

Caracterización de la Dinámica en la Eficiencia de la Red Neuronal en Esquizofrenia en Tarea Cognitiva Auditiva

Javier Gomez-Pilar¹, Jesús Poza Crespo¹, Alejandro Bachiller Matarranz¹, Carlos Gómez Peña¹, Vicente Molina Rodríguez², Roberto Hornero Sánchez¹

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB), Dpt. TSCIT, Universidad de Valladolid, Paseo de Belén 15, 47011-Valladolid, España, javier.gomez@gib.tel.uva.es, alejandro.bachiller@uva.es, {jespoz, cargom, robhor}@tel.uva.es

² Dpt. de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Av. Ramón y Cajal 7, 47005-Valladolid, España, vmolina@med.uva.es

Resumen

El objetivo de este estudio es caracterizar los cambios dinámicos en la eficiencia de la red neuronal de pacientes con esquizofrenia (SCH) durante la realización de una tarea cognitiva auditiva basada en el paradigma odd-ball. Anteriores estudios sugieren que los daños cognitivos asociados con la SCH podrían estar relacionados con alteraciones funcionales de las redes neuronales, provocando un "síndrome de desconexión". Por ello, se registró la actividad electroencefalográfica (EEG) de 20 pacientes con SCH y 20 sujetos de control. Se estimó la conectividad mediante la coherencia espectral a partir del EEG. Posteriormente, se construyó la matriz de adyacencia para obtener dos medidas que cuantifican el intercambio de información en una red, así como su robustez frente a fallos a pequeña escala: la eficiencia global y la eficiencia local. La eficiencia global mostró un aumento de la capacidad de intercambio de información en controles y en pacientes en la respuesta de una tarea cognitiva con respecto al baseline. Sin embargo, únicamente el aumento de la eficiencia global en controles resultó significativo ($p < 0.05$). Por su parte, el análisis de la eficiencia local mostró diferencias significativas entre grupos en las zonas frontales, centrales y occipitales. Estos resultados sugieren que la organización de la red funcional en pacientes es menos robusta frente a fallos de pequeña escala, lo que indica un déficit en la capacidad de intercambiar información entre distintas regiones cerebrales. Estos hallazgos proporcionan una explicación sobre la menor integración de redes neuronales en pacientes con SCH, principalmente entre zonas cerebrales distantes.

1. Introducción

La esquizofrenia (SCH) es un desorden psiquiátrico caracterizado por síntomas positivos y negativos, frecuentemente acompañados de un deterioro en el proceso cognitivo [1]. Un diagnóstico temprano es crucial, ya que la efectividad del tratamiento disminuye cuanto más largo es el periodo de psicosis [2]. Diferentes investigaciones han señalado la SCH como un síndrome de desconexión, asociado con un déficit en la capacidad de integración de la información entre las diferentes regiones cerebrales [3]. A la luz de esta hipótesis, el análisis de la reorganización neuronal en la SCH podría aportar información relevante sobre los sustratos neuronales alterados en esta patología.

La conectividad neuronal entre distintas regiones cerebrales puede ser estudiada mediante herramientas de la Teoría de Redes Complejas. Estudios previos han utilizado

medidas de coherencia espectral a partir de señales de electroencefalograma (EEG) para formar el grafo de red en pacientes con SCH [4], [5]. El análisis de redes complejas permite obtener información sobre la capacidad de intercambio de información de la red cerebral. En concreto, distintas medidas de eficiencia han sido usadas como cuantificador de la capacidad de la red para transmitir información en paralelo entre nodos [6]. Por tanto, estas medidas también evalúan la capacidad de la red para reponerse ante fallos en uno de sus nodos.

Las oscilaciones neuronales son el principal mecanismo que permite la coordinación de actividades neuronales complejas. Típicamente, estas oscilaciones se dividen en distintas bandas espectrales: delta (δ , 1-4 Hz), zeta (θ , 4-8 Hz), alfa (α , 8-13 Hz), beta (β , 13-30 Hz) y gamma (γ , 30-70 Hz). Las bandas espectrales lentas (δ y θ) se corresponden con la sincronización o comunicación de la red en un rango espacial amplio [7]. Por otro lado, las bandas espectrales rápidas están asociadas con la sincronización local de la red [7]. Anteriores estudios mostraron un comportamiento diferente en el EEG de pacientes con SCH en bandas espectrales lentas [8] y rápidas [9] con respecto a los controles. Es por ello que el análisis de cada banda espectral por separado es relevante.

La SCH está relacionada con la memoria de trabajo [3]. Sin embargo, mientras que varios estudios se han centrado en la actividad cerebral en reposo [10], son pocos los que se han centrado en el paradigma *odd-ball* [11], [12]. No obstante, éste podría resultar más adecuado para la caracterización de la SCH [13]. En el presente estudio se pretende caracterizar la reorganización de la red neuronal en los pacientes con SCH como respuesta a una tarea cognitiva mediante dos medidas de la capacidad de transmisión de información en paralelo: eficiencia global (E_g) y eficiencia local (E_l).

2. Materiales

2.1. Sujetos

En el estudio participaron 20 controles sanos (14 hombres y 6 mujeres, edad = 33.3 ± 12.3 años, media \pm desviación estándar) y 20 pacientes con SCH crónica (14 hombres y 6 mujeres, edad = 36.7 ± 10.5 años, media \pm desviación estándar). El diagnóstico se realizó en el Hospital Clínico

de Valladolid de acuerdo con el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) [1]. Todos los participantes dieron su consentimiento para participar en el estudio, el cual fue aprobado por el comité ético local.

2.2. Registros de EEG

La adquisición del EEG se realizó mediante el equipo de Brain Vision® (Brain Products GmbH; Munich; Alemania). Para la localización de electrodos se siguió el sistema internacional 10/20, con 17 electrodos (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T5, T6, Fz, Pz y Cz). Los registros se realizaron mientras los participantes se mantenían sentados, relajados y con los ojos cerrados. La tarea auditiva *odd-ball* consistió en series de 600 tonos de 50 ms de duración, con intensidad de 90 dB y una distancia entre estímulos aleatoria entre 1.16 y 1.44 ms. Se presentaron tres diferentes tonos: objetivo (500 Hz), distractor (1000 Hz) y estándar (2000 Hz), con probabilidad de aparición de 0.2, 0.2 y 0.6, respectivamente. Las señales de EEG se obtuvieron con una frecuencia de muestreo de 250 Hz. Posteriormente, se realizó un referenciado promedio de todos los canales y se les aplicó un filtro *Finite Impulse Response* (FIR) con ventana de Hamming entre 1 y 70 Hz, junto con un filtro de ranura a 50 Hz para eliminar la frecuencia de red. Finalmente, el rechazo de artefactos se realizó en tres pasos para minimizar el efecto de ruido ocular y muscular [4], [11]: (i) eliminación de las componentes relacionadas con el movimiento ocular, de acuerdo a una inspección visual y espectral de las componentes procedentes del análisis de componentes independientes; (ii) segmentación de las señales procedentes de cada canal en ventanas de 1 segundo de duración desde 300 ms antes del estímulo auditivo hasta 700 ms posteriores a dicho estímulo; (iii) rechazo automático mediante umbralización adaptativa [4]. Sólo los tonos objetivo atendidos fueron considerados en posteriores análisis.

3. Métodos

3.1. Transformada Wavelet Continua

Para describir las propiedades dinámicas de cada segmento de 1 s libre de artefactos se utilizó la transformada wavelet continua (*Continuous Wavelet Transform, CWT*). La CWT fue obtenida mediante la convolución de la señal correspondiente al segmento de 1 s con una función Morlet compleja. Así, se obtuvo el escalograma *wavelet* (*Wavelet Scalogram, WS*), que resume la distribución de la energía de la señal en el plano tiempo-frecuencia [14]. Tanto los parámetros utilizados como el proceso seguido, son idénticos a los descritos en [11].

3.2. Coherencia Espectral

La coherencia espectral o coherencia cuadrática media (*Mean Squared Coherence, MSC*) es una medida comúnmente utilizada para evaluar la conectividad funcional entre dos regiones cerebrales [15]. Esta función real permite cuantificar la interacción funcional en el contenido espectral entre dos canales de EEG. La MSC de dos señales se define como la división entre la función de densidad espectral de potencia cruzada y la densidad espectral de potencia de cada una por separado [15]:

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

donde i y j se refieren a cada uno de los canales evaluados, f a la frecuencia y t al instante temporal. Los valores de MSC obtenidos fueron promediados para cada banda espectral bajo estudio: θ , α , β y γ .

3.3. Teoría de redes complejas

Un grafo es una estructura matemática usada para modelar la relación entre dos objetos [16]. En el contexto de este estudio, un grafo está compuesto por nodos (electrodos) y uniones entre los mismos o aristas. Para dar valores, o pesos (w), a dichas aristas se utilizaron las medidas de MSC anteriormente calculadas entre cada par de electrodos. Así, se obtuvo un grafo de 17 nodos ($n=17$) para cada uno de los sujetos del estudio con pesos de sus enlaces denotados por w_{ij}^b , donde b indica la banda de frecuencia. El promedio de dichas redes en el grupo de control y en el grupo de SCH se muestra en la Figura 1.

Entre las múltiples propiedades que describen un grafo, en el presente estudio se seleccionaron la E_g y E_l . Con ello se pretendió evaluar simultáneamente la capacidad de la red para transmitir información en paralelo, así como su capacidad de reponerse ante fallos locales. La E_g se define como la media inversa de los caminos más cortos [17]:

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

donde (d_{ij}) es el camino más corto entre i y j . Este parámetro proporciona una medida global de la red que evalúa el grado de integración de la misma [17]. Por su parte, la E_l es un indicador de la eficiencia de la comunicación entre los nodos vecinos de i , cuando i es eliminado [17]:

$$E_l = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j, h \in N, j \neq i} w_{ij} w_{ih} (d_{ih}(N_i))^{-1}}{k_i(k_i-1)}, \quad (3)$$

donde $d_{ih}(N_i)$ es el camino más corto entre j y h que sólo contiene vecinos de i , y k_i es el grado del nodo i (suma de los pesos de las aristas del nodo i).

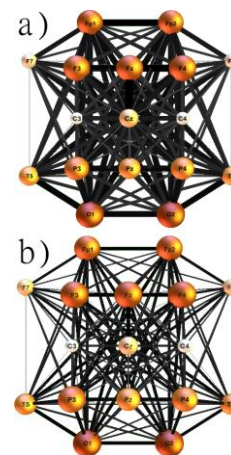


Figura 1. a) Grafo promedio del grupo de control. b) Grafo promedio del grupo SCH. El tamaño de los nodos y grosor de las aristas son proporcionales al grado de nodo y al valor de los pesos, respectivamente.

3.4. Análisis Estadístico

Para llevar a cabo el análisis estadístico de los resultados, primero se estudió la distribución de los datos. Se observó que los mismos no cumplían las condiciones de normalidad y homocedasticidad. Por ello, se utilizó: (i) el test de rangos con signo de Wilcoxon ($\mu=0.05$) para el análisis intra-grupo, y (ii) el test U de Mann-Whitney ($\mu=0.05$) para el análisis inter-grupo.

4. Resultados y Discusión

En primer lugar, se calculó la E_g durante la ventana de *baseline* ([-300 0] ms con respecto al estímulo auditivo) y de respuesta ([150 450] ms con respecto al estímulo) en cada una de las bandas espectrales de los controles y de los pacientes con SCH. Para independizar del tamaño de la red, se calcularon 50 surrogaciones sobre la red original y se normalizó la E_g entre dicho valor ($\{E_g\}_s$) [18]. Únicamente se encontraron diferencias significativas entre las ventanas evaluadas en la banda θ . La Figura 2 muestra un diagrama de cajas que resume los resultados obtenidos. Dado que únicamente se encontraron diferencias significativas en la banda θ , los resultados de la E_g sugieren que la principal reconfiguración neuronal de la red se produce a baja frecuencia y, por lo tanto, afectaría a la comunicación a larga distancia [7]. Además, pese a que el cambio en la E_g^θ es significativo en ambos grupos, es mayor en el grupo de control. Esto indica que los enfermos con SCH presentan un déficit en la reconfiguración de la red neuronal para aumentar la eficiencia de la comunicación. El hecho de que este proceso sea más importante a bajas frecuencias concuerda con anteriores estudios [4], [11], [12]. Durante la respuesta producida por la realización de la tarea cognitiva el principal cambio espectral se produce en la banda θ [4]. Es común encontrar un comportamiento diferenciado entre controles y pacientes con SCH en dicha banda, debido a la dificultad de estos últimos para integrar información entre regiones cerebrales distantes [11].

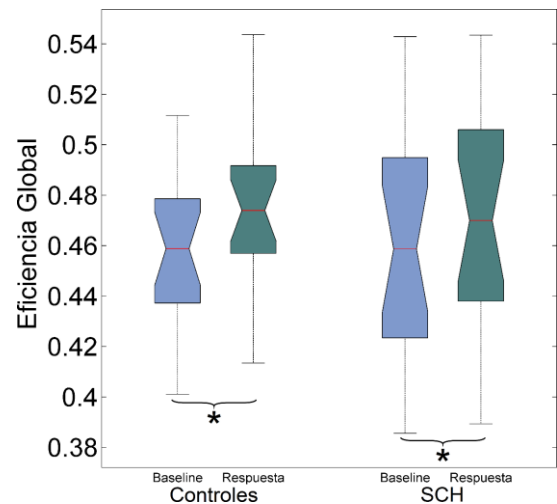


Figura 2. Diagrama de cajas de la distribución de la $\{E_g^\theta\}_s$ en la ventana de *baseline* y de *respuesta* para el grupo de control y el de pacientes con SCH. Los asteriscos muestran diferencias significativas entre ambas distribuciones (test de Wilcoxon, $\mu<0.05$).

Con el objetivo de realizar un análisis espacial en las frecuencias más significativas, se calculó la E_l en la banda θ . Los resultados se muestran en la Figura 3. Se aprecia como, en reposo, los valores de E_l^θ son similares en controles y en pacientes con SCH. El grupo de control muestra un aumento significativo de los valores de eficiencia, principalmente en la zona fronto-temporal izquierda en la ventana de respuesta. Sin embargo, en el grupo de pacientes con SCH, aunque también existe este aumento en la región temporal derecha, éste es mucho menor. Por otro lado, se aprecia como, durante la ventana de *baseline*, la distribución de la E_l^θ es muy similar en ambos grupos ($p>0.05$). Es durante la ventana de respuesta donde las diferencias se vuelven notables, principalmente en la zona fronto-central y occipital. De nuevo, estos resultados concuerdan con otros estudios, que asocian la

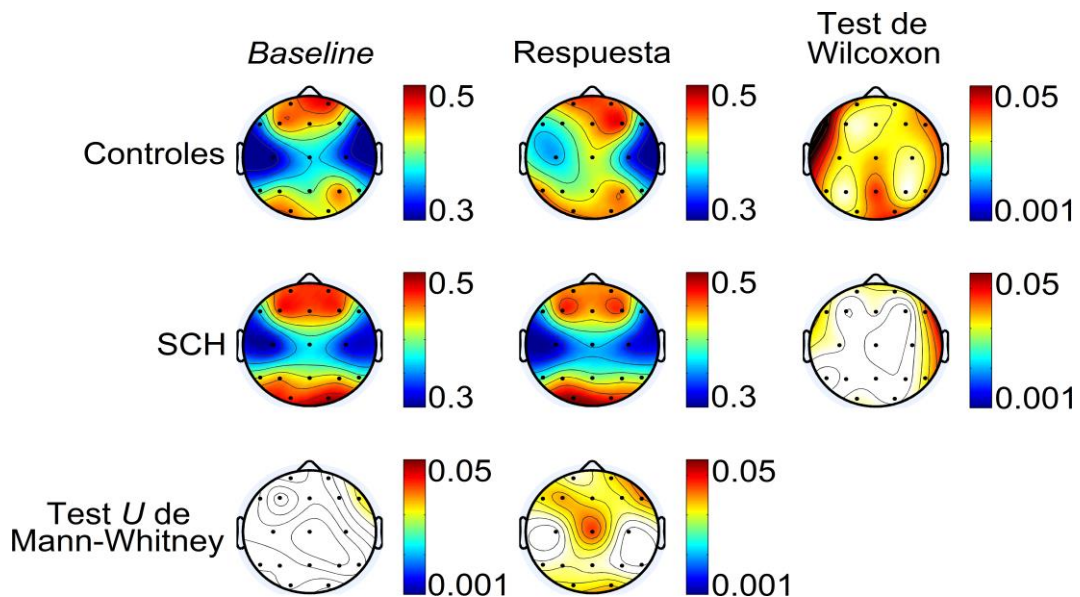


Figura 3. Diagramas espaciales con la distribución de la E_l^θ en la ventana de *baseline* y de *respuesta* para el grupo de control y el de pacientes con SCH. La columna derecha muestra diferencias intra-grupo (test de Wilcoxon, $\mu<0.05$), mientras que la fila inferior muestra las diferencias inter-grupo (test U de Mann-Whitney, $\mu<0.05$).

SCH con un déficit en la reestructuración de la red de modo por defecto (activa en reposo) hacia la *saliency network* (activa durante la respuesta de una tarea cognitiva) [3], [11]–[13].

Conviene remarcar que las conocidas redes de pequeño mundo (*small-world networks*) se asemejan a la red funcional neuronal [19]. Estas se caracterizan por poseer una elevada E_g al mismo tiempo que una elevada E_l [17], es decir, elevada comunicación global y local. Por tanto, los resultados también coinciden en este aspecto con los hallazgos encontrados en anteriores estudios sobre el grado de aleatoriedad de la red funcional cerebral [5], [6], [12].

Existen algunas limitaciones del estudio que merecen especial atención. En primer lugar, en futuros trabajos sería conveniente ampliar la población bajo estudio, tanto del grupo de control como de pacientes, de forma que aumente la potencia estadística de los resultados obtenidos. Además, sería conveniente realizar las adquisiciones de los registros de EEG mediante una distribución de electrodos de alta densidad para que pudieran obtenerse conclusiones más precisas sobre las propiedades de red. Por último, para completar la caracterización de las redes funcionales, podría ser interesante estudiar la similitud de estas redes con redes regulares o aleatorias.

5. Conclusiones

En el presente estudio se ha caracterizado la dinámica funcional neuronal de la SCH. Concretamente, se ha estudiado la eficiencia de la red neural de forma global y local, partiendo de registros de EEG. Se ha observado que la SCH se puede asociar con un déficit en la integración de la información entre zonas cerebrales distantes. Asimismo, la SCH afecta a la conectividad cerebral, generando redes menos robustas ante fallos en un nodo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos TEC2014-53196-R del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER, y VA059U13 de la Consejería de Educación (Junta de Castilla y León). Javier Gomez-Pilar cuenta con una beca FPI-UVA de la Universidad de Valladolid.

Referencias

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5. 2013.
- [2] Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 62, pp. 975–983, 2005.
- [3] Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr. Res.*, vol. 30, pp. 115–125, 1998.
- [4] 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.*, vol. 12, pp. 016007, 2015.
- [5] Fallani FDV, Costa LDF, Rodriguez FA, Astolfi L, Vecchiato G, Toppi J, Borghini G, Cincotti F, Mattia D, Salinari S, Isabella R, Babiloni F. A graph-theoretical approach in brain functional networks. Possible implications in EEG studies. *Nonlinear Biomed. Phys.*, vol. 4 Suppl. 1, pp. S8, 2010.
- [6] Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput. Biol.*, vol. 3(2), pp. 0174–0183, 2007.
- [7] Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 11, pp. 100–113, 2010.
- [8] Bachiller A, Lubeiro A, Díez A, Suazo V, Domínguez C, Blanco JA, Ayuso M, Hornero R, Poza J, Molina V. Decreased entropy modulation of EEG response to novelty and relevance in schizophrenia during a P300 task. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, pp. 1–11, 2014, in press.
- [9] Haig AR, Gordon E, De Pascalis V, Meares RA, Bahramali H, Harris A. Gamma activity in schizophrenia: evidence of impaired network binding? *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111(8), pp. 1461–1468, 2000.
- [10] Kikuchi M, Hashimoto T, Nagasawa T, Hirose T, Minabe Y, Yoshimura M, Strik W, Dierks T, Koenig T. Frontal areas contribute to reduced global coordination of resting-state gamma activities in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, vol. 130(1–3), pp. 187–194, 2011.
- [11] 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. *Entropy*, vol. 17(8), pp. 5241–5256, 2015.
- [12] Gomez-Pilar J, Bachiller A, Poza J, Gómez C, Molina V, Hornero V. Caracterización de Potenciales Evocados del EEG en Esquizofrenia mediante Teoría de Redes Complejas. *Libro de Actas del XXXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2014)*, Barcelona, pp. 1-4, Barcelona (España), 2014, pp. 1–4 (ISBN: 978-84-617-2446-8).
- [13] Palaniyappan L, Doege K, Mallikarjun P, Liddle E. Cortical thickness and oscillatory phase resetting: A proposed mechanism of saliency network dysfunction in schizophrenia. *Psychiatriki*, vol. 23(2), pp. 117–129, 2012.
- [14] Mallat S. A Wavelet Tour of Signal Processing. A Wavelet Tour of Signal Processing, 1999, pp. 20–41.
- [15] Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, Cadusch PJ. EEG coherency I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 103(5), pp. 499–515, 1997.
- [16] Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang DU. Complex networks: Structure and dynamics. *Phys. Rep.*, vol. 424(4–5), pp. 175–308, 2006.
- [17] Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks. *Phys. Rev. Lett.*, vol. 87(19), pp. 198701, 2001.
- [18] Stam CJ, De Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, vol. 132, pp. 213–224, 2009.
- [19] Sporns O, Zwi JD. The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics*, vol. 2, pp. 145–162, 2004.