Caracterización de Potenciales Evocados del EEG en Esquizofrenia mediante Teoría de Redes Complejas

J. Gomez-Pilar[1], A. Bachiller[1], J. Poza[1], C. Gómez[1], V. Molina[2], R. Hornero[1]

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

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

Resumen

El objetivo de este trabajo consiste en analizar los cambios que se producen en la organización cerebral en los enfermos de esquizofrenia durante la realización de una tarea auditiva basada en el paradigma odd-ball. Para ello, se registró la señal del electroencefalograma (EEG) de 20 pacientes con esquizofrenia y 20 sujetos de control. Sobre estas señales fue calculada la coherencia entre cada par de electrodos como estimador de la conectividad. Posteriormente, se calculó la matriz de similitud para obtener los grafos correspondientes y poder así calcular dos medidas de centralidad: closeness centrality y betweenness centrality; además de una medida de la distribución de la red: small-worldness. Los resultados obtenidos indican que la centralidad entre el baseline y la respuesta sufre una reducción significativa tanto en controles como en pacientes, principalmente en bandas de baja frecuencia. Por su parte, la medida de small-worldness se incrementa durante la respuesta en ambos grupos, si bien estas variaciones son mayores en el grupo de control que en el grupo de pacientes. Estos resultados sugieren que los pacientes con esquizofrenia poseen una estructura cerebral funcional menos propensa a cambios que los controles. Esta anormal organización resulta de gran utilidad para la caracterización de las funciones corticales alteradas de los pacientes con esquizofrenia.

1. Introducción

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico caracterizado por el deterioro cognitivo, psicosis y alteraciones tanto en las emociones como en las funciones sociales [1]. Varios estudios han mostrado fracasos en la integración funcional del cerebro en pacientes con esquizofrenia [2], [3]. Este fracaso puede explicar parcialmente el déficit cognitivo y de comportamiento.

La capacidad reducida de integrar información entre diferentes partes del cerebro puede ser estudiada mediante herramientas de la teoría de redes complejas. Por ejemplo, diversos estudios han utilizado medidas de coherencia a partir de señales de electroencefalograma (EEG) para formar la red de grafos en pacientes de esquizofrenia [4], [5]. El análisis de redes complejas puede aportar información sobre la integración, segregación, centralización o, en general, la estructuración de la red funcional cerebral [4].

El principal mecanismo del cerebro para coordinar actividades complejas durante una actividad normal del mismo es la sincronía de la oscilación neuronal. En concreto, las oscilaciones neuronales rápidas (bandas espectrales en torno a beta y gamma) están asociadas a sincronización local de la red, mientras que las oscilaciones lentas (bandas espectrales en torno a delta, zeta y alfa) se corresponden con la sincronización de amplio rango espacial [6]. Este hecho debe ser tenido en especial consideración ya que medidas como la centralización de redes pueden variar considerablemente dependiendo del tamaño de la red [7].

La aplicación de la teoría de grafos para caracterizar la red cerebral funcional en pacientes de esquizofrenia ha sido ampliamente utilizada en los últimos años. Sin embargo, mientras que varios estudios se han centrado en la actividad cerebral en reposo [8] o en tareas de memoria de trabajo [5], son pocos los que se han centrado en el paradigma *odd-ball* [9]. Bachiller *et ál*. realizaron un estudio centrado en caracterizar la red por medio de medidas de segregación e integración. Encontraron que los pacientes con esquizofrenia poseían una capacidad menor de reconfigurar la red funcional cerebral respecto a sujetos de control. En el presente estudio se pretende profundizar en la caracterización de la red neuronal en los pacientes con esquizofrenia mediante dos medidas de centralidad de la red: *closeness centrality* (*CC*) y *betweenness centrality* (*BC*); y una medida de la distribución de la red: *small-worldness* (SW).

2. Materiales

2.1. Sujetos

Para este estudio fueron utilizadas las señales de EEG procedentes de 40 sujetos. Veinte de ellos eran pacientes crónicos con esquizofrenia (CE) (14 hombres y 6 mujeres, edad = 36.7 ± 10.5, media ± desviación estándar), mientras que los 20 restantes fueron sujetos voluntarios de control (C) (14 hombres y 6 mujeres, edad = 33.3 ± 12.3, media ± desviación estándar) sin desórdenes psiquiátricos conocidos. El diagnóstico de los sujetos de esquizofrenia se realizó en el Hospital Clínico de Valladolid de acuerdo con el *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-IV) [5], [7].

2.2. Registros de EEG

Para la adquisición de los registros de EEG se siguió el paradigma *odd-ball* con estímulos auditivos. Durante la prueba los sujetos permanecieron relajados y con los ojos

cerrados mientras tres tonos de 500 Hz (objetivo), 1000 Hz (distractor) y 2000 Hz (estándar) eran generados de forma aleatoria. Las probabilidades de aparición de dichos tonos de una secuencia total de 600 estímulos fueron de 0.20, 0.20 y 0.60, respectivamente.

Los registros fueron adquiridos por medio de 17 electrodos, localizados según el sistema internacional 10–20, y con una frecuencia de muestreo de 250 Hz. Para ello se utilizó el equipo de Brain Vision® (Brain Products GmbH; Munich; Germany). Posteriormente, se realizó un referenciado promedio de todos los canales y se les aplicó un filtro *Finite Impulse Response* (FIR) con ventana de *Hamming* entre 1 y 70 Hz, junto con un filtro de ranura a 50 Hz para eliminación de la frecuencia de red.

El rechazo de artefactos se realizó en dos pasos. En primero lugar, se aplicó la técnica de análisis de componentes independientes (*Independent Component Analysis*, ICA) y se eliminaron aquellas componentes de cada registro correspondientes al movimiento ocular. En segundo lugar, se llevó a cabo un método de umbralización adaptativo [4]. Finalmente, para completar el preprocesado, los registros fueron divididos en épocas de 800 ms desde –250 ms antes del estímulo auditivo hasta 550 ms de dicho estímulo (épocas de 200 muestras). Sólo los estímulos objetivo correctamente detectados por los sujetos fueron tenidos en cuenta en este estudio.

3. Métodos

3.1. Coherencia

La coherencia es una medida que evalúa la interacción funcional entre pares de una región cerebral [10]. En el presente estudio se utilizó para cuantificar las diferencias en el contenido espectral entre canales de EEG. La coherencia cuadrática media (*Mean Square Coherence*, *MSC*) de dos señales corresponde a la función cruzada de densidad espectral de potencia normalizada entre la función de densidad espectral de potencia de cada una de ellas por separado [10]:

$$MSC_{XY}(t,f) = \frac{\left|S_{XY}(t,f)^2\right|}{S_{XX}(t,f)\cdot S_{YY}(t,f)}. \qquad (1)$$

Según sugiere Rappelberg *et ál.* [11], la coherencia puede ser estimada (*Event-Related Coherence*, ERC) basándose en la suposición de que ciertos patrones fisiológicos se repiten con una latencia similar. Por ello, cada época anteriormente calculada de 200 muestras, fue dividida en ventanas de 41 muestras con un 90% de solapamiento, dando lugar a 32 ventanas. Finalmente, los valores de ERC fueron promediados para cada una de las bandas espectrales clásicas: δ (1-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β_1 (13-19 Hz), β_2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz).

3.2. Teoría de grafos

Un grafo se define como un número indeterminado de nodos y las correspondientes uniones entre los mismos [12]. Por otra parte, el cerebro puede ser representado como una red compleja con unidades de conectividad funcionales en varios niveles que cambian con daños neurológicos o psiquiátricos [13]. Por tanto, parece lógico representar el cerebro como un grafo donde cada electrodo corresponde con un nodo y las relaciones entre sus correspondientes canales son las uniones entre los mismos. En este estudio se utilizó las medidas de coherencia anteriormente calculadas para dar valores a las conexiones entre los nodos del grafo. Por tanto, se definió la red de N=17 nodos (correspondientes a los 17 electrodos) con pesos de los enlaces correspondientes a los valores de ERC. Los pesos entre los nodos i y j son denotados por w^b_{ij}, donde b indica la banda de frecuencia.

Las redes de grafos pueden ser descritas mediante múltiples parámetros. El presente estudio se centra en dos medidas de centralidad: *CC* y *BC*. Además, se calculó una medida de la distribución de la red que aúna medidas de segregación e integración: *SW*. A continuación, se detallan dichos parámetros.

La medida de *CC* se define como el inverso de la media de los caminos más cortos de un nodo al resto de nodos de la red [14]. De esta forma, los nodos cuya distancia media al resto de nodos sea pequeña poseerá un *closeness* elevado, de acuerdo a la formulación [14]:

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

donde $d_{i,j}$ es la distancia euclídea entre los nodos i y j.

BC se define como la fracción de todos los caminos más cortos de la red que atraviesan un determinado nodo [14]. A menudo, aquellos nodos con un alto grado de centralidad se los denomina *hubs* y se caracterizan por tener un alto grado de importancia en las interconexiones de la red. El cálculo del *betweenness* se basa en la siguiente expresión [14]:

$$BC_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h,j\in N \\ h\neq j, h\neq i, j\neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}, \qquad (3)$$

donde ρ_{hj} es el número de caminos más cortos entre los nodos h y j, y $\rho_{hj}(i)$ es el número de caminos más cortos entre los nodos h y j que pasan por el nodo i.

Finalmente, las redes *small-world* se definen como redes significativamente más agrupadas que las redes aleatorias, pero con aproximadamente la misma longitud de camino característica [14]. La medida en un solo estadístico de este parámetro puede complementar a las anteriores medidas de centralidad antes mencionadas [14]:

$$SW = \frac{C}{L}, \qquad (4)$$

donde C es el valor medio de todos los canales del coeficiente de agrupamiento y L es el valor medio de todos los canales de la longitud de camino característica de la red evaluada.

3.3. Análisis estadístico

Para llevar a cabo un análisis exploratorio, en primer lugar se comprobó que los datos no cumplían las condiciones de normalidad. Por tanto, se utilizó el test no

paramétrico de Wilcoxon (μ = 0.05) para dicho análisis intragrupo.

4. Resultados y Discusión

En primer lugar, fue aplicado el test de Wilcoxon para analizar las diferencias entre los valores del *baseline* y la respuesta P300 (P3b de cada tono objetivo) para cada uno de los tres parámetros calculados. La Tabla 1 muestra los valores medios, la desviación estándar y los resultados del análisis estadístico de estos parámetros. Los resultados obtenidos con el *CC* indican que éste disminuye significativamente en los enfermos y en los controles. Concretamente: CC_{CE}^{δ} (p=0.0187), CC_{C}^{δ} (p=0.0010), CC_{C}^{θ} (p=0.0072) y CC_{C}^{α} (p=0.0478); donde el subíndice denota el grupo de sujetos y el superíndice la banda espectral. El *BC* muestra también una disminución de sus valores al comparar la respuesta P300 con respecto al *baseline*. Esto es coherente, ya que tanto el *CC* como el *BC* corresponden ambas con medidas de centralidad de la red. Sin embargo, en este caso, esta disminución de centralidad es significativa en tan sólo uno de los valores calculados: BC_{CE}^{θ} (p=0.0169). Por último, analizando los valores de *SW* puede observarse como hay un aumento de dicho valor entre la respuesta y el *baseline* en bajas y en altas frecuencias: SW_{CE}^{δ} (p=0.0111), SW_{C}^{δ} (p=0.0080), SW_{C}^{θ} (p=0.0400), SW_{C}^{γ} (p=0.0304).

En términos generales, estos resultados aportan tres importantes ideas. En primer lugar, parece claro que existe un descenso de la centralidad tanto en controles como en pacientes de esquizofrenia durante la realización de la tarea P300. Esto puede ser explicado mediante la red de modo por defecto. Diferentes estudios muestran que la centralidad de dicha red, activa en el *baseline* y localizada en la zona prefrontal, suele ser elevada principalmente en bandas espectrales bajas [15]. Por su parte, la respuesta P300 aparece principalmente en la zona parietal [16]. Esta deslocalización parece que va asociada con un significativo descenso de la centralidad. En segundo lugar, conviene destacar el aumento del parámetro *SW* tanto en bajas como en muy altas frecuencias. Cuanto más elevado es este parámetro, más agrupada está la red en relación a una red aleatoria, pero con *characteristic path length* similar. Por tanto, se agrupan las medidas de segregación e integración en un solo parámetro. Los resultados encontrados son coherentes con anteriores estudios, que mostraban que las medidas de segregación aumentaban mientras que las de integración disminuían al comparar la respuesta P300 y el *baseline* [9]. Es por ello que, siguiendo la ecuación (4), la medida de *SW* aumenta, principalmente en bajas frecuencias. Por último, se advierten menos cambios significativos en pacientes con esquizofrenia que en controles. Estos resultados concuerdan con estudios previos que mostraron que la reconfiguración neuronal funcional es menos eficiente en pacientes de esquizofrenia [8], [9].

Con el objetivo de representar la distribución de las medidas más significativas encontradas se muestra la Figura 1. Se han representado únicamente el *CC* en bandas espectrales bajas (δ y θ) por ser las que mostraban un *p*-valor menor en la comparación de sus medias (ver Tabla 1). Se aprecia cómo, en reposo, los valores de *CC* son similares en controles y en pacientes con esquizofrenia. El grupo de control muestra una disminución significativa de los valores de centralidad en todas las regiones cerebrales (principalmente en la zona temporal) en la ventana de respuesta P300. Sin embargo, en el grupo de pacientes de esquizofrenia, aunque también existe esta reducción, prácticamente no es significativa. De nuevo, estos resultados vienen a mostrar que la estructura funcional en pacientes de esquizofrenia es más

Parámetro	Grupo	Ventana	δ	θ	α	γ
CC	CE	*Baseline*	28.90 ± 8.59	18.54 ± 8.63	15.79 ± 8.94	17.35 ± 6.51
		Respuesta	23.34 ± 12.43 *	16.29 ± 7.69	15.86 ± 8.49	17.43 ± 6.42
	C	*Baseline*	30.51 ± 12.82	18.33 ± 7.99	15.18 ± 8.19	16.38 ± 7.64
		Respuesta	21.94 ± 12.58 **	14.13 ± 7.01 **	13.03 ± 5.47 *	15.82 ± 7.98
BC	CE	*Baseline*	$5.38 \cdot 10^{-3} \pm 0.83 \cdot 10^{-3}$	$5.35 \cdot 10^{-3} \pm 1.67 \cdot 10^{-3}$	$5.23 \cdot 10^{-3} \pm 1.86 \cdot 10^{-3}$	$3.838 \cdot 10^{-3} \pm 1.20 \cdot 10^{-3}$
		Respuesta	$5.15 \cdot 10^{-3} \pm 1.00 \cdot 10^{-3}$	$4.41 \cdot 10^{-3} \pm 1.17 \cdot 10^{-3}$ *	$5.03 \cdot 10^{-3} \pm 1.49 \cdot 10^{-3}$	$3.743 \cdot 10^{-3} \pm 0.92 \cdot 10^{-3}$
	C	*Baseline*	$5.95 \cdot 10^{-3} \pm 0.87 \cdot 10^{-3}$	$4.84 \cdot 10^{-3} \pm 1.28 \cdot 10^{-3}$	$5.76 \cdot 10^{-3} \pm 1.67 \cdot 10^{-3}$	$4.153 \cdot 10^{-3} \pm 1.02 \cdot 10^{-3}$
		Respuesta	$5.44 \cdot 10^{-3} \pm 1.38 \cdot 10^{-3}$	$4.40 \cdot 10^{-3} \pm 1.42 \cdot 10^{-3}$	$5.03 \cdot 10^{-3} \pm 1.19 \cdot 10^{-3}$	$4.080 \cdot 10^{-3} \pm 1.15 \cdot 10^{-3}$
SW	CE	*Baseline*	0.10 ± 0.04	0.12 ± 0.05	0.16 ± 0.11	0.08 ± 0.06
		Respuesta	0.12 ± 0.05 *	0.12 ± 0.04	0.15 ± 0.11	0.08 ± 0.06
	C	*Baseline*	0.11 ± 0.07	0.12 ± 0.09	0.16 ± 0.11	0.11 ± 0.15
		Respuesta	0.13 ± 0.07 **	0.14 ± 0.07 *	0.16 ± 0.10	0.12 ± 0.15 *

Tabla 1. *Closeness centrality (CC), betweenness centrality (BC) y small-worldness (SW) (media ± desviación estándar) entre el baseline y la respuesta P300 para ambos grupos. Sólo se muestran aquellas bandas espectrales con significancia estadística. Los p-valores significativos se encuentran marcados con asteriscos (*, p<0.05; **, p<0.01)*

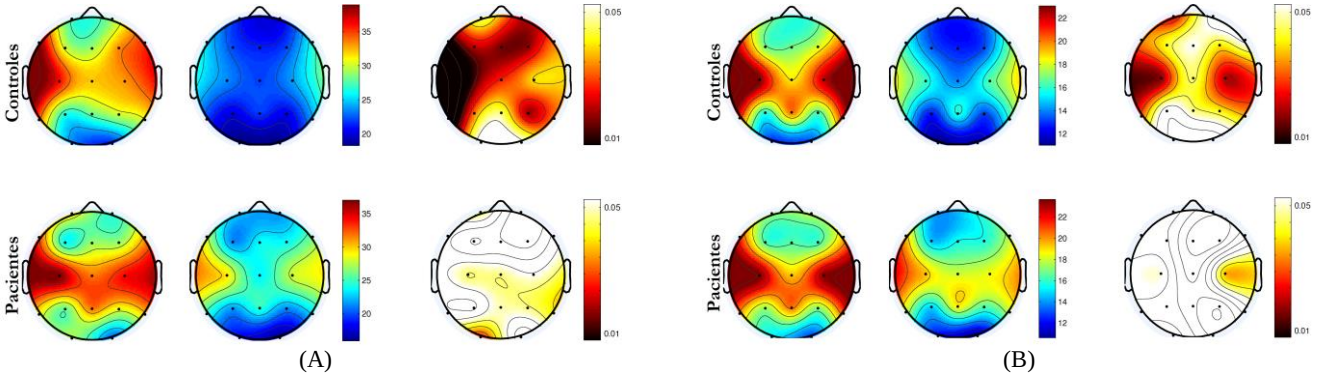

Figura 1.*Mapas topográficos cerebrales del CC en las bandas δ (A) y θ (B). En cada subfigura se muestra la distribución del CC en la ventana del baseline (izquierda), en la ventana de la respuesta P300 (centro) y el p-valor de la comparación entre ambas (derecha).*

rígida que en controles, siendo por tanto menos adaptable a cambios en la distribución de la misma y, en concreto, la reestructuración de la centralidad de la red.

Finalmente, existen algunos aspectos de este estudio que conviene remarcar. En primer lugar, en futuros trabajos sería conveniente ampliar la población bajo estudio, tanto del grupo de control como de pacientes, aumentando así la significancia de los resultados. Además, otras medidas de acoplamiento podrían resultar útiles. Por último, para completar la caracterización de la enfermedad, otras medidas de centralidad, segregación o integración podrían ser utilizadas.

5. Conclusiones

En el presente estudio se ha realizado una novedosa caracterización de la organización funcional neuronal de la esquizofrenia. Para ello, se ha utilizado la teoría de redes complejas que ha mostrado la menor eficiencia en la reconfiguración de la red funcional en los pacientes. Nuestros hallazgos sugieren que la esquizofrenia provoca una desconexión de la red neuronal en bajas frecuencias en comparación con la red de sujetos de control.

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente financiado por los proyectos TEC2011-22987 del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER, el Proyecto Cero 2011 sobre Envejecimiento de la Fundación General CSIC, obra social de la Caixa y CSIC, el proyecto VA059U13 de la Conserjería de Educación (Junta de Castilla y León), el proyecto FIS PI1102/203 del Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III) y el proyecto GRS 613/A/11, de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. A. Bachiller cuenta con una beca FPI-UVA de la Universidad de Valladolid.

Referencias

[1] Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A *et ál.* Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, vol 50, 2001, pp 825-44

[2] Zhou Y, Liang M, Tian L *et ál.* Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophrenia research*, vol 97, sup 1, 2007, pp 194-205

[3] Garrity A, Pearlson G, McKiernan K *et ál.* Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *American journal of psychiatry*, vol 164, sup 3, 2007, pp 450-457

[4] Bachiller A, Díez A, Suazo V *et ál.* Decresed spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2014, pp 1-11

[5] Fallani FDV, Maglione A, Babiloni F *et ál.* Cortical network analysis in patients affected by schizophrenia. *Brain Topography*, vol 23, 2010, pp 214-20

[6] Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Neuroscience*, vol 11, 2010, pp 100-13

[7] Roach BJ, Mathalon DH. Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, vol 34, 2008, pp 907–926

[8] Liu Y, Liang M, Zhou Y *et ál.* Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, vol 131, 2008, pp 945-61

[9] Bachiller A, Poza J, Gómez C *et ál.* Graph-Theoretical analysis in schizophrenia performing an auditory oddball task. *IFMBE Proceedings of the XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing*, Sevilla, vol 41, 2013, pp 799-802

[10] Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp *et ál.* EEG coherency: I: statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol 103, sup 5, 1997, pp 499-515

[11] Rappelsberger P, Pfurtscheller G, and Filz O. Calculation of event-related coherence—a new method to study short-lasting coupling between brain areas. *Brain topography*, vol 7, sup 2, 1994, pp 121-7

[12] Boccaletti S, Latora V, Moreno Y *et ál.* Complex networks: structure and dynamics. *Physics Reports*, vol 424, 2006, pp 175-308

[13] Stam CJ, Van Straaten ECW. The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, vol 123, sup 6, 2012, pp 1067-87

[14] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, vol 52, sup 3, 2010, pp 1059-69

[15] Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J *et ál.* Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, vol 65, sup 4, 2010, 550-562

[16] Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, vol 40, sup 5, 2003, 684-701