



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

Trabajo Fin de Máster

MÁSTER EN INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN

**Modelo predictivo de la
reorganización de la red neuronal
en pacientes con esquizofrenia
durante una tarea P300**

AUTOR

Mario Calle Martín

TUTORES

Jesús Poza Crespo

Javier Gómez Pilar

Valladolid, Septiembre 2019

TÍTULO: **Modelado predictivo de la reorganización de la red neuronal en pacientes con esquizofrenia durante una tarea P300**

AUTOR: **D. Mario Calle Martín**

TUTORES: **Dr. D. Jesús Poza Crespo
Dr. D. Javier Gómez Pilar**

DEPARTAMENTO: **Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática**

Tribunal

PRESIDENTE: **Dr. D. Roberto Hornero Sánchez**

SECRETARIO: **Dr. D. Carlos Gómez Peña**

VOCAL: **Dra. D^a. María García Gadañón**

P. SUPLENTE: **Dr. D. Miguel López - Coronado
Sánchez - Fortún**

S. SUPLENTE: **Dr. D. Francisco Javier Díaz Pernas**

V. SUPLENTE: **Dra. D^a. Miriam Antón Rodríguez**

FECHA: **Septiembre 2019**

CALIFICACIÓN:

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer al Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid y especialmente a Jesús Poza Crespo y Javier Gómez Pilar, mis tutores en este trabajo, por darme la oportunidad de conocer este campo de investigación, por su ayuda, paciencia y comprensión a lo largo de este año.

De igual manera, agradecer a mis amigos y compañeros su apoyo, afecto e interés en este trabajo.

Por último, mi eterno agradecimiento a mis familiares, en particular, a mis padres por sus incesantes ánimos y por estar siempre a mi lado.

Resumen

El estudio de los mecanismos involucrados en la cognición es de suma importancia para la comprensión de los sustratos neurales en trastornos psiquiátricos, especialmente en la esquizofrenia debido a su heterogeneidad. Este Trabajo Fin de Máster tiene como objetivo analizar la dinámica de la red cerebral durante una tarea cognitiva para identificar grupos de pacientes con un sustrato neuronal similar. Para ello, se ha empleado una prueba “odd-ball” auditiva a la que se sometieron 99 pacientes y 125 sujetos sanos (controles), durante la que se registró la actividad electroencefalográfica (EEG) de cada participante. Estas señales EEG han sido procesadas y analizadas para extraer información acerca de cómo se reorganizaban las conexiones de la red neural, construida mediante una medida de conectividad de fase. La evolución de las propiedades de la red neural generada a lo largo de la tarea se ha caracterizado mediante parámetros de red, calculados desde el pre-estímulo hasta la respuesta al estímulo. Posteriormente, aplicando un algoritmo iterativo a la red del pre-estímulo, que modifica las conexiones, se obtienen unos modelos que minimizan el error de predicción de la red en la respuesta mediante el ajuste iterativo de los parámetros de red. Los resultados obtenidos del modelado han mostrado que la mayoría de controles refuerzan las vías secundarias (conexiones débiles entre regiones del cerebro durante el pre-estímulo) y que los pacientes, pese a que ese modelo también es el predominante, hacen el mismo tipo de refuerzo en menor porcentaje de pacientes, distribuyéndose entre otros modelos. Adicionalmente, se ha realizado una reproducción del modelado utilizando una resolución espacial menor, con el fin de reducir tiempos de procesamiento y sencillez en los útiles de medida, que no ha replicado los resultados. Analizando las diferencias de los parámetros de red entre el pre-estímulo y la respuesta se ha observado que los pacientes no son capaces de

modificar la configuración de la red cerebral durante la respuesta al estímulo auditivo. Estos resultados sugieren un deterioro en funciones cognitivas específicas de los pacientes y una ineficiente comunicación entre diversas partes del cerebro. Los resultados conseguidos pueden ser de utilidad para agrupar a los pacientes de esquizofrenia según su forma de reestructurar la red neuronal y ayudar a definir subgrupos de pacientes dentro de este trastorno sin basarse únicamente en los síntomas y signos médicos del paciente.

Palabras clave

Esquizofrenia; Electroencefalografía; Red neuronal/cerebral; Parametrización de red; Modelado;

Abstract

The study of the systems involved in cognition is of outstanding importance for the understanding of neural substrates in psychiatric disorders, especially in schizophrenia due to its heterogeneity. This Master Thesis aims to analyze the dynamics of the brain network during a cognitive task to identify groups of patients with a similar neuronal substrate. For this purpose, an auditory oddball task was used, to which 99 patients and 125 healthy subjects (controls) were submitted, during which the electroencephalographic activity (EEG) of each participant was recorded. These EEG signals have been processed and analyzed to extract information about how neural network connections were reorganized, built through a phase connectivity measure. The evolution of neural network properties generated throughout the task has been characterized by network parameters, calculated from the pre-stimulus to the response to the stimulus. Subsequently, by applying an iterative algorithm to the pre-stimulus network, which modifies the connections, models are obtained that minimize the prediction error of the network in the response by iterative adjustment of the network parameters. The results obtained from the modeling have shown that most controls reinforce the secondary pathways (weak connections between brain regions during the pre-stimulus) and that patients, although this model is also the predominant one, do the same type of reinforcement in a lower percentage of patients, being distributed among other models. Additionally, a reproduction of the modeling has been made using a lower spatial resolution, in order to reduce processing times and simplicity in the measurement tools, which has not replicated the results. Analyzing the differences in the network parameters between the pre-stimulus and the response, it has been observed that patients are not able to modify the configuration of the brain network during the response to the auditory stimulus. These

results suggest a deterioration in patient-specific cognitive functions and inefficient communication between various parts of the brain. The results obtained may be useful for grouping schizophrenia patients according to how they restructure the neural network and for helping to define subgroups of patients within this disorder without relying solely on the patient's symptoms and medical signs.

Keywords

Schizophrenia; Electroencephalography; Neural/cerebral network; Network parameterization; Modeling;

Índice general

Agradecimientos	I
Resumen	II
Abstract	IV
1. Introducción	1
1.1. Procesado de señales biomédicas	1
1.2. Enfermedad de la esquizofrenia	2
1.3. Registros EEG	3
1.4. Hipótesis	4
1.5. Objetivos	4
1.6. Descripción de la memoria	5
2. Enfermedad de la esquizofrenia	7
2.1. Introducción	7
2.2. Epidemiología y etiología	8
2.3. Neuropatología	9
2.4. Psicopatología	10
2.5. Funcionamiento cognitivo	12
2.6. Evolución de la enfermedad	13
3. Introducción a la electroencefalografía	15
3.1. Introducción	15
3.2. Generación del EEG	16
	VI

3.3.	Ritmos cerebrales	18
3.4.	Medida y registro del EEG	19
3.5.	Potencial relacionado con evento	22
3.5.1.	Formas de onda de ERP	22
3.5.2.	Cambios en el ERP debido a la esquizofrenia	24
4.	Materiales y métodos	26
4.1.	Introducción	26
4.2.	Descripción de la base de datos	26
4.3.	Tarea cognitiva	27
4.4.	Adquisición y preprocesado	27
4.5.	<i>Continuous Wavelet Transform</i>	28
4.6.	<i>Phase Locking Value</i>	30
4.7.	Parámetros de red	31
4.8.	Modelos de red	32
4.8.1.	Reducción de iteraciones	35
4.9.	Análisis estadístico	37
5.	Resultados	38
5.1.	Introducción	38
5.2.	Parámetros de red	39
5.3.	Modelado computacional de la reorganización de la red funcional	45
6.	Discusión y limitaciones	48
6.1.	Introducción	48
6.2.	Comparativa pacientes y controles	48
6.2.1.	Parámetros de red	49
6.2.2.	Modelado de red	51
6.3.	Replicación con menor resolución espacial	52
6.4.	Limitaciones	53
7.	Conclusiones y líneas futuras	55
7.1.	Grado de cumplimiento de los objetivos	55
7.2.	Conclusiones	56

7.3. Líneas futuras	57
Bibliografía	58

Índice de figuras

3.1. Estructura de la neurona [37]	17
3.2. Diferentes potenciales que contribuyen a la generación del EEG [23].	18
3.3. Ejemplo de 4 de los ritmos cerebrales, ordenados frecuentemente de mayor a menor [37].	20
3.4. Representación de la configuración de electrodos (10-20) estándar del sistema internacional [37].	21
4.1. Partes real e imaginaria de la señal wavelet Morlet compleja.	29
4.2. Representación del modelado iterativo descrito anteriormente. Una vez obtenidos los datos EEG, se segmentan en ventanas de pre-estímulo y respuesta. Se calculan los parámetros de red para cada ventana usando los datos de la matriz PLV. Se modifica iterativamente la matriz de conectividad del pre-estímulo hasta obtener el mínimo MSE respecto a los parámetros obtenidos de la matriz de respuesta, para cada modelo y sujeto [20].	34
4.3. MSE promediado en los controles, para cada modelo considerado	36
4.4. MSE promediado en los pacientes con esquizofrenia, para cada modelo considerado	36
5.1. ERP promedio del electrodo Pz diferenciando controles (azul) y pacientes (naranja).	39

5.2. Representación de las matrices de conectividad basadas en PLV para la configuración de 29 canales, durante el pre-estímulo (paneles izquierdos) y la respuesta cognitiva (paneles derechos), para los controles (paneles superiores) y los pacientes con esquizofrenia (paneles inferiores).	40
5.3. Representación de las matrices de conectividad basadas en PLV, durante el pre-estímulo (paneles izquierdos) y la respuesta cognitiva (paneles derechos), para los controles (paneles superiores) y los pacientes con esquizofrenia (paneles inferiores). Se ha aplicado un umbral para representar las conexiones con un valor (PLV) mayor que 0.4.	42
5.4. Cambios en la integración en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p < 0,05$).	43
5.5. Cambios en la segregación en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p < 0,05$).	43
5.6. Cambios en la densidad de grafo en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p < 0,05$).	43
5.7. Cambios en la complejidad en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p > 0,05$).	44
5.8. Cambios en la regularidad en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p > 0,05$).	44

5.9. Capacidad de predicción del modelado de red durante el pre-estímulo, dividido en controles (paneles izquierdos) y pacientes de esquizofrenia (paneles izquierdos), con resolución espacial de 29 electrodos (paneles superiores) y de 17 electrodos (paneles inferiores). En morado se representa el promedio de los parámetros de red en el pre-estímulo, y en verde en la repuesta. Adicionalmente se muestra, en azul, la predicción de los parámetros de red (promedio de los parámetros de red de los modelos ganadores para cada sujeto).	46
5.10. Total de sujetos para cada modelo ganador, divididos en controles y pacientes, con resolución espacial de 29 electrodos (parte superior) y de 17 electrodos (parte inferior).	47

Índice de tablas

4.1. Número de iteración más alta donde se ha encontrado el mínimo MSE, para cada modelo usando 29 canales	37
4.2. Número de iteración más alta donde se ha encontrado el mínimo MSE, para cada modelo usando 17 canales	37

Capítulo 1

Introducción

1.1. Procesado de señales biomédicas

Nuestros cuerpos están constantemente generando información acerca del desempeño de las diversas funciones corporales. Es posible registrar esta información mediante instrumentos físicos que miden las diferentes señales biológicas de nuestro organismo, por ejemplo, el ritmo cardíaco, la presión sanguínea, la actividad cerebral o niveles de saturación de oxígeno, etc. La representación de la información se hace mediante el uso de señales [10]. Cuando una señal procede o se genera en un sistema biológico y con el propósito de utilizarse en el diagnóstico se denomina señal biomédica [33]. Es posible clasificar las señales biomédicas dependiendo de su origen [9, 33]:

- Señales bioeléctricas, p. ej. electroencefalograma, electrocardiograma y electrogastrograma, entre otras.
- Señales de bioimpedancia, p. ej. análisis de la composición corporal, del volumen y distribución sanguínea, de la actividad endocrina, de la actividad del sistema nervioso, etc.
- Señales bioacústicas, p. ej. ecografía y fonocardiograma.
- Señales biomagnéticas, p. ej. magnetoencefalograma y magnetocardiograma.
- Señales biomecánicas, p. ej. señales de presión, tensión y flujo.

- Señales bioquímicas, p. ej. proteínas y encimas.
- Señales bioópticas, p. ej. saturación de oxígeno en sangre.

El procesamiento de las señales biomédicas puede estar motivado por varias razones: (1) eliminar componentes no deseadas de las señales que corrompen la información de interés; (2) extraer información presentándola en una forma más obvia o más útil; y (3) predecir futuros valores de la señales con el objetivo de anticipar el comportamiento del origen de la señal. Con frecuencia el objetivo es discriminar las señales anormales de las normales para diagnosticar la presencia de una enfermedad [10]. El procesado se puede resumir en tres fases [33]: (1) la obtención y registros de las señales de los sujetos (detección, digitalización, preprocesado y almacenamiento); (2) el procesado de la señal (segmentación, transformación y determinación de patrones); y (3) la clasificación de la señal (extrayendo sus características).

Este Trabajo de Fin de Máster (TFM) se centra en el análisis de las señales bioeléctricas registradas mediante electroencefalografía sobre pacientes de esquizofrenia y sujetos cognitivamente sanos.

1.2. Enfermedad de la esquizofrenia

La esquizofrenia es uno de los trastornos psiquiátricos más graves [29]. Es una enfermedad psicótica crónica y recurrente que se caracteriza por aparecer en adultos jóvenes. Los síntomas pródromos con frecuencia preceden a una psicosis aguda en la que se incluyen disfuncionalidades cognitivas. Todavía no se conoce si la esquizofrenia es una única enfermedad o es un diagnóstico sindrómico y aún son necesarios datos que orienten la forma en la que dividir los subgrupos de la enfermedad [41].

A pesar de todas las investigaciones, la comunidad psiquiátrica internacional no dispone aún de precisión en el diagnóstico, de claridad etiológica y del conocimiento patológico subyacente de la esquizofrenia [29]. El esquema de diagnóstico basado en síntomas puede funcionar para diferenciar a los pacientes y predecir su trayectoria y sensibilidad terapéutica, pero este esquema ha alcanzado sus límites de resolución, respecto a la fisiopatología y el desarrollo de terapias novedosas e individualizadas [26]. Dado que el tratamiento de la esquizofrenia se centra en paliar los síntomas, en

evitar las recaídas y en incrementar la adaptabilidad funcional del paciente [32], el avance de la investigación de los biomarcadores ofrece una perspectiva que, a pesar de la heterogeneidad de la enfermedad, permite agrupar a los sujetos en función de la causa, de su evolución y de la sensibilidad a un tratamiento, para servir de apoyo en el diagnóstico y en el tratamiento [26].

1.3. Registros EEG

La electrofisiología cognitiva es el estudio del funcionamiento cognitivo en base a una actividad eléctrica generada por una población de neuronas. El interés principal es descubrir las propiedades funcionales de las redes neuronales y los paradigmas cognitivos para generar patrones de actividad neuronal, que permitan relacionar la investigación en humanos, sobre los procesos neurobiológicos y neurofisiológicos, a modelos computacionales [12].

Dentro de los registros electrofisiológicos se encuentran los registros originados por electroencefalografía (EEG). El EEG es una técnica de alta resolución temporal, lo que es de utilidad para capturar los procesos cognitivos rápidos (motrices, emocionales, lingüísticos, cognitivos y perceptivos) y los eventos dinámicos y secuenciales en tiempo. Las fluctuaciones de voltaje medidas en el EEG son reflejos directos del fenómeno biofísico a nivel de agrupaciones neuronales y las oscilaciones observadas en la señal EEG son el reflejo directo de las oscilaciones neurales en la corteza cerebral. El cerebro puede conceptualizarse como un sistema biológico muy complejo que emplea un espacio multidimensional para procesar, representar y transferir información. La capacidad multidimensional del EEG (tiempo, espacio, frecuencia, amplitud y fase) ofrece la oportunidad de relacionar los resultados obtenidos a través de registros no invasivos en humanos con registros invasivos en animales no humanos, así como con modelos biofísicos de actividad del conjunto neuronal [12].

En este TFM se han utilizado registros EEG generados durante una tarea odd-ball auditiva. Una tarea odd-ball consiste en presentar al sujeto estímulos infrecuentes (estímulos objetivo), a los cuales el sujeto tiene que responder, embebidos en una serie de estímulos más frecuentes (estímulos estándar), mientras, la reacción del sujeto a los estímulos poco frecuentes es registrada. Este tipo de prueba cognitiva es cada vez

más utilizada debido a su éxito al evocar fenómenos robustos y de confianza, que son usados como marcadores de la función cognitiva [22].

1.4. Hipótesis

Este trabajo se fundamenta en la hipótesis que defiende la distinción de comportamiento de los pacientes de esquizofrenia, frente a los sujetos sanos (controles), al generar una reestructuración de la red neuronal cuando se someten a una prueba cognitiva, registrada a través de electroencefalografía. Esta reestructuración es diferente para cada sujeto y permite la asociación en subgrupos de pacientes [20], gracias a las alteraciones de las propiedades de la red neuronal.

1.5. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es identificar, para cada sujeto, cómo se produce la reestructuración que sufre la red neuronal tras una tarea cognitiva. Se pretende aplicar varios modelos computacionales de reorganización de la red creada mediante los registros EEG, para analizar de manera intuitiva cuál de ellos explica mejor la reestructuración que se produce en la red neuronal de cada sujeto. Gracias a ello, es posible agrupar sujetos con un sustrato neuronal similar, así como estudiar las posibles alteraciones asociadas a la esquizofrenia. Ha sido necesario satisfacer varios objetivos progresivos para alcanzar el cumplimiento del objetivo de este TFM:

- Familiarizarse con la enfermedad de la esquizofrenia y con las técnicas de procesamiento de los registros EEG asociados.
- Analizar y comprender el funcionamiento del toolbox de Matlab generado por el Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) de la Universidad de Valladolid (UVA) en el que se implementan las funciones necesarias para llegar a parametrizar la red neuronal.
- Realizar el procesamiento y modelado de los registros EEG de los pacientes y de los sujetos de control.

- Determinar si las diferencias de los parámetros de red entre el grupo de pacientes y controles son estadísticamente significativas.
- Analizar los resultados obtenidos del proceso de modelado y compararlos con el estudio del que parte este trabajo (Gómez-Pilar *et ál* [20]).
- Obtener las conclusiones del trabajo realizado.

1.6. Descripción de la memoria

El presente documento se divide en siete capítulos, siendo el primero de ellos la introducción. El resto de capítulos se presentan a continuación:

- **Capítulo 2: Enfermedad de la esquizofrenia.** En esta sección se hará una introducción a la esquizofrenia destacando sus factores de riesgo, los principales cambios físicos que ocasiona, el procedimiento de diagnóstico, los deterioros cognitivos que involucra la enfermedad y su evolución a corto y largo plazo.
- **Capítulo 3: Introducción a la electroencefalografía.** En este capítulo se presentará el concepto de electroencefalografía junto con una breve historia. Seguidamente se explica cómo se genera y registra la señal EEG de nuestro sistema nervioso y los distintos patrones de la actividad neuronal. Se finaliza el capítulo detallando las señales relacionadas con eventos o estímulos a los que responde el cerebro y como la esquizofrenia altera esas formas de onda.
- **Capítulo 4: Materiales y métodos.** En este apartado se introduce la base de datos empleada, la tarea cognitiva que llevaron a cabo los sujetos y cómo se realizó el registro del EEG. Posteriormente se explica el procesado requerido para extraer la información relevante de los registros EEG y poder obtener unos determinados parámetros de red. Se concluye el capítulo mostrando el modelado realizado sobre los sujetos.
- **Capítulo 5: Resultados.** En esta sección se exponen todos los resultados obtenidos a lo largo de este trabajo.

- **Capítulo 6: Discusión y limitaciones.** En este capítulo se comentan y comparan los resultados obtenidos, a la vez que se establecen las limitaciones del trabajo.
- **Capítulo 7: Conclusiones y líneas futuras.** En este apartado final se exponen las principales ideas extraídas y se plantean unas posibles líneas de investigación.
- **Bibliografía.** En esta sección se presentan las fuentes de información utilizadas.

Capítulo 2

Enfermedad de la esquizofrenia

2.1. Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo y crónico caracterizado por un conjunto de síntomas, donde se incluyen delirios, alucinaciones, discurso o comportamiento desorganizado y una habilidad cognitiva deteriorada. La aparición temprana de esta enfermedad junto con su evolución crónica la convierten en un trastorno incapacitante para muchos pacientes. Esta incapacidad frecuentemente es el resultado de los síntomas negativos (síntomas que reflejan una disminución del funcionamiento normal) y los síntomas cognitivos. Adicionalmente las recaídas pueden llegar a ocurrir debido a los síntomas positivos (delirios, carácter sospechoso, alucinaciones) [32].

El concepto de esquizofrenia comienza con el psiquiatra francés Benedict Augustine Morel (1809 - 1873) que acuña el término demencia precoz, describiendo las características clínicas de la esquizofrenia y argumentando que la demencia era el resultado de un defecto biológico innato. Emil Kraepelin (1856 - 1926) formaliza el concepto moderno de la esquizofrenia al incorporar, a la demencia precoz, las descripciones de la catatonía, hebefrenia y demencia paranoide en un único trastorno, que se caracterizaba por un inicio temprano, un mal pronóstico y síntomas psíquicos y físicos. En 1911 el suizo Eugen Bleuler acuña el término de esquizofrenia desarrollando una jerarquía que distinguía entre síntomas fundamentales y secundarios. Siendo los fundamentales aquellos compartidos entre los pacientes y los síntomas

positivos como los secundarios, producto de los fundamentales [29].

En este capítulo se describirá brevemente la enfermedad de la esquizofrenia, comentando sus factores de riesgo, los principales cambios del cerebro, los criterios de diagnóstico basados en síntomas, las alteraciones del funcionamiento cognitivo y la evolución de la enfermedad a corto y largo plazo.

2.2. Epidemiología y etiología

La enfermedad de la esquizofrenia aparece en un ratio de un 0.5% en todas las sociedades humanas conocidas, a pesar de la diversidad en la definición de la enfermedad, de los criterios usados en el diagnóstico y de las características geográficas [29]. La prevalencia de este trastorno parece ser equivalente en hombres que en mujeres, aunque la aparición de los síntomas ocurre a una edad más temprana en los hombres que en las mujeres [32]. En los hombres el primer episodio de esquizofrenia suele ser a los veinte años mientras que en las mujeres, su primer episodio tiende a ser a los treinta años [32].

Varias investigaciones acerca de una relación entre la localización geográfica de nacimiento de los sujetos y el desarrollo de la esquizofrenia, han llegado a resultados no concluyentes. Un estudio colaborativo llevado a cabo por WHO (*World Health Organization*) en diez países encontró que la frecuencia en la que aparecía este trastorno era similar, entre las diferentes poblaciones geográficamente definidas. Por otro lado, un estudio más reciente en el que se incluían datos de 33 países, dio como resultado que la frecuencia en la que aparecía la esquizofrenia variaba según la localización geográfica [32].

La causa precisa de la esquizofrenia continúa siendo motivo de estudio para los investigadores. Sin embargo, está ampliamente aceptado que los diversos fenotipos de la enfermedad surgen de múltiples factores, entre los que se incluyen la susceptibilidad genética y las influencias ambientales, especialmente aquellos que afectan al neurodesarrollo en una edad temprana [32]. Una explicación para el desarrollo de la esquizofrenia es que el trastorno comienza en el útero. Las complicaciones obstétricas han sido relacionadas con la esquizofrenia en etapas posteriores del paciente. Y los trastornos fetales durante el segundo trimestre, período de tiempo en el que se pro-

duce el desarrollo neurológico, se han asociado con el aumento del riesgo de progreso de la esquizofrenia [32].

El factor de riesgo conocido más importante para la esquizofrenia es la genética [29]. Varios estudios han demostrado que el riesgo de enfermedad es aproximadamente del 10 % para un pariente de primer grado y un 3 % para un pariente de segundo grado. En caso de gemelos monocigóticos el riesgo de padecer esquizofrenia es de un 48 % si el otro gemelo tiene la enfermedad. Si los dos padres sufren la enfermedad, el riesgo de los hijos asciende al 40 % [32].

A pesar de que ningún factor de riesgo ambiental mayor se haya demostrado de forma definitiva, se han sugerido varios [29], tales como el trauma infantil, pertenecer a una etnia minoritaria, residir en un área urbana y el aislamiento social. Adicionalmente los orígenes que provocan estrés social, como es el caso de la discriminación o adversidad económica, pueden predisponer a los sujetos hacia un pensamiento ilusorio o paranoico [32]. Cabe destacar que actualmente ninguno de los factores de riesgo putativos son específicos de la esquizofrenia [29].

2.3. Neuropatología

Uno de los primeros descubrimientos en la esquizofrenia usando tecnologías de imagen, CAT (*computerized axial tomography*) y MRI (*magnetic resonance imaging*), fue el crecimiento de los ventrículos cerebrales de los pacientes de esquizofrenia [41]. El tamaño de los ventrículos generalmente se mide con el ratio VBR (*ventricule-brain-ratio*) que es útil para ajustar las diferencias de volumen cerebral entre todos los sujetos. En la esquizofrenia se asocia un rango de crecimiento del VBR que oscila entre el 20 y el 75 % con una media de crecimiento del 40 % [29]. A pesar de que la estimación de este cambio en el VBR es algo variable, el crecimiento de los ventrículos es un hallazgo indiscutible.

A medida que las técnicas de imagen han ido adquiriendo mayor resolución, se ha ido identificando diversas diferencias volumétricas en el cerebro de los pacientes de esquizofrenia. Varios estudios enfocados en el giro temporal superior (STG) han demostrado la existencia de un decrecimiento en su volumen en la esquizofrenia y una correlación entre los cambios de volumen y las características clínicas de la

enfermedad [41]. La corteza temporal media, incluyendo la corteza parahipocampal, entorrinal e hipocampal, también se ven afectadas por la esquizofrenia. El tamaño de la reducción es del orden de un 5 % y es consistente entre varios estudios y grupos de sujetos [41]. Estos cambios son importantes puesto que estas partes del cerebro participan en diversas tareas relacionadas con las emociones, la memoria espacial y la memoria verbal, que son deficiencias en sujetos con esquizofrenia [29]. Asimismo, varios estudios han encontrado una reducción en volumen en la zona del giro frontal medio en pacientes con síntomas negativos y alteraciones de volumen en la región pulvinar del tálamo posterior en personas con esquizofrenia [1, 2, 41].

Durante los últimos años se han ido acumulando evidencias sobre la implicación de la materia blanca, en concreto mielina y oligodendrocitos, en pacientes con esquizofrenia. Se han encontrado incrementos en la densidad celular de la materia blanca junto con una mala distribución de las neuronas en la materia blanca localizada en la corteza prefrontal (PFC). Adicionalmente se ha encontrado una disminución: en la expresión de genes relacionados con la mielina en varias regiones del cerebro; y en la cuantificación y calificación de oligodendrocitos en estudios *post mortem*, con un déficit del 25 % en pacientes con esquizofrenia. Otros estudios *post mortem* han revelado alteraciones en la mielina y los oligodendrocitos en la PFC y en el núcleo caudado. Análisis MRI han encontrado una deteriorada organización y coherencia de la materia blanca en numerosas regiones del cerebro. Este cúmulo de descubrimientos apoyan la influencia de la materia blanca en la hipótesis de la desconexión en la esquizofrenia, donde diferentes regiones del cerebro no se comunican eficientemente entre ellas [29].

2.4. Psicopatología

La esquizofrenia es un trastorno crónico con numerosos síntomas, de los cuales ninguno es patogénico. El diagnóstico de la esquizofrenia se consigue mediante una evaluación de los signos y síntomas específicos del paciente, y acordes a un criterio [32]. Hay dos criterios de diagnóstico, por un lado está el criterio DMS (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)[3] de la Asociación Psiquiátrica Americana y el criterio ICD (*International Classification of Diseases*) [31] de WHO. La

elección del criterio puede afectar al resultado de los estudios debido a las diferencias entre ellos [13]. A continuación nos centraremos en el criterio DMS puesto que tiene relación directa con el presente trabajo.

La definición dada por el DMS nos dice que los rasgos esenciales de la esquizofrenia son una mezcla de signos y síntomas característicos que han estado presentes durante un período de tiempo significativo durante un intervalo de un mes, con signos de trastorno que hayan persistido, al menos, seis meses [29]. El DMS clasifica los síntomas en dos categorías diferentes: positivos y negativos. Los síntomas positivos representan las distorsiones o exageraciones de las tareas cognitivas corrientes, mientras que los síntomas negativos simbolizan una disminución de las tareas normales [29].

Dentro de los síntomas positivos se encuentran [29]:

- Los delirios, definidas como ideas erróneas que frecuentemente implican la mala interpretación de las percepciones o experiencias. El DSM sugiere la distinción en delirios de influencia (estar siendo controlado), delirios de persecución y delirios de auto importancia (grandeza, culpa, etc).
- Las alucinaciones, las cuales pueden ser de cualquier carácter sensorial (auditivo, visual, olfativo, gustativo y táctil), siendo las auditivas las más comunes.
- El trastorno de pensamiento, que hace referencia a las anormalidades en la forma, estructura y procesamiento del habla.
- Un comportamiento extravagante que puede manifestarse de múltiples formas. Por ejemplo gritos e insultos espontáneos, vestimenta de abrigo un día caluroso, etc.
- Catatonia y síntomas motores que incluyen un fuerte receso en las reacciones al entorno, llegando a veces a un estado extremo de completa ignorancia.

Por otro lado, dentro de los síntomas negativos se encuentran[29]:

- La pérdida de afecto caracterizada por la inmovilidad y carencia de respuesta facial, sin apenas contacto visual y un reducido lenguaje corporal.
- Pobreza del habla que se manifiesta por respuestas breves, vanas y lacónicas.

- Abulia determinada por una incapacidad a la hora de iniciar actividades y conseguir objetivos de las mismas.

Comparando los criterios DSM e ICD se encuentran varias diferencias respecto a los síntomas. Siendo DSM más general, mientras que ICD es más específico en cuanto a los tipos de síntomas psicóticos. En el ICD se fija como criterio la presencia de tres síntomas y de duración un mes, mientras que en el DSM se necesitan síntomas de dos categorías y con una duración de al menos seis meses [29].

2.5. Funcionamiento cognitivo

Dentro de las alteraciones del funcionamiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia no hay un patrón único o común, pero dentro de las capacidades frecuentemente afectadas se encuentran la atención, la memoria de trabajo, aprendizaje visual y verbal, velocidad psicomotora y la función ejecutiva [29].

Dentro de los déficit de atención en la esquizofrenia se pueden incluir la incapacidad de distinguir entre los estímulos o información relevante e irrelevante, la incapacidad de estar mentalmente concentrado (mantener la atención), y falta de habilidad para estar alerta o a la espera de un estímulo particular [29].

La memoria de trabajo es un concepto relacionado con la atención y la función ejecutiva que involucran la habilidad de mantener la información y manipularla en la mente por periodos cortos de tiempo, para un uso posterior [29]. La memoria de trabajo es un proceso de recursos limitados y es importante para el razonamiento, la toma de decisiones y el comportamiento [28].

La memoria episódica es comúnmente mencionada como una de las habilidades más deterioradas de la esquizofrenia. Es importante distinguir entre dificultades al adquirir nueva información y/o la eficiencia a la hora de recordar y la pérdida de memoria. En particular la mayoría de los pacientes de esquizofrenia tienen problemas a la hora de la adquisición inicial de información pero generalmente son capaces de retener la información que aprenden. Recientes estudios sugieren que tanto el aprendizaje verbal como visual se ven deteriorados entre los sujetos que padecen esquizofrenia [29].

La velocidad psicomotora se puede abordar de dos formas, como una velocidad de procesamiento mental o como una eficiencia en la integración psicomotora. Ambas se pueden ver afectadas por la esquizofrenia y/o su tratamiento [29].

En el ámbito de la cognición, el campo más estudiado en la esquizofrenia corresponde a la función ejecutiva, donde se incluye: la abstracción, la planificación, la flexibilidad mental, la capacidad de inhibirse de estímulos que puedan distraer la atención, la toma de decisiones, el autocontrol y la evaluación [29].

2.6. Evolución de la enfermedad

Es posible distinguir la evolución de la esquizofrenia en un sujeto en dos etapas, a corto plazo, y a largo plazo. A continuación se presenta la evolución e indicadores de estas dos etapas [29]:

- **A corto plazo.** Según varios estudios basados en el ICD y el DSM, la proporción de pacientes que permanece sin síntomas, en los cinco años posteriores al primer episodio de esquizofrenia, entra en un rango del 20 al 30 %.

Los factores que advierten una evolución funcional desfavorable a corto plazo (1-2 años) son un funcionamiento premórbido pobre, síntomas negativos graves (son los más influyentes en el comportamiento social del paciente) y la duración de los índices DUI (*duration of untreated illness*) y DUP (*duration of untreated psychosis*).

El término DUI hace referencia al tiempo total desde el primer síntoma negativo al primer tratamiento administrado al paciente; DUP es el tiempo resultante desde el primer síntoma psicótico hasta el inicio de un tratamiento adecuado; ambos índices son útiles para predecir la evolución poco favorable del paciente en el primer episodio de esquizofrenia.

En cuanto a las posibles recaídas psicóticas a corto y medio plazo se añaden factores adicionales como la gravedad de los síntomas depresivos, el abuso de sustancias, número de episodios psicóticos anteriores.

- **A largo plazo.** En este caso, los parámetros e indicadores pueden variar a lo largo de la evolución de la enfermedad debido a la influencia de las intervenciones, lo que dificulta el control de estos parámetros.

Según estudios de WHO, en general el empeoramiento es leve o inexistente, durante los primeros años al primer reconocimiento. La remisión completa sin subsiguientes recaídas a largo plazo es del 20%. La recuperación o mejora estable sucede la mayoría de las veces en los primeros años tras el inicio de la enfermedad. De forma que los pacientes que no mejoran en los primeros años o que empeoran ligeramente tienden a continuar con esa inclinación a largo plazo.

El principal grado de estabilidad depende de los síntomas negativos y la discapacidad cognitiva, y por tanto del comportamiento global y social. Los síntomas negativos y la discapacidad cognitiva son los indicadores de pronóstico de la enfermedad. Dentro de estas dos categorías los indicadores más importantes son: el parentesco con familiares que padecen la enfermedad; el desarrollo trastornado del cerebro en el útero; infección bacteriana de meningitis o encefalitis en la infancia; cambios acusados de la estructura cerebral antes del inicio de la enfermedad; el género masculino con un inicio de la enfermedad antes de los 45 años y en las mujeres antes de los 45-50 años; y el mal uso del cannabis antes del comienzo de la enfermedad.

Capítulo 3

Introducción a la electroencefalografía

3.1. Introducción

La electroencefalografía es una técnica electrofisiológica para el registro de la actividad eléctrica generada por el cerebro humano [8]. Junto a la magnetoencefalografía (MEG), el EEG es una de las herramientas más importantes para el estudio no invasivo de la actividad cerebral, y que da la oportunidad de vincular esa actividad a las funciones cognitivas y enfermedades, gracias a una elevada resolución temporal [11].

El hallazgo de las propiedades eléctricas del cerebro se atribuye al científico inglés Richard Caton (1842-1926), por realizar el registro de la actividad eléctrica, procedente del cerebro de animales, mediante el uso de un galvanómetro. En estos registros se apreciaban las fluctuaciones de la actividad eléctrica durante las horas de sueño y la ausencia de las mismas después del fallecimiento [8]. Posteriormente Fritsch (1838-1927) y Hitzig (1838-1907) descubrieron que el cerebro humano puede estimularse eléctricamente. El investigador que descubrió la existencia de señales EEG en humanos fue Hans Berger (1873-1941), un psiquiatra alemán que comenzó su investigación del EEG en personas en el año 1920. Su primer informe de grabaciones de EEG en humanos, de uno a tres minutos de duración en papel fotográfico, fue en 1929.[37]. Una vez que el trabajo de Berger fue replicado por otros investigadores, hubo una

respuesta internacional de tal forma que comenzaron a aparecer laboratorios EEG en Europa y Estados Unidos, aumentando de esta forma la investigación en el campo del EEG [35].

La evolución del EEG en la historia ha sido un proceso continuo, trayendo de forma frecuente desarrollos clínicos, experimentales y estudios computacionales para el descubrimiento, reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de numerosas anomalías neurológicas y fisiológicas del cerebro y el del resto de sistema nervioso central (CNS) del ser humano. Actualmente el EEG se registra de forma invasiva y no invasiva utilizando dispositivos equipados con útiles de procesamiento de señales, electrodos de medida precisos y suficiente memoria para registros de varias horas de duración. Adicionalmente estas máquinas pueden incorporar otros sistemas de neuroimagen, por ejemplo de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI), como herramienta de apoyo [37].

En este capítulo se describirá, primeramente, el origen que da lugar a la generación de la señal EEG, acto seguido se especificarán los principales ritmos cerebrales, a continuación se comentará cómo se realiza el registro del EEG y finalmente se explicarán los potenciales relacionados con eventos y su variación debida a la esquizofrenia.

3.2. Generación del EEG

El sistema nervioso central está compuesto por células nerviosas y gliales, distribuidas entre las neuronas. Las células nerviosas responden a estímulos, transmitiendo información y están formadas por axones, dendritas y cuerpos celulares. Un axón es un cilindro alargado que trasmite impulsos eléctricos. Las dendritas son prolongaciones que están conectadas a axones o dendritas de otras células y se encargan de recibir o retransmitir las señales de otros nervios [37]. En la Figura 3.1 se pueden ver las partes nombradas anteriormente.

Una señal EEG es una medida de las corrientes que circulan durante las excitaciones sinápticas de las dendritas de una gran cantidad de neuronas piramidales en la corteza cerebral. Estas corrientes sinápticas se generan en las dendritas, cuando las neuronas se activan, generando un campo magnético medible por sistemas de

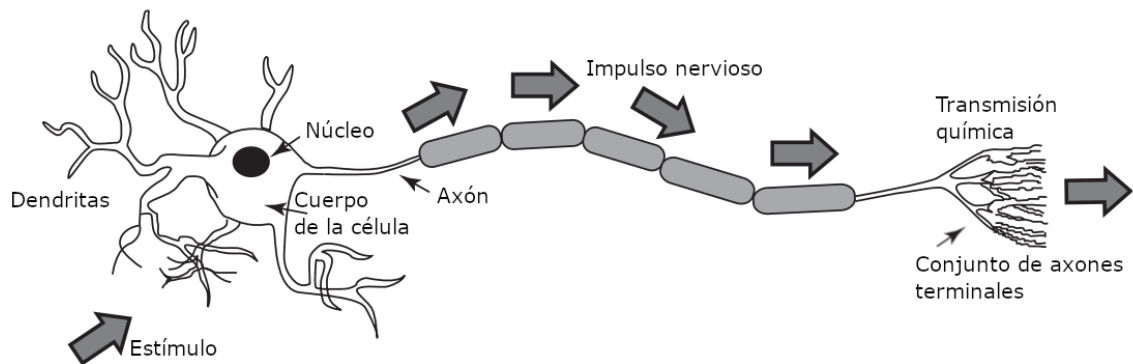


Figura 3.1: Estructura de la neurona [37]

MEG y un campo eléctrico sobre la superficie del cuero cabelludo perceptible por los instrumentos de EEG [37].

Existen dos tipos diferentes de potenciales intracelulares que contribuyen a la generación de las señales de EEG en el cuero cabelludo: los potenciales de acción y los potenciales post-sinápticos [23]. Un potencial de acción surge de los cambios repentinos en el potencial en reposo de la membrana neuronal, debido al intercambio de iones en la membrana. Estos cambios de potencial se transmiten a lo largo del axón. Cuando el potencial de acción de una neurona se propaga mediante una sinapsis, se genera el potencial post-sináptico entre un par de membranas neuronales. Si el potencial post-sináptico supera un umbral de voltaje, el potencial de acción llega a la otra neurona. De los dos potenciales, el que más contribuye es el potencial post-sináptico, pese a ser de menor magnitud su duración es mayor y permite una generación sincrona de potenciales post-sinápticos de un gran número de neuronas [23]. En la Figura 3.2 se puede apreciar las diferencias entre los potenciales mencionados anteriormente.

La cabeza humana consta de varias estructuras: el cuero cabelludo, el cráneo, el cerebro y muchas otras finas capas. Las señales cerebrales tienen que atravesar estas capas para poder ser detectadas en el lugar donde se realiza la medición, sufriendo atenuaciones. El cráneo provoca la atenuación más fuerte de las señales. Adicionalmente a las atenuaciones tenemos el ruido. La mayor parte del ruido se genera bien dentro del cerebro o sobre el cuero cabelludo. Por consiguiente, únicamente las

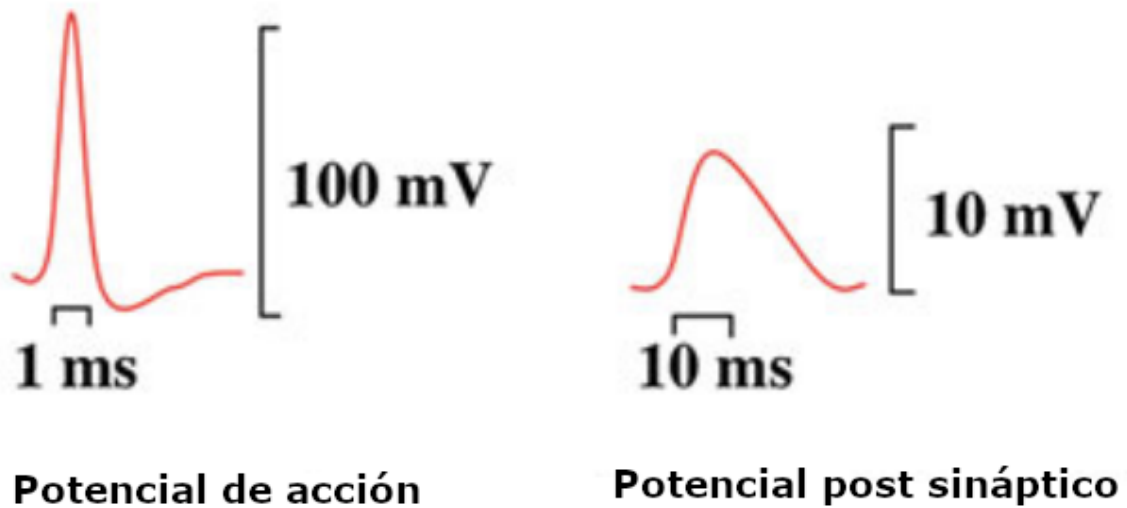


Figura 3.2: Diferentes potenciales que contribuyen a la generación del EEG [23].

agrupaciones de neuronas activas suficientemente grandes llegan a generar suficiente potencial para ser registrado por los electrodos, colocados en el cuero cabelludo [37]

3.3. Ritmos cerebrales

Los ritmos cerebrales hacen referencia a la distinción de patrones de actividad neuronal asociada con comportamientos específicos, niveles de excitación y estados de sueño [14].

En neurofisiología clínica, típicamente se distinguen cinco tipos de oscilaciones neuronales, que se diferencian por el rango de frecuencias que abarcan. Estas bandas, de menor a mayor frecuencia, se denominan delta (δ), zeta (θ), alfa (α), beta (β) y gamma (γ) [37]:

- Las ondas delta se encuentran en el rango de 0.5 - 4 Hz. Se asocian principalmente con un sueño profundo y pueden estar presentes en un estado de vigilia.
- La frecuencia de las ondas zeta varía entre 4 y 8 Hz. Estas ondas se relacionan con el acceso a material inconsciente, a la inspiración creativa y a la meditación profunda. Juegan un papel importante durante la infancia. Y en adultos

despiertos una numerosa actividad de las ondas zeta es anormal y se debe a varios problemas patológicos.

- Las ondas alfa aparecen en la mitad posterior de la cabeza y se encuentran frecuentemente sobre la región occipital del cerebro. Su frecuencia oscila entre 8 y 13 Hz y habitualmente se asemejan a una señal de forma sinusoidal. Se vinculan a una conciencia relajada sin ninguna atención o concentración. La onda alfa es el ritmo más prominente en todo el ámbito de la actividad cerebral. Se originan en adultos cuando tienen los ojos cerrados en estado de reposo, pero su significado fisiológico todavía es desconocido.
- Las ondas beta varían en un rango de frecuencias de 13 a 30 Hz. Se relacionan con el pensamiento activo, una atención activa, el análisis del mundo exterior, la resolución de problemas y se encuentran principalmente sobre las regiones centrales y frontales en los adultos normales. Es posible observar una alta actividad de la onda beta cuando un sujeto se encuentra en estado de pánico.
- Las frecuencias superiores a los 30 Hz corresponden al rango de las ondas gamma. Pese a que las amplitudes de estas ondas son muy bajas y su ocurrencia es baja, la detección de este ritmo cerebral se usa para la confirmación de determinadas enfermedades mentales.

En la Figura 3.3 se representan cuatro ejemplos de ritmos cerebrales descritos anteriormente.

3.4. Medida y registro del EEG

Para obtener información EEG, son necesarios al menos dos electrodos, esto se debe a que el EEG mide las diferencias de potencial entre dos puntos diferentes del cuero cabelludo [23].

Los electrodos que se emplean en los sistemas de registro del EEG pueden ser de diversos tipos, tales como electrodos desechables, electrodos de disco reutilizables, electrodos en cintas para la cabeza o en gorros, electrodos de aguja o electrodos de base salina. Para registros multicanal, con una gran cantidad de electrodos, se emplean los gorros de electrodos [37].

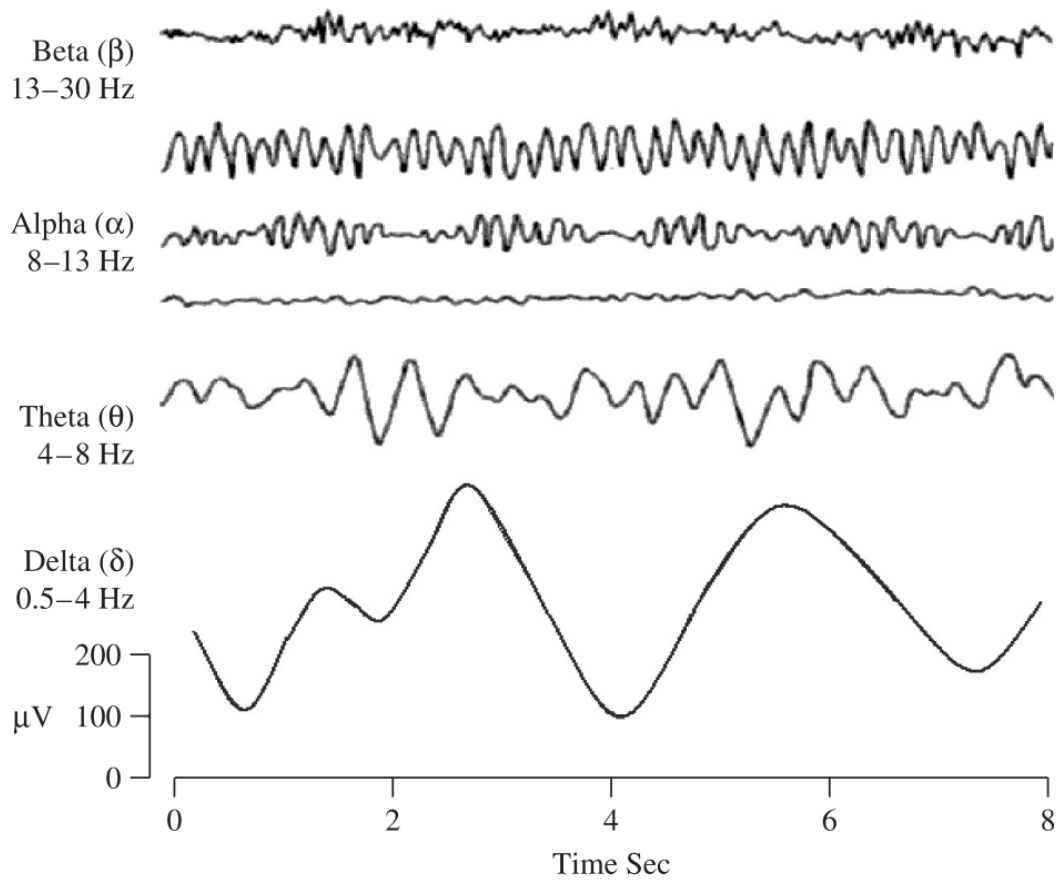


Figura 3.3: Ejemplo de 4 de los ritmos cerebrales, ordenados frecuentemente de mayor a menor [37].

ción de interés de las señales, es necesario amplificar y filtrar. Los filtros que se aplican se diseñan de tal forma que no introduzcan cambios o distorsiones a las señales. Los filtros paso alto con frecuencias de corte menores a 0.5 Hz se emplean para eliminar las componentes interferentes de muy baja frecuencia, como las de la respiración. Los filtros paso bajo se emplean para mitigar el ruido de las altas frecuencias, con frecuencias de corte aproximadamente entre 50 y 70 Hz. El uso de filtros elimina banda a menudo son necesarios para asegurar el rechazo de la componente de la red eléctrica a 50 Hz. [37].

3.5. Potencial relacionado con evento

Los potenciales relacionados con eventos (ERPs, *event-related potentials*) son voltajes generados en las estructuras del cerebro como respuesta a unos eventos o estímulos específicos. Son cambios en la señal EEG que están asociados en tiempo a eventos cognitivos, motores o sensoriales y que proveen un método seguro y no invasivo para estudiar la correlaciones fisiológicas de los procesos mentales. Los ERPs pueden originarse por una amplia variedad de eventos, sensoriales, cognitivos o motores, que en el ser humano se clasifican en dos categorías. Se denominan sensorial o exógeno a los ERPs que alcanzan su punto máximo aproximadamente en los primeros 100 milisegundos después del estímulo, ya que dependen en gran medida de los parámetros físicos del estímulo. Por otro lado, los ERPs que se generan más tarde reflejando la manera en que el sujeto evalúa el estímulo se denominan cognitivos o endógenos, puesto que examinan el procesado de la información. Las formas de onda del ERPs se describen típicamente en términos de su amplitud y latencia [40].

3.5.1. Formas de onda de ERP

A continuación se describen brevemente las diferentes formas de onda de los ERPs [40]:

- **P50.** Es el pico más positivo entre los 40 y 75 milisegundos después del estímulo condicionante. Indica la respuesta neurológica ante un estímulo redundante, permitiendo probar la capacidad de un individuo de atender al estímulo relevante e ignorar la información repetitiva o trivial.

- **N100.** También denominado N1, es un pico negativo de voltaje, entre los 90 y 200 milisegundos después del comienzo del estímulo, que se observa cuando aparece un estímulo no esperado. Es una respuesta orientativa para detectar si el estímulo que se presenta al sujeto coincide con algún estímulo ya conocido previamente por el sujeto.
- **P200** o P2 hace referencia al pico positivo entre los 100 y 250 milisegundos después del estímulo. Pese a que esta componente no es bien conocida aún, se relaciona con un procesamiento perceptivo influenciado por la atención del sujeto, pudiendo formar parte de un sistema de emparejamiento cognitivo de estímulos sensoriales a través del uso de la memoria [15, 27].
- **N200** o N2 es un pico negativo alrededor de los 200 milisegundos después del estímulo. Se pueden diferenciar tres componentes dentro del N200: N2a o potencial de disparidad auditivo (MMN, *mismatch negativity*), que representa el proceso automático del cerebro encargado de la detección de diferencias o cambios en los estímulos; el N2b que aparece cuando los cambios en las propiedades físicas del estímulo son relevantes; el N2c generado cuando se necesita la clasificación de estímulos dispares.
- **N300** es un hallazgo reciente relacionado con la coherencia y expectativa semántica.
- **P300.** Para los estímulos auditivos el rango de latencia es de 250 a 400 milisegundos. La latencia se interpreta como la velocidad al clasificar un estímulo, resultado de la discriminación de un evento de otro. Las latencias más bajas indican un rendimiento mental superior a las latencias más altas. En cuanto a la amplitud del P3 refleja información del estímulo, como el nivel de atención que genera ondas más grandes. La tarea más común a la hora generar el P300 es una prueba auditiva en la que el sujeto tiene que identificar un estímulo en concreto e ignorar el resto. Una reducción en la amplitud del P300 es un indicador de amplias vulnerabilidades neurobiológicas correspondientes a varios trastornos mentales.
- **N400** es una onda negativa que aparece entre los 300 y 600 milisegundos,

descrita por primera vez en el contexto de la incongruencia semántica.

- **P600** es un pico positivo alrededor de los 600 milisegundos que está relacionado con el procesado del lenguaje, al identificar errores gramaticales o anomalías sintácticas.
- **MRCPs, *movement-related cortical potentials***. Denota una serie de potenciales relacionados con el movimiento o actividad similar al movimiento, que pueden ocurrir antes o durante el movimiento.
- **CNV, *contingent negative variation***. La variación contingente negativa se desarrolla durante un intervalo de tiempo en el que el sujeto responde a un estímulo (S2) si previamente a recibido un estímulo de preparación (S1). Durante este intervalo S1-S2 se pueden ver componentes del CNV tempranas y tardías, asociadas respectivamente a indicadores de procesos de activación e indicadores de atención a tareas experimentales.
- **PINV, *post-imperative negation variation***. Es una continuación negativa del CNV, después del S2 y es un marcador de la actividad cognitiva sostenida.

3.5.2. Cambios en el ERP debido a la esquizofrenia

A continuación se describen los cambios que la enfermedad de la esquizofrenia refleja en las distintas formas de ondas de los ERPs [40]:

- **P300**. Uno de los descubrimientos neurofisiológicos más robustos en la esquizofrenia es la reducción en amplitud del P300. La latencia del P300 se incrementa en los pacientes, pero no en sus parientes de primer grado. Con frecuencia el P300 es más corto en amplitud y más duradero en latencia en los pacientes que padecen la enfermedad más tiempo. Adicionalmente la amplitud del P300 es sensible a los cambios en la severidad de los síntomas positivos independientemente de la medicación y del nivel de severidad de los síntomas negativos.
- **P50**. Los pacientes con esquizofrenia reducen la amplitud del ERP lo que implica la disminución del porcentaje de supresión de estímulos redundantes.

-
- **N1, P2, N2.** Los pacientes de esquizofrenia manifiestan menores amplitudes en estos ERPs.
 - **MMN.** Se distingue un decrecimiento en la amplitud del MMN y una distribución topográfica anormal del MMN en pacientes con rechazo al tratamiento.
 - **CNV.** Se aprecia menor amplitud del CNV, en la región central izquierda, y la latencia mayor en los pacientes.
 - **N400, P600.** Se incrementan las latencias de estos ERPs en los pacientes de esquizofrenia.

Capítulo 4

Materiales y métodos

4.1. Introducción

En este capítulo se hará una descripción de la base de datos analizada, justificando los descartes de sujetos que se han realizado. Se detallará la tarea cognitiva ejecutada por los sujetos, la adquisición y preprocesado de los datos EEG, y la posterior extracción de la información de interés de dichos datos. Después veremos cómo obtener la información de conectividad y los parámetros de red. A continuación se explicará el modelado dinámico realizado sobre las diferentes matrices de conectividad de los sujetos. Finalmente se justifican y describen los tests estadísticos empleados en este trabajo.

4.2. Descripción de la base de datos

La base de datos con la que se ha realizado este TFM, provista por el Grupo de Ingeniería Biológica y el grupo Sustratos Cerebrales de la Psicosis de la Universidad de Valladolid, constaba de 99 pacientes y 125 controles, una vez hecho el preprocesado y habiendo descartado sujetos. En total se descartaron 21 sujetos: 14 por escasez de épocas válidas, debido al exceso de artefactos o la mala ejecución de la tarea por parte del sujeto, y 7 porque los datos del EEG carecían de marcadores (posición en tiempo del estímulo) o estaban mal sincronizados con la señal EEG. La adquisición de datos se realizó en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Clínico de Valladolid. El

diagnóstico se realizó acorde al criterio DSM versión 5 (DSM-V). Los criterios de exclusión para todos los sujetos fueron [20]:

- Padecer cualquier enfermedad neurológica.
- Haber sufrido algún trauma craneal con pérdida del conocimiento durante más de un minuto, a lo largo de todo el historial clínico del sujeto.
- El abuso, en el pasado o presente, de sustancias (drogas y alcohol) exceptuando la cafeína y nicotina.
- Un coeficiente de inteligencia (IQ) menor que 70.
- Para pacientes, pertenecer a otro proceso psiquiátrico y para los controles, estar bajo cualquier otro tratamiento o diagnóstico psiquiátrico o neurológico.

4.3. Tarea cognitiva

Todos los sujetos realizaron la misma prueba odd-ball auditiva. La tarea consiste en identificar (mediante una pulsación de ratón) un tono objetivo (500 Hz) de tres posibles, sentados y con los ojos cerrados. Los otros dos tonos corresponden a un tono para despistar (1000 Hz) y un tono estándar (2000 Hz). La duración de la prueba es de 13 minutos durante los cuales el sujeto escucha 600 tonos de 50 milisegundos de duración a una intensidad de 90 dB y un tiempo aleatorio entre estímulos en el rango de 1.16 a 1.44 segundos. La probabilidad de aparición del tono objetivo es del 20 %, 20 % también para el tono cuya función es despistar y un 60 % para el tono estándar.

4.4. Adquisición y preprocesado

La adquisición de los registros se llevo a cabo mediante un equipo BrainVision (Brain Products GmbH; Munich, Germany) de 28 electrodos, a una frecuencia de muestreo de 500 Hz. La colocación de los electrodos fue: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC1, FCz, FC2, FC6, T7, C3, C4, T8, CP5, CP1, CP2, CP6, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz y O2. La impedancia de los electrodos estuvo siempre por debajo

de los 5 k Ω y cada canal usando como referencia el electrodo Cz. Para tener un canal más de información y minimizar el efecto de los artefactos microsacádicos [4] se realizó un re-referenciado promedio, de los datos, sobre el canal Cz.

Los ERPs registrados se filtraron con un filtro FIR (*finite impulse filter*) paso banda de 1 a 70 Hz. Para eliminar el efecto de la fuente de alimentación, se empleó un filtro elimina banda de 50 Hz (filtro de ranura).

Una vez hecho el filtrado y el re-referenciado se segmentaron las señales EEG en épocas de 1 segundo de duración. Este segundo está dividido en dos partes, por el comienzo del estímulo, y se corresponde con 300 milisegundos antes del comienzo del estímulo y 700 milisegundos después de dicho comienzo. Posteriormente se llevó a cabo el rechazo automático de artefactos en los ERPs, a través de un método de umbralizado estadístico que decide que épocas serán descartadas [20]. Se discriminó por el total de épocas válidas resultantes de los pasos anteriores, de tal forma que si un sujeto no superaba el número de 20 épocas válidas sería descartado para los pasos posteriores.

Como último paso del preprocesado se inspeccionó visualmente los ERPs de los sujetos para descartar artefactos.

Para el presente trabajo solamente se han considerado los datos resultantes de los tonos objetivo. Después de los pasos descritos anteriormente, el número de épocas válidas totales fue 69.18 ± 12.80 (media \pm desviación estándar) y 64.10 ± 15.12 en controles y pacientes respectivamente, para los tonos objetivo.

4.5. *Continuous Wavelet Transform*

Los registros ERP son señales no estacionarias, cuyas propiedades pueden cambiar a lo largo del tiempo. La transformada *wavelet* continua (CWT) tiene en cuenta estos cambios, proporcionando una alternativa a la transformada de Fourier [20]. Una *wavelet* es una función de media cero caracterizada por su ajuste en tiempo (Δt) o en frecuencia (Δf) [18].

En este trabajo se ha usado como *wavelet* la forma de onda Morlet compleja, que

se define de la siguiente manera [18]:

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

Donde es el Ω_b parámetro de ancho de banda y Ω_c representa la frecuencia central de la onda *wavelet*. A ambos parámetros se les asignó el valor de 1 para obtener una relación equilibrada, en bajas frecuencias, entre Δt y Δf [20]. En la Figura 4.1 se puede ver la forma de onda.

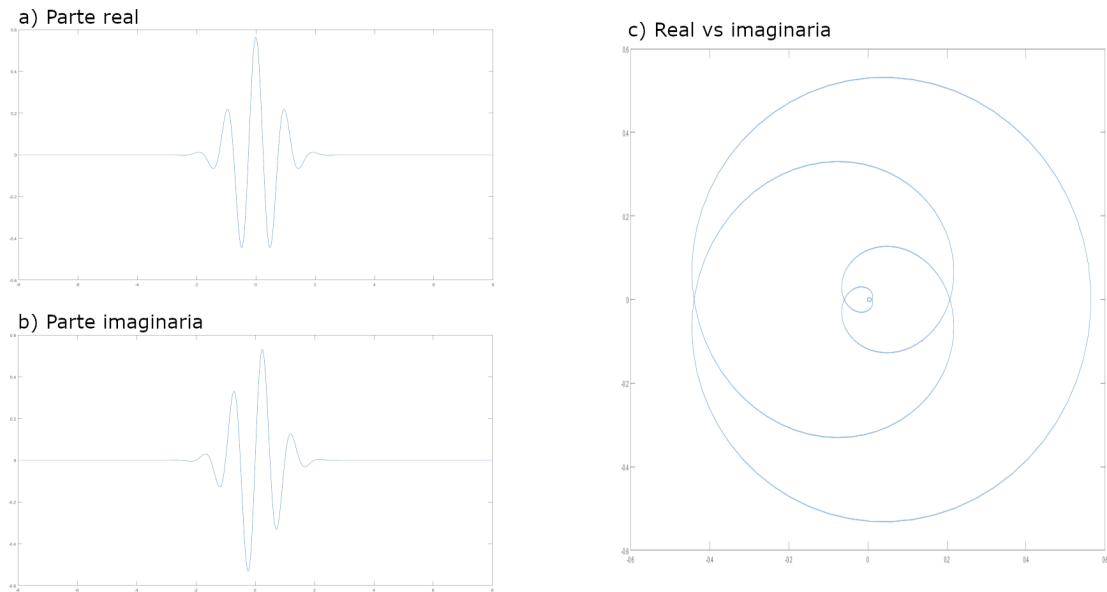


Figura 4.1: Partes real e imaginaria de la señal wavelet Morlet compleja.

Los coeficientes de la CWT se calculan realizando la convolución entre las épocas sin artefactos de la señal EEG, $x(t)$, y versiones trasladadas y escaladas de la *wavelet* anterior [20]:

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

Donde s representa el factor de dilatación y k el factor de traslación; el asterisco expresa la conjugación compleja. El factor de dilatación se especificó para incluir el rango de frecuencias de 1 a 70 Hz en intervalos de 0.5 Hz [20].

4.6. Phase Locking Value

Los análisis de la conectividad basados en la fase dependen de la distribución de las diferencias del ángulo de fase entre dos electrodos. Este tipo de análisis se basa en la idea de que las agrupaciones de neuronas están funcionalmente emparejadas, de forma que sus procesos oscilatorios están sincronizados, pudiendo medir esta sincronización mediante la fase [12].

En este trabajo las matrices de conectividad se han calculado usando el *phase-locking value* (PLV) en la banda de frecuencia zeta (4 - 8 Hz), una herramienta que permite definir el nivel de estabilidad de las fases entre pares de electrodos, siendo sensible a las pequeñas amplitudes de las oscilaciones [4].

Para calcular el PLV se ha empleado la información de fase extraída de la CWT para cada época. Como el PLV necesita la información de la fase instantánea de cada señal en un ancho de banda estrecho, se emplea la CWT, puesto que se puede utilizar para realizar un filtrado y extracción de fase en un solo paso [20]. Definiendo las fases instantáneas, $\varphi_x(k, s, \tau)$ y $\varphi_y(k, s, \tau)$, de dos señales ERP $x(t)$ e $y(t)$, la diferencias de fase instantáneas se puede expresar como [20]:

$$\Delta\varphi_{xy}(k, s, \tau) = \varphi_x(k, s, \tau) - \varphi_y(k, s, \tau)$$

Donde τ representa cada época libre de artefactos.

El PLV estima la variabilidad de las diferencias de fase entre épocas sucesivas de la siguiente forma [20]:

$$PLV_{xy}(k, s) = w_{ij}(k, s) = \frac{1}{N_\tau} \left| \sum_{\tau=1}^{N_\tau} e^{(\Delta\varphi_{xy}(k, s, \tau))} \right|$$

Siendo N_τ el número total de épocas libres de artefactos.

Las matrices de conectividad basadas en PLV se obtienen comparando la sincronización entre todos los canales EEG. Estas matrices de conectividad funcional ponderadas son unidireccionales y sus valores, w_{ij} (valores promedio del PLV de la expresión anterior), varían entre 0 y 1, siendo el valor 1 el que representa una sincronización completa entre las señales y el valor 0 la ausencia de sincronización [20].

4.7. Parámetros de red

Existen multitud de parámetros que pueden describir las redes neuronales. En el presente trabajo se han elegido cinco de ellos para cuantificar cinco características complementarias de la red neuronal [20, 36]:

- La integridad de la red se cuantifica por medio de la longitud del camino característico, *characteristic path length* (PL), que se define como el promedio de los caminos más cortos entre todos los pares de nodos de la red:

$$PL = \frac{1}{N} \sum_{i \in n} \frac{\sum_{j \in n, j \neq i} d_{ij}}{n - 1}$$

donde d_{ij} es la distancia mínima, es decir el inverso del valor PLV, entre los electrodos i y j . N representa el número total de nodos en la red, que en nuestro caso es 29.

- La segregación de la red se caracteriza por el coeficiente de agrupación promedio de la red, *clustering coefficient* (CIC), que se calcula como [20, 39]:

$$CLC = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i$$

siendo C_i el coeficiente de agrupación de cada nodo i y se define:

$$C_i = \frac{\sum_{k \neq i} \sum_{j \neq i, j \neq k} w_{ik} w_{ij} w_{kj}}{\sum_{k \neq i} \sum_{j \neq i, j \neq k} w_{ik} w_{ij}}$$

donde w_{ik} especifica el peso entre los electrodos i y k . Esta fórmula es válida en el caso de redes ponderadas, que permite evitar la influencia de los pesos más altos.

- La fortaleza o *strength* indica cómo de fuerte es la conectividad y se puede medir a través del calculo de la densidad del grafo red, *graph density* (GD):

$$GD = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j>i} w_{ij}}{T}$$

donde w_{ij} representa el peso entre los nodos i y j ; $T = \frac{N(N-1)}{2}$ es el número total de conexiones de un grafo unidireccional.

- La irregularidad de la red se puede especificar mediante la entropía, *Shannon Graph Entropy* (H), y se define como:

$$H = \frac{-1}{\log_2 T} \sum_{i=1}^N \sum_{j>i} \frac{w_{ij}}{W} \log_2 \frac{w_{ij}}{W}$$

donde W es la suma de todos los pesos del grafo y $\log_2 T$ es un factor de normalización para asegurar que los valores de la entropía estén en el rango $0 \leq H \leq 1$.

- La complejidad de la red se puede evaluar mediante la expresión del *Shannon Graph Complexity* (SGC):

$$SGC = H \cdot \sqrt{\frac{1}{T-1}} \cdot \frac{\sigma}{\bar{w}}$$

donde \bar{w} es la media de todos los valores externos del grafo y σ es la desviación estándar de esos valores.

4.8. Modelos de red

Se ha realizado un modelado dinámico de la red neuronal para cada sujeto. Se distinguen seis modelos distintos [20]:

- Refuerzo de las conexiones primarias. En este modelo se asume que las conexiones con valores de conectividad más altos en el pre-estímulo, obtenido a través del PLV, sufrirán cambios importantes durante la actividad cognitiva. En concreto que los valores de conectividad aumentarán durante el procesamiento cognitivo.
- Refuerzo de las conexiones secundarias. Este modelo asume que las conexiones con valores de conectividad más bajos en el pre-estímulo sufrirán incrementos

más notables en la actividad cognitiva.

- Refuerzo de las conexiones aleatorias. En este modelo se asume que el incremento del valor de la conectividad de las conexiones durante el pre-estímulo ocurrirá de forma aleatoria.
- Debilitamiento de las conexiones primarias. Similar al caso de refuerzo pero siendo el cambio más notable una disminución del valor de la conectividad.
- Debilitamiento de las conexiones secundarias. Similar al caso de refuerzo pero disminuyendo los valores.
- Debilitamiento de las conexiones aleatorias. Similar al caso de refuerzo pero disminuyendo los valores.

A la hora de determinar el modelo más apropiado para cada sujeto se emplea un método iterativo ilustrado en la Figura 4.2 y que se describe a continuación [20]:

- El primer paso consiste en seleccionar una conexión de forma aleatoria de la matriz de conectividad durante el pre-estímulo.
- En el segundo paso se modifica el valor de la conexión seleccionada con una probabilidad P . El valor de la modificación y la probabilidad dependen del modelo, que se explicará más adelante.
- En el tercer paso se recalculan los parámetros de red para la nueva matriz de conectividad resultante del paso anterior.
- El cuarto paso consiste en calcular el error cuadrático medio (MSE, *mean squared error*) de los nuevos parámetros de red con los resultantes de la matriz de conectividad durante la respuesta cognitiva.
- Los pasos anteriores se realizan 200 veces y se guarda el MSE.
- Se elige la matriz de conectividad de menor MSE.

Como la selección de la conexión en cada iteración es aleatoria, todos los pasos mencionados anteriormente se ejecutaron 100 veces para hacer el promedio del MSE para cada sujeto. Se puede observar que la variación, entre las distintas veces que se ejecutan los pasos, es despreciable.

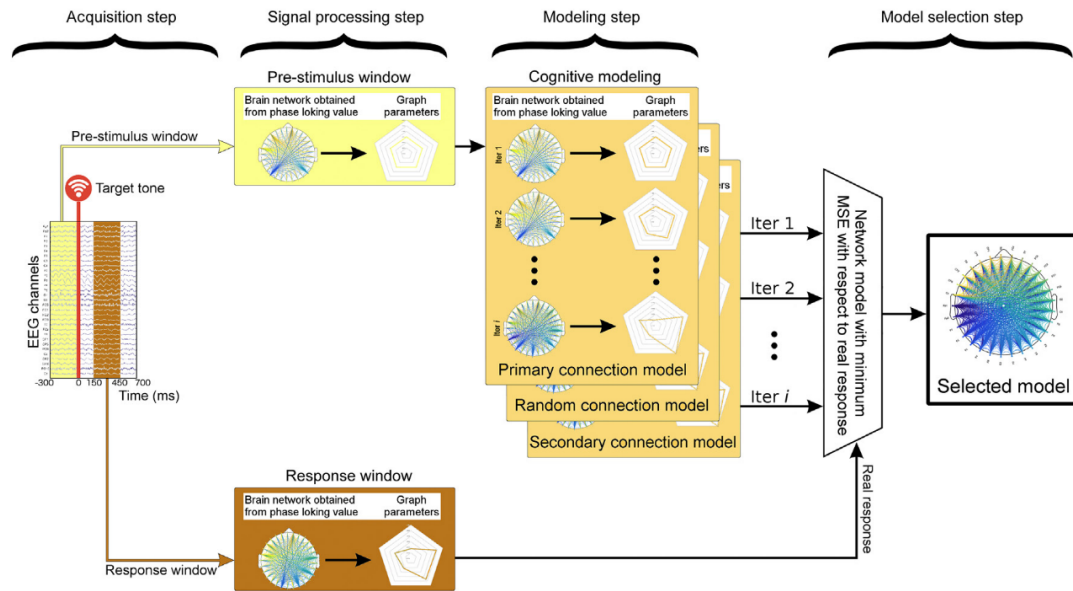


Figura 4.2: Representación del modelado iterativo descrito anteriormente. Una vez obtenidos los datos EEG, se segmentan en ventanas de pre-estímulo y respuesta. Se calculan los parámetros de red para cada ventana usando los datos de la matriz PLV. Se modifica iterativamente la matriz de conectividad del pre-estímulo hasta obtener el mínimo MSE respecto a los parámetros obtenidos de la matriz de respuesta, para cada modelo y sujeto [20].

Dependiendo del modelo elegido para realizar el algoritmo, anteriormente descrito, el valor de la conexión se modifica de forma distinta, al igual que la probabilidad de modificar la conexión escogida [20]:

- Refuerzo de las conexiones primarias: el incremento del valor de la conexión es de un 1 % con una probabilidad $P = w_{ij}$ ($0 \leq w_{wi} \leq 1$).
- Refuerzo de las conexiones secundaria: el incremento del valor de la conexión es de un 1 % con una probabilidad $P = 1 - w_{ij}$.
- Refuerzo de las conexiones aleatorias: el incremento del valor de la conexión es de un 1 % con una probabilidad $P = 1$
- Debilitamiento de las conexiones primarias: la disminución del valor de la conexión es de un 1 % con una probabilidad $P = w_{ij}$

- Debilitamiento de las conexiones secundarias: la disminución del valor de la conexión es de un 1 % con una probabilidad $P = 1 - w_{ij}$
- Debilitamiento de las conexiones aleatorias: la disminución del valor de la conexión es de un 1 % con una probabilidad $P = 1$

4.8.1. Reducción de iteraciones

Antes se ha mencionado, en el quinto punto de la descripción del algoritmo, que el número total de iteraciones fueron 200, por modelo. La primera prueba realizada se siguió de acuerdo con el número de veces realizado en el estudio [20], es decir un total de 5000 iteraciones. Puesto que la base de datos en cuanto a sujetos es mayor, el tiempo de procesamiento para llevar a cabo el modelado para todos los sujetos no era viable. Para estudiar la posibilidad de reducir el número total de iteraciones necesarias, se hicieron varias pruebas, entre ellas:

- Representar las iteraciones en las que el MSE era mínimo, por sujeto y modelo, y posteriormente la media de todos los sujetos para cada modelo. El comportamiento del MSE, promediado en los controles se muestra en la Figura 4.3 y promediado en los pacientes se muestra en la Figura 4.4, para cada modelo considerado.
- A continuación se buscó la iteración más alta en la que se daba el MSE más bajo. Este paso se realizó para todos los modelos y sujetos, usando 29 electrodos (Tabla 4.1) y 17 electrodos (Tabla 4.2).

Se puede observar que la iteración más alta que minimiza el MSE es 75, considerando conjuntamente los escenarios de simulación de 17 y 29 canales. Y las tendencias del MSE que se aprecian en las gráficas son ascendentes una vez encontrado el mínimo, por lo que un número total de iteraciones equivalente a 200 está justificado.

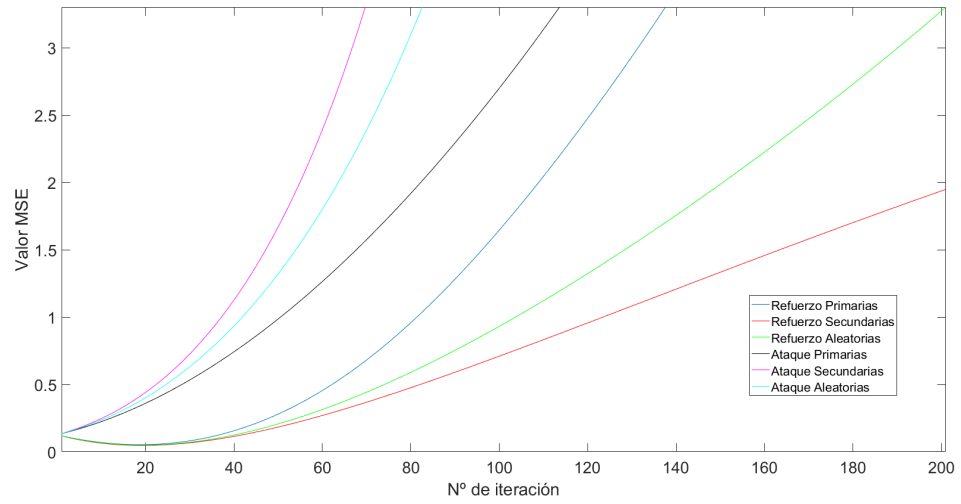


Figura 4.3: MSE promediado en los controles, para cada modelo considerado

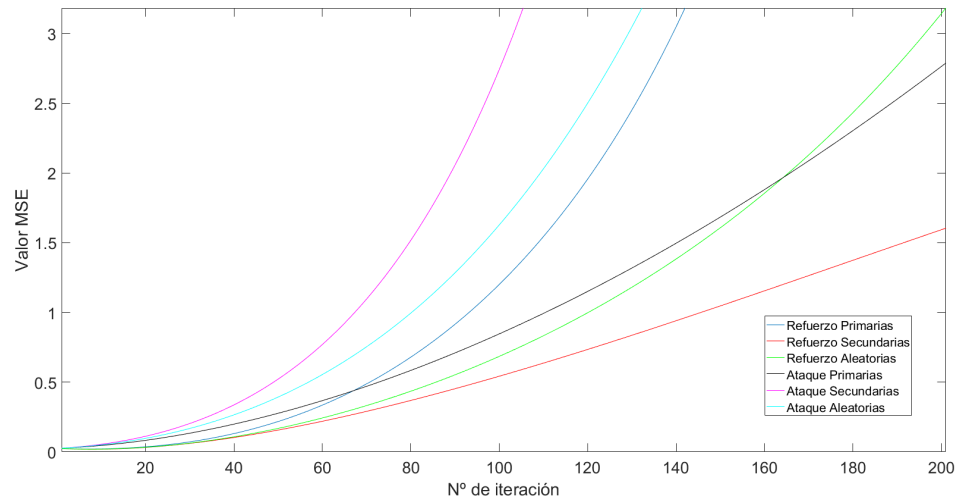


Figura 4.4: MSE promediado en los pacientes con esquizofrenia, para cada modelo considerado

29 canales	Refuerzo Primarias	Refuerzo Secundarias	Refuerzo Aleatorias	Ataque Primarias	Ataque Secundarias	Ataque Aleatorias
Controles	70	74	75	11	11	11
Pacientes	61	50	50	17	17	17

Tabla 4.1: Número de iteración más alta donde se ha encontrado el mínimo MSE, para cada modelo usando 29 canales

17 canales	Refuerzo Primarias	Refuerzo Secundarias	Refuerzo Aleatorias	Ataque Primarias	Ataque Secundarias	Ataque Aleatorias
Controles	70	63	65	23	20	22
Pacientes	69	48	58	30	26	28

Tabla 4.2: Número de iteración más alta donde se ha encontrado el mínimo MSE, para cada modelo usando 17 canales

4.9. Análisis estadístico

En este trabajo han sido empleados varios tests estadísticos. Por una parte se ha analizado la distribución de los datos en términos de gaussianidad y homocedasticidad. Para ello se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Levene respectivamente. Los resultados de los mismos sugerían que las variables no se ajustaban a una distribución gaussiana y que no eran homocedásticos. Al no cumplirse la suposición de gaussianidad, el test empleado para comparar las diferencias entre el grupo de pacientes y controles en el pre-estímulo y la respuesta, ha sido un test no paramétrico: el Mann-Whitney U -test. Cabe destacar que todos el umbral de significación se fijó al 5%.

Capítulo 5

Resultados

5.1. Introducción

Una vez introducidos los materiales y métodos utilizados en este trabajo, se presentarán, en este capítulo, los diferentes resultados obtenidos. Por un lado tendremos los resultados adquiridos tras los cálculos de los parámetros de red, tanto para una resolución espacial de 29 electrodos como para una de 17 electrodos. Por otro lado, se presentarán los resultados obtenidos tras aplicar el modelado dinámico de la red neuronal, diferenciando también entre las dos resoluciones espaciales anteriores.

Antes de pasar a los siguientes subapartados, se muestra en la Figura 5.1 el ERP promedio del canal Pz, en color azul los controles (125) y en color naranja los pacientes (99). En esta figura se puede apreciar las diferencias entre los dos promedios, mostrando una reducción en amplitud y en latencia del P300 por parte de los pacientes respecto a los controles; y una reducción en amplitud del P50 y el N2, tal y como se comentaba en la sección 3.5.2 de este documento.

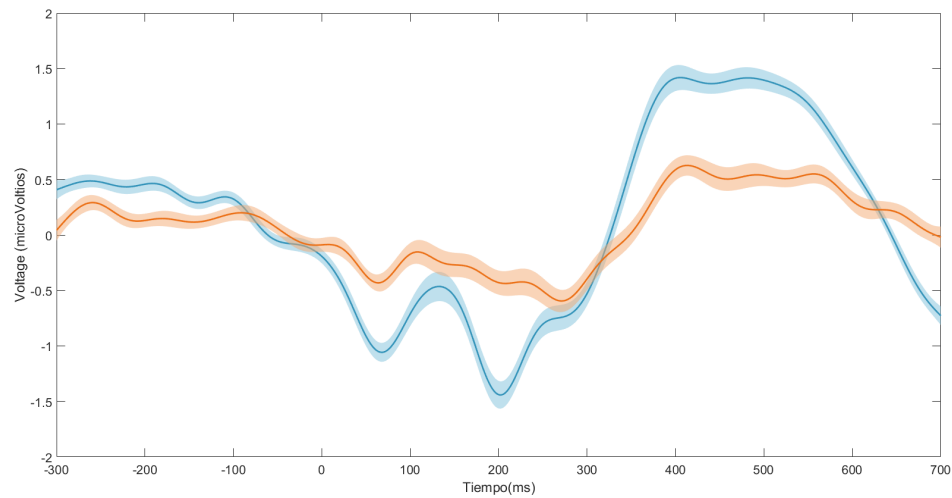


Figura 5.1: ERP promedio del electrodo Pz diferenciando controles (azul) y pacientes (naranja).

5.2. Parámetros de red

Los resultados que aparecen a partir de este punto corresponden a la banda zeta [20], con un número total de 99 pacientes y 125 controles.

Las matrices de conectividad obtenidas del método PLV se muestran en dos formatos, en forma matricial Figura 5.2 y mediante la herramienta BrainNet Viewer [43] en la Figura 5.3. Las matrices de pre-estímulo abarcan desde el segundo -300 a 0 ms respecto al estímulo y las matrices de la respuesta comprenden el tiempo entre los 150 y 450 ms después del estímulo [20].

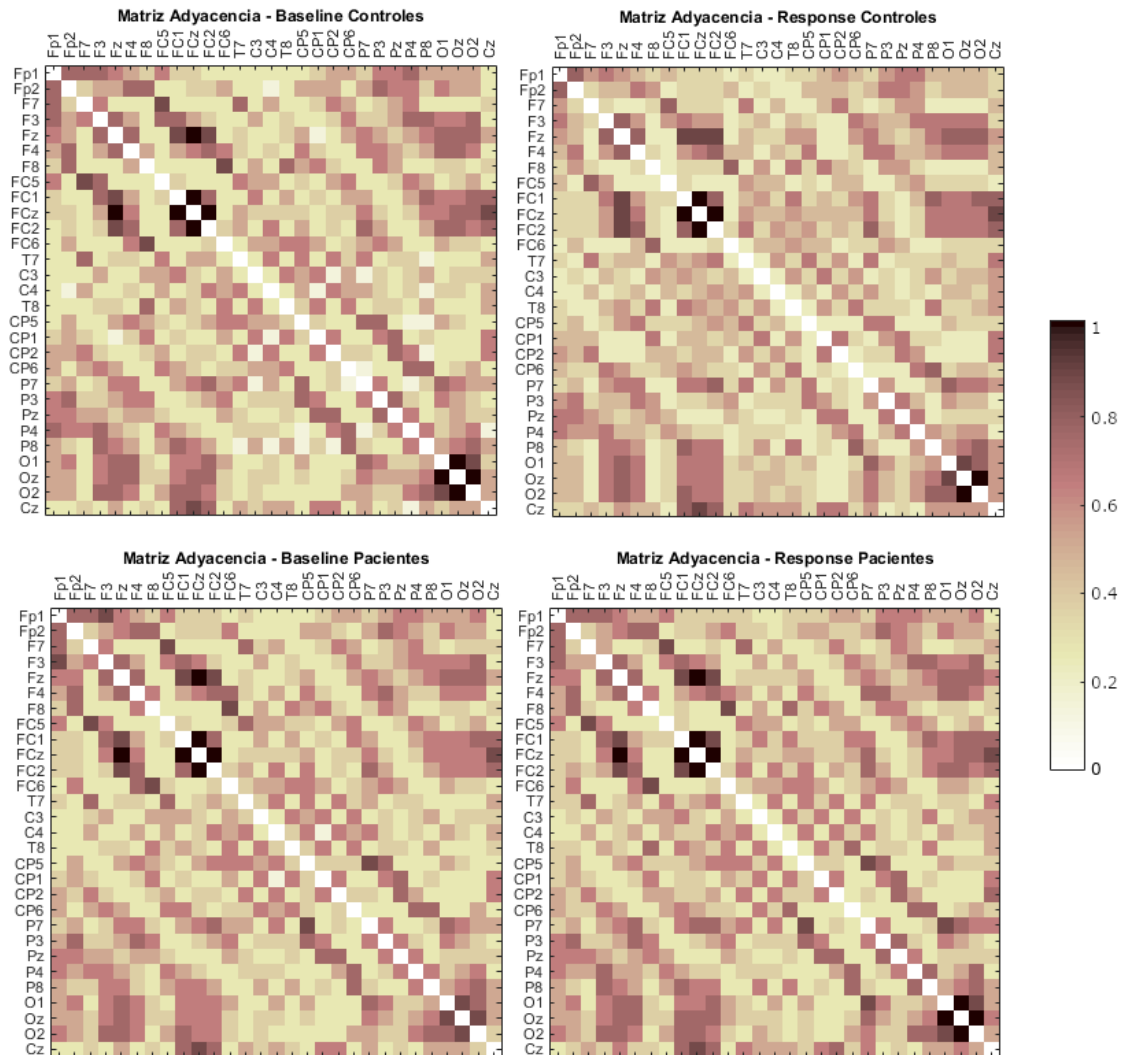


Figura 5.2: Representación de las matrices de conectividad basadas en PLV para la configuración de 29 canales, durante el pre-estímulo (paneles izquierdos) y la respuesta cognitiva (paneles derechos), para los controles (paneles superiores) y los pacientes con esquizofrenia (paneles inferiores).

Dentro de los parámetros de red se han representado el promedio de las diferencias entre el grupo de controles y el grupo de pacientes respecto a la resta de la respuesta y del pre-estímulo, para una resolución espacial de 29 electrodos y de 17 electrodos.

Resolución espacial de 29 electrodos

Todos los tests realizados, de los parámetros de red con 29 electrodos, reflejaron diferencias significativas entre grupos. La Figura 5.4 corresponde con el parámetro *characteristic path length* ($p=4.82e-8$), la Figura 5.5 con el *clustering coefficient* ($p=8.32e-10$), la Figura 5.6 con el *graph density* ($p=7.59e-10$), la Figura 5.7 con el *Shannon graph complexity* ($p=1.23e-5$), y la Figura 5.8 con el *Shannon graph entropy* ($p=4.56e-5$).

Los resultados de los parámetros de red con esta resolución espacial son muy similares a los obtenidos en el estudio llevado a cabo por Gómez-Pilar *et ál* [20]. Se puede observar que los pacientes de esquizofrenia sufren menos cambios, en la respuesta respecto al pre-estímulo, comparado con los controles.

Resolución espacial de 17 electrodos

Los electrodos empleados en la configuración de 17 canales fueron: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, C3, C4, P7, P3, Pz, P4, O1, O2, Oz y Cz. Para este caso en concreto las diferencias entre grupos reflejaron diferencias significativas en los parámetros *characteristic path length*, *clustering coefficient* y *graph density*. En esta ocasión, los parámetros *Shannon graph complexity* y *Shannon graph entropy* no reflejaron diferencias significativas ($p>0.05$). La Figura 5.4 corresponde con el parámetro *characteristic path length* ($p=1.95e-5$), la Figura 5.5 con el *clustering coefficient* ($p=9.11e-5$), la Figura 5.6 con el *graph density* ($p=1.21e-5$), la Figura 5.7 con el *Shannon graph complexity* ($p=0.906$), y la Figura 5.8 con el *Shannon graph entropy* ($p=0.681$).

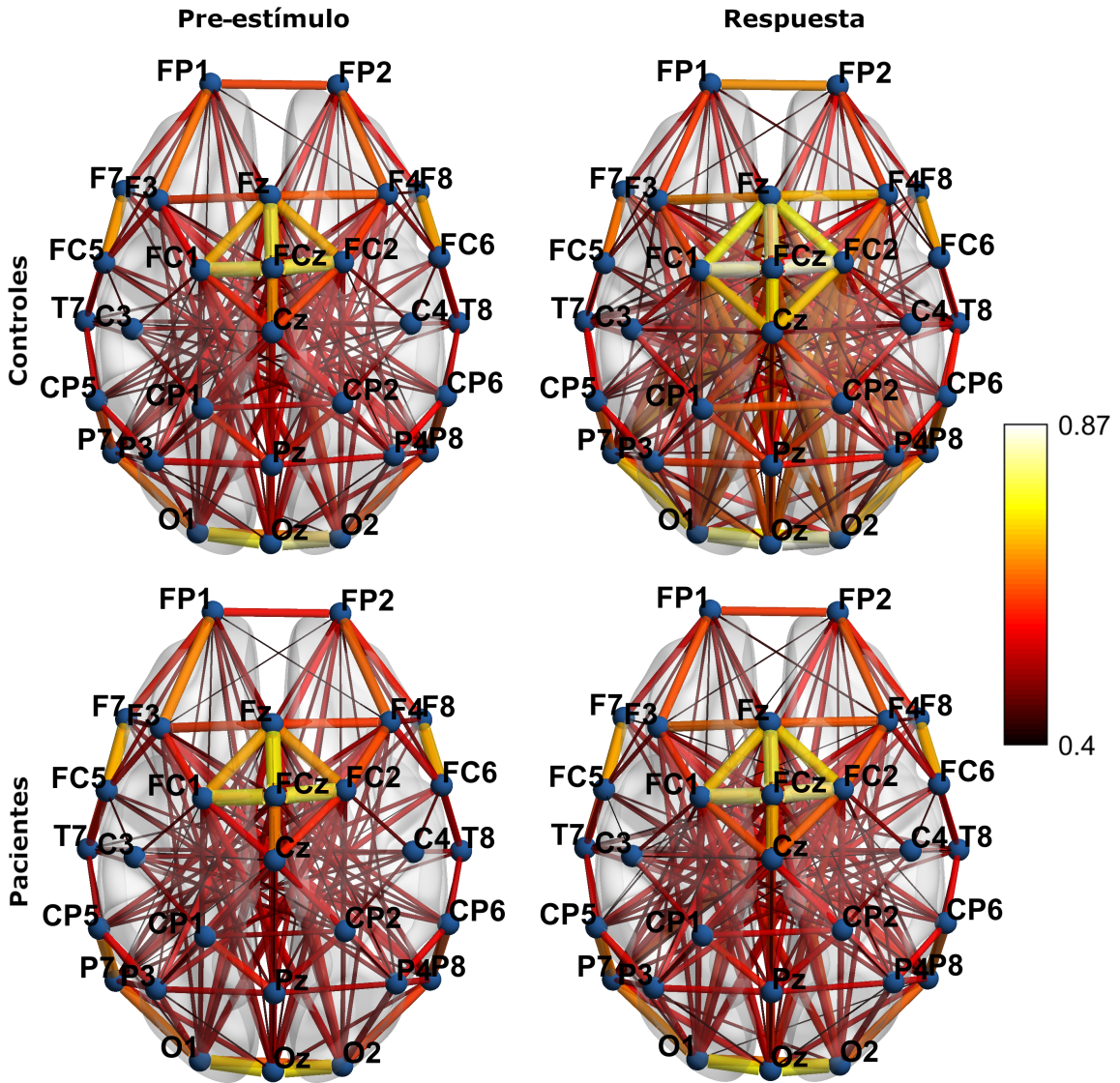


Figura 5.3: Representación de las matrices de conectividad basadas en PLV, durante el pre-estímulo (paneles izquierdos) y la respuesta cognitiva (paneles derechos), para los controles (paneles superiores) y los pacientes con esquizofrenia (paneles inferiores). Se ha aplicado un umbral para representar las conexiones con un valor (PLV) mayor que 0.4.

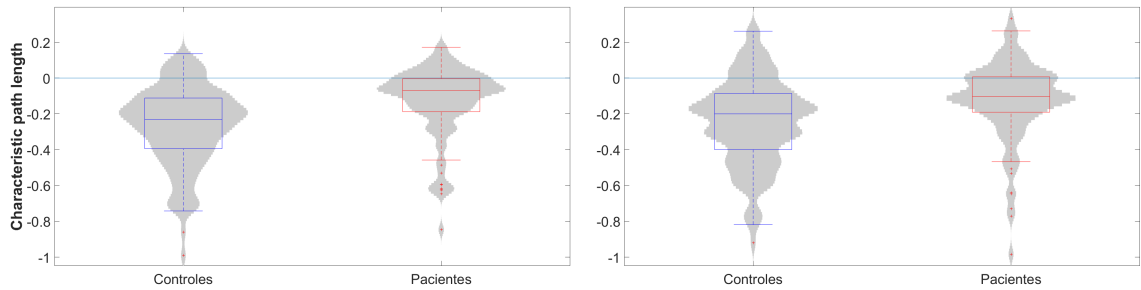


Figura 5.4: Cambios en la integración en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p < 0,05$).

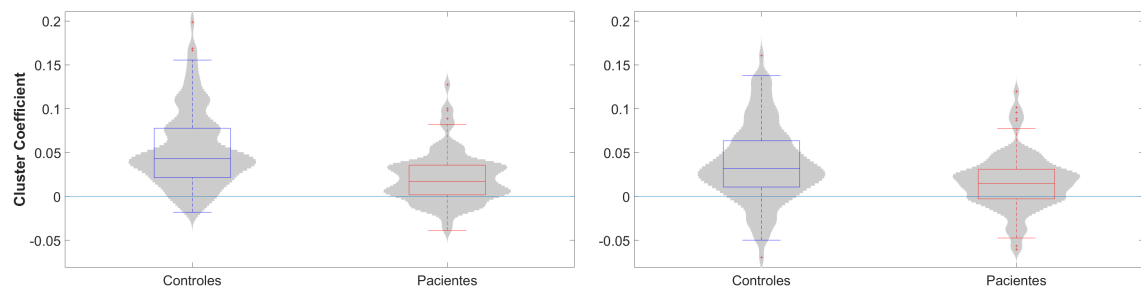


Figura 5.5: Cambios en la segregación en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p < 0,05$).

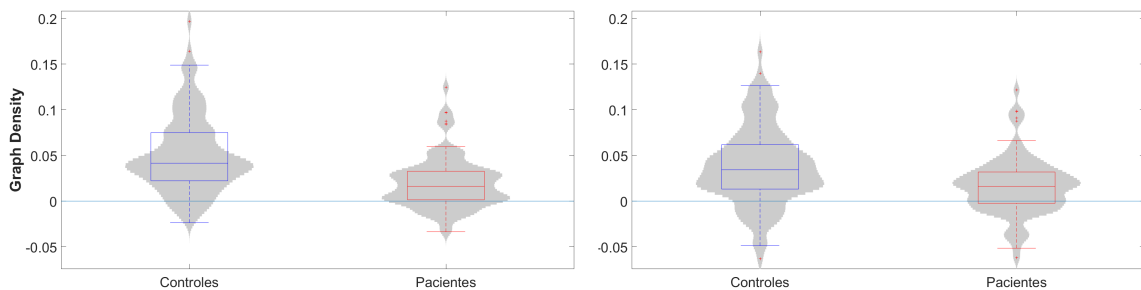


Figura 5.6: Cambios en la densidad de grafo en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p < 0,05$).

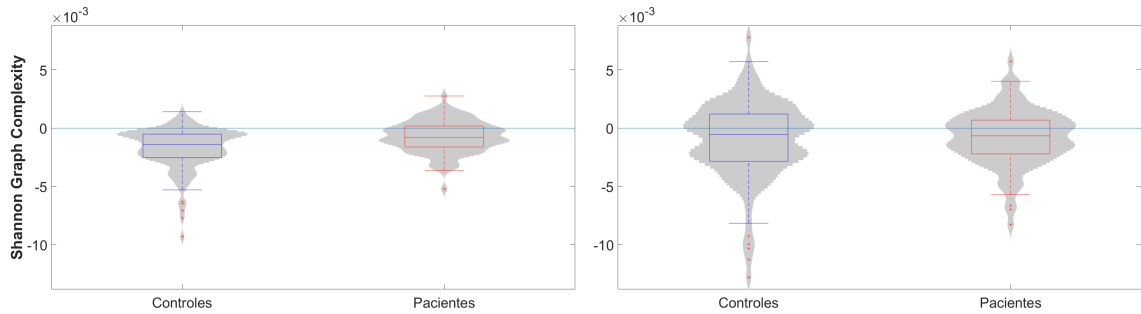


Figura 5.7: Cambios en la complejidad en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p > 0,05$).

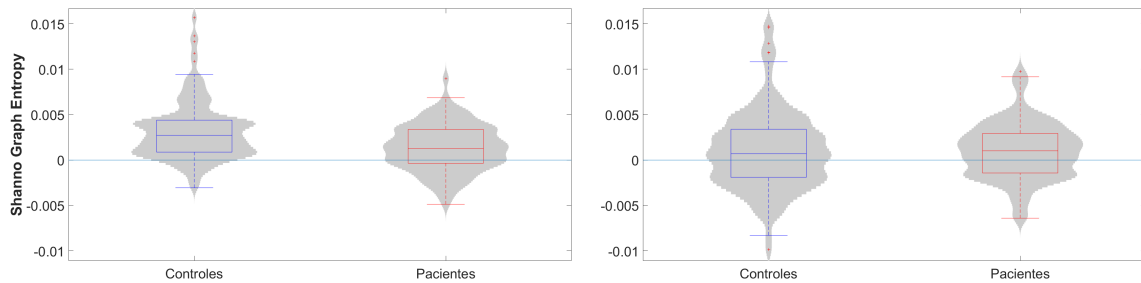


Figura 5.8: Cambios en la regularidad en la respuesta respecto al pre-estímulo. La figura de la izquierda corresponde con una resolución espacial de 29 electrodos ($p < 0,05$ Mann-Whitney U -test) y la derecha con 17 ($p > 0,05$).

5.3. Modelado computacional de la reorganización de la red funcional

Se ha realizado el modelado de red con 6 escenarios diferentes, el ataque y refuerzo de las vías primarias, secundarias y aleatorias. El modelo que haga una predicción más acertada de la respuesta cognitiva mediante el uso de los datos del pre-estímulo, se asigna como modelo ganador para dicho sujeto. Los resultados correspondientes al modelado se representan en la Figura 5.9. De media, el MSE entre los parámetros de red en el pre-estímulo y la respuesta, es de un 13,64 % para los controles, y de un 6,32 % para los pacientes. Para el caso de 17 canales, 12.47 % y 5.99 % respectivamente.

Al aplicar el modelado a cada sujeto se ha obtenido una distribución de sujetos por modelo tal y como aparece en la Figura 5.10 para los controles y pacientes. En ambos casos el modelo predominante es el refuerzo de las vías secundarias, fundamentalmente en controles (41,6 %). En cambio la influencia de este modelo es menor en el caso de los pacientes (28,3 %), puesto que el modelo de ataque de las vías secundarias (26,3 %) también supone un alto porcentaje de los sujetos, al igual que el refuerzo de las vías primarias (23,2 %). Para el caso de 17 canales el modelo mayoritario para ambos casos es el refuerzo de las vías secundarias con una porcentaje del 62.4 % para controles y 48.48 % para pacientes.

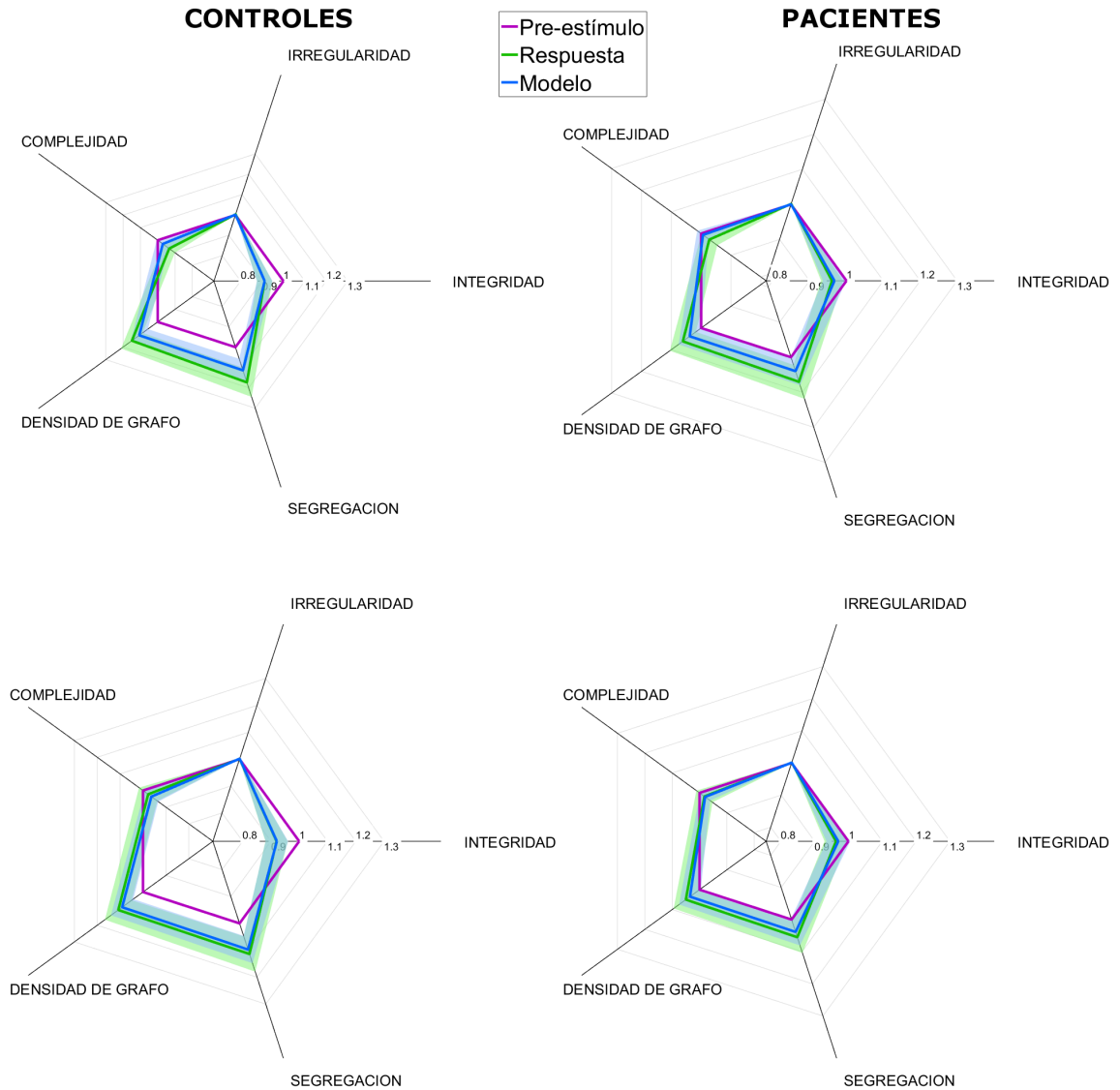


Figura 5.9: Capacidad de predicción del modelado de red durante el pre-estímulo, dividido en controles (paneles izquierdos) y pacientes de esquizofrenia (paneles izquierdos), con resolución espacial de 29 electrodos (paneles superiores) y de 17 electrodos (paneles inferiores). En morado se representa el promedio de los parámetros de red en el pre-estímulo, y en verde en la repuesta. Adicionalmente se muestra, en azul, la predicción de los parámetros de red (promedio de los parámetros de red de los modelos ganadores para cada sujeto).

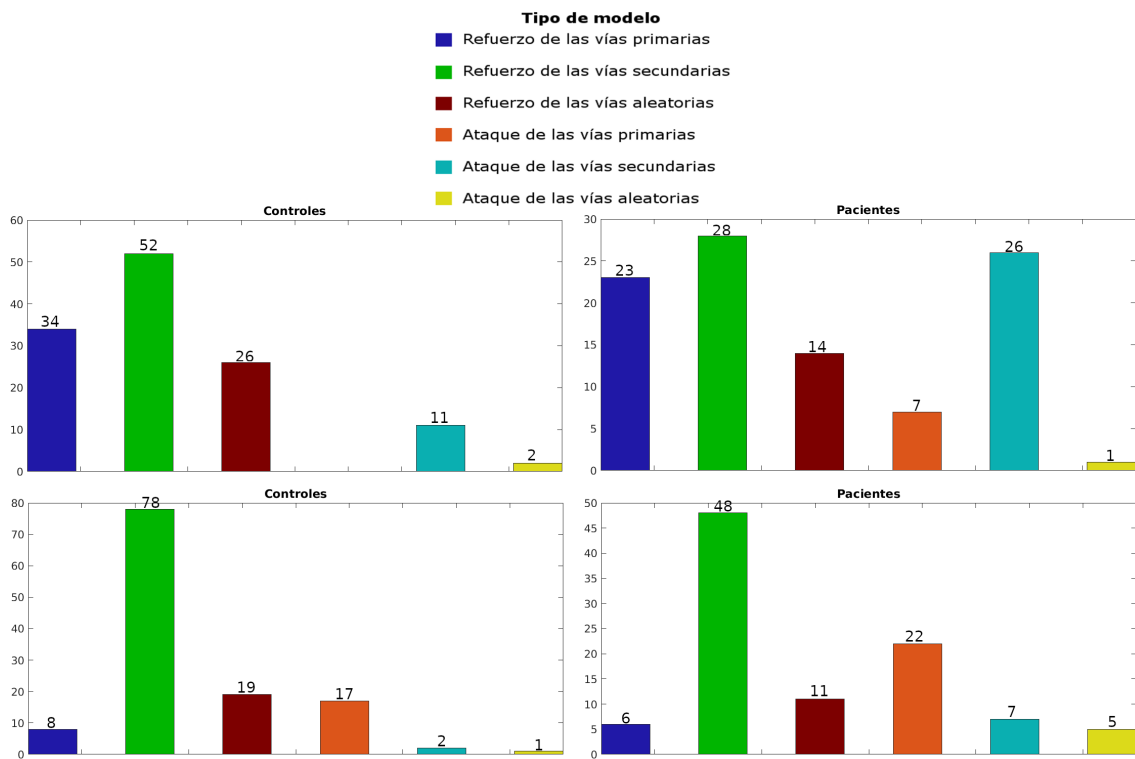


Figura 5.10: Total de sujetos para cada modelo ganador, divididos en controles y pacientes, con resolución espacial de 29 electrodos (parte superior) y de 17 electrodos (parte inferior).

Capítulo 6

Discusión y limitaciones

6.1. Introducción

En el presente trabajo se han explorado los diferentes sustratos neuronales entre los pacientes basándose en la respuesta a un estímulo y cómo esta respuesta modifica la estructura de la red neuronal, reforzando o debilitando las conexiones de la red. Para ello se han calculado los parámetros de la red durante el pre-estímulo y la respuesta. Se han aplicado los modelos de modificación de conexiones correspondientes a la red del pre-estímulo hasta conseguir unos parámetros de red lo más parecido posible a los obtenidos en la respuesta.

En este capítulo se compararán los resultados obtenidos a lo largo del trabajo con otros estudios, indicando las diferencias entre los sujetos de control y los pacientes de esquizofrenia. Por un lado se tratarán los parámetros de red y los modelos ganadores. Por otro lado se analizarán los resultados obtenidos tras utilizar datos provenientes de configuraciones con una resolución espacial más baja. Para terminar el capítulo se expondrán las limitaciones de este trabajo.

6.2. Comparativa pacientes y controles

El primer resultado obtenido, antes del procesado de las señales EEG, corresponde al ERP promedio por pacientes y controles, que refleja diferencias entre ambos grupos. En la Figura 5.1 se puede apreciar que la amplitud del P300 es menor y la

latencia es mayor en los pacientes que en los controles. En la mayoría de estudios centrados en analizar los potenciales P300 en esquizofrenia se confirma la prolongación de la latencia y la reducción de amplitud [25]. En otro estudio [21] los valores de amplitud y latencia del P300 en pacientes se mejoraron gracias a los tratamientos antipsicóticos, pero no llegaron a los niveles normales de los controles [25]. El P300 es un indicador de las funciones relacionadas con los procesos cognitivos tanto para controles como pacientes, que refleja los procesos de atención, expectativa y actualización del contexto. Se asocia la amplitud del P300 con la atención que se ha prestado a la tarea cognitiva y la latencia indica la rapidez en la clasificación del estímulo, por lo tanto la reducción en amplitud y el aumento de la latencia es compatible con el trastorno de la función cognitiva que conforma la sintomatología [25]. La presencia de estos cambios del P300, por parte de los pacientes de esquizofrenia, indican que es una enfermedad cerebral que tiene una base biológica y pueden considerarse como marcadores biológicos al mostrar alteraciones de las funciones cognitivas [25].

El segundo resultado que se muestra en el capítulo anterior es la representación, tanto para controles como para pacientes, de las matrices de conectividad PLV en el pre-estímulo y en la respuesta (Figura 5.3). Podemos apreciar que la densidad del grafo entre nodos es mayor en los controles. Al comparar los cambios que han ocurrido del paso del pre-estímulo a la respuesta, se puede notar que en los controles se producen refuerzos más notables de las conexiones (aparecen nuevas conexiones representadas y se fortalecen las existentes).

A continuación se comentarán los resultados obtenidos con una resolución espacial de 29 electrodos, dejando para la sección posterior las diferencias obtenidas al procesar los datos con 17 canales.

6.2.1. **Parámetros de red**

Los estímulos empleados en la tarea cognitiva realizada por los sujetos han servido como un medio para inducir cambios temporales en la organización de la red [30]. Mientras, se cuantificaban a través del EEG los cambios dinámicos en la red neuronal funcional durante la respuesta. En las figuras correspondientes a los resultados obtenidos de los parámetros de red: 5.4, 5.5, 5.6, 5.7 y 5.8, podemos observar que la prueba cognitiva ha modificado la organización de la red neuronal. En estos

resultados se aprecia que los pacientes con esquizofrenia muestran unos patrones alterados de organización de la red en la respuesta al estímulo cognitivo, respecto a las medidas globales de conectividad, al igual que en otros estudios [17, 20, 30, 38]. Esta alteración en la reconfiguración de la red sugiere una variación en los mecanismos basados en fase involucrados en el proceso cognitivo [20]. Los parámetros de red representados en las imágenes anteriormente mencionadas demuestran unos cambios más reducidos en los pacientes, entre la respuesta al estímulo y el pre-estímulo. Todos estos parámetros han presentado diferencias estadísticas significativas e involucran una capacidad alterada para modificar las principales funcionalidades de la red neuronal [20].

Estudios previos [6, 16, 20, 24], argumentan que la reducción en la flexibilidad de la integración y de la densidad del grafo durante la tarea cognitiva implica una deteriorada capacidad de comunicación entre la red cerebral. Un pequeño cambio en la segregación de la red neural significa una pobre comunicación local y un procesamiento neural menos segregado [20, 36]. En cuanto a la complejidad y regularidad de la red, se observa que los pacientes presentan cambios más reducidos que los controles, lo que puede estar relacionado con anomalías en la estructura “small-world” y por lo tanto en una reducida eficiencia de red [20].

Relacionado con la segregación e integridad de la red, el parámetro de red CIC representa cómo de fuerte es la conexión de un nodo con sus vecinos y el PL simboliza cómo de bien se comunican los nodos unos con otros [38]. Por lo tanto una reducción en el CIC significa un acoplamiento débil entre los nodos de la red o zonas del cerebro y un aumento del PL implica ineficiencias en las conexiones entre las regiones del cerebro durante el procesamiento de la información, es decir que hay un retraso en la transferencia de la información [38]. Estudios previos han demostrado que un incremento en la flexibilidad de la respuesta de la red es un indicativo de un aprendizaje mayor [5] y de una adaptación a las exigencias cognitivas [7]. Aplicando la afirmación anterior a los resultados obtenidos de segregación e integridad de la red, podemos sugerir que los sujetos de control, al tener un mayor rango promedio de estas propiedades, dispondrán de una mayor flexibilidad a la hora de realizar la tarea cognitiva mediante la modulación de los parámetros globales de red [30]. Por otra parte el grupo de pacientes de esquizofrenia presentan una reducción de esas

mismas propiedades y es posible que una modulación alterada de los parámetros de red represente una configuración de red menos flexible [30].

La carencia de sincronización de los pacientes entre las distintas zonas del cerebro en comparación con los controles puede ser una de las razones fisiológicas que inducen las anormalidades en la dinámica de red [20]. Un equilibrio anormal entre las interneuronas inhibitorias GABAérgicas y las disfunciones que producen las neuronas piramidales entre los procesos de excitación e inhibición, podrían explicar esa carencia en la sincronización [20].

6.2.2. Modelado de red

El resultado de la Figura 5.10 muestra que el modelo predominante de reorganización de la dinámica de red cerebral durante la tarea cognitiva, tanto para sujetos sanos como esquizofrénicos, conlleva un refuerzo de las vías secundarias de la red en el pre-estímulo. Es decir, que las conexiones, con poca sincronización en fase entre áreas del cerebro antes del estímulo, sufren un refuerzo [20]. Este resultado coincide con el estudio en el que se basa este trabajo [20], donde también se manifiesta el predominio de este modelo de refuerzo. Sin embargo, hay un incremento de pacientes en el modelo de debilitación de las vías secundarias respecto a dicho estudio, que supone un porcentaje cercano al modelo de refuerzo de dichas vías. Cabe destacar que el número de pacientes con los que ha contado este trabajo es mayor (99 frente a 35).

El modelo de refuerzo de las vías secundarias está relacionado con una reorganización de la red más eficiente en los controles, lo cual se puede considerar como un comportamiento normal [20]. Los pacientes de esquizofrenia no siguen esta conducta, sino que hay un comportamiento dicotómico, coexistiendo un modelo de refuerzo de las vías primarias (conexiones con una alta sincronización) y secundarias y un modelo de debilitación de las vías secundarias. Existen varias razones por las cuales hay una carencia en la activación de las conexiones con baja sincronización en los pacientes de esquizofrenia [20]: (1) podría estar relacionado con redes de conectividad estructural anormales; (2) con la conectividad funcional hiperactiva en los pacientes durante el pre-estímulo; o (3) con un déficit en los circuitos inhibitorios o excitadores, generalmente vinculados a la neurotransmisión de glutamato, que podrían provocar

anormalidades en la sincronización entre las regiones del cerebro.

Las anomalías glutamatérgicas pueden relacionarse con la manera en la que se organizan las conexiones durante la tarea cognitiva. Cuando los sujetos están a la espera del siguiente estímulo, el cerebro entra en un estado de alerta vinculado con la concentración de glutamato en estado de reposo en la circunferencia del cíngulo anterior (PACC). Por lo que una irregularidad en la concentración de glutamato en los pacientes de esquizofrenia podría afectar a la predisposición al cambio de la red asociada al pre-estímulo y por lo tanto a la reconfiguración de la red durante la cognición [20].

Una posible suposición para explicar la variedad de los modelos elegidos por los pacientes es que la esquizofrenia es un trastorno complejo y heterogéneo con genotipos distinguibles y anormalidades en la red cerebral, que pueden influenciar en las características cognitivas [20].

6.3. Replicación con menor resolución espacial

En este trabajo se ha llevado a cabo la replicación de los resultados, obtenidos con 29 canales, con una resolución espacial inferior, de 17 electrodos. El propósito de esto fue comprobar si al usar menos canales los resultados obtenidos eran similares y replicaban a los de 29 canales. Esto ayudaría a la hora de ahorrar tiempo de procesamiento y simplificar la prueba cognitiva.

Por un lado, los parámetros de red (PL, CIC y GD) representados en las figuras 5.4, 5.5 y 5.6 para 17 canales siguen el mismo patrón para los controles y pacientes que los resultados con 29 canales. Distinguiéndose con claridad los comportamientos entre ambos grupos, entre la respuesta y el pre-estímulo. Sin embargo, para los restantes dos parámetros (SGC y H) con esta reducción de canales no se obtienen diferencias significativas entre grupos (Figuras 5.7 y 5.8), lo que difiere del resultado obtenido con 29 canales.

Por otro lado, observando el histograma, correspondiente a esta nueva resolución, de la Figura 5.10 se ve claramente que no replica el resultado. Esto puede ser debido a que los parámetros de red empleados no tienen suficientes nodos como para caracterizar la red de manera apropiada. En el estudio donde se definen los parámetros

de red SCG y H [19] se demuestra que estas medidas son invariantes al número de nodos a partir de 30 nodos aproximadamente. Sin embargo, con menos nodos los resultados son menos fiables. Pudiendo ser éste, el motivo por el cuál no salen diferencias significativas, entre grupos en las medidas SCG y H, con 17 nodos y con 29 nodos sí. Esto implicaría que la causa de la no replicación no se encuentra en el diseño del modelado, sino en estas dos medidas de grafos. Por tanto, cambiando estas dos medidas por otras los resultados podrían replicarse con una densidad de electrodos menor.

6.4. Limitaciones

A continuación se mencionan varios puntos del trabajo donde se han encontrado limitaciones:

- En este trabajo se han empleado los datos extraídos de la banda de frecuencia zeta, solamente. Y a estos datos, únicamente se ha aplicado una métrica de red basada en la fase. Por lo tanto, es posible que el resultado del modelado varíe si se aplican métricas de red basadas en la amplitud y/o provenientes de otras bandas de frecuencia.
- Para llevar a cabo el modelado de la reorganización de la red se han utilizado 5 parámetros de red concretos. Los resultados mostrados son válidos para estas 5 medidas. Por consiguiente, cabe la posibilidad de obtener resultados diferentes si se varía el número de parámetros o si se utilizan otros distintos.
- El modelado de la red, donde se distribuyen los sujetos en diferentes modelos de refuerzo y debilitación de las conexiones, es producto de una determinada configuración de electrodos. Es decir, el uso de otra distribución de electrodos puede generar un resultado diferente en el modelado.
- Cuando se asigna un sujeto a un modelo de refuerzo o de debilitación/ataque, a veces las diferencias del MSE entre submodelos son mínimas. Por lo que puede llegar a ocurrir que un sujeto puntual oscile entre submodelos dentro del mismo modelo (refuerzo/ataque), pudiendo ser necesario un mayor número

de ejecuciones del algoritmo para asegurar la pertenencia de ese sujeto a un modelo fijo.

- A la hora de comparar el resultado del modelado con otros estudios, p. ej. [20], hay que tener cuidado con el preprocesado de las señales EEG, aunque sean los mismos sujetos. La coincidencia en la asignación de los mismos sujetos a los modelos ha sido del 63%. El porcentaje de no coincidencia se debe a la asignación del sujeto a otro submodelo, resultado de esas diferencias en el preprocesado.
- La replicación de los propios resultados empleando menor resolución espacial alude al punto primero. Se ha elegido una configuración concreta de 17 electrodos para realizar la replicación, puede existir otra configuración que se acerque más al modelado resultante hecho con 29 electrodos.

Capítulo 7

Conclusiones y líneas futuras

7.1. Grado de cumplimiento de los objetivos

En este TFM se ha realizado un modelado computacional, basado en medidas de grafos complejas, de los cambios de la red producidos por una tarea cognitiva, consiguiendo asignar a cada sujeto un modelo concreto de reorganización de red. Para lograr este objetivo en el capítulo 1 se fijaron unos objetivos. En los siguientes puntos se evaluará el grado de cumplimiento de dichos objetivos:

- Se han consultado libros y artículos científicos que tienen relación con la enfermedad de la esquizofrenia, con las técnicas de procesado de los registros EEG y con la teoría de grafos aplicada a la red cerebral.
- Se han analizado y comprendido las funciones que forman parte del toolbox de Matlab generado por el GIB de la UVA. Adicionalmente se ha empleado Matlab como herramienta para tratar los datos finales y obtener los resultados.
- Se ha realizado el procesado de los registros EEG de los pacientes de esquizofrenia y de los sujetos de control. Se han obtenido las matrices de conectividad de la red mediante el uso del método PLV y se han empleado cinco parámetros de red para caracterizar las características de la red. Se ha ejecutado un algoritmo iterativo que ha asignado a cada sujeto un modelo de reorganización de red, minimizando el MSE de los parámetros de red entre la respuesta y el pre-estímulo.

- Se ha repetido la obtención de parámetros de red y el modelado de los cambios con una resolución espacial menor.
- Se han examinado estadísticamente las diferencias, entre pacientes y controles, de los cambios en los parámetros de red entre el pre-estímulo y la respuesta, con la intención de comprobar si existían diferencias significativas entre los dos grupos de sujetos.
- Se han estudiado y comparado los resultados conseguidos, con estudios similares o que tienen relación directa, con el propósito de razonar y dar sentido a los resultados.
- Finalmente se han extraído unas conclusiones del trabajo realizado.

7.2. Conclusiones

Una vez terminado el trabajo y analizado los resultados del mismo se han extraído las siguientes conclusiones:

- Al procesar los datos de las señales EEG se ha podido observar, prestando atención a los parámetros de red durante el pre-estímulo y la respuesta al estímulo, que la organización neuronal de los pacientes está alterada (respecto a los controles), lo cual tiene relación directa con la eficiencia en la cognición.
- El modelo ganador a la hora de reorganizar la red neuronal para los dos grupos de sujetos es el modelo de refuerzo de las vías secundarias, al igual que ocurre en el estudio llevado a cabo por Gómez-Pilar *et ál*[20]. Sin embargo, en el caso de los pacientes existen otros dos modelos (refuerzo de las conexiones primarias y debilitamiento de las conexiones secundarias) que también adquieren importancia. Esta variedad de modelos bien definidos, que poseen un número considerable de pacientes, puede ser de utilidad para identificar los subgrupos de esquizofrénicos.
- El uso de una resolución espacial menor a la utilizada en este trabajo, de 29 canales, no hace la misma predicción del comportamiento cerebral que ocurre

durante la tarea cognitiva, al menos con la configuración de 17 electrodos y parámetros de red empleados.

7.3. Líneas futuras

En esta sección se presentan unas ideas que pueden ser útiles en posteriores líneas de trabajo.

Debido a la heterogeneidad de la esquizofrenia sería interesante replicar los resultados con otras bases de datos y ampliar el número de sujetos, para llegar a distinguir con claridad los posibles subgrupos de pacientes de esquizofrenia.

Sería de gran interés comparar los resultados obtenidos en la banda zeta, relativos a la parametrización de la red y el modelado de los cambios de red, con otras bandas de frecuencia (δ , α , β , γ). Ya que las alteraciones de las funciones cognitivas en esquizofrenia están relacionadas con anomalías en las oscilaciones de diferentes bandas de frecuencia [42].

Otro punto interesante podría ser la utilización de otras medidas de conectividad ([34]) diferentes al PLV para comparar cómo se reorganiza la red de los sujetos y comprobar si coinciden los modelos ganadores de cada sujeto. Adicionalmente, sería útil emplear parámetros de red adicionales y/o diferentes que cuantifiquen otras o las mismas características de la red para contrastar los resultados del modelado red.

Cuando se ha realizado el modelado de los cambios de la red. El paso de modificación de las conexiones del pre-estímulo de la matriz PLV, en cada iteración, ha sido del 1%. Un posible cambio para futuros trabajos puede ser reducir este valor (p. ej. al 0.5%) con el objetivo de ajustar más el modelo a la respuesta, aunque esto suponga un mayor coste computacional al necesitar un número de iteraciones mayor.

Bibliografía

- [1] Nancy C. Andreasen. Hypofrontality in Neuroleptic-Naive Patients and in Patients With Chronic Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49(12):943, 1992. ISSN 0003-990X. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820120031006.
- [2] Nancy C. Andreasen, Stephan Arndt, Victor Swayze, Ted Cizadlo, Michael Flaum, Daniel O’Leary, James C. Ehrhardt, y William T.C. Yuh. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, 266(5183):294–298, 1994. ISSN 00368075. doi:10.1126/science.7939669.
- [3] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition*. American Psychiatric Publishing, Arlington DSM-5, 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
- [4] Alejandro Bachiller, Jesús Poza, Carlos Gómez, Vicente Molina, Vanessa Suazo, y Roberto Hornero. A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia. *Journal of Neural Engineering*, 12(1), 2015. ISSN 17412552. doi:10.1088/1741-2560/12/1/016007.
- [5] Danielle S. Bassett, Nicholas F. Wymbs, Mason A. Porter, Peter J. Mucha, Jean M. Carlson, y Scott T. Grafton. Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(18):7641–7646, 2011. ISSN 0027-8424. doi:10.1073/pnas.1018985108. URL <https://www.pnas.org/content/108/18/7641>.
- [6] Petr Bob, Milan Palus, Marek Susta, y Katerina Glaslova. EEG phase syn-

- chronization in patients with paranoid schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 447(1):73–77, 2008. ISSN 03043940. doi:10.1016/j.neulet.2008.09.055.
- [7] Urs Braun, Axel Schäfer, Henrik Walter, Susanne Erk, Nina Romanczuk-Seiferth, Leila Haddad, Janina I. Schweiger, Oliver Grimm, Andreas Heinz, Heike Tost, Andreas Meyer-Lindenberg, y Danielle S. Bassett. Dynamic re-configuration of frontal brain networks during executive cognition in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(37):11678–11683, 2015. ISSN 0027-8424. doi:10.1073/pnas.1422487112. URL <https://www.pnas.org/content/112/37/11678>.
- [8] Jeffrey Britton, Jennifer Hopp, Pearce Korb, Mohamad Koubeissi, William Lievens, y Elia Pestana-Knight. *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants*. American Epilepsy Society, 2016. ISBN 9780997975604. doi:10.5698/978-0-9979756-0-4. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390354/>.
- [9] Joseph D. Bronzino. *Medical Devices and Systems (The Biomedical Engineering Handbook)*. CRC Press, 3 ed^{ón}, 2006. ISBN 0849321220,9780849321221,9781420003864. URL <http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=32A29872599525C25F95C194141F19A7>.
- [10] Eugene N. Bruce. *Biomedical Signal Processing and Signal Modeling*. John Wiley & Sons, 2001. ISBN 978-1-60119-547-0,978-0-471-34540-4. URL <http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=2cfd7c65dc9f8ce6f5441303cd3ea41e>.
- [11] Michael X Cohen. Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*, 40(4):208–218, 2017. doi:10.1016/j.tins.2017.02.004. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314445>.
- [12] Mike X Cohen. *Analyzing Neural Time Series Data*. The MIT Press, 2019. doi:10.7551/mitpress/9609.001.0001.

- [13] Dwight L. Evans, Edna B. Foa, Raquel E. Gur, Herbert Hendin, Charles P. O'Brien, Martin E. P. Seligman, y B. Timothy Walsh, eds. *Treating and preventing adolescent mental health disorders*. Oxford University Press, 2005. ISBN 9780195173642. doi:10.1093/9780195173642.001.0001. URL <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/9780195173642.001.0001/med-9780195173642>.
- [14] Marcos G. Frank. *Brain Rhythms*, págs. 482–483. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2009. ISBN 978-3-540-29678-2. doi:10.1007/978-3-540-29678-2_727. URL https://doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2_727.
- [15] R. Freunberger, W. Klimesch, M. Doppelmayr, y Y. Höller. Visual P2 component is related to theta phase-locking. *Neuroscience Letters*, 426(3):181–186, 2007. ISSN 03043940. doi:10.1016/j.neulet.2007.08.062.
- [16] K. J. Friston. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99(s395):68–79, 1999. ISSN 0001-690X. doi:10.1111/j.1600-0447.1999.tb05985.x. URL <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1999.tb05985.x>.
- [17] Javier Gomez-Pilar, Alba Lubeiro, Jesús Poza, Roberto Hornero, Marta Ayuso, César Valcárcel, Karim Haidar, José A. Blanco, y Vicente Molina. Functional EEG network analysis in schizophrenia: Evidence of larger segregation and deficit of modulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 76:116–123, 2017. ISSN 18784216. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.03.004. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.004>.
- [18] Javier Gomez-Pilar, Jesús Poza, Alejandro Bachiller, Carlos Gómez, Vicente Molina, y Roberto Hornero. Neural network reorganization analysis during an auditory oddball task in schizophrenia using wavelet entropy. *Entropy*, 17(8):5241–5256, 2015. ISSN 10994300. doi:10.3390/e17085241.
- [19] Javier Gomez-Pilar, Jesús Poza, Alejandro Bachiller, Carlos Gómez, Pablo Núñez, Alba Lubeiro, Vicente Molina, y Roberto Hornero. Quantification of

- Graph Complexity Based on the Edge Weight Distribution Balance: Application to Brain Networks. *International Journal of Neural Systems*, 28(01):1750032, 2018. ISSN 0129-0657. doi:10.1142/s0129065717500320.
- [20] Javier Gomez-Pilar, Jesús Poza, Carlos Gómez, Georg Northoff, Alba Lubeiro, Benjamín B. Cea-Cañas, Vicente Molina, y Roberto Hornero. Altered predictive capability of the brain network EEG model in schizophrenia during cognition. *Schizophrenia Research*, 201:120–129, 2018. ISSN 15732509. doi:10.1016/j.schres.2018.04.043.
- [21] Yoshio Hirayasu, Naohiko Asato, Hirokazu Ohta, Hiroto Hokama, Hajime Arakaki, y Chikara Ogura. Abnormalities of auditory event-related potentials in schizophrenia prior to treatment. *Biological Psychiatry*, 43(4):244–253, 1998. ISSN 00063223. doi:10.1016/S0006-3223(97)00275-8.
- [22] Scott A. Huettel y Gregory McCarthy. What is odd in the oddball task? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy. *Neuropsychologia*, 42(3):379–386, 2004. ISSN 00283932. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2003.07.009.
- [23] Chang-hwan Im. *Computational EEG Analysis*. Springer Singapore, 2018. ISBN 978-981-13-0907-6. doi:10.1007/978-981-13-0908-3. URL <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-0908-3>.
- [24] Jae Jin Kim, Jun Soo Kwon, Jeong Park Hae, Tak Youn, Hyung Kang Do, Sun Kim Myung, Soo Lee Dong, y Chul Lee Myung. Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: A [15O]H₂O PET study. *American Journal of Psychiatry*, 160(5):919–923, 2003. ISSN 0002953X. doi:10.1176/appi.ajp.160.5.919.
- [25] Nergis Lapsekili, Özcan Uzun, Levent Sütçigil, Mehmet Ak, y Mehmet Yücel. Relationship between P300 findings and neurological soft signs in patients with first episode schizophrenia. *Dusunen Adam*, 24(3):167–174, 2011. ISSN 13095749. doi:10.5350/DAJPN2011240301.

- [26] Gregory A Light y Neal R Swerdlow. Future clinical uses of neuropsychological biomarkers to predict treatment response to schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1344(1):105–119, 2015. doi:10.1111/nyas.12730.
- [27] Steven J. Luck y Steven A. Hillyard. Electrophysiological correlates of feature analysis during visual search. *Psychophysiology*, 31(3):291–308, 1994. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-8986.1994.tb02218.x>.
- [28] A. Miyake y P. Shah. *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*. Cambridge University Press, 1999. ISBN 9780521587211.
- [29] Kim Tornvall. Mueser y Dilip V. Jeste. *Clinical handbook of schizophrenia*. Guilford Press, 2008. ISBN 9781593856526.
- [30] Jodie Naim-Feil, Mica Rubinson, Dominik Freche, Alexander Grinshpoon, Abraham Peled, Elisha Moses, y Nava Levit-Binnun. Altered Brain Network Dynamics in Schizophrenia: A Cognitive Electroencephalography Study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(1):88–98, 2018. ISSN 24519030. doi:10.1016/j.bpsc.2017.03.017.
- [31] World Health Organization. *ICD-11 : international statistical classification of diseases and related health problems : (11th Revision)*. World Health Organization, 2019. URL <https://icd.who.int/browse11/1-m/en>.
- [32] Krishna R Patel, Jessica Cherian, Kunj Gohil, y Dylan Atkinson. Schizophrenia: overview and treatment options. *P & T : A peer-reviewed journal for formulary management*, 39(9):638–45, 2014. ISSN 1052-1372. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210417><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4159061>.
- [33] Jesús Poza. *Tesis doctoral: Análisis Tiempo-Frecuencia de la Actividad Magnetoencefalográfica Espontánea en la Enfermedad de Alzheimer*. Tesis Doctoral, Universidad de Valladolid, 2008.

- [34] Brian J. Roach y Daniel H. Mathalon. Event-related EEG time-frequency analysis: An overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. 2008. doi:10.1093/schbul/sbn093.
- [35] Publisher Routledge. exslogy and Its Effect on the EEG . A , Putman and M . Sunde. *Journal of Neurotherapy*, (789358210), 1999. doi:10.1300/J184v03n02.
- [36] Mikail Rubinov y Olaf Sporns. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3):1059–1069, 2010. ISSN 10538119. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>.
- [37] Sanei S. y Chambers J. *EEG signal processing*. John Wiley & Sons Ltd, 2007. ISBN 9780470025819. doi:10.1002/9780470511923.
- [38] Miseon Shim, Do Won Kim, Seung Hwan Lee, y Chang Hwan Im. Disruptions in small-world cortical functional connectivity network during an auditory oddball paradigm task in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 156(2-3):197–203, 2014. ISSN 15732509. doi:10.1016/j.schres.2014.04.012. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.012>.
- [39] C. J. Stam, W. De Haan, A. Daffertshofer, B. F. Jones, I. Manshanden, A. M. Van Cappellen Van Walsum, T. Montez, J. P.A. Verbunt, J. C. De Munck, B. W. Van Dijk, H. W. Berendse, y P. Scheltens. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer’s disease. *Brain*, 132(1):213–224, 2009. ISSN 14602156. doi:10.1093/brain/awn262.
- [40] Shravani Sur y VK Sinha. Event-related potential: An overview. *Industrial Psychiatry Journal*, 18(1):70, 2009. ISSN 0972-6748. doi:10.4103/0972-6748.57865. URL <http://www.industrialpsychiatry.org/text.asp?2009/18/1/70/57865>.
- [41] Carol A. Tamminga y Deborah R. Medoff. The biology of schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2(4):339–348, 2000.
- [42] Peter J. Uhlhaas, Corinna Haenschel, Danko Nikolić, y Wolf Singer. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for

the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5):927–943, 2008. ISSN 05867614. doi:10.1093/schbul/sbn062.

- [43] Mingrui Xia, Jinhui Wang, y Yong He. Brainnet viewer: A network visualization tool for human brain connectomics. *PLOS ONE*, 8(7):1–15, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0068910. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068910>.