, memoria de trabajo⁶, aprendizaje verbal, memoria visual o verbal⁷, memoria a largo plazo y capacidad para el pensamiento conceptual⁸. Por otro lado, los síntomas de desorganización se han asociado con fallos en la atención y memoria a corto plazo⁸. Además, 2 metaanálisis revelaron que las dimensiones negativa y de desorganización tienen una mayor relación con las alteraciones cognitivas que la dimensión positiva^{9,10}. Finalmente, los síntomas positivos en la esquizofrenia han sido relacionados con fallos en el procesamiento auditivo¹¹. La exploración en la población general de la relación entre SPS y el rendimiento cognitivo en dimensiones relacionadas con la psicosis puede ayudarnos a comprender el papel del déficit cognitivo en los síntomas de los pacientes con psicosis al evitar factores como la cronicidad o la toma de antipsicóticos, que han sido asociados con diversas alteraciones cognitivas¹².

Entre los posibles elementos de confusión cuya influencia debe controlarse para una correcta evaluación de la relación entre los SPS y la cognición están los síntomas depresivos subclínicos. Estos pueden contribuir a un peor rendimiento a través de un efecto directo sobre la cognición¹³ o como consecuencia de la falta de motivación y compromiso en el desempeño de la tarea. De hecho, los SPS se han asociado con los síntomas depresivos en la población general^{14,15}. La medición de estos síntomas depresivos subclínicos puede realizarse mediante el cuestionario CAPE, que conjuntamente evalúa los SPS.

El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar la relación entre los SPS y el rendimiento cognitivo en la población general. Para ello hemos valorado la asociación de los dominios cognitivos alterados en la esquizofrenia (evaluados con el instrumento Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia- [BACS] y el test de clasificación de cartas Wisconsin Card Sorting Test [WCST]) y la edad con la frecuencia y distrés de los SPS positivos y negativos (medidos a través del cuestionario CAPE) en la población general, controlando la posible influencia de los síntomas depresivos subclínicos sobre esta posible asociación.

Métodos

Participantes

Se seleccionaron 203 participantes (entre 18 y 61 años) de la población general a través de carteles y anuncios en prensa. Todos los sujetos recibieron una pequeña compensación económica por su cooperación para cubrir los gastos de desplazamiento. Se excluyeron los sujetos con un CI total inferior a 70, antecedentes de enfermedad neurológica o traumatismo craneal con pérdida de conciencia, abuso de

substancias, excepto el tabaco, así como la presencia de cualquier diagnóstico psiquiátrico, la toma de psicofármacos o antecedentes familiares de psicosis. Los datos fueron recopilados mediante autoinforme durante la entrevista inicial y se realizó un análisis de tóxicos en orina para descartar su abuso actual. Los datos sobre empleo actual se clasificaron en ocupados (actualmente trabajando/estudiando) o sin ocupación (desempleados/jubilados). Se diferenció entre participantes con y sin acceso a estudios superiores.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado tras leer toda la información del estudio. Los comités de ética e investigación de los hospitales universitarios de Valladolid y Álava aprobaron el estudio de acuerdo con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki de 1975, revisión de 2008).

Evaluación clínica y cognitiva

Las puntuaciones clínicas fueron obtenidas mediante la versión española del cuestionario CAPE-42, un instrumento autoadministrado validado y fiable^{16,17}. Durante el desarrollo de este los individuos responden a 42 preguntas sobre su estado psíquico habitual. Puntúan la presencia de síntomas subclínicos positivos (ideas de referencia, paranoides o alteraciones sensorio-perceptivas, entre otros), síntomas subclínicos negativos (como embotamiento afectivo o alergia) y síntomas subclínicos depresivos (tristeza, apatía y otros). Para cada sintoma se estima su frecuencia de presentación y su distrés. Las puntuaciones así obtenidas se utilizaron para evaluar su relación con los rendimientos en las pruebas cognitivas. Para cada cuestión, la puntuación asignada varía de 1 a 4 en frecuencia (donde 1 significa nunca, y 4, casi siempre, en la escala de frecuencia) y distrés (1 significa no molesta, y 4, muy molesto) para los síntomas subclínicos positivos, negativos y depresivos. No hay definido un punto de corte clínico. Las escalas de frecuencia y distrés de los síntomas depresivos también fueron utilizadas para el análisis estadístico.

Valoramos el rendimiento cognitivo de los participantes en las dimensiones relevantes mediante la versión española de la escala Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)¹⁸. Estas dimensiones fueron memoria verbal (suma de las palabras de una lista recordadas en 5 intentos consecutivos), memoria de trabajo (retención de dígitos y repetición en orden creciente), velocidad motora (fichas correctamente introducidas en un recipiente en un minuto), fluencia verbal (media de palabras generadas para una categoría y de palabras que comienzan por una letra determinada), velocidad de procesamiento y atención (clave de símbolos) y función ejecutiva/resolución de problemas (test de la Torre de Londres). Los participantes también realizaron la tarea de clasificación de cartas del Wisconsin Card Sorting Test, que evalúa aspectos como la perseveración y la flexibilidad cognitiva. Utilizamos el número de categorías completadas y el porcentaje de errores perseverativos en este test, en los cálculos estadísticos. Para estimar el CI utilizamos la versión abreviada de la tercera edición del Wechsler Adult Intelligence Scale (semejanzas, clave de números, figuras incompletas y retención de dígitos)¹⁹.

Análisis estadístico

La relación entre los SPS positivos y negativos y el rendimiento cognitivo fue analizada mediante regresión lineal multivariante por pasos. Se consideraron como variables dependientes las puntuaciones en distrés y la frecuencia de los SPS positivos y negativos del cuestionario CAPE, y como variables independientes los resultados de las pruebas cognitivas y la edad, analizando la normalidad y la homocedasticidad de los residuos. Utilizamos el número de categorías completadas y el porcentaje de errores perseverativos del test Wisconsin Card Sorting Test y las puntuaciones directas de las subescalas BACS y del cuestionario CAPE en los cálculos estadísticos.

En una segunda etapa valoramos la influencia de los síntomas depresivos como factor de confusión sobre cualquier posible relación entre los SPS y el rendimiento cognitivo. Con este fin, repetimos los modelos de regresión lineal incluyendo entre las variables independientes la frecuencia y el distrés de la dimensión depresiva, junto con los resultados de las pruebas cognitivas.

Finalmente, utilizamos los coeficientes de correlación lineal de Pearson para estudiar la asociación entre las puntuaciones de frecuencia y distrés en síntomas depresivos con el rendimiento en las pruebas cognitivas que fueron identificadas como predictoras de los SPS en los análisis previos.

Resultados

Entre los participantes, 96 puntuaron 1,50 o más en frecuencia en la subescala total del cuestionario CAPE (5 puntuaron 2 o más), mientras que 98 puntuaron 2 o más en distrés de la misma escala (11 puntuaron 3 o más). Los valores medios de puntuación para cada subescala se muestran en la *tabla 1*, y los valores individuales están representados en las *figuras 1-3*.

Se observó una correlación significativa entre las correspondientes puntuaciones en distrés y frecuencia para las escalas de SPS positivos ($r=0,157$; $p=0,029$) y negativos ($r=0,292$; $p<0,001$).

Relación entre la puntuación en la subescala positiva del Community Assessment of Psychic Experiences y el rendimiento cognitivo

Regresión lineal sin incluir los síntomas depresivos

La puntuación de frecuencia en la subescala de síntomas positivos CAPE se relacionó inversamente con el rendimiento en memoria de trabajo ($\beta = -0,190$; $t = -2,96$; $p = 0,003$) y en velocidad motora ($\beta = -0,149$; $t = -2,09$; $p = 0,038$), y directamente con el rendimiento en fluencia verbal de la BACS ($\beta = 0,183$; $t = 2,51$; $p = 0,01$; para el modelo $R^2 = 0,0783$; $F = 5,66$; $df = 3,197$; $p = 0,001$; *tabla 2*).

Ninguna otra variable cognitiva ni la edad se asociaron significativamente con la frecuencia o distrés en la subescala positiva.

Regresión lineal incluyendo los síntomas depresivos

La puntuación de frecuencia en la subescala de síntomas positivos se relacionó directamente con las puntuaciones

Tabla 1 Datos demográficos, clínicos y cognitivos

Demográficos		
Edad en años	27,01 (8,35)	
Hombre/mujer, %	45,32/54,68	
Nivel educativo (estudios superiores/estudios primarios), %	54,18/45,82	
Ocupado/sin ocupación, %	86,56/13,44	
Total CI	110,08 (11,95)	
Clínicos (cuestionario CAPE)		
	Frecuencia	Distrés
Síntomas positivos	1,26 (0,18)	1,61 (0,56)
Síntomas negativos	1,59 (0,29)	2,26 (0,65)
Síntomas depresivos	1,60 (0,33)	2,14 (0,68)
Total	1,49 (0,22)	2,03 (0,53)
Cognitivos (escala BACS)		
Memoria verbal	54,31 (8,63)	
Memoria de trabajo	22,26 (3,76)	
Velocidad motora	67,92 (14,77)	
Fluencia verbal	23,67 (9,06)	
Velocidad de procesamiento	66,71 (12,44)	
Función ejecutiva	19,29 (14,89)	

Los datos se expresan como media (desviación estándar), excepto donde se indica. La puntuación de memoria verbal de la BACS es la suma total de los 5 intentos, y en la prueba de fluencia verbal se muestra como promedio entre los resultados de categorías y letras.

en la de síntomas depresivos para frecuencia ($\beta = 0,370$; $t = 5,32$; $p < 0,001$; *fig. 1*) y distrés ($\beta = 0,155$; $t = 2,23$; $p = 0,026$) y con la tarea de velocidad motora de la BACS ($\beta = -0,166$; $t = -2,61$; $p = 0,01$; *fig. 2*); para el modelo $R^2 = 0,223$; $F = 18,85$; $df = 3,196$; $p < 0,001$; *tabla 2*), quedando excluidos del modelo la memoria de trabajo y la fluencia verbal de la BACS.

El distrés de los síntomas positivos se asoció directamente con el distrés en los síntomas depresivos ($\beta = 0,569$; $t = 9,56$; $p < 0,001$) y el rendimiento en la tarea de resolución de problemas ($\beta = 0,158$; $t = 2,62$; $p = 0,009$; para el modelo $R^2 = 0,342$; $F = 48,34$; $df = 2,189$; $p < 0,001$; *tabla 2*).

Relación entre la escala negativa del Community Assessment of Psychic Experiences y el rendimiento cognitivo

Regresión lineal excluyendo las variables de síntomas depresivos

La puntuación de frecuencia en la subescala de síntomas negativos no mostró ninguna relación con la edad o las variables cognitivas. El distrés de los síntomas negativos se relacionó inversamente con la edad ($\beta = -0,203$; $t = -2,95$; $p = 0,004$) y con la velocidad motora ($\beta = -0,176$; $t = -2,55$; $p = 0,011$; $R^2 = 0,074$; $F = 7,75$; $df = 2,195$; $p = 0,001$).

Regresión lineal incluyendo las variables de síntomas depresivos

La frecuencia de los síntomas negativos se relacionó directamente con la frecuencia ($\beta = 0,509$; $t = 8,17$; $p < 0,001$; *fig. 1*)

Cómo citar este artículo: Martín-Santiago O, et al. Relaciones entre síntomas psicóticos subclínicos y rendimiento cognitivo en la población general. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.004>

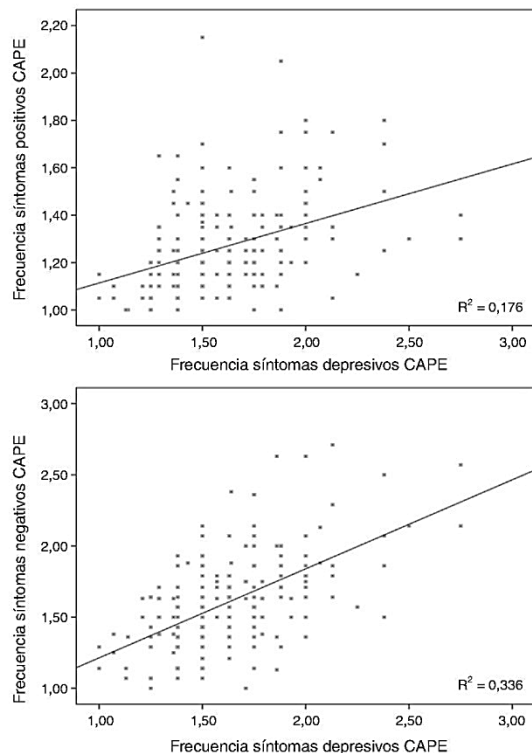


Figura 1 Relación entre las puntuaciones de frecuencia de los síntomas subclínicos depresivos con los síntomas positivos y negativos, respectivamente.

y el distrés ($\beta=0,206$; $t=3,32$; $p=0,01$) de los síntomas depresivos, e inversamente con la velocidad motora de la BACS ($\beta=-0,159$; $t=-2,79$; $p=0,006$; **fig. 2**; para el modelo $R^2=0,387$; $F=90,68$; $df=2,196$; $p<0,001$; **tabla 2**).

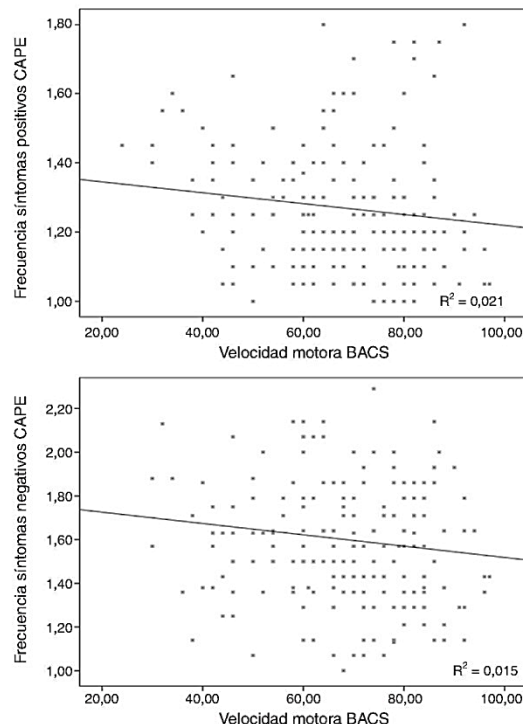


Figura 2 Relación entre las puntuaciones de frecuencia de los síntomas subclínicos positivos y negativos con el rendimiento de velocidad motora de la BACS.

De manera similar, el distrés de los síntomas negativos se relacionó directamente con la frecuencia ($\beta=0,123$; $t=2,24$; $p=0,026$) y el distrés de los síntomas depresivos ($\beta=0,601$; $t=10,93$; $p<0,001$), e inversamente con la edad ($\beta=-0,189$; $t=-3,68$; $p<0,001$) y la velocidad motora

Tabla 2 Resumen de los resultados de regresión múltiple cuando se incluyeron las escalas de depresión del Community Assessment of Psychic Experience

	S. Pos. Frec.	S. Pos. Dist.	S. Neg. Frec.	S. Neg. Dist.
S. Dep. Frec.	$\beta=0,370$; $t=5,32$; $p<0,001$		$\beta=0,509$; $t=8,17$; $p<0,001$	$\beta=0,123$; $t=2,24$; $p=0,026$
S. Dep. Dist.	$\beta=0,155$; $t=2,23$; $p=0,026$	$\beta=0,569$; $t=9,56$; $p<0,001$	$\beta=0,206$; $t=3,32$; $p=0,01$	$\beta=0,601$; $t=10,93$; $p<0,001$
V. Mot.	$\beta=-0,166$; $t=-2,61$; $p=0,01$		$\beta=-0,159$; $t=-2,79$; $p=0,006$	$\beta=-0,225$; $t=-4,37$; $p<0,001$
F. Ejec.		$\beta=0,158$; $t=2,62$; $p=0,009$		
Edad				$\beta=-0,189$; $t=-3,68$; $p<0,001$
Modelo	$R^2=0,223$; $F=18,85$; $p<0,001$	$R^2=0,342$; $F=48,34$; $p<0,001$	$R^2=0,387$; $F=90,68$; $p<0,001$	$R^2=0,499$; $F=47,56$; $p<0,001$

F. Ejec.: función ejecutiva/resolución de problemas; S. Dep. Dist.: distrés de síntomas depresivos; S. Dep. Frec.: frecuencia de síntomas depresivos; S. Neg. Dist.: distrés de síntomas negativos; S. Neg. Frec.: frecuencia de síntomas negativos; S. Pos. Frec.: frecuencia de síntomas positivos; S. Pos. Dist.: distrés de síntomas positivos; V. Mot.: velocidad motora. Cada columna representa las variables dependientes. Las filas muestran las variables independientes seleccionadas como predictores para cada variable dependiente. La última fila muestra los datos del modelo completo para cada una de las variables dependientes.

Cómo citar este artículo: Martín-Santiago O, et al. Relaciones entre síntomas psicóticos subclínicos y rendimiento cognitivo en la población general. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.004>

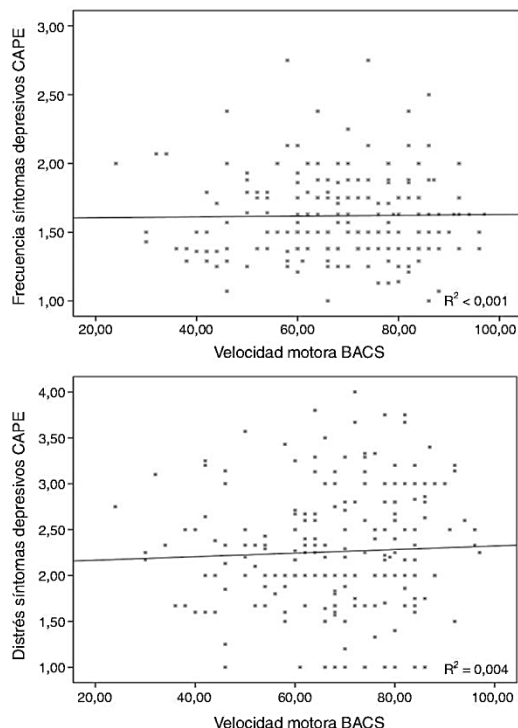


Figura 3 Falta de asociación entre las puntuaciones de frecuencia y distrés de los síntomas subclínicos depresivos con el rendimiento de velocidad motora de la BACS.

($\beta = -0,225$; $t = -4,37$; $p < 0,001$; para el modelo $R^2 = 0,499$; $F = 47,56$; $df = 4,191$; $p < 0,001$; tabla 2).

Análisis de correlación entre los factores predictores

La frecuencia y el distrés de los síntomas depresivos se correlacionaron moderadamente ($r = 0,414$; $df = 201$; $p < 0,001$).

La frecuencia en síntomas depresivos se relacionó significativamente con el rendimiento en la memoria de trabajo ($r = -0,163$; $p = 0,02$), pero no con la edad ($r = 0,059$; $p = 0,406$), la velocidad motora ($r = 0,026$; $p = 0,71$; fig. 3) o la fluencia verbal ($r = 0,081$; $p = 0,244$).

El distrés en los síntomas depresivos no se asoció con la edad ($r = -0,033$; $p = 0,642$), la velocidad motora ($r = 0,044$; $p = 0,532$; fig. 3), la resolución de problemas ($r = 0,001$; $p = 0,990$) ni con la fluencia verbal ($r = -0,053$; $p = 0,446$).

Discusión

Nuestro propósito fue evaluar en la población general la relación entre los SPS y los dominios cognitivos alterados en la esquizofrenia. Hemos observado una relación directa entre la frecuencia y el distrés de los síntomas subclínicos depresivos con los síntomas subclínicos positivos (frecuencia) y negativos (frecuencia y distrés). Después de controlar el efecto de esos síntomas depresivos, la velocidad motora

se siguió asociando directamente con la frecuencia de síntomas positivos subclínicos y con la frecuencia y distrés de los negativos. El rendimiento en velocidad motora fue independiente de la frecuencia y el distrés de los síntomas depresivos.

Relación entre síntomas psicóticos subclínicos y depresivos

La asociación entre síntomas depresivos y síntomas subclínicos positivos ha sido descrita previamente^{14,15,20}. Nuestros resultados muestran una fuerte asociación entre ambas dimensiones, aunque no podamos concluir que esta relación sea causal. La presencia de SPS se ha asociado a pobres relaciones sociales²¹, que pueden conducir secundariamente a tristeza y otros síntomas depresivos. Una explicación alternativa sería que los sentimientos depresivos pueden contribuir a una visión amenazadora del entorno²², pues los pensamientos autorreferenciales a veces forman parte de las distorsiones cognitivas en la depresión^{23,24}.

Encontramos una fuerte relación entre las puntuaciones en síntomas subclínicos depresivos y negativos. Se puede interpretar que experiencias semejantes podrían haber generado respuestas similares de los participantes en ambas dimensiones del cuestionario CAPE, teniendo en cuenta su naturaleza autoadministrada: los participantes, por ejemplo, podrían haber confundido la anhedonia de las experiencias depresivas con el embotamiento afectivo de las experiencias negativas. En relación con esto, los síntomas depresivos subclínicos coinciden en el tiempo con los negativos, pero no predicen sus cambios temporales¹⁵, lo que, con nuestros resultados, evidencia que ambas dimensiones son diferentes pero los participantes podrían no discriminarlas con un cuestionario autoadministrado.

Relación entre síntomas psicóticos subclínicos y velocidad motora

La relación entre la velocidad motora y los SPS positivos y negativos fue independiente de su asociación con los síntomas depresivos. Esto es coherente con datos anteriores. Una relación similar entre síntomas negativos y una velocidad de procesamiento más lenta (que incluía la tarea de velocidad motora) fue encontrada en una muestra ambulatoria de población adolescente con alto riesgo de psicosis²⁵.

Los resultados en poblaciones clínicas también apoyan en parte nuestros hallazgos. Las alteraciones motoras han sido descritas en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento previo²⁶ o en el primer episodio²⁷. Una muestra de más de 200 pacientes con un primer episodio psicótico mostró una relación inversa entre las puntuaciones en síntomas positivos y la velocidad motora²⁸. Por otro lado, en la esquizofrenia, se ha relacionado una menor velocidad motora con la dilatación ventricular²⁹, a su vez frecuentemente asociada a síntomas negativos³⁰. En este mismo sentido, los síntomas negativos (valorados con el cuestionario CAPE) mostraron una relación significativa con el rendimiento cognitivo en adolescentes con esquizotipia³¹ y en muestras clínicas^{6,7}. Por lo tanto, estos datos apoyan la relación entre una menor velocidad motora y los síndromes positivo y negativo de las poblaciones clínicas. En este contexto, nuestros hallazgos apoyarían

una relación similar entre la sintomatología y la variación cognitiva tanto en muestras clínicas como no clínicas.

Sin embargo, también hay resultados que no replican la relación entre la tarea de velocidad motora y síntomas positivos en muestras clínicas, tanto en adolescentes en riesgo de psicosis³² como en adultos con psicosis no afectivas³³ y en pacientes con un primer episodio psicótico³⁴. No obstante, en este último estudio sí se encontró una relación significativa entre los síntomas negativos y la velocidad de procesamiento.

A partir de la relación descrita entre la velocidad motora y los SPS, se podría especular con la existencia de un sustrato neurobiológico común para el enlentecimiento motor y esos síntomas subclínicos, que podría relacionarse con un desequilibrio dopaminérgico. Esta idea se basa en que la neurotransmisión dopaminérgica ha sido implicada tanto en la función motora como en la atribución aberrante de relevancia³⁵, relacionada tanto con síntomas positivos como negativos en pacientes con psicosis³⁶. Por lo tanto, nuestros hallazgos parecen coherentes con que determinados desequilibrios de la neurotransmisión de dopamina pudieran incrementar la vulnerabilidad a los SPS en la población general.

Relación entre síntomas psicóticos subclínicos y resolución de problemas

En nuestros participantes, hemos encontrado una relación directa entre las tareas de planificación y resolución de problemas (Torre de Londres) y el distrés ocasionado a los sujetos por los síntomas positivos subclínicos. Esto evidencia que los participantes con mejores funciones ejecutivas experimentarían los SPS con mayor distrés, quizá anticipando con más intensidad las consecuencias negativas de esos síntomas psicóticos subclínicos, y/o mostrando un mayor insight de esas experiencias. Un mejor rendimiento cognitivo en otras áreas, reflejado en una mejor función cognitiva global, podría estar relacionado con una mayor angustia secundaria ante esas experiencias, que en muestras más amplias se detectaría mejor.

Otras relaciones

Previamente se han descrito otras relaciones entre la cognición y los SPS, que en nuestra investigación no han sido replicadas. Así, en una amplia muestra de adultos jóvenes, Ziermans³ informó sobre una asociación inversa entre una menor memoria de trabajo y las experiencias extrañas (medidas como un subconjunto de síntomas positivos del cuestionario CAPE). Sin embargo, este mismo autor no exploró otros dominios cognitivos. En dicho estudio, el déficit de memoria de trabajo también se asoció con síntomas depresivos, pero el autor no evaluó la relación entre síntomas positivos y depresivos. Nos parece, sin embargo, que un modelo de regresión cuyo objetivo sea evaluar la relación entre esas dimensiones y que incluya memoria de trabajo como variable independiente debiera incluir igualmente en el modelo los síntomas depresivos. De hecho, según nuestros resultados hubo una relación inversa entre la memoria de trabajo y los síntomas positivos, pero dicha relación desapareció cuando se tuvieron en cuenta los síntomas depresivos.

La falta de inclusión de los síntomas depresivos en estudios anteriores puede, por tanto, contribuir a las diferencias entre sus resultados y los nuestros. Otro estudio, en adolescentes jóvenes (11-13 años de edad) con síntomas psicóticos, observó que la velocidad de procesamiento fue más lenta⁴. Este resultado no ha sido encontrado en nuestra muestra, quizá por las diferencias entre las muestras seleccionadas y los métodos de evaluación utilizados. El mismo grupo también encontró puntuaciones más bajas en pruebas de memoria de trabajo no verbales en los participantes con síntomas psicóticos. De modo similar, en nuestro estudio también observamos una relación inversa entre la memoria de trabajo y los síntomas positivos subclínicos anterior a la inclusión de los síntomas depresivos en el modelo.

Limitaciones

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el tamaño muestral relativamente pequeño, aunque la evaluación cognitiva realizada es más amplia que en estudios similares. Una evaluación más detallada podría realizarse utilizando instrumentos de evaluación cognitiva más amplios, como la Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia. Por otra parte, los síntomas de depresión se han evaluado utilizando el cuestionario CAPE, que no podría discriminarlos adecuadamente de los síntomas psicóticos negativos subclínicos. La evaluación independiente de la depresión puede contribuir a esclarecer la relación entre estas dimensiones. El método de selección de la muestra, mediante anuncios y carteles, puede haber originado que se seleccionen sujetos con una mayor motivación y nivel funcional, no pudiéndose poner de manifiesto diferencias en los dominios cognitivos, como memoria o fluencia verbal, descritos en otros estudios. En el análisis estadístico no se realizó corrección explícita por comparaciones múltiples, aunque esto puede no ser imprescindible al haberse empleado un modelo de regresión multivariante por pasos.

Conclusión

Una amplia exploración cognitiva revela que los sujetos de la población general con mayor frecuencia de SPS también se caracterizan por puntuaciones mayores en depresión y peor rendimiento en la prueba de velocidad motora (es decir, una mayor lentitud motora). Esta asociación apoyaría la teoría del continuo de la psicosis, que distribuye a la población desde los síntomas psicóticos menos graves, sin necesidad de atención clínica, hasta los más severos, presentes en la esquizofrenia³⁷.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Cómo citar este artículo: Martín-Santiago O, et al. Relaciones entre síntomas psicóticos subclínicos y rendimiento cognitivo en la población general. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.004>

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Este trabajo fue apoyado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III) (VM, número de concesión FIS PI080017, FIS PI1102303) y la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (VM, número de concesión GRS 249/A/08, GRS 613/A/11); una beca predoctoral de la Universidad de Salamanca y Banco Santander (VS); una beca Marie Curie Intra European, 7th European Commission Framework Programme (AD, 330 156-CODIP); Fondos de Investigación en Salud del Gobierno Español (SR y CV, número de concesión FIS: PS09/02002; PI10/01430; PI10/01746; PI11/01977; PI11/02708; PI12/02077, EC10-333, EC10-220 Cd08/00269; CM08/00213; CIBER CB07/09/0024 CIBER Red), Fondos Europeos de Desarrollo Regional y subvenciones locales, como Gobierno del País Vasco y Universidad del País Vasco (SR y CV, número de concesión 20009111047, 2011111113, 2011111170, 20111064, Kronik11/010; CANNABIS-SAIO10-PC10BF01, 2010111170, IT679-13, SAIO11-PE11BF006, SAIO11-PE11BF007) y Stanley (SR y CV, número de concesión 03-CR-003).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Krabbendam L, Myin-Germeys I, Hanssen M, van Os J. Familial covariation of the subclinical psychosis phenotype and verbal fluency in the general population. *Schizophr Res.* 2005;74:37-41.
- Simons CJ, Jacobs N, Jolles J, van Os J, Krabbendam L. Subclinical psychotic experiences and cognitive functioning as a bivariate phenotype for genetic studies in the general population. *Schizophr Res.* 2007;92:24-31.
- Ziermans TB. Working memory capacity and psychotic-like experiences in a general population sample of adolescents and young adults. *Front Psychiatry.* 2013;4:161.
- Kelleher I, Clarke MC, Rawdon C, Murphy J, Cannon M. Neurocognition in the extended psychosis phenotype: Performance of a community sample of adolescents with psychotic symptoms on the MATRICS neurocognitive battery. *Schizophr Bull.* 2013;39:1018-26.
- Korponay C, Nitzburg GC, Malhotra AK, DeRosse P. Positive and negative subclinical symptoms and MCCB performance in non-psychiatric controls. *Schizophr Res Cogn.* 2014;1:175-9.
- Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGrath JJ, Geffen LB. Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2002;110:49-61.
- O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12:4-15.
- Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med.* 1987;17:49-57.
- Ventura J, Thames AD, Wood RC, Guzik LH, Helleman GS. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophr Res.* 2010;121:1-14.
- Dibben CR, Rice C, Laws K, McKenna PJ. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychol Med.* 2009;39:381-92.
- Strauss ME. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19:215-31.
- Chung YC, Park TW, Yang JC, Huang GB, Zhao T, Oh KY, et al. Cognitive effects of a single dose of atypical antipsychotics in healthy volunteers compared with placebo or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32:778-86.
- Phillips WJ, Hine DW, Thorsteinsson EB. Implicit cognition and depression: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2010;30:691-709.
- Van Rossum I, Dominguez MD, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Affective dysregulation and reality distortion: A 10-year prospective study of their association and clinical relevance. *Schizophr Bull.* 2011;37:561-71.
- Wigman JT, Lin A, Vollebergh WA, van Os J, Raaijmakers QA, Nelson B, et al. Subclinical psychosis and depression: Co-occurring phenomena that do not predict each other over time. *Schizophr Res.* 2011;130:277-81.
- Konings M, Bak M, Hanssen M, van Os J, Krabbendam L. Validity and reliability of the cape: A self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114:55-61.
- Fonseca-Pedrero E, Paino M, Lemos-Giráldez S, Muñiz J. Validation of the Community Assessment Psychotic Experiences-42 (CAPE-42) in Spanish college students and patients with psychosis. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40:169-76.
- Segarra N, Bernardo M, Gutiérrez F, Justicia A, Fernández-Egea E, Allas M, et al. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Psychiatry.* 2011;26:69-79.
- Fuentes Dura I, Romero Peris M, Dasi Vivo C, Ruiz Ruiz JC. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Psicothema.* 2010;22:202-7.
- Krabbendam L, Myin-Germeys I, de Graaf R, Vollebergh W, Nolen WA, Iedema J, et al. Dimensions of depression, mania and psychosis in the general population. *Psychol Med.* 2004;34:1177-86.
- Rosler W, Riecher-Rosler A, Angst J, Murray R, Gamma A, Eich D, et al. Psychotic experiences in the general population: A twenty-year prospective community study. *Schizophr Res.* 2007;92:1-14.
- Freeman D, Garety PA, Kuipers E. Persecutory delusions: Developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychol Med.* 2001;31:1293-306.
- Braff DL, Beck AT. Thinking disorder in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1974;31:456-9.
- Beck AT. Thinking and depression. I. Idiosyncratic content and cognitive distortions. *Arch Gen Psychiatry.* 1963;9:324-33.
- Lindgren M, Manninen M, Laajasalo T, Mustonen U, Katska H, Suvisaari J, et al. The relationship between psychotic-like symptoms and neurocognitive performance in a general adolescent psychiatric sample. *Schizophr Res.* 2010;123:77-85.
- Peralta V, Campos MS, de Jalón EG, Cuesta MJ. Motor behavior abnormalities in drug-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *Mov Disord.* 2010;25:1068-76.
- González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, et al. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res.* 2007;41:968-77.
- Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK, Midboe LJ, Opjordsmoen S, et al. Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: Correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry.* 2004;161:466-72.

Cómo citar este artículo: Martín-Santiago O, et al. Relaciones entre síntomas psicóticos subclínicos y rendimiento cognitivo en la población general. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.004>

29. Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM, Haukvik UK, Lange EH, Nesvag R, et al. Subcortical brain volumes relate to neurocognition in schizophrenia and bipolar disorder and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:1122–30.
30. Gur RE, Mozley PD, Shtasel DL, Cannon TD, Gallacher F, Turetsky B, et al. Clinical subtypes of schizophrenia: Differences in brain and CSF volume. *Am J Psychiatry*. 1994;151:343–50.
31. Berkman ET, Burklund L, Lieberman MD. Inhibitory spillover: Intentional motor inhibition produces incidental limbic inhibition via right inferior frontal cortex. *Neuroimage*. 2009;47:705–12.
32. Therman S, Suvisaari JM, Kalska H, Huttunen MO, Manninen M, Cannon TD. Lack of association between neuropsychological performance and level of psychosis-proneness in an adolescent psychiatric sample. *J Nerv Ment Dis*. 2009;197:669–74.
33. Dominguez Mde G, Viechtbauer W, Simons CJ, van Os J, Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull*. 2009;135:157–71.
34. Kravariti E, Russo M, Vassos E, Morgan K, Fearon P, Zanelli JW, et al. Linear and non-linear associations of symptom dimensions and cognitive function in first-onset psychosis. *Schizophr Res*. 2012;140:221–31.
35. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:13–23.
36. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Barnes TR, Friston KJ, Joyce EM. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychol Med*. 2009;39:199–209.
37. Van Nierop M, van Os J, Gunther N, Myin-Germeys I, de Graaf R, ten Have M, et al. Phenotypically continuous with clinical psychosis, discontinuous in need for care: Evidence for an extended psychosis phenotype. *Schizophr Bull*. 2012;38:231–8.

8. Artículo 2

ASSOCIATION BETWEEN EEG MODULATION, PSYCHOTIC-LIKE EXPERIENCES AND COGNITIVE PERFORMANCE IN THE GENERAL POPULATION

Authors: Javier Gomez-Pilar PhD¹; Oscar Martín-Santiago MD²; Vanessa Suazo PhD³; Sonia Ruiz de Azua PhD^{4,5}; Mahmoud Karim Haidar MD⁵; Ricardo Gallardo MD²; Jesús Poza PhD^{1,3,6}; Roberto Hornero PhD^{1,6}; Vicente Molina MD^{3,7,8*}

¹ Biomedical Engineering Group, Department, University of Valladolid, Valladolid, Spain

² Psychiatry Service, University Hospital of Palencia, Palencia, Spain

³ Neuroscience Institute of Castilla y León (INCYL), University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁴ Neuroscience Department, University of the Basque Country, Leioa, Spain

⁵ Psychiatry Service, University Hospital of Alava, Vitoria, Spain

⁶ Instituto de Investigación en Matemáticas (IMUVA), University of Valladolid, Valladolid, Spain

⁷ Psychiatry Department, School of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain

⁸ Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcn.12390>

Journal Psychiatry and Clinical Neurosciences

ISSN: 1440-1819

Impact Factor: 1,634(2014)

SCImago Journal Rank (SJR):0,62

Source Normalized Impact per Paper (SNIP):0,779

- Se analizaron los parámetros espectrales del EEG (entropía espectral, frecuencia mediana y potencia relativa) en una muestra de 194 sujetos sanos.
- Durante la realización de un paradigma *odd-ball* auditivo objetivamos una modulación global y de banda específica en la actividad del EEG.
- Hemos hallado una correlación entre la dinámica del EEG y la presencia de experiencias de tipo psicótico en la población general.
- La modulación de la actividad del EEG se relacionó significativamente con las experiencias de tipo psicótico.

Artículo recibido el 18 de noviembre de 2015; aceptado el 10 de marzo de 2016

Association between EEG modulation, psychotic-like experiences and cognitive performance in the general population

Running Title: EEG modulation, cognition and PLEs

Javier Gomez-Pilar PhD¹; Oscar Martín-Santiago MD²; Vanessa Suazo PhD³; Sonia Ruiz de Azua PhD^{4,5}; Mahmoud Karim Haidar MD⁵; Ricardo Gallardo MD²; Jesús Poza PhD^{1,3,6}; Roberto Hornero PhD^{1,6}; Vicente Molina MD^{3,7,8*}

¹ Biomedical Engineering Group, Department, University of Valladolid, Valladolid, Spain

² Psychiatry Service, University Hospital of Palencia, Palencia, Spain

³ Neuroscience Institute of Castilla y León (INCYL), University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁴Neuroscience Department, University of the Basque Country, Leioa, Spain

⁵ Psychiatry Service, University Hospital of Alava, Vitoria, Spain

⁶Instituto de Investigación en Matemáticas (IMUVA), University of Valladolid, Valladolid, Spain

⁷ Psychiatry Department, School of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain

⁸ Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain

* Corresponding author

Vicente Molina,

Dept. of Psychiatry, Hospital Clínico Universitario;

Av. Ramón y Cajal, 7

Valladolid 48005, Spain;

Tel: +34 983 423 200

Email: vicente.molina@uva.es

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/pcn.12390

Accepted Article

Abstract

AIM: An association between deficit of electroencephalographic (EEG) modulation during an odd-ball task and psychotic symptoms has been described in clinical samples, in agreement with the proposed role for altered salience in psychosis. To discard the possible influence of medication, the relationship between psychotic-like experiences and EEG modulation in the general population was explored.

METHODS: EEG and psychotic-like experiences were assessed in 194 healthy subjects during a P300 paradigm. EEG modulation was assessed as changes from pre-stimulus to response windows in spectral entropy (*SE*, a measurement of signal irregularity), median frequency (*MF*, a quantifier of the frequency distribution of oscillatory activity) and theta, alpha, beta-1, beta-2 and gamma relative power (*RP*, a summary of the distribution of spectral components).

RESULTS: A significant widespread decrease in *SE* and *MF* from baseline to response was found, with a significant increase in *RP* for theta and a decrease for higher frequency bands, supporting an increase in EEG regularity and a slowing of brain oscillations during the response. Furthermore, a significant association was found between *SE* modulation and distress of negative psychotic-like experiences, as well as between verbal memory and *RP* modulation for beta-1. Performance in verbal fluency was associated with the increase in theta *RP* during the response.

CONCLUSION: EEG irregularity of healthy subjects decreased at the expense of a larger contribution of theta *RP* and a decreased contribution of fast frequency bands. Subjects with smaller modulation showed poorer cognitive scores and greater distress of negative psychotic-like experiences.

Key words: Electroencephalography (EEG); Auditory oddball; P300; Healthy volunteers; Psychotic disorders

Accepted Article

1. Introduction

Psychotic-like experiences (PLEs), such as hallucinatory or delusional experiences, are prevalent in the general population (GP) in absence of psychiatric diagnosis¹ and may be associated with cognitive performance and with an increased risk for developing clinical disorders.²

Altered brain connectivity has been reported in relation to PLEs.³ Since deficits in integration of cerebral activity might contribute to psychosis⁴ the study of its modulation during cognitive activity can be interesting to assess the cerebral underpinnings of PLEs.

In this regard, the high temporal resolution of EEG and the likely different role of low and high frequency oscillations in cerebral activity^{5,6} may yield information complementary to that obtained with other techniques considering that the evolving formation of synaptic neuronal assemblies likely underlying cognition⁷ could be reflected in the modulation of EEG between a resting and active state.⁸

Spectral analysis methods are usual in the evaluation of EEG signals. However, its potential utility is hampered by the large number of comparisons usually carried out (i.e., electrodes by frequency bands). To partially overcome this problem, global spectral parameters can be useful to study EEG modulation during cognitive activity. Among these, median frequency (*MF*) and spectral entropy (*SE*), which estimates the signal irregularity, provide a global quantifier of the EEG sensitive to the task-related modulation of cortical activity.⁹ Previous studies showed deficits in the *SE* modulation associated with positive and total symptoms severity in schizophrenic patients.¹⁰

Aberrant salience has been proposed to play a role in clinical psychosis and may therefore also contribute to PLEs. The assessment of *SE* and *MF* modulation between the resting and active windows of a cognitive task where the subject is expected to respond only to target stimuli, such as the odd-ball task, seems adequate to study the neural underpinnings of salience attribution. It may be hypothesized that salience alterations may relate to characteristics of the activity modulation between resting and active phases of an odd-ball task. The assessment of the neural processing correlates of PLEs in GP would be helpful to assess the contribution of altered salience processing to psychosis by avoiding the confounding effects of antipsychotic medication on scalp-recorded EEG activity¹¹ which cannot usually be ruled out in clinical studies. Since PLEs in the GP may also be associated with an altered cognitive performance¹² it seems

Accepted Article

possible that the relation between salience processing and these PLEs may be established indirectly through an effect of neural processing on cognition.

Our aim in the present study was to assess the association of PLEs with EEG modulation in order to further understand the contribution of poor neural integration to psychosis. Firstly we explore spectral dynamics in GP, since previous studies on this topic included small samples.^{13–15} Thus, we analyzed the relationship between PLEs and cognition and two global spectral parameters (*MF* and *SE*). Moreover, band-specific ranges were characterized by means of relative power (*RP*) given the likely different contribution of slow and fast frequencies to cognition.

2. Methods

2.1. Participants

Healthy subjects (N=194) were recruited from the general population, without previous assessment of subclinical psychotic experiences, through newspaper advertisements and received a small compensation. They were previously assessed by a semi-structured psychiatric interview by clinical researchers. Subjects with major psychiatric antecedents (personal or familial), treatment with psychotropic drugs, previous neurological diseases, head trauma with loss of consciousness, substance abuse of psychoactive drugs and intelligent quotient (IQ) below 70 were excluded. Demographic and clinical characteristics are shown in Table 1.

Written informed consent was obtained after providing full written information. The ethical committee of the participant hospitals approved the study.

2.2. Clinical and Cognitive Assessment

Clinical scores were obtained using the Spanish version of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE), a self-administered instrument of recognized validity and reliability.¹⁶ The presence of positive and negative psychotic-like experiences, depressive feelings and their distress associated were evaluated. From the subject's responses, composite frequency and distress scores were calculated for each of these dimensions. Responses on the CAPE have been scored according to Stefanis et al. (2002).¹⁷

To assess the relation between PLEs and cognitive variation, we used the frequency and distress scores for the positive, negative, depressive and total sum of CAPE domains in a scale from 1 to 4 (lower to higher severity).

Accepted Article

Cognitive assessment was performed by the direct scores from the subscales of the Spanish version of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale (BACS):¹⁸ verbal memory (list learning), working memory (digit span), motor speed (token motor task), verbal fluency (F,A,S), attention and processing speed (symbol coding) and executive function/problem-solving (Tower of London). Participants also performed the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). The WAIS-III (Similarities, Letter–Number Sequencing, Incomplete Figures and Digit Span) was used to assess IQ.¹⁹

2.3. Electroencephalographic recordings

EEG data were recorded using a 17-channel EEG system (BrainVision®, Brain Products GmbH) while participants underwent an auditory oddball 3-stimulus paradigm (see details in Doc S1 and figure S1).

2.4. Time-frequency analysis

2.3.1. Continuous wavelet transform

EEG recordings are nonstationary signals, whose properties may change over time.²⁰ Therefore, nonstationary analysis techniques, such as continuous wavelet transform (*CWT*), are required to accurately describe their dynamic properties. We used *CWT* to compute the time-frequency maps. The complex Morlet wavelet was chosen as prototype wavelet (or mother wavelet), since it provides a biologically plausible fit to the signal being modeled.²¹ Details about definition of the Morlet wavelet and *CWT* are given in Doc S1.

In this study, 1 s-length target trials ([-300 700] ms window) were decomposed in two windows: (i) the baseline, defined as the time interval [-300 0] ms from the stimulus onset; and (ii) the response, [150 450] ms.^{22,23} This decomposition is required to remove the overall parameter offset. The decomposition in time windows of 300 ms-length brings up an important limitation of ERP signals: they are finite and short-time recordings. Consequently, the *CWT* edge effect (i.e., a variation of wavelet energy caused by a discontinuity at the edge) must be considered in the analyses.^{22,24} In this work, a cone of influence (*COI*) was defined for the *CWT* decomposition of each 300 ms-length window in order to avoid edge effects.²⁴ Hence, the time-frequency content inside the *COIs* can be used to compute diverse parameters without bias due to edge effects.

2.3.2. Spectral parameters

The wavelet scalogram (*WS*) is a useful way to summarize the distribution of the signal energy in the time-frequency plane.²⁵ The *WS* is calculated as the squared modulus of the *CWT* coefficients. In this case, *WS* was normalized to range from 0 to 1 (Figure 1). Dynamical changes in the normalized wavelet coefficients due to the stimulus response justify the use of time-frequency analyses. Three time-frequency parameters were calculated to characterize the EEG spectral dynamics during a P300 auditory task:

- *Relative Power (RP)* represents the relative contribution of different oscillatory components to the global power spectrum. *RP* was calculated by adding the contribution of the spectral components included in the conventional EEG frequency bands: theta (θ , 4–8 Hz), alpha (α , 8–13 Hz), beta-1 (β_1 , 13–19 Hz), beta-2 (β_2 , 19–30 Hz), and gamma (γ , 30–70 Hz). Delta band (δ , 1–4 Hz) was not analyzed, since it is associated with a wavelet duration of hundreds of milliseconds.^{22,23} Hence, low-frequency components require EEG epochs longer than 300 ms in order to be correctly analyzed.²⁶
- *Median frequency (MF)* is defined as the spectral component that comprises 50% of the total signal power.⁹ *MF* is calculated between 1 and 70 Hz and it offers a simple way of analyzing whether there exists a slowing (or not) of the EEG oscillatory activity.
- *Spectral entropy (SE)* is a disorder quantifier related to the flatness of the power spectrum.⁹ A uniform spectrum with a broad spectral content gives a high *SE* value. On the contrary, a narrow power spectrum with only a few spectral components yields a low *SE* value. Thus, *SE* estimates the signal irregularity.

Insert Figure 1 around here

2.3.3. Parameter baseline correction

The baseline correction process is used to achieve a stimulus-independent characterization.²² Once the temporal evolution of the time-frequency parameters was computed for each 1 s-length trial, they were averaged for the baseline and the response window.¹⁰ Firstly, the values of the previous parameters in the [-300 0] ms interval were averaged to obtain a baseline parameter mean. Then, the baseline correction was carried out using the “percent change from baseline method”.²¹ For that purpose, the baseline

parameter (P_{BL}) mean is subtracted from the response (P_{RES}) value (mean of the values in the [150 450] ms interval). Finally, the result is divided by P_{BL} to obtain the corrected parameter (P_C). It should be noted that negative values indicate a parameter decrease in the response window.

$$P_C = \frac{P_{RES} - P_{BL}}{P_{BL}}, \quad P = \{RP^{5b}, MF, SE\}$$

2.3.4. Statistical analyses

Initially, a descriptive analysis was performed to explore data distribution normality and homoscedasticity. Since variables did not meet the parametric assumptions nonparametric tests were used. Wilcoxon signed-rank tests were used to compare values at baseline [-300 0] ms and response [150 450] ms windows. Bonferroni correction was applied ($\alpha=0.05/17$ electrodes = 0.0029 for *SE* and *MF*; $\alpha = 0.05/(17$ electrodes $\times 5$ frequency bands) = 0.0006 for *RP*). Finally, correlations between spectral parameters and BACS/CAPE positive and negative scores (frequency and distress) were computed using the Spearman rank test. Only statistically significant correlations ($p < 0.01$) were considered.

3. Results

Mean values for each subscale jointly demographic and P300 data are shown in Table 1.

3.1. EEG modulation

3.1.1. Spectral entropy

Figure 2 depicts the spatial distribution of *SE* in the baseline and response windows, as well as the difference between them measured in percentage of change. Significant differences between these conditions were observed in central and frontal regions.

Insert Figure 2 around here

3.1.2. Median frequency

MF analyses show a widespread slowing of oscillatory activity from baseline to response, but more evident over central, frontal and parietal electrodes (Figure 2).

3.1.3. Relative power

A topographic analysis was performed to explore the changes in RP spatial patterns. Detailed results for RP values at each frequency band are displayed in figure S2, showing two patterns:

- Theta band RP shows a global increase from baseline to response, especially in central sensors.
- RP in alpha, beta-1, beta-2 and gamma bands decreases from baseline to response. The lowest values are obtained by RP_c^α and $RP_c^{\beta_1}$ (corrected RP in alpha and beta-1 frequency bands, respectively), while $RP_c^{\beta_2}$ and RP_c^γ are characterized by negative and near zero values (i.e., a slight decrease in RP from baseline to response). These analyses suggest that significant changes appear in all frequency bands with a significant shift towards low frequencies.

3.2. Association between EEG and psychotic-like experiences and cognitive performance

Larger decreases in SE_c ($R^2=0.0385$; $p=0.0064$) and $RP_c^{\beta_2}$ ($R^2=0.0652$; $p=0.0004$) were related to low distress associated to negative PLEs score (Figure 3). Furthermore, larger decreases in $RP_c^{\beta_1}$ ($R^2=0.0413$; $p=0.0043$) were related to higher verbal memory performance. On the other hand, a further increase in RP_c^θ ($R^2=0.0351$; $p=0.0086$) was associated with larger verbal fluency (Figure 3).

Insert Figure 3 around here

4. Discussion

In our sample, activity modulation during a P300 task was characterized by a large decrease of SE , reflecting a spectrum with a narrower frequency range and a more regular EEG activity during the active response window as compared to baseline. This was accompanied by a decrease in RP in high frequency bands and an increase in theta band from baseline to response. This result is in agreement with the band power modulation described in a previous study with a small sample, where a diffuse increase in low frequency bands were observed.¹³ A similar increase in theta power, during a P300 task in 12 healthy subjects, has been described using magnetoencephalography (MEG).¹⁴ Another EEG study in 10 healthy subjects reported a theta power increase in

the frontal region, whereas alpha, beta and gamma power decreased over central and posterior regions¹⁵ similar to our spectral findings. Although a later study attributed the theta power increase during P300 paradigms in previous reports to the lack of single trial-analyses²⁷ our data in a larger sample support the presence of such increase. In adolescents with PLEs, lower P300 amplitude has been observed.²⁸ This result seems coherent with our data, since it may also reflect a smaller EEG modulation. A lower increase in theta *RP* might result in smaller P300 amplitudes, because theta power normally increases when the subject responds to the target tone in this task.¹³

Our findings support that modulation of theta band play a relevant role in the performance of an odd-ball cognitive paradigm. This seems in line with the general role of these oscillations in the cognition process in humans. The theta rhythms have been associated with selective attention, memory encoding and recognition, the same process that would probably be involved in stimulus discrimination, maintaining the information in the store short-term memory, decision making and cognitive control involved in the odd-ball task.²⁹ This result would be on the other hand consistent with the proposed contribution of theta and delta bands to long-range synchronization and therefore to the coordinated involvement of diverse cerebral regions during cognitive processing.^{5,6} Therefore theta rhythms could play the integrative role of the response to the stimulus during the odd-ball paradigm, perhaps reflecting a large and transient reorganization of neuronal assemblies.

Beta and gamma relative power decreased in our subjects, in particular over central regions. It might be speculated that such decrease was be associated with the relative deactivation during task response of areas expected to be more active in the resting condition, such as the default mode network (DMN), whose topography is reminiscent of the distribution of decrease in the fast-rhythms reported herein.

The finding of a relation between distress associated to negative PLEs and a modulation deficit of the EEG is difficult to interpret. The P300 task involves response to both novelty and relevance. It can be speculated that subjects whose theta activity is less modulated in such a simple task as odd-ball, perhaps indicating a poorer integration of distant regions^{5,6} may have more difficulties in assembling an integrated response to more demanding tasks in real life. Therefore, they might be prone to withdraw from engagement in actual life situations, which can be experienced as distressful negative PLEs.

Accepted Article

We have recently reported in a group of patients with schizophrenia an inverse correlation between *SE* modulation during a P300 task and psychotic symptoms scores, as well as a smaller decrease of beta-1 and beta-2 power from baseline to the active window in comparison to controls.¹⁰ This finding is coherent with the association found in the present study between a smaller *SE* modulation and higher distress in negative CAPE scores.

Moreover, a poorer cognitive performance in verbal fluency and verbal memory was associated with a lower modulation of *RP* in theta band and a higher modulation in beta band, respectively. These relations may suggest that modulation of these bands contributes to cognitive performance. In this context, it may be of interest the possible role of a deficit in EEG modulation during a P300 task for early detection in psychosis, since disrupted verbal memory and fluency have been frequently reported in schizophrenia.

Our study has limitations. The EEG recordings were acquired from a small number of sensors. A larger number of electrodes may improve spatial resolution. Moreover, the sample is largely high-functioning, which may not completely represent non-clinical population. We relied on a self-administered instrument (CAPE), but this instrument has shown high reliability when compared to clinical interviews.³⁰ Likewise, the EEG cannot adequately assess the contribution of subcortical structures, whose relevance for psychosis cannot be discarded. Finally, delta band was not analyzed. It is influenced by edge effects due to the time resolution constraints.²⁶

In summary, there is an evident global and band-specific modulation of EEG during a P300 task in GP, which was significantly related to distress associated to distress associated to negative PLEs and cognitive performance. This result supports the relevance of EEG studies in the assessment of the psychosis substrates.

Accepted Article

Acknowledgements

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III (PI1102303; PI11/01977; PI11/02708; PI12/02077) and the “Gerencia Regional de Salud de Castilla y León” (GRS 932/A/14); Marie Curie Intra European Fellowship (330156-CODIP); “Health Research Funds from the Spanish Government” (EC10-333, EC10-220 CD08/00269; CM08/00213; CIBER CB07/09/0024 CIBER Network), “European Regional Development Funds” (FEDER), and local grants such as “Basque Country Government” and “Basque Country University” (2011111113, 2011111170, 20111064, Kronik11/010; IT679-13, SAIO11-PE11BF006, SAIO11-PE11BF007) and Stanley (03-RC-003).

Disclosure Statement

The authors declared no conflicts of interest.

Author Contributions

J. Gomez-Pilar, R. Hornero and V. Molina designed and performed research. J. Gomez-Pilar, O. Martín-Santiago, V. Suazo, S. Ruiz de Azua, M. K. Haidar, R. Gallardo, J. Poza, R. Hornero and V. Molina analyzed data or consulted on data analysis. J. Gomez-Pilar, O. Martín-Santiago, V. Suazo, S. Ruiz de Azua, M. K. Haidar, R. Gallardo, J. Poza, R. Hornero and V. Molina wrote or edited the paper.

Accepted Article

References

1. Rössler W, Ajdacic-Gross V, Haker H, Rodgers S, Müller M, Hengartner MP. Subclinical psychosis syndromes in the general population: results from a large-scale epidemiological survey among residents of the canton of Zurich, Switzerland. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2015 Feb;24(1):69–77.
2. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med.* 2013 Jun;43(6):1133–49.
3. Orr JM, Turner JA, Mittal VA. Widespread brain dysconnectivity associated with psychotic-like experiences in the general population. *NeuroImage Clin.* 2014;4:343–51.
4. Lysaker PH, Lysaker JT. Schizophrenia and alterations in self-experience: a comparison of 6 perspectives. *Schizophr Bull.* 2010 Mar;36(2):331–40.
5. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science.* 2004 Jun 25;304(5679):1926–9.
6. Stein A von, Chiang C, König P. Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci.* 2000 Dec 19;97(26):14748–53.
7. Bressler SL, Tognoli E. Operational principles of neurocognitive networks. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 2006 May;60(2):139–48.
8. Singer W. Cortical dynamics revisited. *Trends Cogn Sci.* 2013 Dec;17(12):616–26.
9. Poza J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Med Eng Phys.* 2007 Dec;29(10):1073–83.
10. Bachiller A, Díez A, Suazo V, Domínguez C, Ayuso M, Hornero R, et al. Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Sep;264(6):533–43.
11. Amann BL, Pogarell O, Mergl R, Juckel G, Grunze H, Mulert C, et al. EEG abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Hum Psychopharmacol.* 2003 Dec;18(8):641–6.
12. Simons CJP, Jacobs N, Jolles J, van Os J, Krabbendam L. Subclinical psychotic experiences and cognitive functioning as a bivariate phenotype for genetic studies in the general population. *Schizophr Res.* 2007 May;92(1-3):24–31.
13. Başar-Eroglu C, Başar E, Demiralp T, Schürmann M. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 1992 Sep;13(2):161–79.
14. Ishii R, Canuet L, Herdman A, Gunji A, Iwase M, Takahashi H, et al. Cortical oscillatory power changes during auditory oddball task revealed by spatially filtered magnetoencephalography. *Clin Neurophysiol.* 2009 Mar;120(3):497–504.

Accepted Article

15. Mazaheri A, Picton TW. EEG spectral dynamics during discrimination of auditory and visual targets. *Cogn Brain Res*. 2005 Jun;24(1):81–96.
16. Fonseca-Pedrero E, Paino M, Lemos-Giráldez S, Muñiz J. Validation of the Community Assessment Psychic Experiences -42 (CAPE-42) in Spanish college students and patients with psychosis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012 Aug;40(4):169–76.
17. Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med*. 2002 Feb;32(2):347–58.
18. Segarra N, Bernardo M, Gutierrez F, Justicia A, Fernandez-Egea E, Allas M, et al. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2011 Mar;26(2):69–73.
19. Fuentes Durá I, Romero Peris M, Dasí Vivó C, Ruiz Ruiz JC. [Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia]. *Psicothema*. 2010 May;22(2):202–7.
20. Blanco S, Garcia H, Quiroga RQ, Romanelli L, Rosso OA. Stationarity of the EEG series. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 1995 Jul;14(4):395–9.
21. Roach BJ, Mathalon DH. Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 Sep;34(5):907–26.
22. Bachiller A, Poza J, Gómez C, Molina V, Suazo V, Hornero R. A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia. *J Neural Eng*. 2015 Feb;12(1):016007.
23. Gomez-Pilar J, Poza J, Bachiller A, Gómez C, Molina V, Hornero R. Neural Network Reorganization Analysis During an Auditory Oddball Task in Schizophrenia Using Wavelet. *Entropy*. 2015 Jul 27;17(8):5241–56.
24. Torrence C, Compo GP. A Practical Guide to Wavelet Analysis. *Bull Am Meteorol Soc*. 1998 Jan 1;79(1):61–78.
25. Mallat S. *A Wavelet Tour of Signal Processing, Third Edition: The Sparse Way*. 3rd ed. Academic Press; 2008.
26. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1996 Jul 1;16(13):4240–9.
27. Wang X, Ding M. Relation between P300 and event-related theta-band synchronization: a single-trial analysis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2011 May;122(5):916–24.
28. Murphy J, Blanchard MM, Rawdon C, Kavanagh F, Kelleher I, Clarke MC, et al. Language processing abnormalities in adolescents with psychotic-like experiences: an event related potential study. *Schizophr Res*. 2012 May;137(1-3):91–6.

Accepted Article

29. Burgess AP, Gruzelier JH. Short duration synchronization of human theta rhythm during recognition memory. *Neuroreport*. 1997 Mar 3;8(4):1039–42.
30. Konings M, Bak M, Hanssen M, van Os J, Krabbendam L. Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Jul;114(1):55–61.

Accepted Article

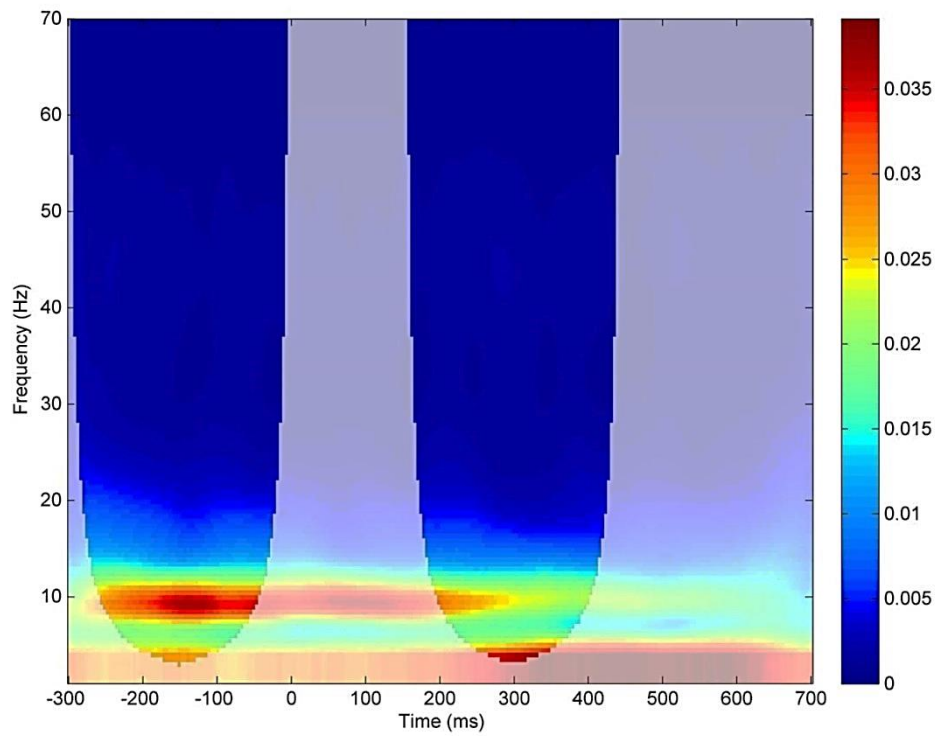


Figure 1. Normalized wavelet scalogram (WSn) at Pz electrode for one subject, showing an energy decrease from baseline to the response window in the alpha band. On the other hand, WSn depicts an energy increase from baseline to response window in the theta band. The transparency outline represents the limits of the COI, where edge effects can be ignored.

Accepted Article

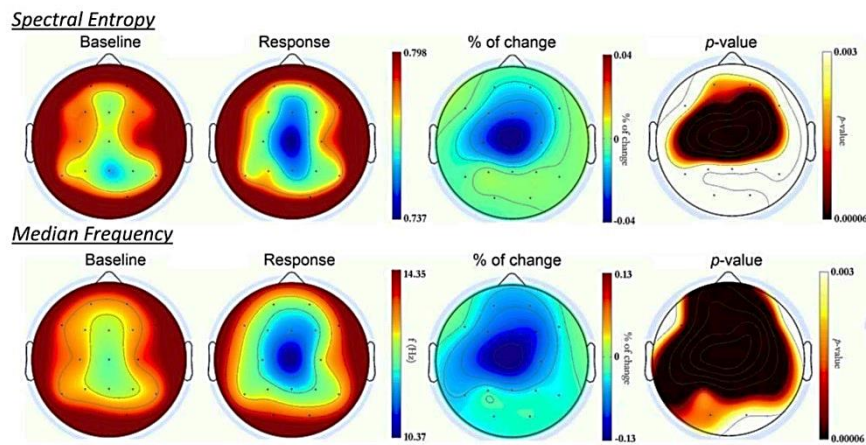


Figure 2. *SE* and *MF* maps for baseline and response windows. The difference between them (measured in percentage of change) and the corresponding statistical analyses (from left to right) are also shown. The corrected values in all the electrodes were less than or near zero. It means that, in average, there is a widespread entropy decrease in the window response when it is compared with the baseline, mainly in the central region (around Cz channel). Also, there is a widespread decrease in *MF*, which implies a slowing of the oscillatory activity.

Accepted Article

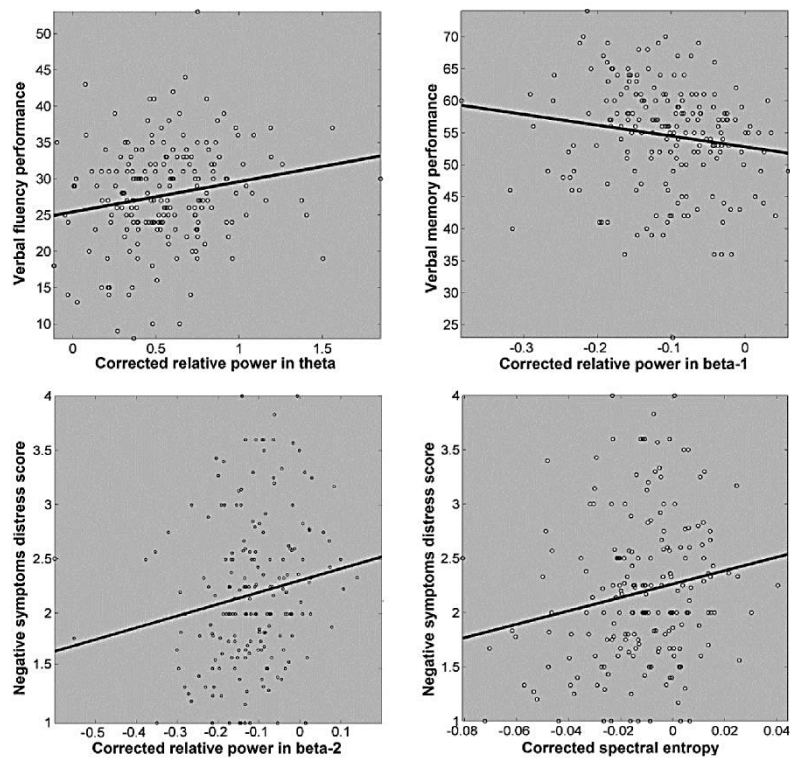


Figure 3. Correlations between cognitive/clinical parameters and spectral parameters. Only statistically significant correlations ($p < 0.01$) are shown.

Accepted Article

Tables

	<i>Percentage</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>
Age (years)		27.00	8.34	18-61
Male	44.23%			
Education (graduated)	73.08%			
Employed-studying	86.56%			
CAPE-Positive- frequency		1.26	0.18	1 – 2.05
CAPE-Positive-distress		1.68	0.57	1 – 4
CAPE-negative- frequency		1.61	0.30	1 – 2.75
CAPE-negative- distress		2.24	0.67	1 – 4
CAPE-depressive- frequency		1.59	0.32	1 – 2.75
CAPE-depressive- distress		2.15	0.67	1 – 4
CAPE-total- frequency		1.49	0.22	1.06 – 2.23
CAPE-total- distress		2.03	0.54	1 – 3.70
WCST percent of perseverative errors		10.48	6.27	4 – 31.25
WCST completed categories		5.63	1.02	0 – 6
BACS verbal memory		54.27	8.63	23 – 74
BACS working memory		22.23	3.79	12 – 28
BACS motor speed		67.90	14.74	24 – 97
BACS verbal fluency		23.56	9.17	13 – 41
BACS performance speed		66.69	12.42	23 – 104
BACS problem solving		19.27	14.85	10 – 20
Total IQ		109.32	12.01	75 – 139
Amplitude P300 (μ V)		3.04	1.46	0.85 – 6.87
Latency P300 (ms)		294	47	197 – 384
Accurate rate press-button (%)		94.1	3.5	83.8 - 100

Table 1. Demographic data, CAPE and cognitive scores, and P300 data in the sample. Data is shown as mean, standard deviation (SD) and range or percentage when appropriate. CAPE scales are shown as average and BACS as direct scores.

Accepted Article

Supporting information

EEG recording

Electrodes were placed in an elastic cap (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T5, T6, Fz, Pz and Cz), according to the international 10–20 system.¹ Moreover, electrooculogram (EOG) was used in order to detect eye-related artifacts. Electrode impedance was always kept under 5 k Ω .

Random series of 600 tones (whose duration was 50 ms, rise and fall time being 5 ms and intensity being 90 dB) consisted of target (500 Hz-tone), distractor (1000 Hz-tone) and standard (2000 Hz-tone) tones, with probabilities of 0.20, 0.20 and 0.60, respectively. Inter-stimulus interval between tones was randomly jittered between 1.16 and 1.44 seconds. Participants were asked to press a mouse button whenever they detected the target tones, while kept their eyes closed. Only attended target tones were considered in the analyses.

Recordings were acquired at a sampling frequency of 500 Hz and they were referenced over Cz electrode. Channels were re-referenced to the average activity of all active sensors.² Data recordings were filtered using a finite impulse response (FIR) bandpass filter (1–70 Hz) and a notch filter to remove the power line frequency interference (50 Hz). Artifact rejection was conducted following a three-steps approach.³ Firstly, an independent component analysis (ICA) was performed to decompose each ERP signal in a total of 17 components.⁴ After a visual inspection of the scalp maps and their temporal activation, the components related to eyeblinks and saccades were discarded in order to minimize its influence in the EEG. Secondly, continuous event-related electroencephalographic (ERP) data were segmented into 1 s-length trials ranging from -300 ms before target stimulus onset to 700 ms after onset (500 samples per trial). Finally, 1 s-length trials were automatically rejected if their amplitude exceeded a statistical-based local adaptive threshold.³

Complex wavelet definition

Complex Morlet wavelet is defined as follows:⁵

$$\varphi(t) = \frac{1}{\sqrt{\pi \cdot \Omega_b}} \cdot \exp(j2\pi\Omega_c t) \cdot \exp\left(\frac{-t^2}{\Omega_b}\right), \quad (1)$$

where Ω_b is a bandwidth parameter and Ω_c is a wavelet center frequency parameter. On the basis of the results obtained in previous studies,^{3,6} both were set to 1 to obtain a good relation between Δt and Δf at low frequencies.

A family of wavelets was formed by compressed and stretched versions of the mother wavelet⁷. The CWT of each trial, $x(t)$, is defined as the convolution of $x(t)$ with a scaled and translated version of the mother wavelet:

$$\text{CWT}_x(k, s) = \frac{1}{\sqrt{s}} \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot \varphi^* \left(\frac{t-k}{s} \right) dt, \quad (2)$$

where s represents the scaling factor ($s = \{s_i, i = 1, \dots, S\}$), k is the time interval and $*$ denotes the complex conjugation. The scaling factor was set to include frequencies from 1 (s_1) to 70 Hz (s_S), in 0.5 Hz intervals in order to explore in detail the frequency domain.^{3,6}

Spectral parameters definition.

The wavelet scalogram (WS) is calculated as the squared modulus of the continuous wavelet transform (CWT) coefficients. In this case, WS was normalized (WS_n) to range from 0 to 1. Thus, it can be interpreted as a probability density function:

$$WS_{n,x}(k, s) = \frac{|\text{CWT}_x(k, s)|^2}{\sum_s |\text{CWT}_x(k, s)|^2}. \quad (3)$$

From this normalization, it follows that $\sum_s WS_{n,x}(k, s) = 1, \forall k$.

Dynamical changes in the normalized wavelet coefficients due to the stimulus response justify the use of time-frequency analyses.

From $WS_{n,x}(k, s)$, time-frequency parameters were calculated to characterize the EEG spectral dynamics during a P300 auditory task. These parameters are described below.

- Relative Power (RP)

$$RP^{s_b}(k) = \sum_{s \in s_b} WS_{n,x}(k, s), \quad s_b = \{\theta, \alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma\}, \quad (4)$$

where s_b represents the scale range corresponding to each conventional EEG frequency band.

- Median frequency (*MF*)

MF is defined as the spectral component that comprises 50% of the total signal power.⁸

$$\sum_{s=s_1}^{s_i^{MF(k)}} WS_{n,x}(k,s) = 0.5. \quad (5)$$

where s_i^{MF} denotes the scale component (s_i) that corresponds to *MF*. In order to compute the linear frequency corresponding to *MF*, the following equation should be applied,

$$MF(k) = \frac{f_s}{s_i^{MF}}, \quad (6)$$

where f_s is the sampling frequency.

- Spectral entropy (*SE*)

In order to calculate *SE*, the definition of Shannon's entropy was computed over the $WS_{n,x}(k,s)$:

$$SE(k) = -\frac{1}{\log(S)} \cdot \sum_s WS_{n,x}(k,s) \cdot \log[WS_{n,x}(k,s)], \quad (7)$$

where S is the number of spectral components in the frequency range from 1 to 70 Hz.

Supplementary references.

1. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:3–6.
2. Bledowski C, Prvulovic D, Hoehstetter K, et al. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2004 Oct 20;24(42):9353–60.
3. Bachiller A, Poza J, Gómez C, Molina V, Suazo V, Hornero R. A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia. *J Neural Eng.* 2015 Feb;12(1):016007.

4. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2004 Mar 15;134(1):9–21.
5. Mørup M, Hansen LK, Herrmann CS, Parnas J, Arnfred SM. Parallel Factor Analysis as an exploratory tool for wavelet transformed event-related EEG. *NeuroImage*. 2006 Feb 1;29(3):938–47.
6. Gomez-Pilar J, Poza J, Bachiller A, Gómez C, Molina V, Hornero R. Neural Network Reorganization Analysis During an Auditory Oddball Task in Schizophrenia Using Wavelet. *Entropy*. 2015 Jul 27;17(8):5241–56.
7. Mallat S. *A Wavelet Tour of Signal Processing, Third Edition: The Sparse Way*. 3rd ed. Academic Press; 2008.
8. Poza J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer’s disease. *Med Eng Phys*. 2007 Dec;29(10):1073–83.

Accepted Article

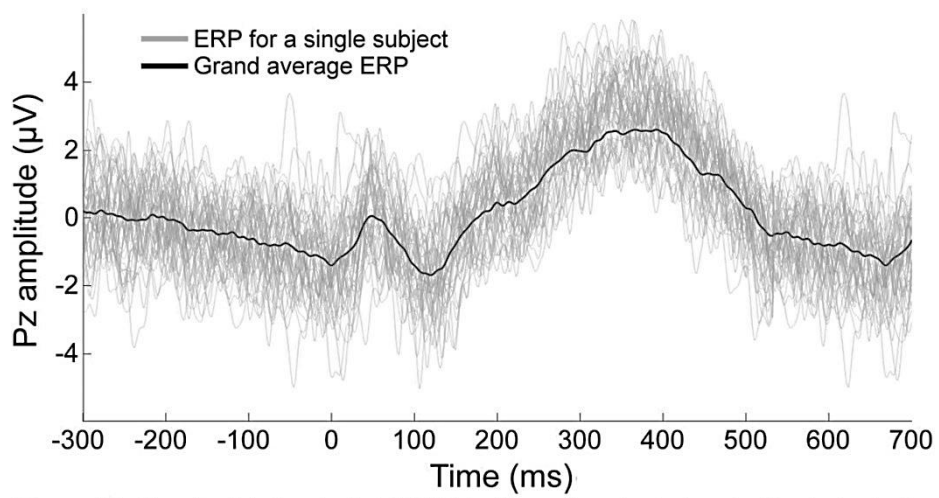


Figure S1: Event-related potential (ERP) in the analyzed window in Pz electrode for each subject and grand averaged waveforms of all subjects.

Accepted Article

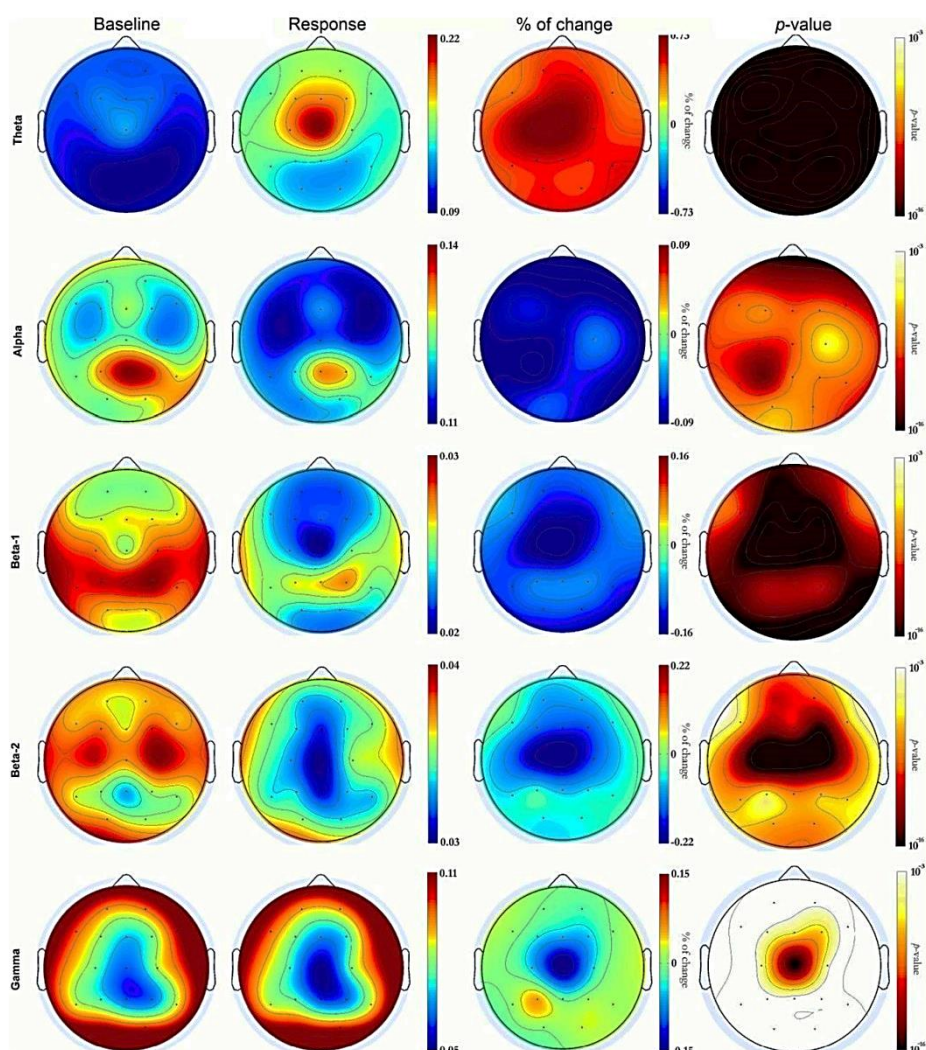


Figure S2: Results for *Relative Power* at each frequency band. Right columns show RP at baseline and response epoch for each band. Left columns show % of change from both periods and their *p*-values for each band, respectively.

Accepted Article

9. Artículo 3

MODULATION OF BRAIN NETWORK PARAMETERS ASSOCIATED WITH SUBCLINICAL PSYCHOTIC SYMPTOMS

Authors: Oscar Martin-Santiago¹; Javier Gomez-Pilar²; Alba Lubeiro³; Marta Ayuso⁴; Jesús Poza^{2,5,6}; Roberto Hornero^{2,5,6}; Myriam Fernandez^{7,8}; Sonia Ruiz de Azua^{7,8}; Cesar Valcarcel^{7,8}; Vicente Molina^{3,6,9*}

1. Psychiatry Service, University Hospital of Palencia, Palencia, Spain.
2. Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Valladolid, Spain.
3. Psychiatry Department, School of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain.
4. Neurophysiology Service, University Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain.
5. Mathematics Research Institute (IMUVA), University of Valladolid, Valladolid, Spain.
6. Neuroscience Institute of Castilla y León (INCYL), University of Salamanca, Salamanca, Spain.
7. Neuroscience Department, University of the Basque Country, Leioa, Spain.
8. Psychiatry Service, University Hospital of Alava, Vitoria, Spain.
9. Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain.

[doi:10.1016/j.pnpbp.2015.11.010](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.11.010)

Journal Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry ISSN: 0278-5846

Impact Factor: 3,689(2014)

SCImago Journal Rank (SJR):1,47

Source Normalized Impact per Paper (SNIP):0,998

- La aplicación de la teoría de grafos en el análisis del EEG permite la evaluación de la modulación de las redes neuronales funcionales.
- Observamos una rápida modulación de las propiedades de las redes *small-world* en la banda θ durante un paradigma *odd-ball* auditivo.
- Hay una asociación inversa entre las experiencias de tipo psicótico y la modulación de la actividad en la banda θ .
- Esta asociación puede ser de utilidad para poder comprender el papel fisiopatológico de las redes funcionales corticales en las psicosis.

Artículo recibido el 18 de noviembre de 2015; aceptado el 10 de marzo de 2016



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp

Modulation of brain network parameters associated with subclinical psychotic symptoms



Oscar Martin-Santiago^a, Javier Gomez-Pilar^b, Alba Lubeiro^c, Marta Ayuso^d, Jesús Poza^{b,e,f}, Roberto Hornero^{b,e,f}, Myriam Fernandez^{g,h}, Sonia Ruiz de Azua^{g,h}, Cesar Valcarcel^{g,h}, Vicente Molina^{c,f,i,*}

^a Psychiatry Service, University Hospital of Palencia, Palencia, Spain

^b Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Valladolid, Spain

^c Psychiatry Department, School of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain

^d Neurophysiology Service, University Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain

^e Mathematics Research Institute (IMUVA), University of Valladolid, Valladolid, Spain

^f Neuroscience Institute of Castilla y León (INCYL), University of Salamanca, Salamanca, Spain

^g Neuroscience Department, University of the Basque Country, Leioa, Spain

^h Psychiatry Service, University Hospital of Alava, Vitoria, Spain

ⁱ Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 August 2015

Received in revised form 16 October 2015

Accepted 23 November 2015

Available online xxx

Keywords:

Psychotic disorders

Healthy volunteers

Graph theory

Small-world network

Electroencephalography (EEG)

ABSTRACT

Objective: Static deficits in small-world properties of brain networks have been described in clinical psychosis, but task-related modulation of network properties has been scarcely studied. Our aim was to assess the modulation of those properties and its association with subclinical psychosis and cognition in the general population. **Method:** Closeness centrality and small-worldness were compared between pre-stimulus baseline and response windows of an odd-ball task in 200 healthy individuals. The correlation between modulation of network parameters and clinical (scores in the Community Assessment of Psychological Experiences) and cognitive measures (performance in the dimensions included in the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia battery) was analyzed, as well as between these measures and the corresponding network parameters during baseline and response windows during task performance.

Results: In the theta band, closeness centrality decreased and small-worldness increased in the response window. Centrality and small-worldness modulation were, respectively, directly and inversely associated with subclinical symptoms.

Conclusions: A widespread modulation of network properties in theta band was observed, with a transient increase of small-worldness during the response window, compatible with a transiently more integrated cortical activity associated to cognition. This supports the relevance of electroencephalography to study of normal and altered cognition and its substrates. A relative deficit in the ability to reorganize brain networks may contribute to subclinical psychotic symptoms.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Psychosis may exist in a continuum from subclinical psychotic experiences to clinical syndromes (DeRosse and Karlsgodt, 2015). The cerebral underpinnings of the psychotic syndrome are largely unknown, but connectivity anomalies in the brain network have been proposed to play a role in psychosis (Friston, 1998; van den Heuvel and Sporns, 2011), with different reported findings (Petterson-Yeo et al., 2011).

Abbreviations: EEG, electroencephalogram; CAPE, Community Assessment of Psychic Experiences; BACS, Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale; WST, Wisconsin Card Sorting Test; CC, closeness centrality; SW, small-worldness; CLC, clustering coefficient; PL, path length; DMN, default mode network.

* Corresponding author at: Av. Ramón y Cajal, 7, 48005 Valladolid, Spain.

E-mail address: vicente.molina@uva.es (V. Molina).

Recent developments in brain imaging allow in-vivo assessments of connectivity in the cerebral network, both structural (i.e., tractography using magnetic resonance, MRI) and functional (i.e., by means of functional MRI or magnetoencephalography). Most studies of this kind to date assessed connectivity between a priori defined regions of interest. However, the global structural and functional properties of this network can be assessed using analyses based on graph theory. Such global assessments of brain connectivity are of particular interest in psychosis because of the widespread cortical involvement in higher cognitive functions (Dehaene and Changeux, 2011). Network properties relevant for the cerebral function include local clustering (related to local specialization) and average distance between nodes in the network (associated to global integration). Graph analysis is thus useful to estimate the global efficiency of the brain networks by means of balancing

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.11.010>

0278-5846/© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

distance and clustering between nodes (Bullmore and Sporns, 2009; Stam and Reijneveld, 2007).

Among the possible network structures, small-world is characterized by a high clustering coefficient and a small average distance between nodes, which allows an optimum balance between local specialization and global integration (Watts and Strogatz, 1998). Several studies described small-world features in the human brain (Bechtel, 2013), which have been associated with global cognitive capacities (Langer et al., 2012) and other psychological features (Kitzbichler et al., 2011). A deficit of small-world properties in brain networks has been associated with clinical psychosis (Shim et al., 2014), but some influence of treatment might contribute to that deficit in this population. Therefore, in order to overcome this problem and improving our current knowledge about the role of disconnectivity in the psychotic syndrome, a possible approach would be to assess the relation between disconnectivity and psychosis in a population never exposed to the effect of antipsychotics. Considering the prevalence of subclinical psychotic symptoms in the general population (Rössler et al., 2015) and their reported association with cognition (Blanchard et al., 2010) and risk for severe mental disorders (Linscott and van Os, 2013), it seems appropriate to explore a possible association between network properties, cognition and subclinical psychotic symptoms in that population, which would be not influenced by previous exposure to medication.

To the best of our knowledge, no such assessments have been reported, although previous studies suggest a relation between subclinical symptoms and cerebral disconnectivity. In this regard, a recent study has shown white matter differences in adolescents with psychotic experiences (O'Hanlon et al., 2015). Moreover, another study using functional MRI in subjects with non-clinical psychosis showed decreased connectivity between regions of the default mode network and frontal regions, as well as increased connectivity compared to controls within regions of frontal control networks (Orr et al., 2014). Abnormalities in fronto-temporal connectivity have also been reported in individuals at risk of mental disorders (Fusar-Poli et al., 2012). Nevertheless, none of these studies assessed global properties of the cerebral network.

In this context, the dynamic modulation of these network properties may be of special interest, since the formation of transitory synaptic assemblies underlying cognitive processing may be reflected in the modulation of network properties from resting to active task conditions (Singer, 2013). For this purpose, large temporal resolution would be required, given the fast changes in neural activity observed in the cortex during cognition. The electroencephalogram (EEG) appears then as a suitable tool, since it is able to measure electrical activity of neuronal assemblies in the order of hundreds of milliseconds (Mulert et al., 2008). However, to date, graph analyses have been usually performed in one condition. Only a few studies evaluated the task-related modulation of small-world properties using EEG. According to a recent EEG study, a network reconfiguration takes place during the active phase of an odd-ball task, which supports a global workspace as a precondition for cognition (Bola and Sabel, 2015). In this context, it seems worthy to explore the modulation of small-world properties in the human brain with EEG, as well as its relation to cognition.

Therefore, the aims of the present research are twofold: (i) to assess the changes in the modulation of brain functional networks in the general population during a cognitive task; and (ii) to study the possible association of network modulation with subclinical psychotic symptoms and cognitive performance. Given the aforementioned small-world properties of functional connectivity in the human brain and its role in cognitive capacities, we hypothesized that small-world parameters would increase from the basal to the active condition in a cognitive test. Moreover, we expected that lesser modulation would be associated to larger scores in subclinical symptoms and/or poorer cognitive performance. To this end, EEG was recorded when the subjects underwent a 3-tone odd-ball task, since performance in this task could be expected

to be good and it has been extensively used in previous studies on psychosis (Bramon et al., 2004).

2. Materials and methods

2.1. Participants

Two-hundred healthy volunteers (aged 18 to 61 years) were recruited by means of public announcements. A small economic compensation was offered for displacement expenses. Each participant underwent a semi-structured interview to exclude psychiatric diagnoses. They were not screened for subclinical psychotic experiences prior to recruitment. Exclusion criteria included: (i) previous neurological diseases; (ii) head trauma and loss of consciousness; (iii) family antecedents of psychoses; (iv) current psychiatric disorders; (v) substance abuse or use of psychoactive drugs; and (vi) intelligent quotient (IQ) below 70. Education level was scored as degreed or non-degreed, whereas employment status as currently studying/working, unemployed or retired. Demographic data are summarized in Table 1.

Writing consent was obtained from each participant after they were informed on the nature of the study. The ethical committee of the three hospitals involved in the recruitment of participants (i.e., University Hospitals of Alava, Salamanca and Valladolid) endorsed the study according to The Code of Ethics of the World Medical Association.

2.2. Clinical and cognitive assessment

To score subclinical psychotic-like symptoms, all subjects completed the Spanish version of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) (Fonseca-Pedrero et al., 2012). Through 42 questions, this self-administered instrument scores the frequency and associated

Table 1
Demographic data, cognitive data and subclinical psychotic symptoms scores. Data are presented as percentage or mean and standard deviation (SD). BACS verbal memory score corresponds to the sum of the five recall attempts. BACS verbal fluency results from pooling letter and category fluency scores. CAPE score are shown as total sum for frequency and distress of each subscale.

Demographic data				
Age mean (SD) (years)			27.01 (8.35)	
Male/female (%)			45.32%/54.68%	
Secondary education/undergrad-graduate (%)			54.18%/45.82%	
Employed/unemployed (%)			86.56%/13.44%	
Cognitive data (BACS)				
	Mean	SD	Range	
Verbal memory	54.31	8.63	23–74	
Working memory	22.26	3.76	12–28	
Motor speed	67.92	14.77	24–97	
Verbal fluency	23.67	9.06	13–41	
Processing speed	66.71	12.44	23–104	
Executive function	19.29	14.89	10–20	
Cognitive data (WCST)				
	Mean	SD	Range	
WCST percent of perseverative errors	10.26	5.77	4–31.25	
WCST completed categories	5.65	1.01	0–6	
Cognitive data (WAIS-III)				
	Mean	SD	Range	
Total IQ	110.08	11.95	75–139	
Cognitive data (CAPE)				
	Mean	SD	Range	
CAPE positive	Frequency	25.05	3.60	20–41
	Distress	7.40	5.48	0–26
CAPE negative	Frequency	22.06	4.36	14–38
	Distress	14.94	8.77	0–38
CAPE depressive	Frequency	12.89	2.43	8–22
	Distress	10.66	6.09	0–30
CAPE total	Frequency	60.01	8.55	44–90
	Distress	33.01	17.75	3–81

distress of these experiences (range 1 to 4, lower to higher severity) in three different subscales (positive, negative and depressive) (Stefanis et al., 2002). Then, CAPE values were standardized into *t*-scores (Neukrug and Fawcett, 2014) that were used for further calculations.

Moreover, subjects underwent a general cognitive battery to assess IQ based on the Brief Spanish version of the Wechsler Adult Intelligence Scales – Third Edition (WAIS-III), which included Similarities, Letter–Number Sequencing, Incomplete Figures and Digit Span (Fuentes Durá et al., 2010). Subjects' performance was also assessed in the cognitive dimensions more frequently associated with psychotic illnesses. For this purpose, direct scores from the subscales of the Spanish version of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale (BACS) were collected, including: verbal memory (list learning), working memory (digit span), motor speed (token motor task), verbal fluency (FAS), attention and processing speed (symbol coding) and executive function/problem-solving (tower of London) (Segarra et al., 2011). Executive functions were also assessed by means of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Cognitive scores are shown in Table 1.

2.3. Electroencephalographic recordings

Participants underwent an auditory oddball 3-stimulus task. Series of 600 tones (duration 50 ms, rise and fall time 5 ms, intensity 90 dB, randomly jittered between 1.16 and 1.44 s) were used. Target (500 Hz-tone), distractor (1000 Hz-tone) and standard (2000 Hz-tone) tones were presented with a probability of 0.20, 0.20 and 0.60, respectively. Only attended target tones, detected by pressing a mouse button, were considered in the analyses. About 13-min eyes-closed EEG data were recorded using a 17-channel EEG system (BrainVision®, Brain Products GmbH; Munich, Germany). Electrodes were placed in an elastic cap at Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, O1, O2, T5 and T6 according to the International 10–20 system. Electrode impedance was always kept under 5 kΩ. Moreover, electrooculogram (EOG) was recorded in order to detect eye-related artifacts.

EEG signals were acquired at a sampling frequency of 500 Hz and referenced to the electrode Cz. Channels were re-referenced to the average activity of all active sensors (Bledowski et al., 2004). A finite impulse response (FIR) band pass filter (1–70 Hz) and a notch filter (50 Hz) were used to filter EEG recordings. A three-steps artifact rejection algorithm was subsequently applied to minimize the contribution of muscle and eye movement artifacts (Bachiller et al., 2015): (i) independent component analysis (ICA) was carried out to visually remove components related to eye-blinks artifacts on the basis of their scalp maps and EOG; (ii) EEG signals were divided into 1-s length trials in a time interval ranging from 300 ms before the target stimulus to 700 ms after stimulus onset (500 samples per EEG trial); and (iii) EEG trials with amplitude exceeding a statistical-based adaptive threshold were automatically discarded.

2.4. Spectral analysis

2.4.1. Continuous wavelet transform

In order to appropriately describe the time-varying spectral properties of EEG recordings, continuous wavelet transform (CWT) was used. Specifically, the complex Morlet wavelet was used as ‘mother wavelet’ on the basis of the results obtained in previous studies (Bachiller et al., 2015). Likewise, the scaling factor was set to include frequencies from 1 to 70 Hz, in 0.5 Hz intervals (Bachiller et al., 2015).

Two windows of interest were used for comparisons: (a) the pre-stimulus baseline window, defined as the available 300 ms before the stimulus onset (i.e., [–300 ; 0] ms); and (b) the response post-stimulus window, which was evaluated in the [150 ; 450] ms window after the tone presentation (Bachiller et al., 2015; Gomez-Pilar et al., 2015). Time windows length is large enough to study theta frequency band (Bachiller et al., 2015). In addition, the response window is centered

on 300 ms, around which the P300 peak is usually observed (Polich et al., 1997).

It is noteworthy that event-related potentials are finite and short-time recordings. Consequently, edge effects must be considered in CWT computation. In this work, a cone of influence (COI) was estimated to take into account border distortion for each of the considered window of interest (i.e., baseline and response windows) (Torrence and Compo, 1998).

2.4.2. Graph theory

Graph theory has been recently introduced to explore intrinsic properties of neural coupling patterns. It provides a powerful tool to understand the organization of complex brain systems. For this task, complex network theory formalized a mathematical model of a graph based on a set of nodes (i.e., vertices) and the connections between them (i.e., edges) (Boccaletti et al., 2006). In this study, nodes are represented by EEG electrodes and connections are derived from a coupling measure that quantifies the functional relationship between nodes. Specifically, the Mean Square Coherence (MSC) was used to represent the neural coupling between EEG channels:

$$MSC_{ij}(t, f) = \frac{|S_{ij}(t, f)|^2}{S_{ii}(t, f) \cdot S_{jj}(t, f)} \quad (1)$$

where $S_{ij}(t, f)$ represents the cross power spectral density (PSD) of channels i and j , whereas $S_{ii}(t, f)$ and $S_{jj}(t, f)$ denote the PSD of channels i and j , respectively (Nunez et al., 1997). From Eq. (1), it can be seen that MSC is a frequency-dependent function. In order to summarize its spectral content, MSC was averaged in the conventional EEG frequency bands: theta (θ , 4–8 Hz), alpha (α , 8–13 Hz), beta-1 (β_1 , 13–19 Hz), beta-2 (β_2 , 19–30 Hz), and gamma (γ , 30–70 Hz). Of note, delta band was not considered in the analysis due to the limited length of the windows of interest (Bachiller et al., 2015).

Thus, the MSC was used to establish the time-dependent weights of the network, formed by 17 nodes (related to 17 electrodes). The weights between nodes i and j are denoted by MCS_{ij}^b , where b represents the frequency band (i.e., θ , α , β_1 , β_2 and γ). Indeed, several parameters can be used to describe network properties. In the present work, two network parameters were calculated: (i) closeness centrality (CC), a measure of the relative importance of a node; and (ii) small-worldness (SW), a measure of the balance between functional integration and segregation. They are complementary features that summarize different aspects of the network. First, CC is the inverse of the average shortest path length from one node to all other nodes in the network, commonly normalized by the network size (Rubinov and Sporns, 2010). Thus, a high CC in a particular node is related to low average distance to the other nodes. CC is defined as (Rubinov and Sporns, 2010):

$$CC_i = \frac{N-1}{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}} \quad (2)$$

where N is the number of nodes and d_{ij} represents the minimum distance between nodes i and j . It is noteworthy that d_{ij} is computed using MSC in Eq. (1) to establish edge weights in the graph.

Secondly, SW quantifies the balance between local clustering and global integration in the network. Its definition can be expressed as (Rubinov and Sporns, 2010; Watts and Strogatz, 1998):

$$SW = \frac{CLC/CLC_0}{PL/PL_0} \quad (3)$$

where CLC is the average clustering coefficient over all nodes (a measure of the degree of local clustering in a graph) and PL is the average shortest path length (an average node-to-node distance).

It is noteworthy that *CLC* and *PL* are influenced by network structure, edge weights and network size. Thereby, they should be normalized to obtain independent measures of these three factors. To address this task, the average parameters of a set of randomized networks were computed. Particularly, CLC_0 and PL_0 are the average clustering coefficient and the average path length of random networks, respectively, generated by randomly reshuffling the weights of 50 randomized graphs (de Haan et al., 2009).

Networks can be classified by their level of segregation and integration. Regular or lattice networks have a high degree of integration, which implies a high local clustering coefficient; however, typically they have a high *PL*. Hence, *SW* is low and a poor efficiency in the communication between distant regions is obtained. On the contrary, random networks have a high long-range connectivity (i.e., a low *PL*) and a low *CLC* (Watts and Strogatz, 1998). Thus, *SW* values in random networks are low. Small-world networks are more clustered than random networks, but with approximately the same path length (Watts and Strogatz, 1998). Small-world network (with a high *SW* value) combine the benefits of both type of networks, supporting both segregated and integrated information processing (Bassett and Bullmore, 2006).

2.4.3. Parameter baseline correction

In order to achieve an independent stimulus characterization, a parameter baseline correction process was carried out (Bachiller et al., 2015). Time-dependent network parameters were computed along each time window of 1-s length. Then, each trial was decomposed in the pre-stimulus baseline window and the response window. The values of the parameters in the pre-stimulus windows of each subject were averaged across samples to obtain a baseline parameter mean (Bachiller et al., 2015). Finally, the stimulus correction was performed using a simple subtraction between network parameters in the response window and in the pre-stimulus window. Thereby, the dynamical changes between pre-stimulus and post-stimulus states can be assessed. For that purpose, the average pre-stimulus parameter (P_{PRE}) mean is subtracted from the response values (P_{RES}) for each trial and subject. Finally, corrected values were averaged across trials in order to obtain a single value per subject.

$$\Delta P^b = \left\langle P_{RES}^b - \left\langle P_{PRE}^b \right\rangle_{samples} \right\rangle_{trials}, \quad P = \{CC, SW\}, \quad (4)$$

where $\langle \rangle_{samples}$ and $\langle \rangle_{trials}$ denote the averaging process across samples and trials, respectively. It should be noted that positive/negative values indicate a parameter increase/decrease in the response window.

2.5. Statistical analyses

A descriptive analysis was initially performed to explore data distribution (Kolmogorov–Smirnov and Levene test for assessing normality and homoscedasticity, respectively). Variables were not normal distributed. Therefore, to assess network modulation, we compared values from pre-stimulus and response windows using Wilcoxon signed-rank tests with Bonferroni correction for multiple comparisons (significance level set at $p = 5.88 \times 10^{-4}$, 17 electrodes and 5 frequency bands).

To assess the association of network modulation with clinical and cognitive data, correlation analyses between baseline-corrected networks parameters and BACS and CAPE subscales scores were carried out using the Spearman's rank test, age and gender were used as covariates. Correlations were only calculated for the frequency bands in which a significant modulation of *CC* and *SW* was observed. For the sake of comparability with previous results, we also assessed these possible relations at baseline and response windows.

3. Results

3.1. Brain network modulation

3.1.1. Closeness centrality (CC)

In the θ band, a significant widespread *CC* reduction was observed between pre-stimulus and response windows, although the most significant changes were observed in Cz, P3 and P4 electrodes (Fig. 1a). No significant changes were observed in α , β_1 , β_2 or γ bands.

Grand-average *CC* significantly decreased from pre-stimulus to response in the θ band ($\Delta CC^0 = -0.588$, $SD = 0.84$, $p < 0.0005$). In α , β_1 , β_2 and γ bands, no significant changes were observed. Grand-average *CC* values in pre-stimulus and response windows for each frequency band are shown in Table 2.

3.1.2. Small-worldness (SW)

In θ , α , β_1 and β_2 bands, the *SW* during the pre-stimulus and response windows was higher than 1. Small-world networks are commonly associated with higher *CLC* than random networks with similar *PL*. This result implies that *SW* in this kind of networks should be higher than 1 after randomizing. Therefore, the brain network for the cohort of subjects enrolled in the study exhibited a small-world architecture, which it is in agreement with previous studies (Stam and Reijneveld, 2007).

Our working hypotheses included a significant increase in *SW* from baseline to the active window, reflecting the contribution of distributed regions to the stimuli cognitive processing and response. This was in part confirmed, since a significant increase of *SW* from pre-stimulus to response windows was observed only in the θ band ($\Delta SW^0 = 0.316$, $SD = 0.495$, $p < 0.0005$). No significant changes were observed in other frequency bands. Mean ΔSW^0 values in pre-stimulus and response windows are shown in Table 2 (changes in *CLC* are shown in Fig. 1b).

3.2. Association between network modulation and subclinical psychotic symptoms

The mean values for each subscale of the CAPE questionnaire are displayed in Table 1.

We predicted that smaller modulation of network parameters (*SW*/*CC*) would be associated to higher CAPE scores. Correlation coefficients between CAPE scores and network modulation were only assessed for the θ band, since it was the only frequency band with significant *CC* and *SW* task-related modulation. According to our prediction, CAPE scores were significantly associated with such modulation. Specifically, ΔCC^0 showed a significant direct relationship with total distress ($\rho = 0.136$, $p = 0.013$; Fig. 2a) and negative distress ($\rho = 0.159$, $p = 0.019$; Fig. 2a). Hence, the more negative ΔCC^0 values (i.e., a higher *CC* value in the pre-stimulus window than in the response window), the lower scores in aforementioned CAPE scores. On the other hand, ΔSW^0 showed a significant inverse association with positive ($\rho = -0.016$, $p = 0.039$) and negative ($\rho = -0.027$, $p = 0.045$; Fig. 2b) frequency scores. Therefore, higher ΔSW^0 values were associated with lower scores in CAPE frequency subscales.

Additionally we evaluated the correlation between CAPE scores and the network parameters during the pre-stimulus baseline and response windows separately. Significant correlations were found for the response window. Specifically, CC_{RES}^0 (*CC* in the θ band at the response window) showed a significant direct relationship with negative distress score ($\rho = 0.046$, $p = 0.034$; Fig. 3). On the other hand SW_{RES}^0 (*SW* in the θ band at the response window) showed a significant direct association with negative frequency scores ($\rho = 0.154$, $p = 0.043$; Fig. 3).

3.3. Association between network modulation and cognitive performance

Mean cognitive scores are shown in Table 1. No significant correlations were found between cognitive performances and ΔCC^0 or ΔSW^0 .

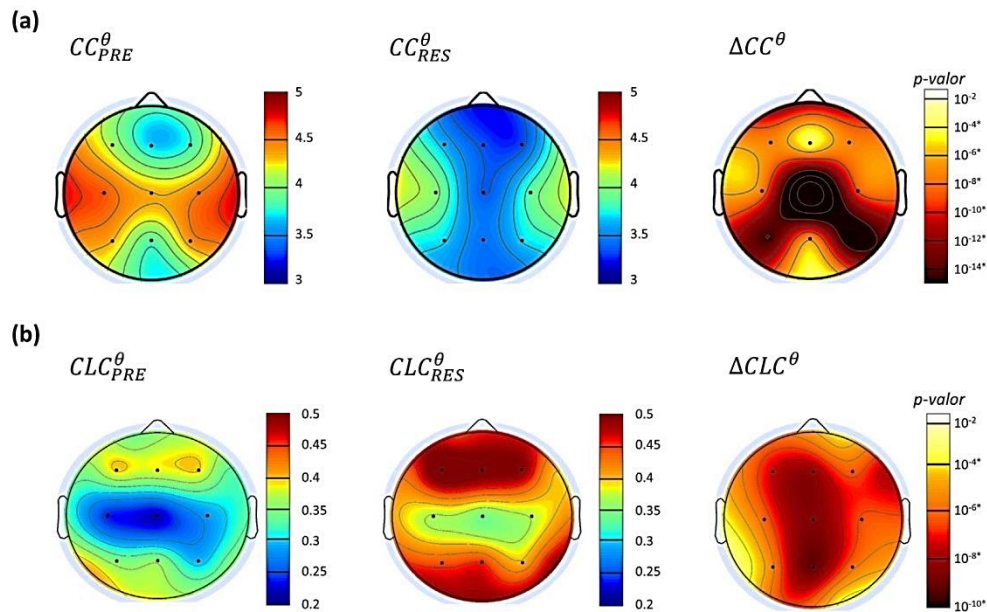


Fig. 1. (a) Closeness centrality (CC) spatial maps for θ band. (b) Cluster coefficient (CLC) spatial maps for θ band. CC and CLC distribution over all electrodes for baseline pre-stimulus (CC_{PRE}^{θ} and CLC_{PRE}^{θ} ; left panel) and response windows (CC_{RES}^{θ} and CLC_{RES}^{θ} ; central panel), together with the statistical results (uncorrected p -values) when both conditions were compared (ΔCC^{θ} and ΔCLC^{θ} ; right panel). Only uncorrected p -values were significant after Bonferroni correction ($* p < 0.0005$).

4. Discussion

In this study, we addressed the characterization of brain network reorganization in general population during an oddball task and its association with subclinical psychotic symptoms. We found a fast and widespread reconfiguration of centrality and small-world properties in the theta band between pre-stimulus and response windows, which was inversely associated with subclinical psychotic symptoms. To our best knowledge, no previous studies used EEG or graph analyses to assess the modulation of brain network properties in relation to subclinical psychotic experiences.

4.1. Modulation of SW and CC in the theta band

In the general population, CC decreased and SW increased from pre-stimulus baseline to target response during an oddball task in the θ band. This result indicates a transient increase of cortical activity integration in this frequency band during the response window. Likewise, it would be related to network reorganization in cortical activity that would be difficult to observe by means of imaging techniques with smaller temporal resolution. Previous spectral analyses during a P300 paradigm are partly in agreement with our results. Thereby, a diffuse δ increase and an additional prolongation of θ oscillations, compared with a previous resting state, have been reported in healthy subjects (Başar-Eroglu et al., 1992). Other studies also found an enhanced θ

activity in response to the target stimuli in the same task, unrelated to the amount of attention (Ishii et al., 2009; Mazaheri and Picton, 2005). However, to our notice the modulation of brain network properties using EEG during a cognitive task has been scarcely assessed.

The findings obtained in the present study support the notion that the modulation of θ band is highly relevant for the functional reconfiguration of the cortical network in the response to target during an oddball paradigm. This result seems consistent with the role of these oscillations in human cognition. Theta rhythms have been related to selective attention, encoding and recognition memory. Indeed, these functions are likely involved in target discrimination, signal detection, maintenance of information in short-term memory, decision making and cognitive control processes (Burgess and Gruzeliier, 1997; Kahana et al., 1999), all of them elicited during the oddball paradigm being performed. In the same direction, P300 sources have been found in hippocampus, parietal, frontal and several other areas of the association cortex (Ishii et al., 2009; Smith et al., 1990). Their joint contribution may support the role of an integrated function underlying the θ response to target during the P300 task. Hence, the observed modulation of θ band could reflect a transient widespread synchronization of diverse neuronal pools. Theta activity may thereby contribute, although not exclusively, to long-range synchronization of cerebral regions into coherent networks during cognitive processing (Buzsáki and Draguhn, 2004). This long-distance synchronization could be important to efficiently configure brain functional networks with tasks that require

Table 2

Closeness centrality (CC) and small-worldness (SW) for each frequency band. Grand-average CC and SW for each frequency band in pre-stimulus (CC_{PRE} and SW_{PRE}) and response (CC_{RES} and SW_{RES}) windows were shown together with the corresponding statistical results after comparing between both conditions. Only uncorrected p -values were significant after Bonferroni correction ($p < 0.0005$).

Frequency band	CC_{PRE}	CC_{RES}	Uncorrected p -value	SW_{PRE}	SW_{RES}	Uncorrected p -value
θ (4–8 Hz)	4.21	3.62	<0.0005	1.93	2.24	<0.0005
α (8–13 Hz)	3.02	2.99	0.438	2.81	2.76	0.041
$\beta 1$ (13–19 Hz)	3.45	3.46	0.252	2.09	2.05	0.022
$\beta 2$ (19–30 Hz)	4.02	4.07	0.005	1.47	1.45	0.051
γ (30–70 Hz)	4.69	4.72	0.041	1.09	1.09	0.632

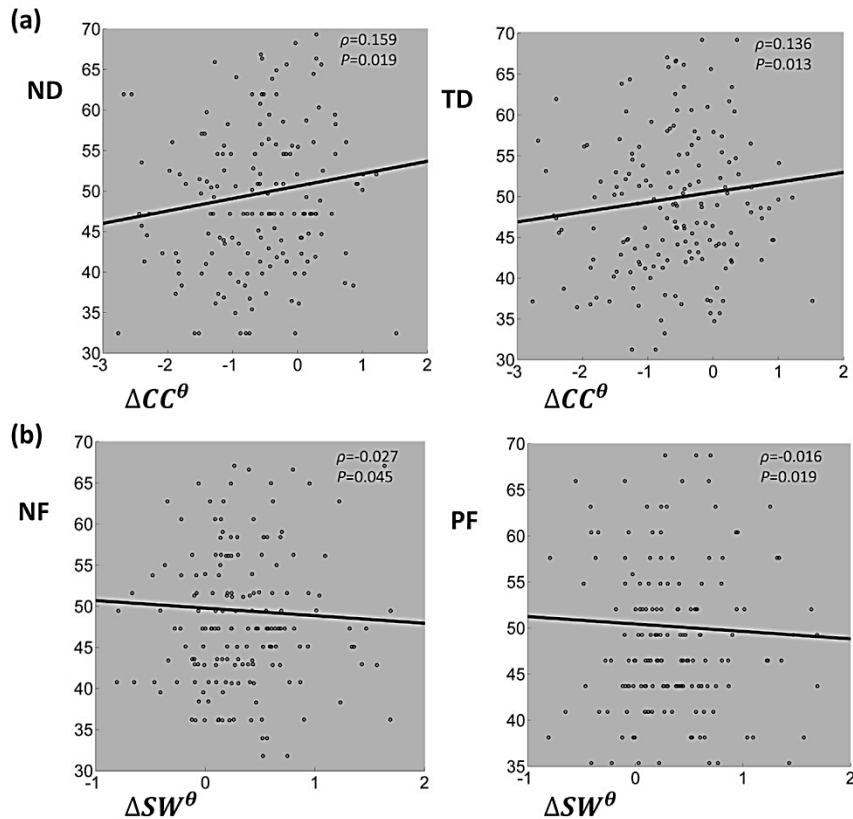


Fig. 2. Association between modulation of network parameters and subclinical psychotic symptoms. (a) **Closeness centrality (CC).** Correlation analyses between grand-average baseline-corrected CC in θ band (ΔCC^θ) and negative (ND, top left panel) and total (TD, top right panel) distress of CAPE subscale scores. (b) **Small-worldness (SW).** Correlation analyses between baseline-corrected SW in θ band (ΔSW^θ) and negative (NF, bottom left panel) and positive (PF, bottom right panel) frequency of CAPE subscale scores.

greater cognitive effort (Kitzbichler et al., 2011). According to our data, network properties in the θ band are more prominently modulated between pre-stimulus and response windows, probably reflecting such synchronization between brain regions. To our knowledge no previous study assessed task-related SW modulation. Our results showed a small-world architecture in θ , α , $\beta 1$ and $\beta 2$ bands, although only the θ

band displayed a significant SW task-related modulation. Since small-world configuration is characterized by higher *CLC* and similar *PL* than random networks (Buzsáki and Draguhn, 2004), the SW increase in the θ band would imply that the brain network structure is less similar compared to a random network after its reorganization during an odd-ball task.

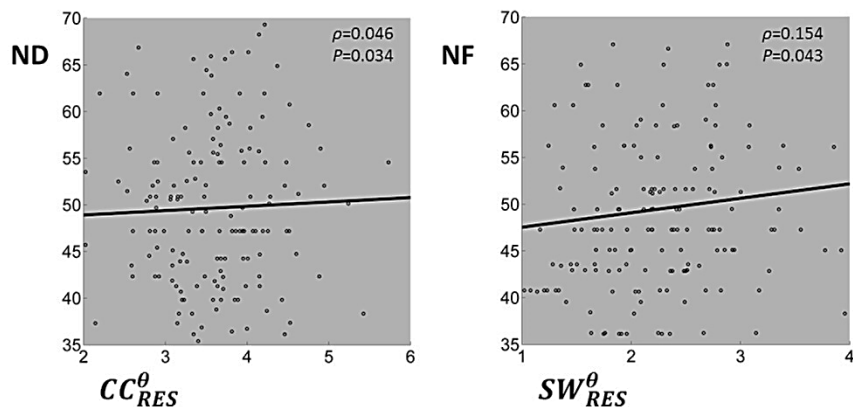


Fig. 3. Association between network parameters (CC and SW) and subclinical psychotic symptoms during response window. Correlation analyses between grand-average CC in θ band (CC_{RES}^θ) and negative distress (ND, bottom left panel); correlation analyses between SW in θ band (SW_{RES}^θ) and negative frequency (NF, bottom left panel) of CAPE subscale scores.

Of note, a recent study using high-density EEG in 18 subjects supports our findings (Bola and Sabel, 2015). Several graph measures were compared using event-related network analysis between a pre-stimulus presentation and a response window during a visual oddball paradigm. Researchers found that cognitive processing was related to fast and transient brain network reorganization in the θ band. Specifically, *CLC* and *PL* increased during cognitive processing of targets in θ band networks. This study concluded that cognitive networks could be distinguished by high clustering, low modularity and strong interaction between hubs (Bola and Sabel, 2015). No association with clinical or cognitive measurements were calculated in that study.

Our results are partly in line with previous functional MRI (fMRI) findings, which revealed shorter mean *PL* and higher *CLC* in healthy controls during a P300 task when compared to the resting state (Ma et al., 2012). However, in that work, two entirely different conditions (i.e., resting state and a P300 task) were compared, without distinguishing between pre-stimulus and response windows during the P300 task (Ma et al., 2012). Another study, with similar conditions, showed a decrease in global functional network connectivity during the task and an increase in the activity of certain brain networks during the task (Arbabshirani et al., 2013). According to the previous results, we could conclude that distributed brain activity becomes more integrated when performing the P300 task. Consequently, the increase of small-world properties might facilitate the exchange of information between different regions.

On the other hand, the observed decrease of *CC* in the θ band, mostly over central electrodes, involves that the relative importance of regions with larger centrality at baseline would decrease during the response. This result could also reflect the significant network reorganization during the P300 task. The electrodes at central region, where a larger decrease of *CC* was found, are placed over the posterior cingulate cortex, one of the best connected regions of the brain (Crossley et al., 2014). This node plays a key role in the default mode network (DMN) at rest, which is temporarily disabled during the task (Raichle and Snyder, 2007). Thus, our data are coherent with the transitory loss of functional centrality of the DMN during task performance.

4.2. Relation between small-world modulation and subclinical psychotic symptoms

In our sample, the reorganization of functional network properties in the θ band was inversely associated with subclinical psychotic symptoms. The smaller network modulation (i.e., less *CC* decrease and *SW* increase) was associated with higher positive, negative and total CAPE scores. Taken together, these results suggest that a larger increase in distribution (i.e., decreased *CC*) and coordination (i.e., increased *SW*) cortical activity from baseline to the response window would reduce the likelihood of subclinical psychosis in the general population. We are not aware of any similar EEG study that addressed the possible relationship between network-based parameters (cross-sectional or dynamic) and subclinical symptoms in the general population. To the best of our knowledge, only one study using diffusion-weighted MRI has shown that global efficiency and density were significantly reduced in structural brain networks (like the DMN) of individuals with subclinical psychotic experiences (Drakesmith et al., 2015). However, no significant differences were observed in centrality or *SW* (Drakesmith et al., 2015). Using fMRI, no relationship was found between cognitive or subclinical psychotic symptoms and DMN connectivity in non-psychotic siblings of patients with psychotic disorder and healthy controls (Peeters et al., 2015). Other studies using fMRI assessed connectivity for four a priori defined brain regions of interest in relation to non-clinical psychosis (Orr et al., 2014), and the relation between left temporal connectivity during social and non-social task and subclinical delusional thinking (Brent et al., 2014). In none of these studies global network parameters were computed. In the context of a global and swiftly modulated cortical involvement in higher cognition (Dehaene

and Changeux, 2011), our approach may be an additional step to describe the cortical processing disturbances underlying psychosis.

A larger modulation in *SW* (larger *SW* values in the response) was associated to lesser negative frequency scores, but a direct association between *SW* in the response window and negative frequency scores was also detected. This discrepancy is difficult to explain. Since *SW* values result from the ratio between *CLC* and *PL*, and *CC* (related to the inverse of *PL*) clearly decreased in the subjects in the active window it could be possible that subjects with smaller increases of *PL* in the response window (thus resulting in higher *SW* values) could have relatively larger negative frequency scores.

Our results are in agreement with data in clinical samples, although obtained with different techniques and methods. Using fMRI, an association was described in schizophrenia patients between small-world measurements and PANSS scores, with higher positive and negative symptoms scores positively correlated with *CLC* and *PL* at resting state and negatively correlated with *CLC* during the auditory oddball task (Ma et al., 2012). Moreover, efficient network properties and positive and negative symptoms scores were negatively associated (Wang et al., 2012). However, these relations were not replicated later (Liu et al., 2008).

Although θ oscillations (Burgess and Gruzelier, 1997; Ishii et al., 2009; Kahana et al., 1999) and small-world network parameters (Douw et al., 2011; Langer et al., 2012) have been related to cognition, we did not find any significant relationship between cognitive performance and network modulation in this band. It is possible that this lack of association was due in part to the low cognitive demands posed by P300 in the general population. Thus, the associated network modulation may be also quantitatively low. Perhaps assessing *SW* modulation during a more cognitively demanding task may help to predict cognitive performance. In this regard, the relatively low cognitive requirements of BACS, designed to evaluate patients with psychosis, may have contributed to the absence of significant differences in cognitive performance between subjects of the sample. It could be hypothesized that subjects with lower modulation of θ activity during a simple task, perhaps indicating less integration between distant regions (Buzsáki and Draguhn, 2004; von Stein and Sarnthein, 2000), might be less able to interpret and integrate real-life stimuli, which could be misinterpreted and expressed as higher CAPE scores. Thereby, our findings can provide further evidence for assessing the role of altered functional connectivity in subclinical symptoms.

4.3. Limitations

Several limitations of this study should be considered. It is noteworthy that our analyses are based on low-density EEG recordings. High-density EEG would be desirable to infer accurate spatial conclusions on neural networks. Furthermore, source analyses could complement the results presented in this work. Most subjects enrolled in our study showed a high level of social functioning and a relative high IQ score, which could be associated with less subclinical psychotic symptoms. Therefore, population in further studies should be more inclusive in terms of IQ and social status.

5. Conclusions

In conclusion, a fast modulation of network properties in the θ band can be observed in the general population. Specifically, our findings support the notion that small-world properties show a transitory increase during the brain network reorganization elicited by a P300 task. Furthermore, a relative deficit in this modulation may be associated with subclinical psychotic symptoms.

Financial disclosure

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III (V.M., grant number FIS PI1102303) and the Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (V.M., grant number GRS 932/A/14); a predoctoral scholarship from the Consejería de Educación de Castilla y León (A.L.), a PIF-UVA grant from University of Valladolid (J.G.-P.); "Health Research Funds from the Spanish Government" (S.R. and C.V., grant number FIS: PS09/02002; PI10/01430; PI10/01746; PI11/01977; PI11/02708; PI12/02077, EC10-333, EC10-220 CD08/00269; CM08/00213; CIBER CB07/09/0024 CIBER Network), "European Regional Development Funds" (FEDER), and local grants such as "Basque Country Government" and "Basque Country University" (S.R. and C.V., grant number 20009111047; 2011111113, 2011111170, 20111064, Kronik11/010; CANNABIS-SAIO10-PC10BF01, 2010111170, IT679-13, SAIO11-PE11BF006, SAIO11-PE11BF007) and Stanley (S.R. and C.V., grant number 03-RC-003).

References

Arbabshirani, M.R., Havlicek, M., Kiehl, K.A., Pearson, G.D., Calhoun, V.D., 2013. Functional network connectivity during rest and task conditions: a comparative study. *Hum. Brain Mapp.* 34, 2959–2971. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22118>.

Bachiller, A., Poza, J., Gómez, C., Molina, V., Suazo, V., Hornero, R., 2015. A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia. *J. Neural Eng.* 12, 016007. <http://dx.doi.org/10.1088/1741-2560/12/1/016007>.

Başar-Eroglu, C., Başar, E., Demiralp, T., Schürmann, M., 1992. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int. J. Psychophysiol.* 13, 161–179.

Bassett, D.S., Bullmore, E., 2006. Small-world brain networks. *Neuroscientist* 12, 512–523. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858406293182>.

Bechtel, W., 2013. Network organization in health and disease: on being a reductionist and a systems biologist too. *Pharmacopsychiatry* 46 (Suppl. 1), S10–S21. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1337922>.

Blanchard, M.M., Jacobson, S., Clarke, M.C., Connor, D., Kelleher, I., Garavan, H., Harley, M., Cannon, M., 2010. Language, motor and speed of processing deficits in adolescents with subclinical psychotic symptoms. *Schizophr. Res.* 123, 71–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.028>.

Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoehstetter, K., Scherg, M., Wibral, M., Goebel, R., Linden, D.E.J., 2004. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 24, 9353–9360. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1897-04.2004>.

Boccaletti, S., Latora, V., Moreno, Y., Chavez, M., Hwang, D.-U., 2006. Complex networks: structure and dynamics. *Phys. Rep.* 424, 175–308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physrep.2005.10.009>.

Bola, M., Sabel, B.A., 2015. Dynamic reorganization of brain functional networks during cognition. *NeuroImage* 114, 398–413. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.057>.

Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R.M., Frangou, S., 2004. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 70, 315–329. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2004.01.004>.

Brent, B.K., Coombs, G., Keshavan, M.S., Seidman, L.J., Moran, J.M., Holt, D.J., 2014. Subclinical delusional thinking predicts lateral temporal cortex responses during social reflection. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 9, 273–282. <http://dx.doi.org/10.1093/scan/nst129>.

Bullmore, E., Sporns, O., 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 186–198. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2575>.

Burgess, A.P., Gruzeller, J.H., 1997. Short duration synchronization of human theta rhythm during recognition memory. *Neuroreport* 8, 1039–1042.

Buzsáki, G., Draguhn, A., 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304, 1926–1929. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1099745>.

Crossley, N.A., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P.T., McGuire, P., Bullmore, E.T., 2014. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain J. Neurol.* 137, 2382–2395. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awu132>.

De Haan, W., Pijnenburg, Y.A.L., Strijers, R.L.M., van der Made, Y., van der Flier, W.M., Scheltens, P., Stam, C.J., 2009. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neurosci.* 10, 101. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-10-101>.

Dehaene, S., Changeux, J.-P., 2011. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 70, 200–227. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.03.018>.

DeRosse, P., Karlsgodt, K.H., 2015. Examining the psychosis continuum. *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* 2, 80–89. <http://dx.doi.org/10.1007/s40473-015-0040-7>.

Douw, L., Schoonheim, M.M., Landi, D., van der Meer, M.L., Geurts, J.J.G., Reijneveld, J.C., Klein, M., Stam, C.J., 2011. Cognition is related to resting-state small-world network topology: an magnetoencephalographic study. *Neuroscience* 175, 169–177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.11.039>.

Drakesmith, M., Caeyenberghs, K., Dutt, A., Zammit, S., Evans, C.J., Reichenberg, A., Lewis, G., David, A.S., Jones, D.K., 2015. Schizophrenia-like topological changes in the structural connectome of individuals with subclinical psychotic experiences. *Hum. Brain Mapp.* <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22796>.

Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Lemos-Giráldez, S., Muñiz, J., 2012. Validation of the community assessment psychic experiences – 42 (CAPE-42) in Spanish college students and patients with psychosis. *Actas Esp. Psiquiatr.* 40, 169–176.

Friston, K.J., 1998. The disconnection hypothesis. *Schizophr. Res.* 30, 115–125.

Fuentes Durá, I., Romero Peris, M., Dasi Vivó, C., Ruiz Ruiz, J.C., 2010. [Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia]. *Psicothema* 22, 202–207.

Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A.R., Howes, O., Steiglitz, R.-D., Vita, A., McGuire, P., Borgwardt, S., 2012. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 562–571. <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592>.

Gomez-Pilar, J., Poza, J., Bachiller, A., Gómez, C., Molina, V., Hornero, R., 2015. Neural network reorganization analysis during an auditory oddball task in schizophrenia using wavelet. *Entropy* 17, 5241–5256. <http://dx.doi.org/10.3390/e17085241>.

Ishii, R., Canuet, L., Herdman, A., Gunji, A., Iwase, M., Takahashi, H., Nakahachi, T., Hirata, M., Robinson, S.E., Pantev, C., Takeda, M., 2009. Cortical oscillatory power changes during auditory oddball task revealed by spatially filtered magnetoencephalography. *Clin. Neurophysiol.* 120, 497–504. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.023>.

Kahana, M.J., Sekuler, R., Caplan, J.B., Kirschen, M., Madsen, J.R., 1999. Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature* 399, 781–784. <http://dx.doi.org/10.1038/21645>.

Kitzbichler, M.G., Henson, R.N.A., Smith, M.L., Nathan, P.J., Bullmore, E.T., 2011. Cognitive effort drives workspace configuration of human brain functional networks. *J. Neurosci.* 31, 8259–8270. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0440-11.2011>.

Langer, N., Pedroni, A., Gianotti, L.R.R., Hänggi, J., Knoch, D., Jäncke, L., 2012. Functional brain network efficiency predicts intelligence. *Hum. Brain Mapp.* 33, 1393–1406. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21297>.

Linscott, R.J., van Os, J., 2013. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol. Med.* 43, 1133–1149. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291712001626>.

Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., Song, M., Yu, C., Liu, H., Liu, Z., Jiang, T., 2008. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain J. Neurol.* 131, 945–961. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn018>.

Ma, S., Calhoun, V.D., Eichele, T., Du, W., Adali, T., 2012. Modulations of functional connectivity in the healthy and schizophrenia groups during task and rest. *NeuroImage* 62, 1694–1704. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.048>.

Mazaheri, A., Picton, T.W., 2005. EEG spectral dynamics during discrimination of auditory and visual targets. *Cogn. Brain Res.* 24, 81–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.12.013>.

Mulert, C., Pogarell, O., Hegerl, U., 2008. Simultaneous EEG-fMRI: perspectives in psychiatry. *Clin. EEG Neurosci.* 39, 61–64.

Neukrug, E., Fawcett, R., 2014. *Essentials of Testing and Assessment: A Practical Guide for Counselors, Social Workers, and Psychologists*. Cengage Learning.

Nunez, P.L., Srinivasan, R., Westdorp, A.F., Wijesinghe, R.S., Tucker, D.M., Silberstein, R.B., 1997. EEG coherence: I. Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 103 (5), 499–515.

O'Hanlon, E., Leemans, A., Kelleher, I., Clarke, M.C., Roddy, S., Coughlan, H., Harley, M., Amico, F., Hoscheit, M.J., Tiedt, L., Tabish, J., McGittigan, A., Frodl, T., Cannon, M., 2015. White matter differences among adolescents reporting psychotic experiences: a population-based diffusion magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry* 72, 668–677. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0137>.

Orr, J.M., Turner, J.A., Mittal, V.A., 2014. Widespread brain dysconnectivity associated with psychotic-like experiences in the general population. *NeuroImage Clin.* 4, 343–351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.01.006>.

Peeters, S.C.T., van de Ven, V., Gronenschild, E.H.B.M., Patel, A.X., Habets, P., Goebel, R., van Os, J., Marcelis, M., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (G.R.O.U.P.), 2015. Default mode network connectivity as a function of familial and environmental risk for psychotic disorder. *PLoS One* 10, e0120030. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0120030>.

Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., Mechelli, A., 2011. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we Now? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1110–1124. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.004>.

Polich, J., Alexander, J.E., Bauer, L.O., Kuperman, S., Morzorati, S., O'Connor, S.J., Porjesz, B., Rohrbaugh, J., Begleiter, H., 1997. P300 topography of amplitude/latency correlations. *Brain Topogr.* 9, 275–282.

Raichle, M.E., Snyder, A.Z., 2007. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage* 37, 1083–1090. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.041> (discussion 1097–1099).

Rössler, W., Ajdacic-Gross, V., Haker, H., Rodgers, S., Müller, M., Hengartner, M.P., 2015. Subclinical psychosis syndromes in the general population: results from a large-scale epidemiological survey among residents of the canton of Zurich, Switzerland. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 24, 69–77. <http://dx.doi.org/10.1017/S2045796013000681>.

Rubinow, M., Sporns, O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage* 52, 1059–1069. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003> (Computational Models of the Brain).

Segarra, N., Bernardo, G., Gutierrez, F., Justicia, A., Fernandez-Egea, E., Allas, M., Safont, G., Contreras, F., Gascon, J., Soler-Insa, P.A., Menchon, J.M., Junque, C., Keefe, R.S.E., 2011. Spanish validation of the brief assessment in cognition in schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur. Psychiatry* 26, 69–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.11.001>.

- Shim, M., Kim, D.-W., Lee, S.-H., Im, C.-H., 2014. Disruptions in small-world cortical functional connectivity network during an auditory oddball paradigm task in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 156, 197–203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.012>.
- Singer, W., 2013. Cortical dynamics revisited. *Trends Cogn. Sci.* 17, 616–626. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.006>.
- Smith, M.E., Halgren, E., Sokolik, M., Baudena, P., Musolino, A., Liegeois-Chauvel, C., Chauvel, P., 1990. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 76, 235–248.
- Stam, C.J., Reijneveld, J.C., 2007. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed. Phys.* 1, 3. <http://dx.doi.org/10.1186/1753-4631-1-3>.
- Stefanis, N.C., Hanssen, M., Smirnis, N.K., Avramopoulos, D.A., Evdokimidis, I.K., Stefanis, C.N., Verdoux, H., Van Os, J., 2002. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol. Med.* 32, 347–358.
- Torrence, C., Compo, G.P., 1998. A practical guide to wavelet analysis. *Bull. Am. Meteorol. Soc.* 79, 61–78. [http://dx.doi.org/10.1175/1520-0477\(1998\)079<0061:APGTWA>2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1175/1520-0477(1998)079<0061:APGTWA>2.0.CO;2).
- Van den Heuvel, M.P., Sporns, O., 2011. Rich-club organization of the human connectome. *J. Neurosci.* 31, 15775–15786. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011>.
- Von Stein, A., Sarnthein, J., 2000. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 301–313.
- Wang, Q., Su, T.-P., Zhou, Y., Chou, K.-H., Chen, I.-Y., Jiang, T., Lin, C.-P., 2012. Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia. *NeuroImage* 59, 1085–1093. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.035>.
- Watts, D.J., Strogatz, S.H., 1998. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* 393, 440–442. <http://dx.doi.org/10.1038/30918>.

10. REFERENCIAS

1. DeRosse P, Karlsgodt KH. Examining the Psychosis Continuum. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2015 May 1;2(2):80–9.
2. Beer MD. The dichotomies: psychosis/neurosis and functional/organic: a historical perspective. *Hist Psychiatry.* 1996 Jun;7(26 Pt 2):231–55.
3. Dhossche D, Ferdinand R, Van der Ende J, Hofstra MB, Verhulst F. Diagnostic outcome of self-reported hallucinations in a community sample of adolescents. *Psychol Med.* 2002 May;32(4):619–27.
4. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Jul;58(7):663–8.
5. Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Heckers S, Malaspina D, et al. Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):15–20.
6. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. Amer Psychiatric Pub Incorporated; 2013. 991 p.
7. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* 2009 Feb;39(02):179–95.
8. Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM, Owens DGC, Johnstone EC. The “continuum of psychosis”: scientifically unproven and clinically impractical. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2010 Dec;197(6):423–5.
9. Rössler W, Ajdacic-Gross V, Haker H, Rodgers S, Müller M, Hengartner MP. Subclinical psychosis syndromes in the general population: results from a large-scale epidemiological survey among residents of the canton of Zurich, Switzerland. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2015 Feb;24(1):69–77.
10. Blanchard MM, Jacobson S, Clarke MC, Connor D, Kelleher I, Garavan H, et al. Language, motor and speed of processing deficits in adolescents with subclinical psychotic symptoms. *Schizophr Res.* 2010 Oct;123(1):71–6.
11. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med.* 2013 Jun;43(6):1133–49.
12. Chapman LJ, Chapman JP, Kwapił TR, Eckblad M, Zinser MC. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol.* 1994 May;103(2):171–83.
13. Claridge G. *Schizotypy: Implications for Illness and Health.* Oxford University Press; 1997. 358 p.
14. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychol.* 1962;17(12):827–38.
15. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res.* 2000 Sep 29;45(1-2):11–20.
16. Yung AR, Woods SW, Ruhrmann S, Addington J, Schultze-Lutter F, Cornblatt BA, et al. Whither the attenuated psychosis syndrome? *Schizophr Bull.* 2012 Nov;38(6):1130–4.
17. Raine A. Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annu Rev Clin Psychol.* 2006;2:291–326.
18. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1987 Aug;151:145–51.
19. Reynolds CA, Raine A, Mellingen K, Venables PH, Mednick SA. Three-factor model of schizotypal personality: invariance across culture, gender, religious affiliation, family adversity, and psychopathology. *Schizophr Bull.* 2000;26(3):603–18.
20. Gross GM, Silvia PJ, Barrantes-Vidal N, Kwapił TR. Psychometric properties and validity of short forms of the Wisconsin Schizotypy Scales in two large samples. *Schizophr Res.* 2012 Feb;134(2-3):267–72.
21. Mason O, Claridge G. The Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE): further description and extended norms. *Schizophr Res.* 2006 Feb 28;82(2-3):203–11.
22. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull.* 1991;17(4):555–64.
23. Rust J. The Rust Inventory of Schizotypal Cognitions (RISC). *Schizophr Bull.* 1988;14(2):317–22.
24. Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in

- the general population. *Psychol Med.* 2002 Feb;32(2):347–58.
25. Johns LC, van Os J. The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev.* 2001 Nov;21(8):1125–41.
 26. Nelson MT, Seal ML, Pantelis C, Phillips LJ. Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Mar;37(3):317–27.
 27. Meehl PE. Schizotaxia revisited. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Oct;46(10):935–44.
 28. Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 1977 Apr;86(2):103–26.
 29. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009 Aug 6;460(7256):748–52.
 30. Claridge G. "The schizophrenias as nervous types" revisited. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1987 Dec;151:735–43.
 31. Eysenck HJ. *The Biological Basis of Personality.* Transaction Publishers; 1970. 418 p.
 32. Rawlings D, Williams B, Haslam N, Claridge G. Taxometric analysis supports a dimensional latent structure for schizotypy. *Personal Individ Differ.* 2008 Jun;44(8):1640–51.
 33. Lincoln TM. Relevant dimensions of delusions: continuing the continuum versus category debate. *Schizophr Res.* 2007 Jul;93(1-3):211–20.
 34. Nuevo R, Chatterji S, Verdes E, Naidoo N, Arango C, Ayuso-Mateos JL. The continuum of psychotic symptoms in the general population: a cross-national study. *Schizophr Bull.* 2012 May;38(3):475–85.
 35. Krabbendam L, Myin-Germeys I, Bak M, van Os J. Explaining transitions over the hypothesized psychosis continuum. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005 Mar;39(3):180–6.
 36. Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P, Singleton N, Meltzer H, Lewis G. Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2006 Jun;188:519–26.
 37. Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res.* 2002 Mar 1;54(1-2):59–65.
 38. Johns LC, Nazroo JY, Bebbington P, Kuipers E. Occurrence of hallucinatory experiences in a community sample and ethnic variations. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2002 Feb;180:174–8.
 39. Barragan M, Laurens KR, Navarro JB, Obiols JE. Psychotic-like experiences and depressive symptoms in a community sample of adolescents. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2011 Sep;26(6):396–401.
 40. Fonseca-Pedrero E, Paino M, Santarén-Rosell M, Lemos-Giráldez S. Cluster A maladaptive personality patterns in a non-clinical adolescent population. *Psicothema.* 2013;25(2):171–8.
 41. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Lynch F, Fitzpatrick C, Devlin N, et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2012 Jul;201(1):26–32.
 42. Calkins ME, Moore TM, Merikangas KR, Burstein M, Satterthwaite TD, Bilker WB, et al. The psychosis spectrum in a young U.S. community sample: findings from the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* 2014 Oct;13(3):296–305.
 43. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Nov;57(11):1053–8.
 44. Fisher HL, Caspi A, Poulton R, Meier MH, Houts R, Harrington H, et al. Specificity of childhood psychotic symptoms for predicting schizophrenia by 38 years of age: a birth cohort study. *Psychol Med.* 2013 Oct;43(10):2077–86.
 45. Hanssen M, Bak M, Bijl R, Vollebergh W, van Os J. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol Br Psychol Soc.* 2005 Jun;44(Pt 2):181–91.
 46. Kelleher I, Cannon M. Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis. *Psychol Med.* 2011 Jan;41(1):1–6.
 47. Hanssen M, Krabbendam L, Vollema M, Delespaul P, Van Os J. Evidence for instrument and family-specific variation of subclinical psychosis dimensions in the general population. *J Abnorm Psychol.* 2006 Feb;115(1):5–14.
 48. Polanczyk G, Moffitt TE, Arseneault L, Cannon M, Ambler A, Keefe RSE, et al. Etiological and clinical features of childhood psychotic symptoms: results from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Apr;67(4):328–38.
 49. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen H-U, van Os J. Evidence that the outcome of developmental expression of psychosis is worse for adolescents growing up in an urban environment. *Psychol Med.* 2006 Mar;36(3):407–15.
 50. Scott J, Chant D, Andrews G, McGrath J. Psychotic-like experiences in the general community: the

- correlates of CIDI psychosis screen items in an Australian sample. *Psychol Med.* 2006 Feb;36(2):231–8.
51. Laurens KR, West SA, Murray RM, Hodgins S. Psychotic-like experiences and other antecedents of schizophrenia in children aged 9-12 years: a comparison of ethnic and migrant groups in the United Kingdom. *Psychol Med.* 2008 Aug;38(8):1103–11.
 52. Kelleher I, Harley M, Lynch F, Arseneault L, Fitzpatrick C, Cannon M. Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolescent sample. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2008 Nov;193(5):378–82.
 53. Harley M, Kelleher I, Clarke M, Lynch F, Arseneault L, Connor D, et al. Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychol Med.* 2010 Oct;40(10):1627–34.
 54. Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand.* 2004 Jan;109(1):38–45.
 55. Zammit S, Odd D, Horwood J, Thompson A, Thomas K, Menezes P, et al. Investigating whether adverse prenatal and perinatal events are associated with non-clinical psychotic symptoms at age 12 years in the ALSPAC birth cohort. *Psychol Med.* 2009 Sep;39(9):1457–67.
 56. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 May;59(5):449–56.
 57. Jacobson S, Kelleher I, Harley M, Murtagh A, Clarke M, Blanchard M, et al. Structural and functional brain correlates of subclinical psychotic symptoms in 11-13 year old schoolchildren. *NeuroImage.* 2010 Jan 15;49(2):1875–85.
 58. Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(213):11–37.
 59. Cohen CI, Magai C, Yaffee R, Walcott-Brown L. Racial differences in paranoid ideation and psychoses in an older urban population. *Am J Psychiatry.* 2004 May;161(5):864–71.
 60. Johns LC, Cannon M, Singleton N, Murray RM, Farrell M, Brugha T, et al. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2004 Oct;185:298–305.
 61. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull.* 2005 Oct;31(4):795–9.
 62. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 2005 Jul;31(3):608–12.
 63. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen H-U, van Os J. Does urbanicity shift the population expression of psychosis? *J Psychiatr Res.* 2004 Dec;38(6):613–8.
 64. Dominguez MDG, Wichers M, Lieb R, Wittchen H-U, van Os J. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull.* 2011 Jan;37(1):84–93.
 65. Zammit S, Kounali D, Cannon M, David AS, Gunnell D, Heron J, et al. Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study. *Am J Psychiatry.* 2013 Jul;170(7):742–50.
 66. Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, Wittchen H-U, Werbeloff N, Weiser M, et al. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med.* 2012 Nov;42(11):2239–53.
 67. Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the concept of “sensitization” provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2008 Mar;34(2):220–5.
 68. Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGrath JJ, Geffen LB. Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2002 May 15;110(1):49–61.
 69. O’Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(1):4–15.
 70. Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med.* 1987 Feb;17(1):49–57.
 71. Dibben CRM, Rice C, Laws K, McKenna PJ. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychol Med.* 2009 Mar;39(3):381–92.
 72. Ventura J, Thames AD, Wood RC, Guzik LH, Helleman GS. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophr Res.* 2010 Aug;121(1-3):1–14.

73. Dominguez M de G, Viechtbauer W, Simons CJP, van Os J, Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull.* 2009 Jan;135(1):157–71.
74. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci.* 2012 Jan;16(1):27–34.
75. Horwood J, Salvi G, Thomas K, Duffy L, Gunnell D, Hollis C, et al. IQ and non-clinical psychotic symptoms in 12-year-olds: results from the ALSPAC birth cohort. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2008 Sep;193(3):185–91.
76. Krabbendam L, Myin-Germeys I, Hanssen M, van Os J. Familial covariation of the subclinical psychosis phenotype and verbal fluency in the general population. *Schizophr Res.* 2005 Apr 1;74(1):37–41.
77. Giakoumaki SG. Cognitive and Prepulse Inhibition Deficits in Psychometrically High Schizotypal Subjects in the General Population: Relevance to Schizophrenia Research. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012 Jul;18(04):643–56.
78. Simons CJP, Jacobs N, Jolles J, van Os J, Krabbendam L. Subclinical psychotic experiences and cognitive functioning as a bivariate phenotype for genetic studies in the general population. *Schizophr Res.* 2007 May;92(1-3):24–31.
79. Barrantes-Vidal N, Fañanás L, Rosa A, Caparrós B, Dolors Riba M, Obiols JE. Neurocognitive, behavioural and neurodevelopmental correlates of schizotypy clusters in adolescents from the general population. *Schizophr Res.* 2003 Jun 1;61(2-3):293–302.
80. Cochrane M, Petch I, Pickering AD. Aspects of cognitive functioning in schizotypy and schizophrenia: evidence for a continuum model. *Psychiatry Res.* 2012 Apr 30;196(2-3):230–4.
81. Tsakanikos E, Claridge G. More words, less words: Verbal fluency as a function of “positive” and “negative” schizotypy. *Personal Individ Differ.* 2005 Sep;39(4):705–13.
82. Barnett JH, Hachinski V, Blackwell AD. Cognitive health begins at conception: addressing dementia as a lifelong and preventable condition. *BMC Med.* 2013 Nov 19;11(1):246.
83. Kelleher I, Clarke MC, Rawdon C, Murphy J, Cannon M. Neurocognition in the extended psychosis phenotype: performance of a community sample of adolescents with psychotic symptoms on the MATRICS neurocognitive battery. *Schizophr Bull.* 2013 Sep;39(5):1018–26.
84. Korponay C, Nitzburg GC, Malhotra AK, DeRosse P. POSITIVE AND NEGATIVE SUBCLINICAL SYMPTOMS AND MCCB PERFORMANCE IN NON-PSYCHIATRIC CONTROLS. *Schizophr Res Cogn.* 2014 Dec 1;1(4):175–9.
85. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 2004 Dec 15;72(1):41–51.
86. Keefe RSE, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2006 Dec;88(1–3):26–35.
87. Gooding DC, Braun JG. Visuoconstructive performance, implicit hemispatial inattention, and schizotypy. *Schizophr Res.* 2004 Jun 1;68(2-3):261–9.
88. Matheson S, Langdon R. Schizotypal traits impact upon executive working memory and aspects of IQ. *Psychiatry Res.* 2008 May 30;159(1-2):207–14.
89. Poreh AM, Ross TP, Whitman RD. Reexamination of executive functions in psychosis-prone college students. *Personal Individ Differ.* 1995 Apr;18(4):535–9.
90. Dinn WM, Harris CL, Aycicegi A, Greene P, Andover MS. Positive and negative schizotypy in a student sample: neurocognitive and clinical correlates. *Schizophr Res.* 2002 Jul 1;56(1-2):171–85.
91. Kim M-S, Oh SH, Hong M-H, Choi DB. Neuropsychologic profile of college students with schizotypal traits. *Compr Psychiatry.* 2011 Oct;52(5):511–6.
92. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? *Schizophr Bull.* 2006 Apr 1;32(2):250–8.
93. Krabbendam L, Myin-Germeys I, De Graaf R, Vollebergh W, Nolen WA, Iedema J, et al. Dimensions of depression, mania and psychosis in the general population. *Psychol Med.* 2004 Oct;34(7):1177–86.
94. van Rossum I, Dominguez M-G, Lieb R, Wittchen H-U, van Os J. Affective dysregulation and reality distortion: a 10-year prospective study of their association and clinical relevance. *Schizophr Bull.* 2011 May;37(3):561–71.
95. Klaassen RMC, Heins M, Luteijn LB, van der Gaag M, van Beveren NJM, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. Depressive symptoms are associated with (sub)clinical psychotic symptoms in patients with non-affective psychotic disorder, siblings and healthy controls. *Psychol Med.* 2013 Apr;43(4):747–56.
96. Wigman JTW, Lin A, Vollebergh W a. M, van Os J, Raaijmakers Q a. W, Nelson B, et al. Subclinical psychosis and depression: co-occurring phenomena

- that do not predict each other over time. *Schizophr Res*. 2011 Aug;130(1-3):277–81.
97. Phillips WJ, Hine DW, Thorsteinsson EB. Implicit cognition and depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2010 Aug;30(6):691–709.
 98. Chung Y-C, Park T-W, Yang J-C, Huang G-B, Zhao T, Oh K-Y, et al. Cognitive effects of a single dose of atypical antipsychotics in healthy volunteers compared with placebo or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Dec;32(6):778–86.
 99. Buzsaki G. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press; 2006. 465 p.
 100. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2005 Sep;1(4):e42.
 101. Tononi G, Edelman GM. Consciousness and the integration of information in the brain. *Adv Neurol*. 1998;77:245–79; discussion 279–80.
 102. Varela F, Lachaux JP, Rodríguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Apr;2(4):229–39.
 103. Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*. 1999 Sep;24(1):49–65, 111–25.
 104. Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*. 2012 May;13(5):336–49.
 105. Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci*. 2004 Nov 2;5:42.
 106. Lindquist MA, Meng Loh J, Atlas LY, Wager TD. Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling. *NeuroImage*. 2009 Mar;45(1 Suppl):S187–98.
 107. Palva S, Palva JM. Discovering oscillatory interaction networks with M/EEG: challenges and breakthroughs. *Trends Cogn Sci*. 2012 Apr;16(4):219–30.
 108. Gillebert CR, Mantini D. Functional connectivity in the normal and injured brain. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2013 Oct;19(5):509–22.
 109. Ebisch SJH, Gallese V, Willems RM, Mantini D, Groen WB, Romani GL, et al. Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. *Hum Brain Mapp*. 2011 Jul;32(7):1013–28.
 110. Hartmann T, Schulz H, Weisz N. Probing of Brain States in Real-Time: Introducing the ConSole Environment. *Front Psychol*. 2011;2:36.
 111. Le Van Quyen M, Bragin A. Analysis of dynamic brain oscillations: methodological advances. *Trends Neurosci*. 2007 Jul;30(7):365–73.
 112. Lachaux JP, Rodríguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(4):194–208.
 113. Le Van Quyen M, Foucher J, Lachaux J, Rodríguez E, Lutz A, Martinerie J, et al. Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J Neurosci Methods*. 2001 Oct 30;111(2):83–98.
 114. Başar E, Demiralp T, Schürmann M, Başar-Eroglu C, Ademoglu A. Oscillatory brain dynamics, wavelet analysis, and cognition. *Brain Lang*. 1999 Jan;66(1):146–83.
 115. Poza J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Med Eng Phys*. 2007 Dec;29(10):1073–83.
 116. Fernández A, Gómez C, Hornero R, López-Ibor JJ. Complexity and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Aug 1;45:267–76.
 117. Bachiller A, Lubeiro A, Díez A, Suazo V, Domínguez C, Blanco JA, et al. Decreased entropy modulation of EEG response to novelty and relevance in schizophrenia during a P300 task. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Aug 28;
 118. Bachiller A, Díez A, Suazo V, Domínguez C, Ayuso M, Hornero R, et al. Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Sep;264(6):533–43.
 119. Miltner WH, Braun C, Arnold M, Witte H, Taub E. Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature*. 1999 Feb 4;397(6718):434–6.
 120. Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*. 2011;1(1):13–36.
 121. de Pasquale F, Della Penna S, Snyder AZ, Lewis C, Mantini D, Marzetti L, et al. Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Mar 30;107(13):6040–5.
 122. de Pasquale F, Della Penna S, Snyder AZ, Marzetti L, Pizzella V, Romani GL, et al. A cortical core for dynamic integration of functional networks in the resting human brain. *Neuron*. 2012 May 24;74(4):753–64.
 123. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 2005 Oct;9(10):474–80.
 124. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. 2000 Dec 1;38(3):301–13.

125. Basar-Eroglu C, Schmiedt-Fehr C, Marbach S, Brand A, Mathes B. Altered oscillatory alpha and theta networks in schizophrenia. *Brain Res.* 2008 Oct 15;1235:143–52.
126. Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, Egan MF, Jones DW, Sanchez CE, et al. Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004 Mar;161(3):490–500.
127. Ford JM, Roach BJ, Faustman WO, Mathalon DH. Synch before you speak: auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007 Mar;164(3):458–66.
128. Phillips WA, Silverstein SM. Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behav Brain Sci.* 2003 Feb;26(1):65–82; discussion 82–137.
129. Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006 Jan 1;81(1):47–63.
130. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999 Jan 1;45(1):17–25.
131. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Apr;6(4):312–24.
132. Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron.* 2003 Dec 4;40(5):881–4.
133. Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res.* 1998 Mar 10;30(2):115–25.
134. van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2011 Nov 2;31(44):15775–86.
135. Friston KJ. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1999;395:68–79.
136. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci N Y N.* 1995;3(2):89–97.
137. Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Apr;35(5):1110–24.
138. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Mar;10(3):186–98.
139. Stam CJ, Reijneveld JC. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed Phys.* 2007;1(1):3.
140. Barabasi null, Albert null. Emergence of scaling in random networks. *Science.* 1999 Oct 15;286(5439):509–12.
141. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature.* 1998 Jun 4;393(6684):440–2.
142. Stam CJ, van Straaten ECW. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2012 Jun;123(6):1067–87.
143. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2010 Aug;20(8):519–34.
144. Meunier D, Lambiotte R, Bullmore ET. Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Front Neurosci.* 2010;4:200.
145. Hoff GEA-J, Van den Heuvel MP, Benders MJNL, Kersbergen KJ, De Vries LS. On development of functional brain connectivity in the young brain. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:650.
146. Bechtel W. Network organization in health and disease: on being a reductionist and a systems biologist too. *Pharmacopsychiatry.* 2013 May;46 Suppl 1:S10–21.
147. Langer N, Pedroni A, Gianotti LRR, Hänggi J, Knoch D, Jäncke L. Functional brain network efficiency predicts intelligence. *Hum Brain Mapp.* 2012 Jun;33(6):1393–406.
148. Kitzbichler MG, Henson RNA, Smith ML, Nathan PJ, Bullmore ET. Cognitive effort drives workspace configuration of human brain functional networks. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2011 Jun 1;31(22):8259–70.
149. Tijms BM, Wink AM, de Haan W, van der Flier WM, Stam CJ, Scheltens P, et al. Alzheimer’s disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiol Aging.* 2013 Aug;34(8):2023–36.
150. van den Heuvel MP, Sporns O. Network hubs in the human brain. *Trends Cogn Sci.* 2013 Dec;17(12):683–96.
151. Heimans JJ, Reijneveld JC. Factors affecting the cerebral network in brain tumor patients. *J Neurooncol.* 2012 Jun;108(2):231–7.
152. Rehme AK, Grefkes C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *J Physiol.* 2013 Jan 1;591(Pt 1):17–31.
153. Xu H, Ding S, Hu X, Yang K, Xiao C, Zou Y, et al. Reduced efficiency of functional brain network

- underlying intellectual decline in patients with low-grade glioma. *Neurosci Lett*. 2013 May 24;543:27–31.
154. de Haan W, Mott K, van Straaten ECW, Scheltens P, Stam CJ. Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(8):e1002582.
 155. Honey CJ, Sporns O. Dynamical consequences of lesions in cortical networks. *Hum Brain Mapp*. 2008 Jul;29(7):802–9.
 156. van Dellen E, Hillebrand A, Douw L, Heimans JJ, Reijneveld JC, Stam CJ. Local polymorphic delta activity in cortical lesions causes global decreases in functional connectivity. *NeuroImage*. 2013 Dec;83:524–32.
 157. Kandel ER, Markram H, Matthews PM, Yuste R, Koch C. Neuroscience thinks big (and collaboratively). *Nat Rev Neurosci*. 2013 Sep;14(9):659–64.
 158. Rapoport A. Contribution to the theory of random and biased nets. *Bull Math Biophys*. 1957 Dec;19(4):257–77.
 159. He Y, Evans A. Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr Opin Neurol*. 2010 Aug;23(4):341–50.
 160. Sporns O. *Networks of the Brain*. Cambridge, MIT Press, 2011.
 161. Pan RK, Sinha S. Modular networks emerge from multiconstraint optimization. *Phys Rev E*. 2007 Oct 26;76(4):045103.
 162. Yu S, Huang D, Singer W, Nikolic D. A small world of neuronal synchrony. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2008 Dec;18(12):2891–901.
 163. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Oxford, England: International Universities Press; 1950. 548 p.
 164. Fornito A, Yoon J, Zalesky A, Bullmore ET, Carter CS. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul 1;70(1):64–72.
 165. Lynall M-E, Bassett DS, Kerwin R, McKenna PJ, Kitzbichler M, Muller U, et al. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010 Jul 14;30(28):9477–87.
 166. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008 Sep 10;28(37):9239–48.
 167. Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain J Neurol*. 2008 Apr;131(Pt 4):945–61.
 168. He H, Sui J, Yu Q, Turner JA, Ho B-C, Sponheim SR, et al. Altered small-world brain networks in schizophrenia patients during working memory performance. *PloS One*. 2012;7(6):e38195.
 169. Wang L, Metzack PD, Honer WG, Woodward TS. Impaired efficiency of functional networks underlying episodic memory-for-context in schizophrenia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010 Sep 29;30(39):13171–9.
 170. Wang Q, Su T-P, Zhou Y, Chou K-H, Chen I-Y, Jiang T, et al. Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia. *NeuroImage*. 2012 Jan 16;59(2):1085–93.
 171. Yu Q, Sui J, Rachakonda S, He H, Gruner W, Pearlson G, et al. Altered topological properties of functional network connectivity in schizophrenia during resting state: a small-world brain network study. *PloS One*. 2011;6(9):e25423.
 172. Bullmore E, Horwitz B, Honey G, Brammer M, Williams S, Sharma T. How good is good enough in path analysis of fMRI data? *NeuroImage*. 2000 Apr;11(4):289–301.
 173. van den Heuvel MP, Mandl RCW, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010 Nov 24;30(47):15915–26.
 174. Shim M, Kim D-W, Lee S-H, Im C-H. Disruptions in small-world cortical functional connectivity network during an auditory oddball paradigm task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Jul;156(2-3):197–203.
 175. Schmidt A, Diwadkar VA, Smieskova R, Harrisberger F, Lang UE, McGuire P, et al. Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:1047.
 176. Orr JM, Turner JA, Mittal VA. Widespread brain dysconnectivity associated with psychotic-like experiences in the general population. *NeuroImage Clin*. 2014;4:343–51.
 177. Drakesmith M, Caeyenberghs K, Dutt A, Zammit S, Evans CJ, Reichenberg A, et al. Schizophrenia-like topological changes in the structural connectome of individuals with subclinical psychotic experiences. *Hum Brain Mapp*. 2015 Apr 2;
 178. Fonseca-Pedrero E, Paino M, Lemos-Giráldez S, Muñiz J. Validation of the Community Assessment Psychic Experiences -42 (CAPE-42) in Spanish college students and patients with psychosis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012 Aug;40(4):169–76.
 179. Barragan M, Laurens KR, Navarro JB, Obiols JE. "Theory of Mind", psychotic-like experiences and psychometric schizotypy in adolescents from the

- general population. *Psychiatry Res.* 2011 Apr 30;186(2-3):225–31.
180. Fuentes Durá I, Romero Peris M, Dasí Vivó C, Ruiz Ruiz JC. [Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia]. *Psicothema.* 2010 May;22(2):202–7.
181. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry.* 1991 Jul;48(7):618–24.
182. Keefe RS. The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Am J Psychiatry.* 1995 Jan;152(1):6–15.
183. Segarra N, Bernardo M, Gutierrez F, Justicia A, Fernandez-Egea E, Allas M, et al. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2011 Mar;26(2):69–73.
184. Bledowski C, Prvulovic D, Hoechstetter K, Scherg M, Wibral M, Goebel R, et al. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2004 Oct 20;24(42):9353–60.
185. Bachiller A, Poza J, Gómez C, Molina V, Suazo V, Hornero R. A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia. *J Neural Eng.* 2015 Feb;12(1):016007.
186. Blanco S, Garcia H, Quiroga RQ, Romanelli L, Rosso OA. Stationarity of the EEG series. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 1995 Jul;14(4):395–9.
187. Roach BJ, Mathalon DH. Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Sep;34(5):907–26.
188. Mørup M, Hansen LK, Herrmann CS, Parnas J, Arnfred SM. Parallel Factor Analysis as an exploratory tool for wavelet transformed event-related EEG. *NeuroImage.* 2006 Feb 1;29(3):938–47.
189. Gomez-Pilar J, Poza J, Bachiller A, Gómez C, Molina V, Hornero R. Neural Network Reorganization Analysis During an Auditory Oddball Task in Schizophrenia Using Wavelet. *Entropy.* 2015 Jul 27;17(8):5241–56.
190. Mallat S. *A Wavelet Tour of Signal Processing, Third Edition: The Sparse Way.* 3rd ed. Academic Press; 2008.
191. Torrence C, Compo GP. A Practical Guide to Wavelet Analysis. *Bull Am Meteorol Soc.* 1998 Jan 1;79(1):61–78.
192. Poza J, Gómez C, Bachiller A, Hornero R. Spectral and Non-Linear Analyses of Spontaneous Magnetoencephalographic Activity in Alzheimer's Disease. *J Healthc Eng.* 2012 Jun 1;3(2):299–322.
193. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1996 Jul 1;16(13):4240–9.
194. Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang D-U. Complex networks: Structure and dynamics. *Phys Rep.* 2006 Feb;424(4–5):175–308.
195. Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, et al. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997 Nov;103(5):499–515.
196. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage.* 2010 Sep;52(3):1059–69.
197. de Haan W, Pijnenburg YAL, Strijers RLM, van der Made Y, van der Flier WM, Scheltens P, et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neurosci.* 2009;10:101.
198. Bassett DS, Bullmore E. Small-world brain networks. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* 2006 Dec;12(6):512–23.
199. Başar-Eroglu C, Başar E, Demiralp T, Schürmann M. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 1992 Sep;13(2):161–79.
200. Ishii R, Canuet L, Herdman A, Gunji A, Iwase M, Takahashi H, et al. Cortical oscillatory power changes during auditory oddball task revealed by spatially filtered magnetoencephalography. *Clin Neurophysiol.* 2009 Mar;120(3):497–504.
201. Burgess AP, Gruzelier JH. Short duration synchronization of human theta rhythm during recognition memory. *Neuroreport.* 1997 Mar 3;8(4):1039–42.
202. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science.* 2004 Jun 25;304(5679):1926–9.
203. Stein A von, Chiang C, König P. Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci.* 2000 Dec 19;97(26):14748–53.
204. Crossley NA, Mechelli A, Scott J, Carletti F, Fox PT, McGuire P, et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain J Neurol.* 2014 Aug;137(Pt 8):2382–95.

205. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage*. 2007 Oct 1;37(4):1083–90; discussion 1097–9.
206. Ma S, Calhoun VD, Eichele T, Du W, Adali T. Modulations of functional connectivity in the healthy and schizophrenia groups during task and rest. *NeuroImage*. 2012 Sep;62(3):1694–704.

Índice de Tablas y Figuras.

Tablas

- **Tabla I.** Instrumentos de evaluación de las PLEs y la esquizotipia en la población general. 4
- **Tabla II.** Resultados demográficos, cognitivos, clínicos y del EEG 43
- **Tabla III.** Resumen de los resultados de regresión múltiple cuando se incluyeron las escalas de depresión del CAPE-42. 45

Figuras

- **Figura I.** *Continuum* de la psicosis en la población general y en las poblaciones clínicas. 2
- **Figura II.** Diferentes tipos de redes. 23
- **Figura III.** Representación de nodo, enlace, motif y módulo. 24
- **Figura IV.** Registro y procesado de la señal del EEG para obtener los parámetros espectrales entre el periodo baseline y de respuesta. 36
- **Figura V.** Proceso de análisis para la obtención de los parámetros de red a partir del análisis espectral para cada una de las bandas de frecuencia en cada individuo. 40

ABREVIATURAS

EEG	Electroencefalograma
MEG	Magnetoencefalograma
fMRI	Resonancia magnética funcional
PLES	Experiencias de tipo psicótico
CC	Centralidad de cercanía (<i>closeness centrality</i>)
CLC	Coefficiente de agrupamiento (<i>clustering coefficient</i>)
PL	Longitud de la trayectoria (<i>path length</i>)
SW	Small-worldness
DMN	Red en modo por defecto (<i>default mode network</i>)
SE	Entropía espectral
MF	Frecuencia mediana
RP	Potencia relativa
MSC	Coherencia media cuadrática (<i>mean square coherence</i>)