



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN

TESIS DOCTORAL:

**HIPERACTIVACIÓN CORTICAL Y DETERIORO
COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA**

Presentada por **VANESSA JOHANNA SUAZO BONNELLY** para optar al grado de
doctor por la Universidad de Salamanca

Directores:

VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ

MIGUEL MERCHÁN CIFUENTES

Tutora:

MARÍA DOLORES ESTILITA LÓPEZ GARCÍA



INSTITUTO DE
NEUROCIENCIAS
CASTILLA Y LEÓN



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN

TESIS DOCTORAL:
**HIPERACTIVACIÓN CORTICAL Y DETERIORO
COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA**

Presentada por **D. VANESSA JOHANNA SUAZO BONNELLY**

Licenciada en Psicología por la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Máster en Neurociencias del Programa de Neurociencias de la Universidad de

Salamanca

Dirigida por **Dr. D. VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ,**

Dr. D. MIGUEL MERCHÁN CIFUENTES

Esta Tesis Doctoral fue leída en el Instituto de Neurociencias de Castilla y León de la
Universidad de Salamanca el día _____, estando compuesto el
tribunal calificador por:

Presidente

Secretario

Vocal Primero

Vocal Segundo

Vocal Tercero

Obteniendo la calificación de:

Nunca se ve lo que se ha conseguido, solo se ve lo que queda por hacer.

Marie Curie

(1867 – 1934)

A Mario

Agradecimientos

Al Dr. Vicente Molina Rodríguez por enseñarme desde los conceptos más básicos de la investigación a las grandes ideas que surgen del estudio del cerebro humano, por ser mi mentor durante todo este proceso, y por su apoyo tanto en lo personal como en lo académico.

Al Prof. Miguel Merchán Cifuentes por su guía y consejos desde que inicié mis primeros pasos en el máster en Neurociencias, los que hemos estado bajo su dirección apreciamos su dedicación a sus alumnos. Su contribución ha estado enfocada en los procesos administrativos y no al desarrollo científico de ésta Tesis Doctoral.

A la Prof. María Dolores Estilita López García por siempre estar dispuesta a ayudarme en las dificultades que se me han presentado durante la realización de este trabajo.

Al Instituto de Neurociencias de Castilla y León y al Hospital Clínico Universitario de Salamanca por autorizar y facilitar la recogida de mis datos, y por brindarme todos los recursos que he necesitado para llevar a cabo esta tesis.

A la Universidad de Salamanca por creer en mi e invertir en mi formación, y en consecuencia permitirme un futuro en la investigación.

A mis coautores e instructores Manuel Martín-Loeches, Pilar Casado, Carlos Montes y Pilar Tamayo, quienes han invertido tiempo en enseñarme sobre las varias técnicas utilizadas en éste compendio, sin su experiencia y dedicación este trabajo no hubiese sido posible.

A Álvaro, también coautor, pero sobre todo amigo, conductor designado y compañero de viaje. La metodología la hicimos juntos de principio a fin y su valioso aporte a mi formación siempre será recordado y apreciado.

A Carmen, Alejandro, Miguel y Julia, quienes dedicaron su tiempo libre a la investigación de este tema, por las reuniones matutinas, las muchas conversaciones y tardes invertidas en esta labor.

A mis amigos, en especial a Pablis, Guille, Ale, Gisselle, Pablo, María Elisa, Julia, Clara, Sebas, Ernesto, Roger y Katty, quienes me han hecho reír y disfrutar de cada momento en la hermosa ciudad de Salamanca.

A mi familia, mis padres y hermanos, abuelos, tíos, primos, a todos por su sacrificio y comprensión, porque el tiempo dedicado a este trabajo es tiempo que no he podido compartir con ellos.

En especial quiero agradecer a Mario, a quien dedico esta tesis, mi esposo, mejor amigo, compañero de vida y de estudio. Su aporte nunca se ha limitado a su papel de esposo, lo mucho que me ayudaron sus destrezas técnicas, sus ideas y su apoyo no se pueden resumir en una sola tesis doctoral.

Organización de la Tesis

De acuerdo con el RD 99/2011, de 28 de enero, por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado, la Comisión de Doctorado y Posgrado de la Universidad de Salamanca (sesión de 15 de febrero de 2013) establece como posible formato de presentación de Tesis Doctoral, la modalidad de Tesis por Compendio de Artículos/Publicaciones. La presente Tesis Doctoral se presenta en ésta modalidad.

Las publicaciones incluidas en éste Compendio son:

- 1) ELEVATED NOISE POWER IN THE GAMMA BAND RELATED TO NEGATIVE SYMPTOMS AND MEMORY DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA.

Suazo V ^a, Diez A ^b, Martin C ^c, Ballesteros A ^c, Casado P ^d, Martin-Loeches M ^d, Molina V ^e. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2012. 38(2):270-5.

- a. Neuroscience Institute of Castilla y León, University of Salamanca, Salamanca, Spain
- b. Basic Psychology, Psychobiology and Methodology Department, School of Psychology, University of Salamanca, Salamanca, Spain
- c. Psychiatry Service, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain
- d. UCM-ISCIH Center for Human Evolution and Behavior, Madrid, Spain
- e. Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, University of Valladolid, Valladolid, Spain

- 2) STRUCTURAL CORRELATES OF COGNITIVE DEFICIT AND ELEVATED GAMMA NOISE POWER IN SCHIZOPHRENIA.

Suazo V ^a, Diez A ^b, Montes C ^c, Molina V ^d. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2013. DOI 10.1111/pcn.12120.

- a. Neuroscience Institute of Castilla y León, University of Salamanca, Salamanca, Spain

- b. Basic Psychology, Psychobiology and Methodology Department, School of Psychology, University of Salamanca, Salamanca, Spain
- c. Radiophysics, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain
- d. Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, University of Valladolid, Valladolid, Spain

3) LIMBIC HYPERACTIVITY ASSOCIATED TO VERBAL MEMORY DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA.

Suazo V ^a, Diez A ^b, Tamayo P ^c, Montes C ^d, Molina V ^e.

Journal of Psychiatric Research. 2013. 47(6):843-50.

- a. Neuroscience Institute of Castilla y León, University of Salamanca, Salamanca, Spain
- b. Basic Psychology, Psychobiology and Methodology Department, School of Psychology, University of Salamanca, Salamanca, Spain
- c. Nuclear Medicine, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain
- d. Radiophysics, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain
- e. Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, University of Valladolid, Valladolid, Spain

Abbreviated Journal Title	ISSN	2012 Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	2012 Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
J PSYCHIATR RES	0022-3956	9754	4.066	4.544	0.562	226	9.3	0.02076	1.448
PROG NEURO-PSYCHOPH	0278-5846	7830	3.552	3.505	0.661	189	5.3	0.01991	0.935
PSYCHIAT CLIN NEUROS	1323-1316	2446	2.040	2.152	0.208	77	6.7	0.00546	0.625

El **Dr. D. Vicente Molina Rodríguez**, Profesor Titular de Psiquiatría de la Universidad de Valladolid, el **Dr. D. Miguel Merchán Cifuentes**, Profesor Catedrático de Histología de la Universidad de Salamanca y la **Dra. D. María Dolores Estilita López García**, Profesora Catedrática de Histología de la Universidad de Salamanca:

CERTIFICAN:

Que **D. Vanessa Johanna Suazo Bonnelly**, Licenciada en Psicología, ha realizado bajo su dirección la Tesis Doctoral titulada: **“HIPERACTIVACIÓN CORTICAL Y DETERIORO COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA”** que se recoge en este compendio para optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca. Así mismo, como coautor/es de este trabajo de investigación da/n por escrito su conformidad a la presentación de dichos trabajos como parte de esta Tesis Doctoral.

Programa: Doctorado en Neurociencias

Y para que así conste, y tenga los efectos oportunos, los directores y tutora firman este
certificado en

Salamanca, a diecinueve de febrero de 2014

DR. D. VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ DR. D. MIGUEL MERCHÁN CIFUENTES

DRA. D. MARÍA DOLORES ESTILITA LÓPEZ GARCÍA

Vanessa Johanna Suazo Bonnelly ha sido becaria de la Universidad de Salamanca (USAL) durante la realización de esta Tesis Doctoral (2010-2014).

Índice de figuras, cuadros y tablas

Cuadro 1. Características de la Esquizofrenia.....	4
Cuadro 2 . Dominios cognitivos evaluados en la BACS.....	6
Cuadro 3. Términos y características de la actividad oscilatoria.....	8
Cuadro 4. Elementos que participan en la inhibición cortical.	12
Cuadro 5. Características del análisis y la tarea EEG.	15
Figura 1. Perfiles cognitivos en la Esquizofrenia, la Depresión Mayor, y el Trastorno Bipolar.	5
Figura 2. Eficiencia de las baterías neuropsicológicas.....	7
Figura 3. Representación del Sistema 10/20 de montaje de electrodos.....	9
Figura 4. La banda gamma está modulada por la banda theta.	11
Figura 5. Ilustración esquemática del paradigma P300.....	16
Tabla 1. Resumen de instrumentos y variables - artículo 1.....	40
Tabla 2. Resumen de análisis estadístico - artículo 1.	41
Tabla 3. Resumen de instrumentos y variables - artículo 2.....	60

Tabla 4. Resumen de análisis estadístico - artículo 2. Columna	61
Tabla 5. Resumen de instrumentos y variables - artículo 3.....	75
Tabla 6. Resumen de análisis estadístico - artículo 3.	76

Resumen

En este trabajo se estudió la actividad cerebral desorganizada y el deterioro cognitivo adjudicado a pacientes con esquizofrenia. Para estudiar la actividad cerebral se empleó una medida electroencefalográfica de ruido cortical (actividad promediada de fondo no ligada a la tarea) durante el desarrollo de una tarea sencilla (P300) en dos de las bandas oscilatorias (gamma y theta) más asociadas a la organización de la actividad cerebral según la literatura. Se utilizó una medida estructural (resonancia magnética) para obtener datos complementarios sobre los correlatos estructurales del deterioro cognitivo y el ruido cortical en la esquizofrenia. También se utilizó una medida de neuroimagen funcional (tomografía por emisión de fotones únicos) para contribuir a clarificar la asociación entre los patrones de activación neurales y el rendimiento cognitivo en ésta enfermedad. Un grupo de 29 pacientes con esquizofrenia con un tratamiento farmacológico mínimo mostró ruido cortical elevado en la banda gamma, que estuvo directamente asociado a síntomas negativos e inversamente asociado al rendimiento en el dominio cognitivo de memoria verbal. Otro grupo de 17 pacientes con esquizofrenia, también recibiendo tratamiento farmacológico mínimo, exhibió una asociación directa entre el rendimiento en memoria de trabajo y las densidades de materia gris del temporal derecho (circunvolución superior e inferior), además de una asociación negativa entre el volumen del lóbulo cerebeloso anterior derecho y el ruido cortical en la banda gamma. Un último grupo de 23 pacientes con esquizofrenia, estables en su medicación, mostró una mayor perfusión con respecto a los controles en el hipocampo derecho, además de una asociación significativa inversa entre el rendimiento en la memoria verbal y la perfusión en el hipocampo izquierdo. Estos resultados sugieren un patrón de activación ineficiente en la esquizofrenia. La actividad aumentada en la banda gamma y la hiperactividad límbica basal pueden jugar un papel importante en el déficit cognitivo observado en los pacientes, en particular el déficit en la memoria verbal; y el estudio de estructuras cerebrales asociadas a ésta banda, como son el caso del cerebelo y el hipocampo, puede ayudar a aclarar la relación de éstas oscilaciones y estos patrones de activación con el déficit cognitivo observado en la esquizofrenia.

Abstract

This research presents the study of disorganized activity and cognitive deficits associated to patients with schizophrenia. To study cerebral activity we employed an electroencephalographic measure of noise power (scalp-recorded activity unlocked to stimuli) during the performance of a simple cognitive task (P300) in two oscillatory frequency bands (gamma and theta) known for their association to organized cerebral activity according to schizophrenia literature. With a structural technique (magnetic resonance imaging) we obtained complementary data on the structural correlates of cognitive deficit and noise power in this disease. By means of functional neuroimaging (single-photon emission computed tomography) we also assessed the association of functional neural patterns of activation and cognitive performance in this illness. First, 29 patients with minimal pharmacological treatment who were diagnosed with schizophrenia showed elevated noise power in the gamma band, which was directly associated to negative symptoms and inversely associated to verbal memory performance. Second, 17 patients with schizophrenia, also undergoing minimal pharmacological treatment, displayed a direct association between working memory performance and gray matter densities in the temporal regions (super and inferior gyri), as well as a negative association between right anterior cerebellum and noise power in the gamma band. Finally, 23 patients with schizophrenia on stable medication showed greater perfusion with respect to healthy controls in the right hippocampus, as well a statistically significant inverse association between verbal memory performance and perfusion in the left hippocampus. These results strongly suggest an inefficient activation pattern in schizophrenia. Elevated gamma band activity and limbic hyperactivity can play an important role in the cognitive deficit observed in the patients, in particular in relation to verbal memory performance. The study of cerebral structures associated to the gamma band, as is the case of the cerebellum and the hippocampus, may aid in clarifying the association between this band and these abnormal patterns of activation in schizophrenia.

Tabla de Contenido

INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes	3
1.1.1 Esquizofrenia	3
1.1.2 Deterioro cognitivo en esquizofrenia	6
1.1.3 Actividad oscilatoria cerebral	8
1.1.4 Bandas gamma y theta: relación con esquizofrenia	10
1.1.5 Déficit inhibitorio: relación con gamma y esquizofrenia.....	12
1.1.6 Activación cortical en la esquizofrenia	14
1.1.7 Ruido cortical en la esquizofrenia	14
1.1.8 Correlatos estructurales de la esquizofrenia.....	17
1.1.9 Correlatos funcionales de la hiperactivación cortical asociados a la tarea .	18
1.1.10 Correlatos funcionales de la hiperactivación cortical asociados al reposo	19
1.2 Objetivos	21
1.3 Hipótesis	23
METODOLOGÍA	25
2.1 Participantes	27
2.1.1 Pacientes con esquizofrenia	28
2.1.2 Controles sanos	29
2.2 Evaluación cognitiva	30
2.2.1 Valoración Breve de la Cognición en Esquizofrenia	30

2.2.2 Escala de inteligencia de Wechsler para adultos, 3ra edición	30
2.3 Actividad electroencefalográfica	31
2.3.1 Registro electroencefalográfico	31
2.3.2 Especificaciones de la tarea	31
2.3.3 Análisis del registro	31
2.4 Imágenes de resonancia magnética estructural	34
2.4.1 Adquisición de imágenes de resonancia magnética	34
2.4.2 Procesamiento de imágenes de resonancia magnética	34
2.5 Imágenes de tomografía por emisión de fotones únicos	35
2.5.1 Adquisición de datos de perfusión	35
2.5.2 Análisis de datos de perfusión	35
ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	37
3.1 Artículo 1: “ELEVATED NOISE POWER IN THE GAMMA BAND RELATED TO NEGATIVE SYMPTOMS AND MEMORY DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA.”	39
3.1.1 Objetivos	39
3.1.2 Metodología	40
3.1.3 Resultados.....	42
3.1.4 Conclusiones	44
3.1.5. Anexo Artículo Original 1.....	45
3.2 Artículo 2: “STRUCTURAL CORRELATES OF COGNITIVE DEFICIT AND ELEVATED GAMMA NOISE POWER IN SCHIZOPHRENIA.”	59
3.2.1 Objetivos	59
3.2.2 Metodología	60
3.2.3 Resultados.....	62
3.2.4 Conclusiones	63
3.2.5. Anexo Artículo Original 2.....	64
3.3 Artículo 3: “LIMBIC HYPERACTIVITY ASSOCIATED TO VERBAL MEMORY DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA.”	74
3.3.1 Objetivos	74
3.3.2 Metodología	75
3.3.3 Resultados.....	77

3.3.4 Conclusiones	78
3.3.5. Anexo articulo original 3.....	79
CONCLUSIONES	87
BIBLIOGRAFÍA	91
ABREVIATURAS.....	103

Introducción

1.1 Antecedentes.....	3
1.1.1 Esquizofrenia	3
1.1.2 Deterioro cognitivo en esquizofrenia	6
1.1.3 Actividad oscilatoria cerebral	8
1.1.4 Bandas gamma y theta: relación con esquizofrenia	10
1.1.5 Déficit inhibitorio: relación con gamma y esquizofrenia.....	12
1.1.6 Activación cortical en la esquizofrenia	14
1.1.7 Ruido cortical en la esquizofrenia	14
1.1.8 Correlatos estructurales de la esquizofrenia.....	17
1.1.9 Correlatos funcionales de la hiperactivación cortical asociados a la tarea .	18
1.1.10 Correlatos funcionales de la hiperactivación cortical asociados al reposo	19
1.2 Objetivos	21
1.3 Hipótesis.....	23

En éste primer capítulo se indican los antecedentes que motivaron el estudio de este tema, las hipótesis que surgieron a partir de su investigación y los principales objetivos de este trabajo.

1.1 Antecedentes

1.1.1 Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico incapacitante y requiere de una cuota importante de los servicios de salud mental (Mueser y McGurk, 2004), no solo por el tratamiento de la sintomatología clínica de los pacientes, sino por ser una enfermedad limitante que permanece a lo largo de toda la vida. Una revisión sistemática reciente determinó que por cada 100.000 personas al año la prevalencia e incidencia de la esquizofrenia se encuentran respectivamente entre 0,30-0,66% y 10,2-22,0% (McGrath et al., 2008). A lo largo de las últimas décadas la mortalidad general ha aumentado en pacientes diagnosticados con ésta enfermedad, mueren entre 12-15 años antes que la población sana (Saha et al., 2007), y alrededor de 10% de las personas diagnosticadas eventualmente cometerán suicidio (Lewis y Lieberman, 2000). Por todo lo expuesto, mejorar la salud general de la población esquizofrénica es una prioridad en el ámbito de la salud mental (Saha et al., 2007).

De acuerdo con el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV-TR; (American Psychiatric Association, 2000)) la esquizofrenia es una alteración persistente y su diagnóstico se basa en el síndrome clínico (conjunto de síntomas y signos, Cuadro 1), cuyas características han sido agrupadas en cuatro criterios:

1. Se requieren la presencia de dos o más de las siguientes características clínicas (Cuadro 1): ideas delirantes, alucinaciones, pensamiento desorganizado (reflejado en el discurso incoherente), comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos.
2. Se requieren evidencias de disfunción social u ocupacional antes de la aparición de las características clínicas.
3. Los signos del disturbo deben estar presentes al menos a lo largo de seis meses.
4. Las características clínicas no se pueden deber a otra enfermedad, incluyendo al abuso de sustancias.

1.1. Antecedentes

A pesar de que comúnmente se suele identificar a un paciente con esquizofrenia por medio de la presencia de síntomas psicóticos, la esquizofrenia es un síndrome clínico amplio definido no solo por experiencias subjetivas (identificadas como síntomas), sino por pérdida de funciones cognitivas (Keefe y Fenton, 2007), y un curso muy variable (Jablensky, 2010).

El progreso en el desarrollo de terapias alternativas ha sido lento y los antipsicóticos actuales tienen varias décadas utilizando el mismo mecanismo para combatir los síntomas de la enfermedad (Howes y Murray, 2013). Actualmente, los tratamientos para la esquizofrenia solo son efectivos en la supresión de los síntomas positivos, pero tienen un impacto limitado o incluso son perjudiciales sobre los síntomas negativos, la disfunción social y la ocupacional (Lewis et al., 2005). Los tratamientos farmacológicos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia son bloqueadores de los receptores dopaminérgicos (Kapur et al., 2006). En un inicio, algunos estudios implicaron el desequilibrio en transmisión por vía de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ en la manifestación de síntomas negativos y el deterioro cognitivo en la esquizofrenia, y se propuso que los antipsicóticos de segunda generación (atípicos) no solo producirían menos efectos piramidales que sus predecesores (típicos), sino que restaurarían el ratio de señalización de los receptores D₁ y D₂ logrando un procesamiento cognitivo eficiente, no obstante éste no ha sido el caso, no se han visto mejorías significativas en síntomas negativos ni en el déficit cognitivo de los pacientes (Lieberman y Stroup, 2011; Nejad et al., 2012).

Existen evidencias de que la esquizofrenia sostiene una carga genética compartida con el trastorno bipolar, lo cual dificulta el diagnóstico de este síndrome (Lichtenstein et al., 2009). Sin embargo, las alteraciones cognitivas propias de la esquizofrenia se han observado en menor intensidad en el trastorno bipolar (Buchanan et al., 2005; Zammit et al., 2004) (Figura 1). Algunos de los genes asociados a la esquizofrenia se han relacionado a características heredables de la enfermedad como son: el funcionamiento neurocognitivo (Toulopoulou et al., 2007), el procesamiento de información de rasgos neurofisiológicos (Bramon et al., 2005), y las medidas de volumen cerebral mediante imágenes de resonancia

Cuadro 1. Características de la Esquizofrenia.

Síntomas:

son las experiencias subjetivas descritas por el paciente (Kaplan y Sadock, 1999).

Signos:

son las observaciones y hallazgos objetivos realizados por el médico psiquiatra (Kaplan y Sadock, 1999).

Ideas delirantes:

creencias falsas, basadas en una inferencia errónea de la realidad externa, que no concuerda con la inteligencia del paciente ni con su nivel cultural. Es irreductible mediante razonamiento (Kaplan y Sadock, 1999).

Alucinaciones:

percepción sensorial falsa que no se asocia con un estímulo externo real (Kaplan y Sadock, 1999).

Catatonía:

alteración de la conducta motora, manifiesta como hipo o hiperactividad (Kaplan y Sadock, 1999).

Síntomas negativos:

aplanamiento o embotamiento afectivo, pobreza del lenguaje o del contenido del discurso, bloqueos, escaso autocuidado, pérdida de motivación, anhedonia, y retraimiento social (Crow, 1980).

Síntomas positivos:

alucinaciones y delirios (Crow, 1980).

Síntomas psicóticos:

suelen englobar tanto síntomas positivos como negativos (Crow, 1980).

magnética (RM) estructural (Boos et al., 2007). Debido a que su etiología aún es desconocida, las aproximaciones actuales dirigidas a descubrir los patrones neurales subyacentes y los marcadores biológicos propios de este síndrome se concentran en los nuevos conceptos emergentes del estudio de la ciencia cognitiva, la actividad cerebral, y la estructura cerebral.

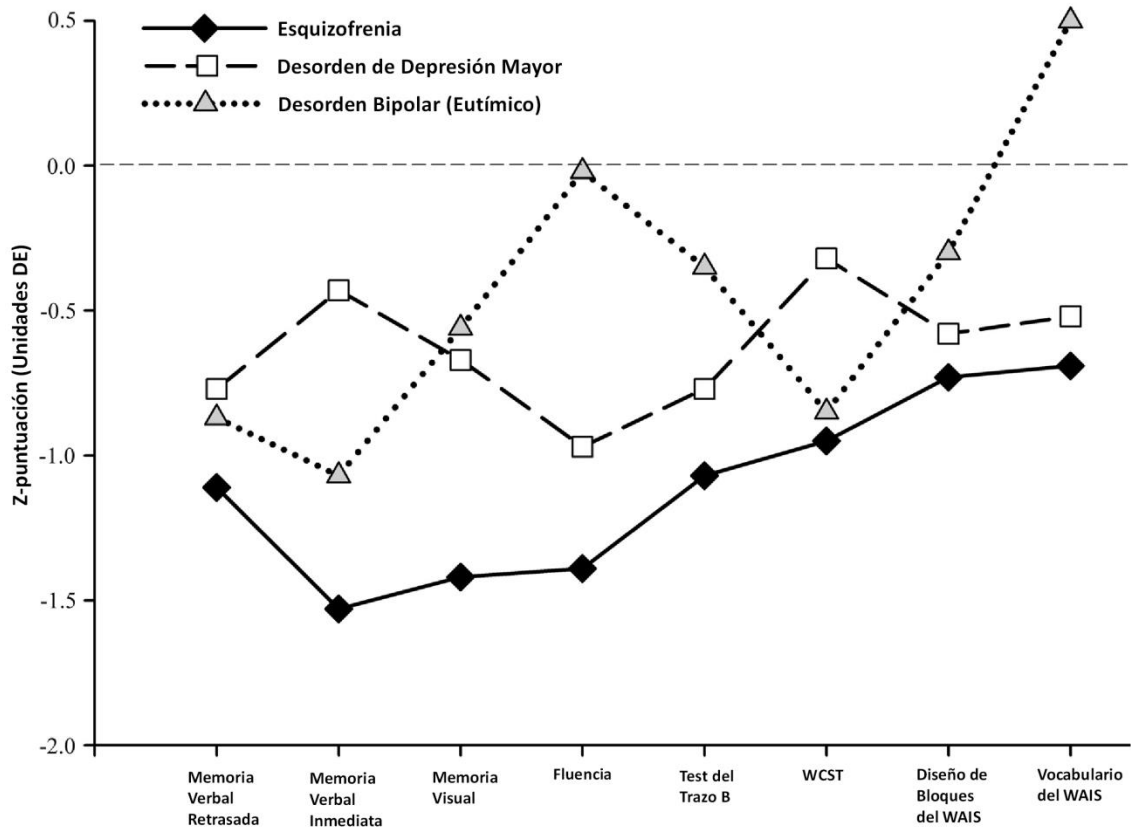


Figura 1. Perfiles cognitivos en la Esquizofrenia, la Depresión Mayor, y el Trastorno Bipolar.

Extraídos de datos de varios meta-análisis publicados. (Media de los controles sanos = 0; WCST: Test de clasificación de cartas de Wisconsin). Tomado y modificado de Buchanan et al. (2005).

1.1.2 Deterioro cognitivo en esquizofrenia

El déficit neurocognitivo es considerado un componente principal de la esquizofrenia, además de un posible objetivo de tratamiento (Davidson y Keefe, 1995). La batería cognitiva de consenso MATRICS (Investigación de Medidas y Tratamientos para mejorar la Cognición en la Esquizofrenia) se desarrolló como una batería fiable y válida para estudiar los dominios cognitivos específicamente alterados en la esquizofrenia (Nuechterlein et al., 2008). A partir de esta batería cognitiva han surgido versiones más abreviadas que proveen estimaciones adecuadas de déficit cognitivo en los dominios usualmente afectados en éste síndrome. La Valoración Breve de la Cognición en Esquizofrenia (BACS) fue una de estas versiones abreviadas desarrollada para estos fines (Cuadro 2), su administración requiere menos de 35 minutos (Keefe et al., 2004). En comparación con otra versión abreviada, la batería Ensayos Clínicos sobre la Efectividad de Intervención con Antipsicóticos (CATIE) que tarda entre 50-60 minutos más de administración (Keefe et al., 2006), la BACS parece ser mejor predictor del cambio cognitivo global (Hill et al., 2008) (Figura 2). La BACS mide los dominios cognitivos que se hallan correlacionados de manera significativa con el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia, es de alta fiabilidad, y es igual de sensible en la detección de déficit cognitivo en pacientes con esquizofrenia que otras baterías estandarizadas que requieren un lapso de tiempo de administración superior a las 2 horas (Keefe et al., 2004).

La importancia del estudio del deterioro cognitivo radica en que: a) parece estar presente antes del inicio del primer episodio psicótico en algunos pacientes con esquizofrenia; b) se encuentra correlacionado a medidas de disfunción cerebral, mucho más que los aspectos sintomáticos (positivo y negativo) de la enfermedad (Keefe y Fenton, 2007); c) existe un patrón característico de déficits que ocurre con frecuencia; d) los déficits son relativamente estables a lo largo del tiempo; y e) parecen ser independientes de la manifestación sintomática de la enfermedad (Gold, 2004). El déficit en diversos dominios cognitivos se ha asociado a una mayor dificultad en el mantenimiento del empleo (Bryson y Bell, 2003), y es mejor predictor que los síntomas psicóticos del resultado del rendimiento laboral y de la vida independiente de los pacientes (Harvey et al., 1998). Este deterioro existe antes de la iniciación del tratamiento antipsicótico (Saykin et al., 1994) y su presencia se ha detectado en familiares sanos de pacientes esquizofrénicos (Sitskoorn et al., 2004), lo

Cuadro 2 . Dominios cognitivos evaluados en la BACS.

Memoria verbal:

Requiere la capacidad de almacenar y en poco tiempo reclutar información auditiva verbal en un código acústico/fonológico (Reitan et al., 2009).

Memoria de trabajo:

Requiere la capacidad de almacenar y reclutar información durante un periodo de tiempo corto (Reitan et al., 2009).

Velocidad motora:

Examina el desempeño de la coordinación motora fina global (Howieson y Lezak, 1992).

Fluencia verbal:

Se utiliza para evaluar la capacidad de almacenamiento semántico a largo plazo (Reitan et al., 2009).

Velocidad de ejecución:

Describe la relación entre la ejecución y el tiempo invertido en la realización de la tarea (Reitan et al., 2009).

Funciones ejecutivas/Solución de problemas:

Incluye habilidades para formular objetivos, elaborar y ejecutar planes de manera efectiva (Lezak, 1982).

cual nos indica que este deterioro cognitivo no es debido a la medicación ni es propio de la cronicidad (Lewis et al., 2005).

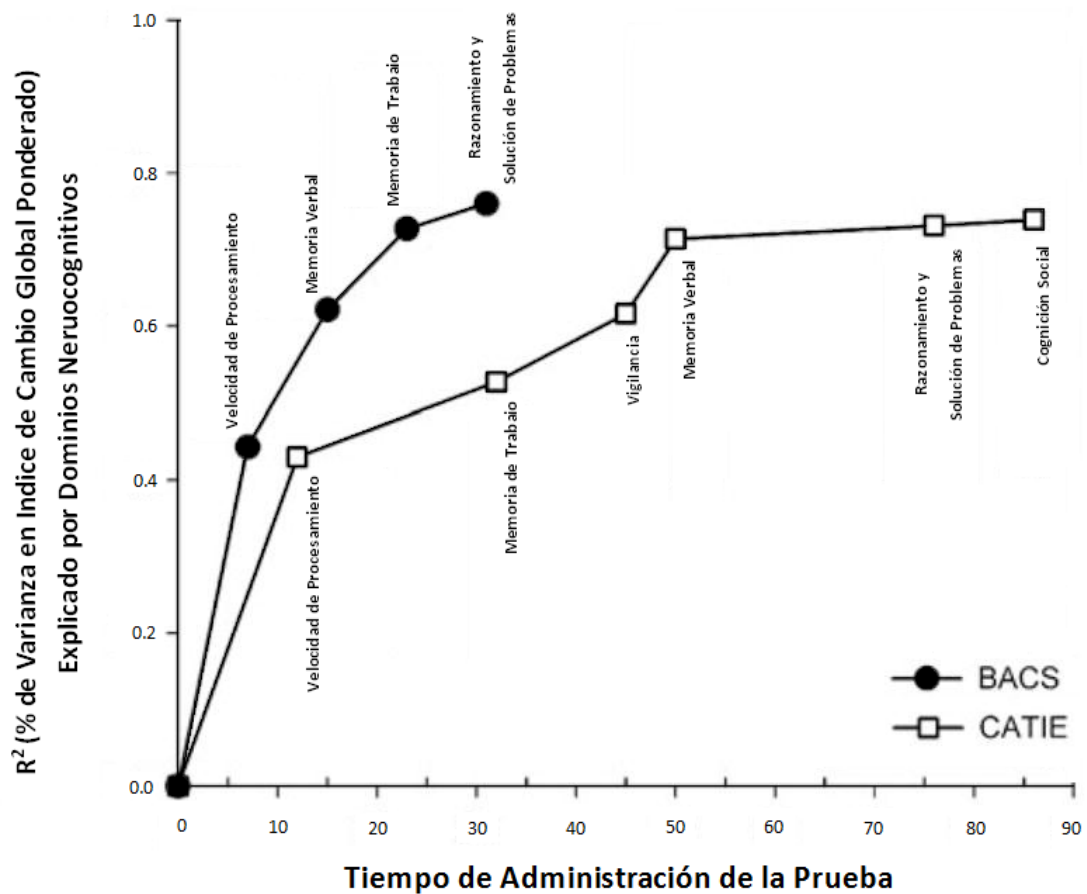


Figura 2. Eficiencia de las baterías neuropsicológicas.

BACS (Valoración Breve de la Cognición en Esquizofrenia) versus CATIE (Ensayos Clínicos sobre la Efectividad de Intervención con Antipsicóticos) en predicción del índice de cambio neuropsicológico global en función del tiempo de administración. Tomado y modificado de Hill et al. (2008).

Los pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia tienen un deterioro cognitivo amplio de alrededor de 1 DE por debajo de la media en atención, memoria de trabajo, memoria a largo plazo, velocidad de ejecución y funciones ejecutivas (Fioravanti et al., 2005). En relación a la magnitud de los efectos del deterioro cognitivo en la esquizofrenia, se ha observado que la tarea de codificación de símbolos, que se utiliza para medir la velocidad de ejecución, ofrece algunos de los tamaños de efecto más significativos (Bora et al., 2010), y el déficit en la memoria verbal explica una gran parte de la varianza entre pacientes de primer episodio y controles (Saykin et al., 1994). El estudio del deterioro cognitivo en la esquizofrenia es considerado tan importante por los expertos en ésta área de investigación, que existe más de una propuesta de inclusión del déficit en la cognición como criterio diagnóstico para la quinta edición del DSM (Bora et al., 2010; Keefe y Fenton, 2007). En la esquizofrenia, el deterioro en diversos dominios cognitivos se ha encontrado asociado a una actividad oscilatoria irregular (Minzenberg et al., 2010; Winterer et al., 2004), estas asociaciones pueden ser claves para desentrañar los sustratos que subyacen la etiología de ésta enfermedad.

Para comprender cómo contribuyen las oscilaciones a las funciones cerebrales superiores y al deterioro cognitivo en la esquizofrenia, es esencial tener en cuenta los mecanismos subyacentes. Las oscilaciones sincronizadas (Cuadro 3) juegan un papel importante en la coordinación de la actividad cerebral (Uhlhaas y Singer, 2010). La actividad neuronal regular y sincronizada es un requisito fundamental para la generación de redes oscilatorias (Bartos et al., 2007), si una neurona dispara potenciales de acción de manera regular, la activación rítmica de la sinapsis de salida genera una fluctuación periódica en la membrana intracelular del potencial de todas las células postsinápticas (Bartos et al., 2007; Soltesz y Deschenes, 1993), y si varias neuronas disparan potenciales de acción tanto regularmente como de forma sincrónica, ésta salida fluctuante de la señal es amplificada, definiendo ventanas temporales de excitabilidad aumentada y reducida en una población mayor de células. En consecuencia, el patrón de activación de la sinapsis rítmica posibilita la señal de los potenciales de campo fluctuantes, que puede ser medida fácilmente usando electrodos de registro extracelular (Bartos et al., 2007; Buzsaki et al., 1983).

La actividad oscilatoria neuronal se puede medir con un electroencefalograma craneal (EEG) (Figura 3) mediante electrodos metálicos de oro, plata, acero inoxidable o estaño (Sanei y Chambers, 2007) y un medio conductor eléctrico. Los mayores generadores del EEG craneal son parches de materia gris polarizados a través de una entrada sináptica sincrónica, ya sea de forma oscilatoria o como actividad evocada (Cuadro 3) transitoria (Brandeis D., 2009). El EEG mide flujos de corriente locales producidos por muchas neuronas piramidales activadas durante excitaciones sinápticas de las dendritas en la corteza cerebral (Teplan, 2002). Las diferencias entre los potenciales eléctricos registrados mediante el EEG, son causadas por la creación de dipolos eléctricos (Cuadro 3) entre el soma y las dendritas apicales, a partir de la suma de potenciales postsinápticos de las células piramidales (Teplan, 2002). Las señales eléctricas que son detectadas por los electrodos del cuero cabelludo son en principio débiles, por lo tanto, son amplificadas de forma masiva (Teplan, 2002). El EEG extracelular registrado a distancia representa la conducción pasiva de las corrientes producidas por la suma de la actividad de abundantes y extensos grupos neuronales (Gevins, 2002). Se sostiene que al nivel de la superficie del cuero cabelludo la mayoría de las señales registradas en el EEG se originan en regiones corticales cercanas al electrodo de registro (Gevins, 2002).

Cuadro 3. Términos y características de la actividad oscilatoria.

Oscilaciones sincronizadas:

Se refiere a la concurrencia de eventos neurales en el tiempo (Buzsáki, 2006b).

Actividad evocada:

Es la actividad que resulta de un estímulo sensorial, el movimiento motor, o de la ejecución de una tarea cognitiva (Sanei y Chambers, 2007).

Dipolo eléctrico:

Corresponde a la corriente que proviene de grupos de neuronas piramidales paralelas a la superficie de la cabeza y localizadas en los surcos de la corteza (Kropotov, 2009).

Época:

Se trata de la división de la señal en segmentos o periodos de registro temporalmente relacionados al evento (Teplan, 2002).

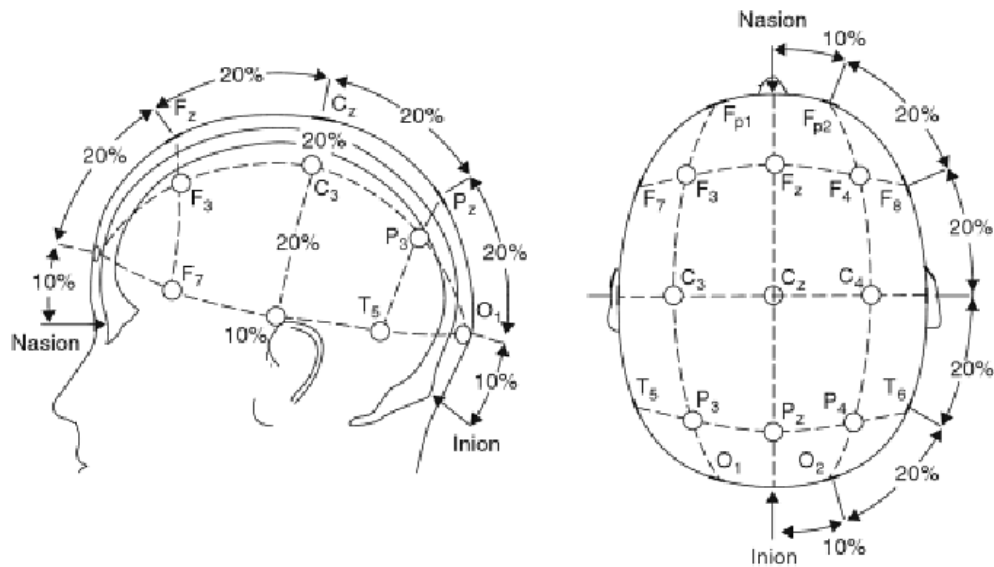


Figura 3. Representación del Sistema 10/20 de montaje de electrodos.

Tomado y modificado de Sanei (2013).

El EEG se ha utilizado ampliamente en las neurociencias cognitivas humanas, las ventajas de esta técnica se resumen en: a) lo poco invasiva que es para el participante; b) el equipo es relativamente fácil de transportar, lo cual facilita la recogida de datos; c) es menos costoso que otros equipos usados para estos fines; d) acceso directo a la señalización neuronal en lugar de señales metabólicas indirectas como las recogidas con imágenes de resonancia magnética funcional (RMf); y e) ofrece muy buena resolución temporal (en el rango de los milisegundos). Ésta precisión temporal ha sido predominantemente utilizada para estudiar las respuestas cerebrales con una relación temporal estrecha a un estímulo sensorial. El estímulo es presentado repetidamente y los fragmentos de EEG posteriores a su presentación contienen tanto la actividad relacionada con su procesamiento como el resto de la actividad llevada a cabo por el cerebro en ese mismo espacio temporal, después la actividad relacionada al estímulo es promediada y dividida en épocas (Cuadro 3) EEG y así se puede obtener un potencial relacionado a un evento (PRE). De esta manera se considera que una respuesta cerebral relacionada a un evento está sincronizada en fase al evento y sobrevive al promediado mientras que la actividad no relacionada al evento es eliminada (Fries et al., 2008). La sincronización entre redes se lleva a cabo en tres tipos de frecuencias (Buzsaki y Draguhn, 2004): a) oscilaciones lentas: entre las cuales se encuentran la banda delta (0,5-3 Hz) y la banda theta, que se suele distribuir entre los 3-8 Hz; b) oscilaciones rápidas: entre las cuales se encuentra la banda gamma, que se suele distribuir entre los 30-90 Hz; y por último c) oscilaciones ultrarrápidas (90-200 Hz).

1.1.4 Bandas gamma y theta: relación con esquizofrenia

En controles sanos, mediante EEG, se ha demostrado que durante el disparo neuronal las oscilaciones gamma están asociadas a una variedad de procesos sensoriales y cognitivos (Tallon-Baudry et al., 1998; Tiitinen et al., 1993). En la esquizofrenia, mediante diversas técnicas, se han reportado alteraciones de esta banda en relación a la actividad sincronizada (Uhlhaas y Singer, 2010), la atención selectiva (Gallinat et al., 2004) y la memoria de trabajo (Haenschel et al., 2009). Específicamente, por medio del EEG, en la esquizofrenia se han demostrado alteraciones de la banda gamma en respuesta a estímulos auditivos (Light et al., 2006). Durante esas tareas de estímulos auditivos se ha revelado, por un lado, un déficit en la actividad oscilatoria de la banda gamma (Light et al., 2006), y por otro, una mayor potencia de la actividad en ésta banda (Barr et al., 2010). Estas discrepancias pueden ser debidas a diferencias en los parámetros oscilatorios investigados y a los paradigmas cognitivos empleados (Kirihara et al., 2012). El uso de una medida adecuada para el estudio de la actividad oscilatoria cerebral y la utilización de tareas que se emplean usualmente en la obtención de PRE puede ser de utilidad para estudiar la relación entre la banda gamma y la esquizofrenia entre distintas cohortes.

Las oscilaciones de la banda theta son consideradas el resultado de una interacción dentro de las redes neuronales (Brandeis D., 2009), y se han visto más prominentes en regiones anteromediales durante tareas de memoria de trabajo (Raghavachari et al., 2006). En la esquizofrenia, se ha observado una disminución en la modulación de la banda theta durante tareas de memoria de trabajo (Schmiedt et al., 2005). A su vez, las oscilaciones gamma son moduladas por las oscilaciones neuronales de la banda theta (Lakatos et al., 2005) (Figura 4); por lo tanto, estando ambas bandas relacionadas a los mismos procesos cognitivos alterados en la esquizofrenia, su estudio puede ser esencial para comprender los mecanismos neurofisiológicos que subyacen el déficit cognitivo en ésta enfermedad.

En general, las investigaciones en relación a las oscilaciones relevantes en la actividad cerebral pueden ofrecer información importante para el estudio de la esquizofrenia, no obstante, en particular los cambios en la actividad en las bandas theta y gamma son interesantes, pues ambos pueden subyacer a la coordinación e integración de la actividad entre distintas áreas y funciones cerebrales, probablemente debido a su capacidad de subtender la formación transitoria de agrupaciones neurales funcionales (Singer, 1993; Tallon-Baudry et al., 1998). Estas bandas de frecuencia pueden contribuir a que el cerebro construya perceptos coherentes, y al fortalecimiento y debilitamiento de conexiones sinápticas (Buzsáki, 2006a). Además, en la esquizofrenia ya se ha observado una amplitud reducida de las bandas theta y gamma en regiones frontales (Cho et al., 2006).

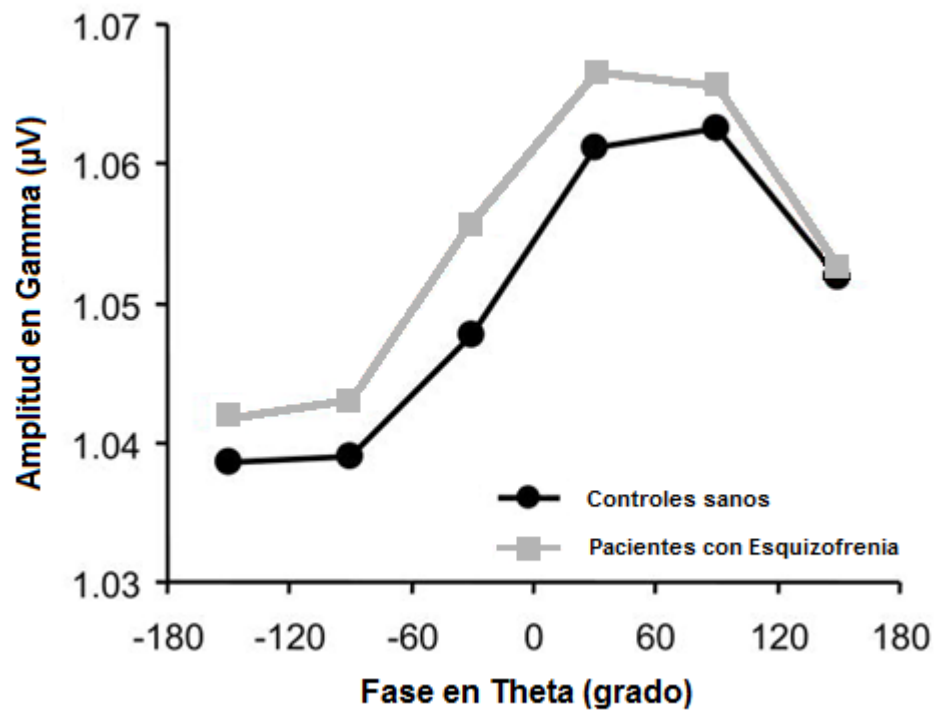


Figura 4. La banda gamma está modulada por la banda theta.

La amplitud de las oscilaciones gamma relacionadas al estímulo está modulada por la fase de las oscilaciones theta. Controles sanos (línea negra); pacientes con esquizofrenia (línea gris); el eje x indica la fase en theta; el eje y indica la amplitud en gamma. Tomado y modificado de Kirihara et al. (2012).

1.1.5 Déficit inhibitorio: relación con gamma y esquizofrenia

En la corteza cerebral, los procesos neurofisiológicos de inhibición y excitación sináptica son eventos inseparables que ocurren de manera concurrente (Isaacson y Scanziani, 2011). Durante la inhibición cortical, las interneuronas inhibitorias corticales, que liberan el transmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Cuadro 4), atenúan de forma selectiva la actividad de neuronas excitatorias piramidales y de otras interneuronas (Farzan et al., 2010). Las benzodiacepinas y los barbitúricos pueden modular los medios de inducción, la potencia y la frecuencia de las oscilaciones gamma a través de la modificación de la activación del receptor GABA_A (Fisahn et al., 2004; Whittington et al., 1995), evidenciando la importancia de las sinapsis GABA en la generación de las oscilaciones gamma (Bartos et al., 2007). Las interneuronas inhibitorias son de circuito local y no suelen formar proyecciones de larga distancia con sus axones (Isaacson y Scanziani, 2011), lo cual concuerda con la actividad oscilatoria sincronizada en circuitos neurales locales atribuida a la banda gamma.

La clasificación de las interneuronas corticales se ha abordado desde distintas aproximaciones que generalmente enfatizan diferencias cualitativas de rasgos tales como (Hendry et al., 1987): morfología, propiedades fisiológicas intrínsecas y contenido neuroquímico. Las medidas de propiedades fisiológicas intrínsecas han discriminado una interneurona de disparo rápido, caracterizada por ser un tipo de interneurona inhibitoria basada en un potencial de acción corto, que exhibe un disparo a frecuencias altas, y que por lo general expresa la proteína ligante de calcio parvalbúmina (Povysheva et al., 2013) (Cuadro 4). La transmisión cortical está mediada en gran parte por receptores de neurotransmisores ionotrópicos que producen conductancias sinápticas rápidas (<10 ms) (Isaacson y Scanziani, 2011), algunos autores han sugerido que poblaciones de neuronas piramidales pueden estar sometidas a inhibición rítmica sincrónica que origina de las interneuronas de disparo rápido (Buzsaki et al., 1983), lo cual contribuye a la generación de las oscilaciones gamma. Debido a que las oscilaciones gamma se pueden observar durante la respuesta conductual, mediante simulación computacional un grupo de investigadores estudió la hipótesis de que esta actividad rítmica puede emerger en una red aleatoria de interneuronas gabaérgicas de disparo rápido (Wang y Buzsaki, 1996). Los autores concluyeron que la transmisión sináptica en GABA_A provee un mecanismo adecuado para la generación de las oscilaciones sincronizadas gamma (Wang y Buzsaki, 1996). En conclusión, la inhibición cortical parece ser un elemento esencial de las oscilaciones gamma, que

Cuadro 4. Elementos que participan en la inhibición cortical.

Ácido gamma-aminobutírico:

Actúa como neurotransmisor inhibitorio en la corteza (Bartos et al., 2007).

Parvalbúmina:

Su expresión representa un marcador fiable para la identificación de interneuronas (Bartos et al., 2007).

Interneuronas glutamatérgicas:

Su influencia sobre las interneuronas gabaérgicas repercute en la sincronización neuronal (Bartos et al., 2007).

Receptor NMDA:

Receptor ionotrópico del glutamato (Bartos et al., 2007).

se encuentra directamente involucrada en la generación, modulación y sincronización de la misma, y parece evidente que estas oscilaciones son mediadas por circuitos interneurales gabaérgicos. La modulación deficiente de la banda gamma, evidenciada como actividad desorganizada, puede que sea la manifestación neurofisiológica de un déficit en la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria (Daskalakis et al., 2007). Por otro lado, las interneuronas excitatorias glutamatérgicas (Cuadro 4) juegan un papel en bloquear los canales iónicos del receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) (Cuadro 4), el cual se encuentra en las interneuronas inhibitorias gabaérgicas, y su hipofunción puede representar otro mecanismo que lleve a un déficit cortical inhibitorio, y que se podría determinar mediante cambios en la estructura cerebral (Daskalakis et al., 2007).

En la esquizofrenia, se ha observado un déficit inhibitorio en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) (Lewis et al., 2005) que es coherente con el sugerido déficit en inhibición cortical (Daskalakis et al., 2002). Además, se ha reportado que la falta de inhibición podría relacionarse con una modulación deficiente de las oscilaciones gamma en la DLPFC en pacientes con esquizofrenia, asociación que no se observaría en sujetos sanos ni en pacientes con trastorno bipolar (Farzan et al., 2010), esta modulación deficiente de la banda gamma puede identificarse en el EEG como patrones corticales desorganizados o sobreactivados en pacientes con esquizofrenia en relación a controles sanos. Asimismo, éste mecanismo inhibitorio se ha visto relacionado con el deterioro cognitivo y las alteraciones estructurales observadas en ésta enfermedad (Coyle, 2006).

1.1.6 Activación cortical en la esquizofrenia

Tanto la hiperactivación cortical (Manoach, 2003) como la hipoactivación cortical (Andreasen et al., 1992; Carter et al., 1998) han sido descritas en pacientes con esquizofrenia, sin embargo, los mecanismos detrás de ambas son distintos e identificar su relación con la esquizofrenia es clave para comprender las variables neurofisiológicas y los elementos funcionales que juegan un papel en el déficit cognitivo y la sintomatología de este síndrome. La hiperactivación cortical pudiera indicar un procesamiento neural ineficiente o una actividad compensatoria debido a una disfunción en otras estructuras anatómicas cerebrales subyacentes, mientras que la hipoactivación cortical pudiera indicar la inhabilidad de activar adecuadamente una región durante el desarrollo de una tarea (Nejad et al., 2012). Diferentes correlatos de los patrones de activación cortical se pueden medir a través de EEG y neuroimagen funcional, lo que puede proporcionar información complementaria.

1.1.7 Ruido cortical en la esquizofrenia

Por medio de EEG, la hiperactivación cortical se puede manifestar como un excesivo “ruido”. Este ruido cortical se refiere a la actividad de fondo cuantificada a partir del promediado del registro en paradigmas de PRE (Figura 5) mediante análisis tiempo-frecuencia (Cuadro 5) de la actividad EEG. En experimentos con un diseño que implique PRE, como el del paradigma P300 (que suscita los componentes P3a y P3b; Figura 5 y Cuadro 5), se repite el estímulo a lo largo del registro y se hace un promediado de toda la actividad registrada durante la presentación del estímulo, con la idea de suprimir la actividad no relacionada al evento (Möcks et al., 1988). Sin embargo, la potencia total de la actividad resultante se compone tanto de actividad ligada al estímulo implicado en la tarea, como de actividad de fondo no ligada al estímulo (ruido). Por lo tanto, en cada punto del registro (dependiendo de la tasa de muestreo) se calcula la diferencia entre la amplitud de la señal total y la actividad correspondiente al registro promediado, lo que proporciona la medida de ruido, o actividad no vinculada a la tarea. Es decir, para obtener una medida de ruido, o *actividad eléctrica no vinculada temporalmente al estímulo*, se sustrae en cada una de las bandas del EEG la magnitud media de cada “ensayo” (actividad inmediata a la presentación del estímulo) y se resta de la amplitud del potencial promediado. Así, el ruido cortical elevado se podría medir como exceso de potencia de la actividad promediada de fondo, en las distintas potencias de las bandas oscilatorias, en relación a una tarea de atención. De esta manera, “la potencia de ruido” es equivalente a actividad espontánea de fondo (Winterer et al., 2004), y a la potencia en cada banda que podría ser observada independientemente de la tarea y en contraposición a la potencia de la señal provocada por estímulos. Un exceso de potencia de ruido puede reflejar una extensión excesiva de activación cortical a expensas de la selección adecuada de poblaciones neuronales y del rendimiento cognitivo.

En pacientes con esquizofrenia se ha observado un exceso de potencia en todas las bandas del EEG (Lewis et al., 2005), que los autores interpretaban sugerente de una activación excesiva, no vinculada a la tarea (o exceso de “ruido”). A mayor potencia en las bandas oscilatorias se encontró peor rendimiento en atención y memoria de trabajo, interpretado como probable disfunción por el exceso de ruido. La evaluación de la potencia de ruido de alta frecuencia puede ser particularmente útil para el estudio de la esquizofrenia, porque mayores magnitudes de potencia de ruido podrían indicar una desorganización de las oscilaciones gamma. Además, la neuroimagen funcional revela una actividad cerebral desorganizada y/o excesiva durante tareas cognitivas, junto con una activación ineficiente de las regiones que por lo general participan en dichas tareas (Manoach, 2003).

Algunos estudios han mostrado que la asociación entre las oscilaciones de la banda gamma y la modulación del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) parece más fuerte que la correspondiente asociación de la modulación del FSCr con oscilaciones en otras bandas (Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011). Por consiguiente, las alteraciones funcionales en la esquizofrenia (es decir, la desorganización descrita con neuroimagen funcional) parece coherente con una mayor potencia de ruido en la banda gamma sobre ciertas regiones. De hecho, en la esquizofrenia un aumento en la potencia de ruido se ha reportado en comparación a controles sanos y se ha relacionado al rendimiento cognitivo (Winterer et al., 2004). Las mediciones de potencia de ruido pueden transmitir la información pertinente para la investigación de la alteración del procesamiento de información cortical en ésta enfermedad.

La alta resolución temporal de estudios de EEG puede producir datos complementarios a los de resonancia magnética funcional en relación a la desorganización de la actividad cortical en la esquizofrenia. El EEG ofrece muchas ventajas para el estudio de la actividad cerebral, sin embargo, también tiene limitaciones, la más evidente es su pobre resolución espacial que restringe el acceso a muchas estructuras cerebrales. Afortunadamente ésta limitación puede ser abordada con otras técnicas.

Cuadro 5. Características del análisis y la tarea EEG.

Análisis tiempo-frecuencia:

Las bandas oscilatorias se pueden medir de distintas formas, esta es una de las técnicas más usadas, se utiliza para el análisis de señales transitorias (Boudreaux-Bartels y Murray, 2013).

Paradigma P300:

Se utiliza a menudo porque la amplitud en P300 se encuentra consistentemente reducida en la esquizofrenia, los pacientes con esquizofrenia pueden realizar la tarea con facilidad y ésta tarea se ha asociado a una serie de regiones implicadas en la esquizofrenia y al déficit cognitivo asociado a éste síndrome, tales como: la ínsula (Linden et al., 1999), lóbulos frontal (Linden et al., 1999) y parietal (Bledowski et al., 2004), y el hipocampo (Ludowig et al., 2010).

Componente P3a y P3b:

Potenciales de deflexión positiva con amplitud máxima sobre electrodos fronto-centrales (P3a) y temporo-parietales (P3b) (Polich y Criado, 2006).

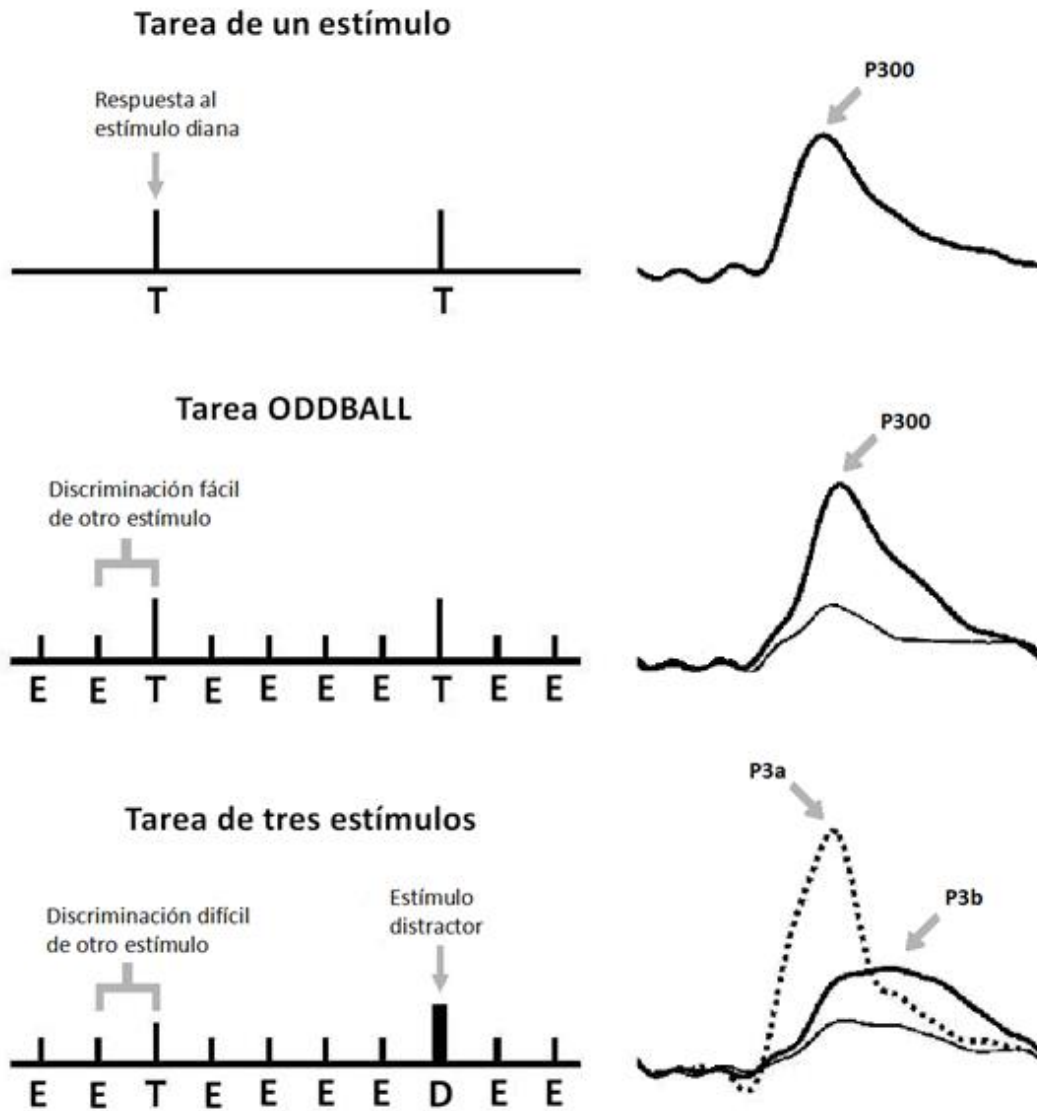


Figura 5. Ilustración esquemática del paradigma P300.

Ilustraciones esquemáticas de paradigmas que suscitan potenciales relacionados a eventos (PRE), en éste caso P300. Los potenciales evocados se encuentran a la derecha. La tarea de un solo estímulo presenta un solo estímulo diana (T) infrecuente. La tarea oddball presenta dos estímulos distintos en una secuencia aleatoria, siendo el estímulo diana infrecuente y el estímulo estándar (E) frecuente. La tarea oddball de tres estímulos se parece a la anterior pero se le suma otro estímulo infrecuente que ejerce como distractor (D). Durante cada tarea el participante solo debe responder al estímulo diana. El estímulo distractor suscita al componente P3a y el diana al P3b. Tomado y modificado de Polich y Criado (2006).

1.1.8 Correlatos estructurales de la esquizofrenia

La RM es una técnica que explora el fenómeno electromagnético del tejido biológico para generar imágenes (McGowan, 2008), con ésta técnica se busca comparar parámetros anatómicos estructurales tales como el tamaño, la forma y las características del tejido entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Estudios de RM estructural han mostrado una reducción de la densidad de la materia gris en esquizofrenia en muchas regiones, entre las que podemos mencionar al menos: la corteza insular bilateral, el cíngulo anterior, circunvolución parahipocampal izquierda, circunvolución medial-frontal izquierda, circunvolución pos-central, y el tálamo (Glahn et al., 2008). A pesar de que la magnitud y consistencia de las reducciones de materia gris en la corteza prefrontal no son tan robustas como en las del hipocampo, muchos estudios se concentran en ésta región porque sus circuitos se relacionan a tareas cognitivas consistentemente alteradas en esta enfermedad (Lewis y Lieberman, 2000). Sin embargo, la medida en la que las anomalías anatómicas cognitivas y cerebrales están relacionadas entre sí no está clara en este síndrome (Antonova et al., 2004; Minatogawa-Chang et al., 2009; Ortiz-Gil et al., 2011). En la esquizofrenia, más comprensión de la posible relación entre la desviación estructural y cognitiva se podría lograr mediante la evaluación de la relación entre los volúmenes de materia gris y las medidas neurofisiológicas conocidas por estar asociadas con el deterioro cognitivo. Las medidas estructurales y neurofisiológicas reflejan distintos niveles de organización cerebral, por lo tanto, la recogida de información por medio de los métodos correspondientes (como RM y EEG) puede resultar en la obtención de datos complementarios.

1.1.9 Correlatos funcionales de la hiperactivación cortical asociados a la tarea

La neuroimagen funcional se refiere a un grupo de técnicas usadas para generar imágenes del sistema nervioso central que reflejen sus propiedades bioquímicas, fisiológicas y eléctricas (Devous, 2002). La neuroimagen funcional ha sido muy utilizada para estudiar los mecanismos neurales que subyacen los síntomas de la esquizofrenia y más recientemente al déficit cognitivo asociado con ésta enfermedad. En particular, muchos estudios se han enfocado en identificar anomalías en patrones de activación relacionados a la tarea en pacientes con esquizofrenia en comparación a controles sanos (McGuire et al., 2008). El estudio de la actividad cerebral durante tareas cognitivas permite valorar la distribución de los patrones corticales activados, en función de la demanda y el reclutamiento neural requerido por el grado de dificultad y las especificaciones de la tarea empleada.

Por medio de la RMf, en pacientes con esquizofrenia se ha observado una actividad compensatoria (hiperactividad) en la corteza ventrolateral prefrontal (VLPFC) (Thormodsen et al., 2011) y en regiones frontoparietales (Royer et al., 2009) durante tareas de memoria de trabajo. En la esquizofrenia también se ha descrito una activación ineficiente (es decir, una mayor activación en relación a un rendimiento cognitivo similar o peor) en la DLPFC (Manoach et al., 2000), los circuitos prefrontal-estriado (Diwadkar et al., 2012) y regiones pertinentes para el procesamiento emocional (Habel et al., 2010). Esta activación ineficiente también se ha observado en hermanos de pacientes con esquizofrenia (Liddle et al., 2013), lo cual sugiere que la activación ineficiente (observada como una hiperactivación cortical durante tareas cognitivas sencillas) puede ser un marcador de vulnerabilidad para este síndrome.

Resultados similares a los reportados con RMf se han observado con otras técnicas. Mediante una tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa-F18, en pacientes con esquizofrenia se encontró un incremento en la actividad del hipocampo a pesar de un peor rendimiento en una tarea de memoria (Heckers et al., 1998). Utilizando magnetoencefalografía (MEG) y RMf se encontró una mayor extensión de activación frontoparietal, aunque atenuada, durante la fase de reconocimiento de una tarea de memoria (Weiss et al., 2009). En general, los pacientes tienden a mostrar peor rendimiento cognitivo en funciones relacionadas con estas regiones a pesar de una mayor activación regional (Manoach, 2003). Este patrón funcional sugiere fuertemente una ineficiencia del procesamiento neural que puede estar relacionada a los déficits cognitivos en esta enfermedad. Por todo lo anterior, en la esquizofrenia se ha propuesto que el observado déficit funcional frontal puede ser consecuencia de una hiperactivación basal ineficiente (Winterer et al., 2004), patrón de activación que pudiera ser estudiado mediante alguna medida de neuroimagen funcional y/o con una medida EEG de ruido cortical durante la realización de una tarea cognitiva sencilla.

1.1.10 Correlatos funcionales de la hiperactivación cortical asociados al reposo

Los patrones de activación aumentados durante la ejecución de una tarea cognitiva sencilla, junto con un peor rendimiento en funciones cognitivas, parece coherente con la desactivación disminuida de la red de modo por defecto (RMD) reportada en la esquizofrenia en comparación a controles sanos (Ongur et al., 2010; Pomarol-Clotet et al., 2008). Estudios de neuroimagen con RMf y PET han revelado regiones cerebrales que se caracterizan por una disminución de la actividad durante tareas de demanda cognitiva en controles sanos, éstas regiones suelen ser las más metabólicamente activas durante estudios de paradigmas de reposo (Raichle et al., 2001). De estas investigaciones surgió el concepto de la RMD, que se activa durante el reposo y se atenúa durante las tareas cognitivas (Raichle et al., 2001).

El observado patrón de activación ineficiente puede ser la razón por la cual se hace difícil un adecuado rendimiento cognitivo, ya que, la desactivación reducida del componente prefrontal medial de la RMD se ha correlacionado inversamente con el rendimiento en memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Sin embargo, las consecuencias de los patrones de activación regionales sobre el rendimiento cognitivo son complejas y en la actualidad aún no se entienden por completo en esta enfermedad. Un estudio informó que los pacientes con esquizofrenia no aumentaron el FSCr como era debido durante la fase de recuperación de una prueba de memoria, a pesar de un mayor FSCr en la línea de base en el hipocampo en comparación con los controles sanos (Heckers et al., 1998). Por otra parte, las bajas tasas metabólicas prefrontales recogidas durante una prueba sencilla de atención, predijeron una ejecución más lenta en una prueba de velocidad de ejecución en la esquizofrenia (Molina et al., 2009). Por último, otros han reportado diferencias significativas entre pacientes con esquizofrenia y controles en relación a la correlación entre la respuesta de la dependencia del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD) y un aumento en la carga de la memoria (Brown et al., 2009). Por lo tanto, no está del todo claro si existe una asociación significativa entre la cantidad de activación en regiones claves para la esquizofrenia y la extensión del déficit cognitivo en ésta enfermedad.

Para contribuir a clarificar la asociación entre patrones de activación y rendimiento cognitivo en la esquizofrenia, es posible comparar la perfusión cerebral durante una tarea sencilla entre paciente y controles, y estudiar las posibles asociaciones de los patrones de perfusión con relación a los déficits cognitivos más replicados en este síndrome, además de los aspectos clínicos de la enfermedad, por medio de la tomografía por emisión de fotones únicos (SPECT). El SPECT es una de las técnicas más desarrolladas para el estudio en humanos y se usa para obtener imágenes que reflejen propiedades bioquímicas del sistema nervioso central. El SPECT es una medida de perfusión cerebral cuando se administra un radiofármaco que se distribuye de modo proporcional al FSCr y funciona suministrando imágenes de alta resolución de la distribución estática del radiofármaco cerebral empleado (Devous, 2002). Ésta técnica puede ser útil para evaluar la posible hiperactivación basal en pacientes y su relación con el déficit cognitivo y los síntomas que caracterizan a este síndrome. Por lo tanto, si se aplica ésta técnica durante la misma tarea cuyo correlato

1.1. Antecedentes

electrofisiológico es evaluado con EEG, se pueden obtener datos complementarios de gran interés. Tanto el EEG como el SPECT son técnicas funcionales, pero la resolución temporal del EEG puede verse complementada por la mayor resolución espacial de la SPECT (que es además una técnica tomográfica, por lo que tiene acceso a estructuras no valorables con EEG).

1.2 Objetivos

I. Objetivo General.

Determinar si existe una hiperactivación basal durante el desarrollo de una tarea en pacientes con esquizofrenia.

II. Objetivos Específicos.

- a. Comprobar si la posible hiperactivación basal se observa en la banda gamma en electrodos localizados sobre regiones frontales.
- b. Evaluar la posibilidad de que un exceso de activación (determinado primero mediante de una medida de ruido cortical y después mediante una medida de perfusión) en pacientes esté asociado al déficit cognitivo observado en esquizofrenia.
- c. Evaluar la posibilidad de que un exceso de activación (determinado primero mediante de una medida de ruido cortical y después mediante una medida de perfusión) en pacientes esté asociado a los síntomas psicóticos de la enfermedad.
- d. Valorar la influencia del tratamiento antipsicótico sobre los resultados de la medida de ruido cortical usada en el análisis.
- e. Estudiar la capacidad predictiva del ruido cortical para diferenciar a pacientes con esquizofrenia de controles sanos.
- f. Comprobar si la presencia de una posible hiperactivación basal (mediante una medida de perfusión) como medida independiente pero complementaria de la electroencefalográfica.
- g. Determinar si existe un déficit de materia gris en las regiones frontales de los pacientes asociado a las alteraciones funcionales.
- h. Evaluar la posibilidad de que la asociación vista anteriormente con el rendimiento cognitivo y el ruido cortical en la banda gamma en pacientes con esquizofrenia también sea observada en déficits estructurales.

1.2. Objetivos

- i. Estudiar la relación entre déficit de materia gris y exceso de activación cortical (mediante una medida de ruido cortical).
- j. Explorar la relación entre rendimiento cognitivo y anatomía regional.
- k. Determinar la relación entre déficit de materia gris y déficit cognitivo.

1.3 Hipótesis

- I. Se observará una hiperactivación basal en pacientes con esquizofrenia por medio de distintas medidas (EEG, SPECT) durante una tarea cognitiva sencilla P300.
 - a. Esta hiperactivación determinada por medio de una medida de ruido cortical se podrá observar a través de la banda gamma.
 - i. El exceso de ruido en la banda gamma estará asociado al rendimiento cognitivo.
 - ii. El exceso de ruido en la banda gamma estará asociado a los síntomas psicóticos.
 - iii. El exceso de ruido encontrado en la banda gamma no estará influenciado por el tratamiento antipsicótico.
 - iv. El exceso de ruido cortical será un buen predictor para la diferenciación entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos.
 - b. La hiperactivación determinada por medio de una medida de perfusión se podrá observar en regiones relacionadas al rendimiento cognitivo (corteza prefrontal e hipocampo).
 - i. El exceso de perfusión estará directamente relacionado al déficit cognitivo.
 - ii. El exceso de perfusión estará directamente relacionado a los síntomas psicóticos.
- II. Los pacientes con esquizofrenia exhibirán déficit de materia gris en regiones frontales.
 - a. El déficit de materia gris estará asociado a déficits cognitivos.

1.3. Hipótesis

- b. El déficit de materia gris estará relacionado con un exceso de ruido en la banda gamma.

Metodología

2.1 Participantes	27
2.1.1 Pacientes con esquizofrenia	28
2.1.2 Controles sanos	29
2.2 Evaluación cognitiva	30
2.2.1 Valoración Breve de la Cognición en Esquizofrenia	30
2.2.2 Escala de inteligencia de Wechsler para adultos, 3ra edición	30
2.3 Actividad electroencefalográfica	31
2.3.1 Registro electroencefalográfico.....	31
2.3.2 Especificaciones de la tarea	31
2.3.3 Análisis del registro	31
2.4 Imágenes de resonancia magnética estructural	34
2.4.1 Adquisición de imágenes de resonancia magnética	34
2.4.2 Procesamiento de imágenes de resonancia magnética	34
2.5 Imágenes de tomografía por emisión de fotones únicos	35
2.5.1 Adquisición de datos de perfusión.....	35
2.5.2 Análisis de datos de perfusión.....	35

En éste segundo capítulo se detallan los materiales y métodos empleados en los artículos de este compendio de Tesis Doctoral. Se aclaran las características de la muestra, las evaluaciones cognitivas estándares para el estudio del deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia, la adquisición de datos de ruido cortical desde el registro EEG hasta el análisis de los datos EEG, y la adquisición y el análisis de las imágenes tanto de RM estructural como de SPECT.

2.1 Participantes

Los participantes fueron contactados y reclutados desde el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Las investigaciones se llevaron a cabo bajo la supervisión del psiquiatra Vicente Molina Rodríguez, director del presente trabajo de Tesis Doctoral. Todos los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado luego de recibir información escrita sobre los procedimientos llevados a cabo en los tres artículos de este compendio. Los datos obtenidos en estas investigaciones fueron empleados de forma anónima. El comité de ética del Hospital Clínico Universitario de Salamanca aprobó el protocolo de evaluación a los participantes y el consejo de investigación aprobó el estudio de acuerdo al Código Ético de la Asociación Médica Mundial - Código de Helsinki (1964). El trabajo fue financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III) (FIS PI080017; FIS PI1102303) y la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 249/A/08; GRS 613/A/11).

Los criterios de exclusión para el grupo de pacientes fueron los siguientes:

- Coeficiente intelectual (CI) total por debajo de 70.
- Presencia de enfermedad neurológica central.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de consciencia.
- Antecedentes de abuso/dependencia de drogas, incluyendo el alcohol, excluyendo la nicotina y la cafeína. Para descartar el abuso de tóxicos se tuvieron en cuenta los datos de la entrevista psiquiátrica semi-estructurada de inclusión y se llevó a cabo un análisis de orina.
- Presencia de cualquier otro proceso psiquiátrico.
- Presencia de terapias con fármacos o tratamientos que actúan sobre el sistema nervioso central.
- Edad menor a 18 años.
- Edad mayor a 65 años.

Los criterios de exclusión para los controles fueron los siguientes:

- Coeficiente intelectual (CI) total por debajo de 70.
- Presencia de enfermedad neurológica central.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de consciencia.

2.1. Participantes

- Antecedentes de abuso/dependencia de drogas, incluyendo el alcohol, excluyendo la nicotina y la cafeína. Para descartar el abuso de tóxicos se tuvieron en cuenta los datos de la entrevista psiquiátrica semi-estructurada de inclusión y se llevó a cabo un análisis de orina.
- Presencia de terapias con fármacos o tratamientos que actúan sobre el sistema nervioso central.
- Presencia de cualquier proceso psiquiátrico.
- Edad menor a 18 años.
- Edad mayor a 65 años.
- La toma de fármacos antipsicóticos en los últimos seis meses.
- Antecedentes personales o familiares de esquizofrenia.

Los datos demográficos incluidos para todos los participantes fueron: edad, sexo, estado civil (soltero/a o con pareja), estado laboral (empleado/a, que a su vez incluyó a estudiantes a tiempo completo y amas de casa; o desempleado/a, que a su vez incluyó a jubilados y retirados por salud) y nivel educativo (cursos académicos completados).

2.1.1 Pacientes con esquizofrenia

En este trabajo se recogieron los datos de pacientes que cumplieran los criterios del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) para esquizofrenia paranoide con menos de 15 años de evolución desde el primer brote psicótico (sin incluir la fase prodrómica). Sin embargo, los pacientes fueron agrupados en subgrupos dependiendo de las características que se detallan a continuación:

- a. Primeros episodios. Es el grupo de pacientes que nunca había recibido tratamiento para la esquizofrenia previo a su inclusión en el estudio.
- b. Tratamiento mínimo. Es el grupo de pacientes que abandonó su medicación por un período superior a un mes antes de la inclusión en el estudio.

Se administró a estos dos grupos (a y b) de pacientes (cuya inclusión en el estudio puede coincidir con un estado psicótico agudo) una pequeña dosis de haloperidol (2 a 4 mg) el día antes de la adquisición del registro EEG para minimizar el posible sesgo de solo incluir a pacientes capaces de cooperar durante un episodio psicótico agudo.

- c. Estables. Es el grupo de pacientes que recibe un tratamiento estable de algún antipsicótico atípico. Dado el marcado efecto del tratamiento sobre la perfusión cerebral (Miller et al., 1997) es necesario controlar adecuadamente esta variable. Para ello, se planteó incluir a pacientes que recibieran la medicación estable en dosis en el último mes antes de inclusión y con proporciones similares de risperidona (dosis entre 2-6 mg/d), olanzapina (dosis entre 5-20 mg/d), quetiapina (dosis entre 300-600 mg/d), aripiprazol (dosis entre 10-15 mg/d) y clozapina

(dosis entre 100-350 mg/d), como los fármacos a priori más utilizados en el área psiquiátrica.

En el caso de los pacientes de este último grupo (c) se recogieron datos de duración de la enfermedad (en meses) y las dosis del tratamiento antipsicótico fueron convertidas a equivalentes de clorpromazina (CPZ) en mg (utilizados para estimaciones de equivalencias en la dosis) (Woods, 2003).

El estado clínico de los pacientes se valoró utilizando la adaptación al castellano de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta Martin y Cuesta Zorita, 1994), instrumento estandarizado que se utiliza para evaluar los síntomas positivos y negativos además de la psicopatología global de pacientes con esquizofrenia.

2.1.2 Controles sanos

Los controles sanos fueron reclutados a través de anuncios en diarios locales y su cooperación fue remunerada. Como requisito de inclusión, fueron entrevistados por un psiquiatra mediante una entrevista psiquiátrica semi-estructurada, con la finalidad de descartar antecedentes psiquiátricos personales o familiares, posibles tratamientos psicofarmacológicos y el abuso de tóxicos.

2.2 Evaluación cognitiva

La evaluación cognitiva se realizó mediante las versiones españolas de la Valoración Breve de la Cognición en Esquizofrenia (BACS) (Keefe et al., 2004; Segarra et al., 2011) y la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos, tercera edición (WAIS-III) (TEA Ediciones, 1999; Wechsler, 1997).

2.2.1 Valoración Breve de la Cognición en Esquizofrenia

La BACS requiere menos de 35 minutos para ser completada y provee una medida de los siguientes dominios cognitivos: memoria verbal, memoria de trabajo, velocidad motora, fluencia verbal, velocidad de ejecución, y solución de problemas/funciones ejecutivas.

2.2.2 Escala de inteligencia de Wechsler para adultos, 3ra edición

El WAIS-III es una batería de pruebas diseñadas para medir la inteligencia. A pesar de que se utilizó la BACS para estudiar los dominios cognitivos específicos que están alterados en la esquizofrenia, el WAIS-III ofrece una medida del funcionamiento cognitivo global por medio de la puntuación total del cociente intelectual (CI).

2.3 Actividad electroencefalográfica

2.3.1 Registro electroencefalográfico

El EEG se registró mediante el equipo Brain Vision® (Brain Products GmbH; Munich, Alemania) de 17 canales colocados en un casco de 17 electrodos (Electro-Cap International, Inc.; Eaton, Ohio, EE.UU.). Los electrodos incluidos en el casco fueron Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, T5, T6, O1 y O2 del Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958). La impedancia durante el registro se mantuvo por debajo de 5 k Ω . El registro en-línea fue referenciado sobre el electrodo Cz, la tasa de muestreo fue de 250 Hz y la señal fue registrada de forma continua.

2.3.2 Especificaciones de la tarea

El EEG fue registrado mientras los participantes realizaban una tarea odd-ball. El paradigma odd-ball de tres estímulos fue empleado para obtener los componentes P3a y P3b, con un tono diana de 500 Hz, un tono distractor de 1.000 Hz y un tono estándar de 2.000 Hz.

Los participantes escucharon irrupciones de tonos binaurales (con una duración de 50 ms, tiempo de aumento y disminución de 5 ms y una intensidad de 90 dB) presentados a través de altavoces con inicio asincrónico de estímulo aleatorio de entre 1.000 y 1.500 ms. Las series aleatorias de 600 tonos consistían de diana, distractor y estándar con probabilidad de 0,20, 0,20 y 0,60, respectivamente.

Los participantes debían presionar un botón cuando escucharan el tono diana, mientras mantenían sus ojos cerrados e intentaban evitar movimientos oculares y musculares.

2.3.3 Análisis del registro

- a. Potenciales evocados relacionados con eventos (PRE). El registro EEG continuo fue dividido en épocas de 650 ms, empezando en los 50 ms previos a la presentación del estímulo. Se utilizó un filtro fuera-de-línea de 0.5 a 70 Hz. Los artefactos fueron rechazados automáticamente al eliminar las épocas que excedieran un rango de ± 70 μ V en cualquiera de los canales. Se eliminó cualquier época que todavía presentara artefactos basado en una inspección visual. Los datos de un individuo fueron incluidos en el análisis si habían disponibles 50 o más épocas útiles. En su totalidad, la tasa media de segmentos rechazados fue de 49.4%. Los datos fueron re-referenciados a la actividad promedio de los electrodos (Bledowski et al., 2004). La línea de base se definió como los 50 ms pre-estimulares disponibles del registro. Los

2.3. Actividad Electroencefalográfica

componentes P3a y P3b fueron calculados respectivamente de los estímulos distractor y diana, y definidos como la amplitud media en el intervalo de 300 a 400 ms. Mediante el Brain Vision Analyzer Software® (Brain Products GmbH; Munich, Alemania) se generaron los grandes promedios de los potenciales evocados, llevando a cabo automáticamente el análisis de magnitudes topográficas subsecuentes del EEG. A partir de los grandes promedios, las ondas P3a y P3b fueron extraídas respectivamente del distractor y el diana. Los mapas topográficos por interpolación de los voltajes mediante densidad de la fuente de corriente (CSD) fueron calculados automáticamente en las respectivas ventanas de amplitud que definen los estímulos distractor y diana.

- b. Potencia de ruido cortical. Para el análisis cuantitativo de actividad EEG relacionada al evento, las señales registradas (-50 ms a +600 ms post-estímulo, condición diana) fueron sometidas a un filtrado de banda específico y a un análisis espectral mediante una transformada rápida de Fourier (FFT) produciendo valores espectrales. La magnitud absoluta (potencia total promedio) en cada banda de frecuencia fue computada y expresada en μV^2 . La partición de las bandas de frecuencias fue así: delta (0,5 a 4,0 Hz), theta (4,5 a 8,0 Hz), alfa (8,5 a 12,5 Hz), beta1 (13,0 a 18,0 Hz), beta2 (18,5 Hz a 30,0 Hz) y gamma (35,0 a 45,0 Hz). Calculamos la magnitud del ruido, que es subsecuentemente denominado “ruido cortical”, siguiendo las recomendaciones de Möcks et al. (Möcks et al., 1988) y Winterer et al. (Winterer et al., 2004). Este cálculo fue basado en la relación señal/ruido (SNR), una medida de la calidad de la señal EEG aplicada a cada banda; se calcula mediante el Brain Vision Analyzer Software® (Brain Products GmbH; Munich, Alemania) para las ventanas temporales desde -50 a +600 ms para el estímulo diana. Como ni la señal ni el ruido del EEG se conocen exactamente, el promedio la potencia total debe ser estimada con métodos estadísticos. En este proceso se asume que el ruido será eliminado con el promediado. En consecuencia, el promedio de la potencia de ruido para cada canal es calculado del total de los cuadrados de las diferencias entre el valor del EEG y los valores promedio, dividido por el número de puntos menos 1:

$$\text{Potencia ruido promedio} = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K (A_{kn} - \bar{A})^2}{K * N - 1}$$

Donde n es el número de segmentos, K es el punto de registro dentro del muestreo, A_{kn} es la amplitud de cada punto en singular, \bar{A} es la amplitud total promedio para los N segmentos (independientemente para cada canal de registro):

$$\bar{A} = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K A_{kn}}{K * N}$$

La potencia total de un canal es el resultado de la media de los cuadrados para todos los puntos de datos del canal antes del promediado:

$$Potencia\ total\ promedio = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K A_{kn}^2}{K * N}$$

Se puede asumir que la señal y el ruido no están correlacionados. Consecuentemente, la potencia señal promedio es igual a la diferencia entre la potencia total promedio y la potencia ruido promedio:

$$Potencia\ señal\ promedio = Potencia\ total\ promedio - Potencia\ ruido\ promedio$$

El SNR se calcularía entonces a partir del cociente entre la potencia señal promedio y la potencia ruido promedio:

$$SNR = \frac{Potencia\ señal\ promedio}{Potencia\ ruido\ promedio}$$

Para cada individuo, banda y electrodo, se calcula el promedio de ruido cortical de la ya extraída potencia total promedio (la suma de las potencias de señal y ruido) y el SNR (el coeficiente de la potencia señal promedio dividida por la potencia ruido promedio) por medio de la siguiente fórmula:

$$Potencia\ ruido\ promedio = \frac{Potencia\ total\ promedio}{SNR + 1}$$

Así, una cuantificación de la parte de la actividad que se refiere al ruido relacionado al evento puede ser aproximada y “ruido” es igual a actividad que no está temporalmente ligada al estímulo.

2.4 Imágenes de resonancia magnética estructural

2.4.1 Adquisición de imágenes de resonancia magnética

Las imágenes de RM estructural potenciadas en T1 se recogieron mediante una máquina de General Electrics de 1,5 tesla. Para cada participante, el protocolo de adquisición incluía una secuencia axial de imágenes estructurales 3D obtenidas utilizando los siguientes parámetros: TR (tiempo de repetición) = 12 ms; TE (tiempo de eco) = 4,3 ms; Ángulo de inclinación: 20°; Campo de visión = 260 mm × 260 mm; tamaño de la matriz = 256 × 256; 120 cortes (1,5 mm de grosor). Esta exploración se realiza en unos 20 minutos, durante los cuales el participante puede solicitar su interrupción mediante un sistema de aviso.

Todas las imágenes de ambos grupos (pacientes y controles) fueron adquiridas en el mismo sistema usando el mismo protocolo. El procedimiento de la morfometría basada en vóxel (VBM) (Ashburner y Friston, 2000), que se usa para evaluar las diferencias grupales y el déficit en materia gris, transforma la resolución al sistema MNI® (Montreal Neurological Institute; Montreal, Canadá) brain (Evans et al., 1993) en coordenadas Talairach (Talairach y Tournoux, 1988).

2.4.2 Procesamiento de imágenes de resonancia magnética

Las imágenes de RM estructural potenciadas en T1 fueron registradas mediante un algoritmo de registro de imagen difeomorfa de la VBM basada en DARTEL (El registro difeomorfo anatómico usando algebra de Lie) (Ashburner, 2007), implementado usando el software de mapas estadísticos paramétricos Statistical Parametric Mapping® (SPM8 - The FIL Methods Group; Londres, Reino Unido) en el ambiente MATLAB 7.6/R2008a® (The MathWorks, Inc.; Massachusetts, USA). DARTEL es una herramienta de SPM8. Este algoritmo de normalización registra imágenes inter-sujeto y preserva las propiedades del objeto mediante deformaciones, giros, e estiramientos de la imagen. Para registrar la imagen, una plantilla es generada usando imágenes de participantes controles y cada imagen de los pacientes es deformada a esta plantilla utilizando campos de deformaciones. Mediante DARTEL, las diferencias en materia gris entre pacientes y controles fueron evaluadas a nivel de vóxel. El volumen intracraneal total fue incluido en el modelo como variables 'nuisance'. El nivel de significación fue fijado en un nivel de vóxel de $p \leq 0,001$ (sin corregir) y el nivel del clúster en $kE \geq 100$ vóxeles para el análisis de todo el cerebro. El resultado de cada comparación fue un mapa estadístico paramétrico que reveló la localización de las anomalías de materia gris en el cerebro. Estas regiones fueron superpuestas sobre una plantilla de una imagen potenciada en T1.

2.5 Imágenes de tomografía por emisión de fotones únicos

2.5.1 Adquisición de datos de perfusión

El procedimiento SPECT fue llevado a cabo simultáneamente al registro EEG en todos los participantes mientras realizaban la tarea P300. La señal EEG estaba siendo grabada entre 10 minutos antes y 10 minutos después de la captación del trazador (una inyección intravenosa de 740 MBq of ^{99m}Tc -HMPAO). Se adquirió el estudio (proyecciones) entre 20-30 minutos después de la administración intravenosa de bolo con una gamma cámara rotatoria de doble cabezal (Axis, Picker) equipada con un colimador. Los datos SPECT fueron obtenidos a lo largo de 25 minutos en un modo “step and shoot”; adquirimos 120 proyecciones, una proyección cada 3° durante 25 segundos usando una ventana simétrica de 20% centrada alrededor de 140 keV y en una matriz de 128x128. Las proyecciones se reconstruyeron aplicando un método iterativo con un pre-filtrado de baja frecuencia (orden 5 y corte de 0,40 cm^{-1}) y se les aplicó corrección de atenuación (método de Chang (1978) y factor de corrección 0,09/cm). Los cortes tomográficos transversos se reformatearon en los tres planos ortogonales. Los estudios fueron transformados y adaptados al sistema estereotáxico Talairach y cada imagen fue transformada en una plantilla de referencia que ya se conformaba al espacio estándar. Las imágenes fueron reformateadas a un tamaño de vóxel final de 2x2x2 mm y suavizadas usando un kernel Gaussiano isotrópico (campana de Gauss en 3 dimensiones) de 12x12x12 mm FWHM (anchura a media altura). El umbral óptimo de nivel de gris se estableció en 0,8, por lo tanto, en el análisis estadístico sólo se incluyeron los vóxeles con un nivel de intensidad mayor a 0,8 del nivel medio de esa misma imagen. Se realizó la normalización de la intensidad mediante una escala proporcional, asumiendo que el metabolismo cerebral global era el mismo para cada imagen.

2.5.2 Análisis de datos de perfusión

Para evaluar los resultados en lo referente a la perfusión cerebral (diferencias entre grupos y correlaciones con datos electrofisiológicos, cognitivos y clínicos) se empleó el programa SPM8. Este programa permite una exploración simultánea de todo el cerebro sin restricciones a priori, con ajuste por el usuario de los niveles de significación y prevención de errores estadísticos (técnicas de Bonferroni o False Discovery Rate).

Artículos publicados

3.1 Artículo 1: “ELEVATED NOISE POWER IN THE GAMMA BAND RELATED TO NEGATIVE SYMPTOMS AND MEMORY DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA.”	39
3.1.1 Objetivos	39
3.1.2 Metodología	40
3.1.3 Resultados	42
3.1.4 Conclusiones	44
3.1.5. Anexo Artículo Original 1	45
3.2 Artículo 2: “STRUCTURAL CORRELATES OF COGNITIVE DEFICIT AND ELEVATED GAMMA NOISE POWER IN SCHIZOPHRENIA.”	59
3.2.1 Objetivos	59
3.2.2 Metodología	60
3.2.3 Resultados	62
3.2.4 Conclusiones	63
3.2.5. Anexo Artículo Original 2	64
3.3 Artículo 3: “LIMBIC HYPERACTIVITY ASSOCIATED TO VERBAL MEMORY DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA.”	74
3.3.1 Objetivos	74
3.3.2 Metodología	75
3.3.3 Resultados	77
3.3.4 Conclusiones	78
3.3.5. Anexo articulo original 3	79

En éste tercer capítulo se adjuntan los tres artículos publicados que forman parte de este compendio, y además se resumen los objetivos principales, la metodología empleada, los resultados y las conclusiones en castellano, de cada artículo de acuerdo con el punto 4.5 del “Procedimiento para la Presentación de la Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca en el Formato de Compendio de Artículos/Publicaciones (Comisión de Doctorado y Posgrado, 15 de febrero de 2013)”.

3.1 Artículo 1: “ELEVATED NOISE POWER IN THE GAMMA BAND RELATED TO NEGATIVE SYMPTOMS AND MEMORY DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA.”

EL RUIDO CORTICAL ELEVADO EN LA BANDA GAMMA ESTÁ RELACIONADO A LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS Y AL DÉFICIT DE MEMORIA EN LA ESQUIZOFRENIA.

3.1.1 Objetivos

- O1. Determinar si mediante una medida EEG de ruido cortical en las bandas theta y gamma se encuentran diferencias significativas entre un grupo de pacientes con esquizofrenia y un grupo de controles sanos.
- O2. Estudiar la posibilidad de que el ruido cortical de los pacientes esté asociado al déficit cognitivo observado en la esquizofrenia.
- O3. Estudiar la posibilidad de que el ruido cortical de los pacientes esté asociado a los síntomas psicóticos observados en la esquizofrenia.
- O4. Determinar la capacidad predictiva del ruido cortical para diferenciar a pacientes con esquizofrenia de controles sanos.

M1. Participantes:

Los participantes, que formaron parte de este estudio, se agruparon de la siguiente manera:

- 29 pacientes de tratamiento mínimo, entre los cuales se encontraban 17 primeros episodios
- 27 controles sanos
- 5 controles sanos, incluidos en un estudio sobre los efectos del haloperidol sobre el ruido cortical y el SNR

M2. Instrumentos de Evaluación:

Los instrumentos utilizados y las variables que se estudiaron se exponen a continuación:

Instrumento	Tipo de Datos	Variables específicas
PANSS	Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positiva ▪ Negativa ▪ Total
BACS	Cognitivos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Memoria verbal ▪ Memoria de trabajo ▪ Velocidad motora ▪ Fluencia verbal ▪ Velocidad de ejecución ▪ Solución de problemas
WAIS-III	Cognitivos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CI
EEG	Valores de ruido cortical	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Banda theta (17 electrodos) ▪ Banda gamma (17 electrodos)
	Valores de SNR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Banda theta (17 electrodos) ▪ Banda gamma (17 electrodos)
	Valores de parámetros de la tarea P300	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Porcentaje de respuestas correctas ▪ Tiempo de reacción de P3b ▪ Segmentos válidos de P3b ▪ Amplitud de S1 en Pz ▪ Amplitud de S2 en Pz ▪ Amplitud de S3 en Pz

Tabla 1. Resumen de instrumentos y variables - artículo 1.

M3. Análisis estadístico:

Los pasos llevados a cabo para el análisis estadístico se pueden resumir en la siguiente tabla:

Objetivo	Procedimiento	Método estadístico
Determinar si existen diferencias en los datos basales de la muestra	Comparar datos demográficos, cognitivos y electrofisiológicos entre pacientes y controles	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chi cuadrado ▪ t de Student para muestras independientes
O1.	Buscar diferencias significativas entre grupos, bandas y/o electrodos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modelo lineal general de medidas repetidas
Definir en cuales electrodos se encuentran las diferencias de ruido cortical entre pacientes y controles	Identificar las diferencias significativas de ruido cortical entre pacientes y controles, y rehacer el análisis únicamente con pacientes de primer episodio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Análisis post-hoc t de Student para muestras independientes
Estudiar el SNR entre pacientes y controles para comparar con la medida de ruido cortical	Comprobar si las mismas diferencias significativas de ruido cortical encontradas entre pacientes y controles también se identifican con el SNR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t de Student para muestras independientes
Estudiar los efectos del haloperidol sobre el ruido cortical y el SNR en una pequeña muestra de controles sanos	Identificar diferencias significativas de ruido cortical y SNR antes y 24 horas después de una dosis de haloperidol en un grupo de controles	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test de Wilcoxon para muestras relacionadas
O2., O3., y estudiar la posibilidad de que el ruido cortical de los pacientes esté asociado a los parámetros de la tarea P300	Buscar, de manera restringida (solo con diferencias significativas de ruido cortical previamente identificadas en los pacientes), la posible relación del ruido cortical con síntomas, cognición y P300, y rehacer el análisis únicamente con pacientes de primer episodio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Regresión lineal por pasos sucesivos
O4.	Seleccionar las variables significativamente distintas entre grupos buscando la que tenga mejor capacidad predictiva para diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Curva COR

Tabla 2. Resumen de análisis estadístico - artículo 1.

Columna "Objetivo" basada en los Objetivos de la sección 3.1.1.

- R1. En relación a los datos demográficos, cabe destacar que no hubo diferencias significativas entre pacientes y controles en edad ($t=0,012$; $gl=54$; $p=0,990$) ni sexo ($\chi^2=0,04$; $gl=1$; $p=0,95$). El CI de los pacientes resultó ser más bajo que el de los controles ($t=5,090$; $gl=50$; $p<0,001$). En relación a la tarea P300, en los pacientes hubo una tendencia hacia una menor amplitud en P3b ($t=1,805$; $gl=54$; $p=0,070$).
- R2. El modelo lineal general reveló efectos significativos para las interacciones de grupo, banda y electrodo (Wilk's $\lambda=0,457$; $F=2,894$; $p=0,003$).
- R3. El análisis post-hoc mostró que las diferencias significativas de ruido cortical eran mayores en pacientes y se encontraban en la banda gamma en los electrodos P3 ($t=3,007$; $gl=54$; $p=0,004$), P4 ($t=2,391$; $gl=54$; $p=0,02$), T5 ($t=3,232$; $gl=54$; $p=0,002$) y Fz ($t=2,933$; $gl=54$; $p=0,005$). En comparación a los controles, los pacientes de primer episodio mostraron diferencias significativas similares para el ruido cortical de la banda gamma en P3 ($t=3,565$; $gl=42$; $p=0,001$), P4 ($t=2,363$; $gl=42$; $p=0,023$), T5 ($t=4,349$; $gl=42$; $p<0,001$) y Fz ($t=3,090$; $gl=42$; $p=0,004$). No se observaron diferencias significativas para el ruido cortical en la banda theta.
- R4. No se observaron diferencias significativas para el SNR en la banda gamma entre pacientes y controles sobre P3, P4, T5 o Fz.
- R5. En el estudio de haloperidol, el ruido cortical en la banda gamma disminuyó significativamente sobre T5 ($z=-2,02$; $p=0,04$) con la toma de haloperidol. En todos los casos, los valores de ruido cortical después de la toma de haloperidol fueron más bajos que los valores basales. Con la toma de haloperidol no se encontraron diferencias significativas en la banda theta ni en el SNR.
- R6. Se observó una correlación significativa inversa entre el ruido cortical en gamma P4 y la memoria verbal en los pacientes ($R^2=0,161$; $F=4,598$; $p=0,042$; $\beta=-0,401$; $t=-2,144$), que también se observó únicamente en primeros episodios ($R^2=0,298$; $F=5,513$; $p=0,046$; $\beta=-0,431$; $t=-2,348$). Esta asociación no se observó en el grupo de controles.
- R7. En los pacientes, se observó una correlación significativa directa entre el ruido cortical en gamma Fz y síntomas negativos ($R^2=0,186$; $F=5,022$; $p=0,035$; $\beta=0,431$; $t=2,241$). Sin embargo, esta asociación no se observó al rehacer el análisis únicamente con pacientes de primer episodio.
- R8. No se observaron asociaciones entre el ruido cortical en la banda gamma en P3, P4, T5 y Fz y la amplitud de P300 ($R^2<0,03$; $p<0,2$; en todos los casos).

- R9. La curva COR mostró una capacidad predictiva significativa para el ruido cortical en la banda gamma en Fz, como variable predictiva de la diferenciación de pacientes y controles. El área bajo la curva fue de 0,727 (significación asintótica $p=0,004$; 95% IC: 0,593 a 0,861).

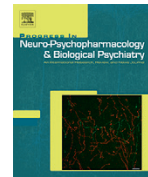
Los pacientes mostraron ruido cortical significativamente elevado en la banda gamma en regiones temporo-parietales y medial-frontal durante el desarrollo de una tarea, que también se observó en las mismas regiones en pacientes de primer episodio evaluados por separado. No se encontraron diferencias significativas entre grupos para la banda theta. Después de una dosis de haloperidol, los valores de los controles fueron más bajos que los valores basales. El ruido cortical elevado en gamma estuvo asociado inversamente con el rendimiento en la memoria verbal y directamente con la sintomatología negativa, esta primera asociación siendo también detectada en pacientes de primer episodio pero no en controles sanos. El ruido cortical gamma en el electrodo Fz resultó ser buena variable predictiva para la diferenciación de pacientes y controles. Estos resultados principales permitieron la elaboración de las siguientes conclusiones:

- C1. El ruido cortical elevado en la banda gamma en regiones temporo-parietales y medial-frontal en los pacientes con esquizofrenia parece ser consistente con una actividad desorganizada (hiperactiva).
- C2. La falta de resultados significativos en la banda theta se puede deber a que los pacientes incluidos en el estudio no eran crónicos, y ésta banda se ha asociado a la cronicidad y al tratamiento de larga duración en esquizofrenia.
- C3. El ruido cortical elevado en la banda gamma de los pacientes con esquizofrenia no pudo haber sido causado por la dosis de haloperidol suministrada antes del registro EEG, debido a que los controles del estudio de haloperidol mostraron una disminución en relación al registro EEG basal.
- C4. La potencia elevada en la banda gamma, puede ser perjudicial para las funciones cognitivas en la esquizofrenia. Los pacientes parecen utilizar más activación neural, sin embargo, consiguen peores resultados en el rendimiento cognitivo que los controles sanos.
- C5. Estos resultados delimitaron una relación más estrecha entre la hiperactivación cortical y la sintomatología negativa que con la positiva, abriendo el camino a otro posible campo de estudio para la mejor comprensión de los síntomas negativos en la esquizofrenia.
- C6. El ruido cortical gamma en el electrodo Fz resultó ser buena variable predictiva para la diferenciación de pacientes y controles, lo cual indica que el ruido cortical puede ser una medida estable para el estudio de la esquizofrenia.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

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

Elevated noise power in gamma band related to negative symptoms and memory deficit in schizophrenia

Vanessa Suazo ^{a,f}, Álvaro Díez ^{a,b}, Carmen Martín ^c, Alejandro Ballesteros ^c, Pilar Casado ^d, Manuel Martín-Loeches ^d, Vicente Molina ^{a,c,e,*}

^a Institute for Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Spain

^b Basic Psychology, Psychobiology and Methodology Department, School of Psychology, University of Salamanca, Salamanca, Spain

^c Psychiatry Service, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain

^d UCM-ISCIII Center for Human Evolution and Behavior, Madrid, Spain

^e Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, University of Valladolid, Valladolid, Spain

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 March 2012

Received in revised form 11 April 2012

Accepted 11 April 2012

Available online 21 April 2012

Keywords:

Default mode network
Electroencephalography
Inhibition
Oscillations
Psychosis

ABSTRACT

Background: There is an increasing consideration for a disorganized cerebral activity in schizophrenia, perhaps relating to a synaptic inhibitory deficit in the illness. Noise power (scalp-recorded electroencephalographic activity unlocked to stimuli) may offer a non-invasive window to assess this possibility.

Methods: 29 minimally-treated patients with schizophrenia (of which 17 were first episodes) and 27 healthy controls underwent clinical and cognitive assessments and an electroencephalographic recording during a P300 paradigm to calculate signal-to-noise ratio and noise power magnitudes in the theta and gamma bands. **Results:** In comparison to controls, a significantly higher gamma noise power was common to minimally-treated and first episode patients over P3, P4, T5 and Fz electrode sites. Those high values were directly correlated to negative symptom severity and inversely correlated to verbal memory scores in the patients. There were no differences in signal-to-noise ratio magnitudes among the groups. Gamma noise power at Fz discriminated significantly between patients and controls. No significant differences were found in theta noise power or in gamma noise power over the other electrode sites between the groups of patients and controls. **Limitations:** We have not assessed phase-locked and non-phase locked power changes, a complementary approach that may yield useful information.

Conclusions: Gamma noise power may represent a useful and non-invasive tool for studying brain dysfunction in psychotic illness. These results suggest an inefficient activation pattern in schizophrenia.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Synchronized oscillations in the brain play a role in coordinating cerebral activity (Uhlhaas et al., 2010). In particular, theta and gamma rhythms seem involved in coordinating local neural circuits underlying higher cerebral functions, probably in relation to their capacity to subtend transient functional assembly formation (Singer, 1993; Tallon-Baudry et

al., 1998). These frequency bands may contribute to coherent percept construction by the brain and to the strengthening and weakening of synaptic links (Buzsáki, 2006) and, in the case of gamma oscillations, to neural activity integration within and between regions in a range of cognitive functions (Singer, 1999). Thus, it seems relevant to study gamma and theta oscillations and their relation to the likely non-focal, dynamic cerebral dysfunction of schizophrenia.

Within that framework, the study of “noise power” may be of special importance. This term refers to the amount of scalp-recorded power not temporally locked to stimuli, quantified as the difference in each band between the mean power of single trials and the power magnitude in the averaged potential (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 2000). This way, “noise power” is equivalent with spontaneous background activity and jittering of the event-related signal (Winterer et al., 2004), i.e. the power in each band that could be observed independently from the task in opposition to stimulus-evoked power. An overabundance of noise power may reflect an excessive extension of cortical activation at the expense of adequate selection of neural populations and cognitive performance.

Abbreviations: GABA, gamma-aminobutyric acid; EEG, electroencephalography; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; BACS, Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition; SNR, signal-to-noise ratio; ANOVA, analysis-of-variance; GLM, general linear model; ROC, receiver operating characteristic curve; DMN, default mode network; BOLD, blood oxygen level-dependent.

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Valladolid, Avenida de Ramón y Cajal, 7, 48005 Valladolid, Spain.

E-mail addresses: vsuazo@usal.es (V. Suazo), alvaro10@gmail.com (Á. Díez), carmenmg1@hotmail.com (C. Martín), lballesteros@yahoo.com (A. Ballesteros), pcasado@isciii.es (P. Casado), mmartinloeches@isciii.es (M. Martín-Loeches), vmolina@med.uva.es (V. Molina).

0278-5846/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.pnpbp.2012.04.010

High-frequency noise power assessment can be useful to the study of schizophrenia for two reasons. First, GABA neurotransmission is relevant in the generation (Bartos et al., 2007) and modulation (Brown et al., 2007) of high-frequency rhythms in the brain. Since a synaptic inhibitory deficit seems likely in schizophrenia (Lewis et al., 2005), disorganized gamma oscillations and thus higher noise power magnitudes may be expected in this illness. Second, functional neuroimaging reveals a disorganized and/or excessive brain activity during cognitive tasks along with a hampered activation of regions usually involved in those tasks (Manoach, 2003). Therefore, the association between gamma band oscillations and modulation of cerebral blood flow seems stronger than the corresponding association of the latter with oscillations in other bands (Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011). Accordingly, functional alterations in schizophrenia (i.e., the disorganization described with functional neuroimaging) might also be evidenced as higher noise power in the gamma band over certain regions. In fact, higher noise power has been reported in schizophrenia in comparison to healthy controls (Winterer et al., 2004). Consistent with this, neurophysiological data support a deficit of cortical inhibition of the gamma band in schizophrenia but not in bipolar disorder (Farzan et al., 2010). The higher temporal resolution of electroencephalographic (EEG) studies may yield complementary data to those of functional magnetic resonance concerning disorganization of cortical activity in schizophrenia.

To further validate noise power relevance in the study of schizophrenia, it seems suitable to examine its association with clinical and cognitive variables. In order to do so we planned the present study since, to our knowledge, these issues have not been addressed to date except for the relation between noise power and working memory performance (Winterer et al., 2004). We hypothesized an excessive amount of scalp-related noise power in the gamma band in schizophrenia patients during a simple cognitive odd-ball task associated to symptoms and/or cognitive deficit. We also studied theta noise power given the above mentioned role of these oscillations in coordinating neural circuits related to higher cerebral functions.

2. Methods and materials

We recruited 29 patients with schizophrenia who were drug-free before inclusion (of them, 17 first episode patients) and 27 healthy controls. All met the DSM-IV-R criteria for paranoid schizophrenia.

The patients had not received any previous treatment (first episode patients) or they had dropped their medications before inclusion for a period longer than one month.

Owing to an acute psychotic state of drug-free patients prior to inclusion, we administered a small amount of haloperidol (2 to 4 mg) the day before the EEG study, with a wash-out period of approximately 24 h before EEG. The objective was to minimize the likely bias of only including patients able to cooperate with the EEG recording during an acute psychotic episode without any treatment. Therefore, from here on we will refer to these patients as minimally-treated patients. In order to rule out the acute effects of haloperidol on noise power, five healthy controls gave their informed consent to be studied with EEG before and 24 h after a 2-mg dose of haloperidol, approximately reproducing the treatment conditions of minimally-treated patients.

We scored the clinical status of the patients by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987). Marital status was stratified into single (single, divorced, separated) or living in couple; employment status, as employed (currently studying or working) or unemployed (looking for a job or retired) and educational level, as completed academic courses.

We recruited healthy controls through newspaper advertisements and remunerated their cooperation. They were previously assessed by a semi-structured psychiatric interview by one investigator (V. Molina) to discard major psychiatric antecedents (personal or familial) and treatments.

The exclusion criteria included total IQ below 70; a history of any neurological illness; cranial trauma with loss of consciousness; past or present substance abuse, except nicotine or caffeine; the presence of any other psychiatric process or drug therapy and treatment with drugs known to act on the central nervous system. We discarded toxic use in patients and healthy controls with the information gathered in the interview and a urinalysis.

We obtained written informed consent from the patients, their families and healthy controls after providing full written information. The research board endorsed the study according to The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

2.1. Cognitive assessment

We acquired cognitive assessment by the direct scores from the following subscales of the Spanish version of Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale (BACS) (Segarra et al., 2011), administered by trained researchers (V. Suazo, A. Díez): verbal memory (list learning), working memory (digit span), motor speed (token motor task), verbal fluency (categories), attention and processing speed (symbol coding) and executive function/problem-solving (tower of London). We used the Spanish version of the WAIS-III to assess IQ.

2.2. EEG Methods

EEG recordings were performed while the participants underwent an odd-ball task. To elicit P3a and P3b components an oddball 3-stimulus paradigm was employed with a 500-Hz-tone target, an infrequent 1000-Hz-tone distracter and a 2000-Hz-tone standard stimulus (see Supplementary Data).

Accordingly, participants heard binaural tone bursts (duration 50 ms, rise and fall time 5 ms and intensity 90 dB) presented via speakers with random stimulus onset asynchrony of 1000 and 1500 ms. Random series of 600 tones consisted of target, distracter and standard tones with probabilities of 0.20, 0.20 and 0.60, respectively.

We asked the participants to press a button whenever they detected the target tones, to close their eyes and avoid eye movements and muscle artifacts.

2.2.1. Electroencephalographic recording

The EEG was recorded by BrainVision (Brain Products) equipment from 17 tin electrodes mounted in an electrode cap (Electro Cap International). The electrode sites were Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, T5, T6, O1 and O2 of the revised 10/20 International System. Electrode impedance was always kept under 5 k Ω . The on-line register was referenced over Cz electrode, the sampling rate was 250 Hz and the signal was recorded continuously.

2.2.2. Data analysis

2.2.2.1. Event-related potentials. We divided the continuous recording into 650 ms epochs starting 50 ms before stimulus onset. We used an off-line 0.5 to 70 Hz filter. Artifacts were automatically rejected by eliminating epochs that exceeded a range of $\pm 70 \mu\text{V}$ in any of the channels. Based on a visual inspection we eliminated any epochs that still presented artifacts. Individual data were included in the analyses if 50 or more useful epochs were available. Overall, the mean rate of rejected segments was of 49.4%.

Data were re-referenced to electrodes average activity (Bledowski et al., 2004). We defined baseline as the available 50 ms prestimulus recording. P3a and P3b components were respectively calculated from distracter and target stimuli and defined as the mean amplitude in the 300 to 400 ms interval (see Supplementary Data for details).

2.2.2.2. Noise power. For quantitative event-related EEG analysis, the recorded signals (-50 ms to 600 ms post-stimulus, target condition)

were submitted to specific band filtering and spectrum analysis by a fast Fourier transform yielding spectral values. The absolute magnitude (averaged total power) in each frequency band was computed expressed in μV^2 . Frequency band partition was as follows: delta (0.5 to 4.0 Hz), theta (4.5 to 8.0 Hz), alpha (8.5 to 12.5 Hz), beta1 (13.0 to 18.0 Hz), beta2 (18.5 to 30.0 Hz) and gamma (35.0 to 45.0 Hz).

We calculated noise magnitude, which is subsequently denoted as “noise power”, following the recommendations of Möcks et al. (1988) and Winterer et al. (2004). This calculation was based on the signal-to-noise ratio (SNR), a measure of the quality of the EEG signal applied to each band; it is calculated by the Brain Vision Analyzer (2006) for the time window from -50 to $+600$ ms for the target stimuli (see Supplementary Data for details).

For every individual participant, band and electrode, we calculated the averaged noise power from the already extracted averaged total power (the addition of the signal and noise power) and SNR (the average signal power quotient divided by the average noise power) by the following formula:

$$\text{Avg Noise Power} = \text{Avg Total Power} / (\text{SNR} + 1).$$

This way, a quantification of the noise part of the activity related to the event is approximated and “noise” is equivalent with activity that is not time-locked to the stimuli.

2.3. Statistical methods

We compared demographic, cognitive and clinical scores among the groups by using chi square or ANOVA test when appropriate.

In order to identify noise power patterns associated to schizophrenia, ruling out confounding factors, we looked for statistically significant differences between all patients and healthy controls in common with statistically significant differences between first episode patients and healthy controls. To this end, we used a repeated measures general linear model (GLM) with a between-subject factor (group) and two within-subject factors (electrode and band) to assess significance of global differences in noise power. If a significant effect for noise power was detected between patients and controls, we used a post-hoc analysis (Student's *t* test for independent samples) to identify which electrodes and bands displayed significant differences between the patients and controls. As planned, we repeated the comparisons displaying significant differences to corroborate that such differences also held for the first episode patients alone (Student's *t* test). Then, we compared SNR between patients and controls (*t* tests for independent samples) to investigate if noise power changes were accompanied by similar signal power changes. To rule out the effects of acute treatment on noise power and SNR values, we used the data from the specific control group before and after receiving haloperidol with a Wilcoxon test for related samples.

The following calculations (noise power relation with symptoms and cognition, and predictive capacity) would be restricted to electrode/band combinations reaching that threshold (i.e., significant differences common to both comparisons). We studied the association between noise power, symptoms, cognitive values and P300 amplitude by stepwise linear regression. Only noise power values with significant differences, as previously defined, were introduced in the model as independent variables and PANSS and cognitive scores and P300 amplitude as dependent variables, testing normal distribution and homoscedasticity of the residuals. We repeated the calculations in the first episode patients alone.

Finally, we assessed the predictive capacity of noise power differences common to all patients and FE patients in comparison to controls by a receiver operating characteristic (ROC) curve.

3. Results

There were no significant differences in sex distribution ($\chi^2=0.04$, $df=1$, $p=0.95$), completed education courses ($t=0.984$; $df=20$; $p=0.337$) marital status ($\chi^2=3.714$, $df=1$, $p=0.054$) or age ($t=0.012$, $df=54$, $p=0.990$) among the groups. Employment status ($\chi^2=4.339$, $df=1$, $p=0.037$) was significantly different among the groups. IQ was significantly lower in the patients ($t=5.090$, $df=50$, $p<0.001$). These results are summarized in Table 1.

3.1. Noise power comparisons

3.1.1. Patients vs. controls

Repeated measures GLM revealed significant effects for electrode (Wilk's $\lambda=0.136$, $F=15.420$, $p<0.001$) and band (Wilk's $\lambda=0.191$, $F=228.431$, $p<0.001$) and a significant interaction between group, band and electrode (Wilk's $\lambda=0.457$, $F=2.894$, $p=0.003$).

Following analyses revealed a significantly higher noise power in the gamma frequency over P3 ($t=3.007$, $df=54$, $p=0.004$), P4 ($t=2.391$, $df=54$, $p=0.02$), T5 ($t=3.232$, $df=54$, $p=0.002$) and Fz ($t=2.933$, $df=54$, $p=0.005$) in patients (Table 2).

First episode patients showed similar significance levels of higher gamma noise power values at P3 (first episode mean = 0.012, $sd=0.006$; $t=3.565$, $df=42$; $p=0.001$), P4 (first episode mean = 0.011, $sd=0.005$; $t=2.363$, $df=42$, $p=0.023$), T5 (first episode mean = 0.030, $sd=0.015$; $t=4.349$, $df=42$, $p<0.001$) and Fz (first episode mean = 0.008, $sd=0.002$; $t=3.090$, $df=42$, $p=0.004$) in comparison to controls.

There were no significant noise power differences in the minimally-treated or first episode patient's theta band. For further noise power comparisons see table S1.

Figs. S1 and S2 depict theta and gamma noise power comparisons at Fz between patients and controls respectively.

3.1.2. SNR comparisons

There were no significant gamma SNR differences between patients and controls over P3, P4, T5 or Fz, electrodes (Table 2).

3.1.3. Changes with haloperidol in healthy controls

Gamma noise power lessened significantly with haloperidol over T5 ($z=-2.02$, $p=0.04$). We did not find any other significant changes

Table 1

Clinical, cognitive and demographic data, P300 parameters and ERP task behavioral data in all patients and controls. No significant differences were found in the latter.

	Patients (n = 29)	Controls (n = 27)
Age	33.00 (9.81)	33.04 (13.16)
Sex distribution (M:F)	18:11	17:10
Education (completed courses)	12.53 (2.65)	11.20 (2.68)
Marital status (% single)	87.50*	64.29
Employment status (% employed)	37.50**	66.67
Total IQ	82.24 (16.51)#	102.78 (12.44)
PANSS positive	20.83 (4.01)	n/a
PANSS negative	16.79 (4.77)	n/a
PANSS total	75.96 (11.78)	n/a
BACS-verbal memory	36.42 (12.03)#	53.52 (8.96)
BACS-working memory	17.35 (5.56)#	22.26 (3.75)
BACS-motor speed	54.00 (16.61)**	63.85 (14.05)
BACS-verbal fluency	16.26 (4.73)#	25.11 (4.57)
BACS-processing speed	16.08 (8.60)#	57.85 (11.56)
BACS-problem solving	39.35 (13.40)***	17.26 (3.01)
P300% correct responses	70.50 (32.79)	90.09 (21.95)
P3b reaction time (ms)	617.95 (90.85)***	524.43 (53.73)
P3b N valid segments	45.03 (20.69)	56.96 (25.59)
Pz amplitude S1 (μV)	0.241 (0.659)	0.075 (0.635)
Pz amplitude S2 (P3a) (μV)	0.899 (1.128)	1.182 (1.179)
Pz amplitude S3 (P3b) (μV)	1.172 (1.554)*	1.818 (1.058)

S1: standard; S2: distractor; S3: target.

* $p=0.07$; ** $p<0.05$; *** $p<0.01$; # $p<0.001$ with respect to healthy controls (*t* test).

Table 2

Noise power values (μV^2) and SNR values per band and electrode. Band/electrode values were significantly different in the same direction in minimally treated patients as well as in first episode subgroup as compared to controls. See supplementary data and Section 3.1 in the text for other noise power differences.

	Patients (n = 29)		Controls (n = 27)	
	Noise power	SNR	Noise power	SNR
Gamma P3	0.011 (0.007)**	0.857 (0.204)	0.007 (0.004)	0.953 (0.322)
Gamma P4	0.010 (0.005)*	0.894 (0.279)	0.007 (0.004)	0.953 (0.251)
Gamma T5	0.025 (0.014)**	0.886 (0.204)	0.015 (0.009)	0.963 (0.237)
Gamma Fz	0.007 (0.003)**	0.936 (0.205)	0.005 (0.003)	0.990 (0.200)

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ with respect to healthy controls (t test).

with haloperidol in the gamma or theta noise power or SNR on T5, P3, P4 or Fz electrodes (Table S2). In all cases, post-haloperidol noise power values were lower than the corresponding basal values. There was no significant effect of haloperidol on P300 amplitude.

3.1.4. Relation with symptoms and cognition

A significant and direct correlation was found between noise power at Fz and negative symptom scores ($R^2 = 0.186$, $F = 5.022$, $p = 0.035$; $\beta = 0.431$; $t = 2.241$; Fig. 1). This association was not found in the first episodes considered alone.

Noise power in the gamma band over P4 in the patients was inversely related to verbal memory ($R^2 = 0.161$, $F = 4.598$, $p = 0.042$; $\beta = -0.401$; $t = -2.144$; Fig. 2). This association was also significant in the first episodes considered alone ($R^2 = 0.298$, $F = 5.513$, $p = 0.035$; $\beta = -0.546$; $t = -2.348$). This association was not present in the healthy controls group.

In all cases, regression residuals were normally distributed and homoscedastic.

3.1.5. P300 comparisons

There was a trend level difference in P300 amplitude only for target condition (P3b) between patients and controls at Pz, the amplitudes being smaller in patients ($t = 1.805$; $df = 54$; $p = 0.070$). P300 amplitude and percentage of correct responses in the oddball task were not related to P3, P4, T5 and Fz gamma noise power ($R^2 < 0.03$, $p > 0.2$ in all cases). Reaction time for correct target detection was positively and significantly related to P3b gamma noise power ($R^2 = 0.374$, $F = 5.370$, $p = 0.046$; $\beta = 0.611$; $t = -0.046$). Figs. S3 and S4 depict mean average waveforms and spatial distribution corresponding to distracter (P3a) and target (P3b) tones in patients and controls.

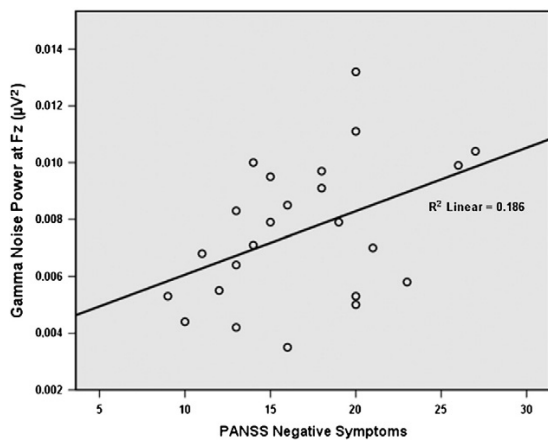


Fig. 1. Scatterplot showing the association between gamma noise power magnitude and severity of negative symptoms in the patients.

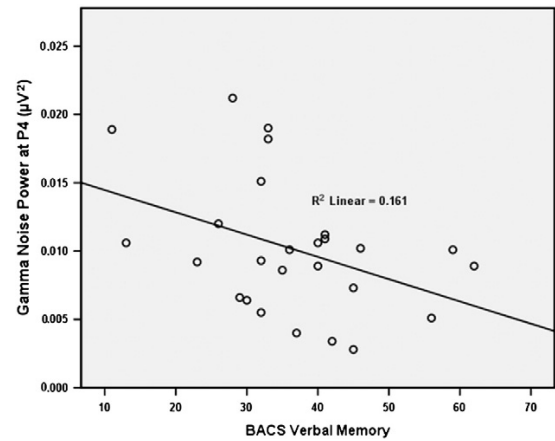


Fig. 2. Scatterplot showing the association between gamma noise power magnitude and performance in verbal memory test (BACS) in the patients.

There were no significant relationships between P3b amplitude and PANSS or cognitive scores.

3.1.6. Classificatory capacity

The ROC curve showed a significant predictive capacity for gamma Fz noise power as a predictive variable and for patient vs. control differentiation (Fig. 3). The area under the curve was 0.727 (asymptotic significance $p = 0.004$; 95% CI intervals 0.593 to 0.861).

4. Discussion

Higher gamma band noise power over P3, P4, T5 and Fz electrodes was found in patients with schizophrenia (most of them were first episode patients) during a P300 paradigm and was directly related to negative symptom severity and inversely related to verbal memory performance. There were no SNR differences between patients and controls.

Our data partially agree with the excess of noise power, including gamma band, previously reported in schizophrenia during a similar

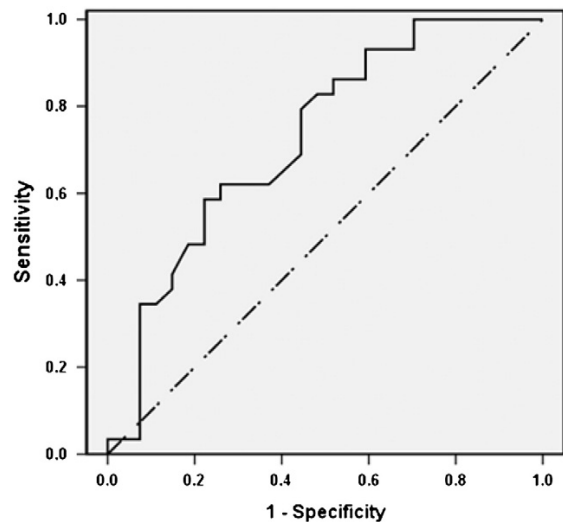


Fig. 3. ROC curve using Fz gamma noise power magnitude as a predictor of diagnosis (patient/control).

P300 paradigm and inversely related to working memory performance (Winterer et al., 2004). EEG noise power measurement is not usual in schizophrenia studies, which makes our results difficult to directly compare to others. However, excessive evoked gamma power has been reported in schizophrenia over frontal electrodes during the 3-back condition of an N back test (Barr et al., 2010), positively related to negative symptom scores and without any differences in other bands, which is consistent with our results, although background (“noise”) and signal power were not discriminated. In that report, evoked gamma power changed in the control group but not in the patients between cognitive load conditions, suggesting a deficient regulation of gamma oscillations in schizophrenia syndrome. Similar high gamma band power has been reported with higher working memory loads in healthy controls but not in patients, whose gamma activity remained constant with overall impaired test performance (Basar-Eroglu et al., 2007), suggesting a deficient regulation of fast oscillatory mechanisms in the brain in schizophrenia that may relate to the higher noise power in the gamma band. Also supporting this possibility, gamma power was related to reaction times and amplitude during a P300 task in healthy controls but not in patients with schizophrenia (Reinhart et al., 2011). From these data, it could be speculated that an elevated gamma power independent of stimulus perception or processing may be detrimental to cognitive functions in schizophrenia.

Nevertheless, other groups measured evoked activity and did not find higher evoked (i.e. in-phase) gamma band power in schizophrenia. Significantly less power in the auditory evoked gamma-band response (30–100 Hz) over Cz (Leicht et al., 2010) was described when subjects had to distinguish between two equally frequent tones of different pitches and consequently press one of the two buttons. However, in-phase evoked responses that tend to survive averaging and responses that are not in-phase cancel out in this process. Therefore our “noise” magnitude (that represents the difference between averaged total and signal power) is likely to relate to the non-evoked part of the response, thus our higher noise power in the gamma band is compatible with the lower evoked response reported by other studies in the same band. Indeed, the trend-level lessened P3b amplitude (that results from averaging and may relate more directly to the evoked response) in our patients may result from a lower global evoked response (not restricted to the gamma band).

The higher gamma band noise values in our patients were not accompanied by significant SNR differences. This may indicate that background (noise) and task-related gamma-band activities (signal) were higher in patients as compared to controls, since taken together higher noise and normal SNR magnitudes imply an elevated signal power in the corresponding band. However, the nearly significant lessened P3b amplitude in our patients, coherent with the usual reduction of this potential in schizophrenia, suggests that the cortical hyper-activation underlying higher noise power and normal SNR is inefficient in the patients. In other words, patients seem to use more neural activation yet they achieve worse outcome. Similar findings (higher activation to achieve normal or lower cognitive performance) have been reported using functional magnetic resonance (Manoach, 2003).

Such inefficiency would be also consistent with the results obtained with other techniques used to distinguish between resting/background and task-related patterns of brain activity in schizophrenia. Among them, considerable attention was paid using functional magnetic resonance to the default mode network (DMN) (Broyd et al., 2009), a set of regions more active at rest whose activity decreases with engagement in a task, allowing the corresponding activation of other regions. Higher gamma noise power distribution (medial frontal, lateral parietal) is congruent with the topography of that DMN in our patients. Since the neuronal firing rate was reportedly associated with power modulation in the gamma band (Whittingstall and Logothetis, 2009) and, as already noted, there seems to be a strong association between gamma band oscillations and modulation of cerebral blood flow

(Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011), the impaired task-related deactivation of DMN in schizophrenia (Pomarol-Clotet et al., 2008) could be accompanied by higher gamma activity during a cognitive task on the corresponding DMN regions. Therefore, it could be speculated that the higher gamma noise power in our patients derived from a failure to deactivate their DMN during the odd-ball task. This is to be taken cautiously, since DMN is characterized by very slow oscillations (0.1 to 1 Hz) of the BOLD signal (Broyd et al., 2009).

The basis for the elevated noise power in our patients might have to do with synaptic inhibitory deficits, since gamma band oscillations are influenced by cortical GABA function (Bartos et al., 2007) and gamma band alterations in schizophrenia might relate to GABA dysfunction (Haenschel et al., 2009; Uhlhaas and Singer, 2010). Since EEG signals are thought to be dominated by synaptic currents rather than action potentials, the higher noise power in patients with schizophrenia seems consistent with an inefficient and/or disorganized excess of excitatory activity that can result from an inhibition deficit.

We did not find elevated noise power in the theta band, which can relate to task requirements. Theta power is consistently related to episodic memory tasks (Klimesch, 2003), while gamma oscillations are associated with top-down attentional processes, being the latter but not the former prominent requirements in the P300 paradigm. Even so, the lack of higher noise power in theta band is discrepant with that reported by Winterer et al. (2004), which may be in part explained by our inclusion of first episode and minimally treated patients, as chronicity (Galderisi et al., 2009) and long-term treatment (Galderisi et al., 2009; Knott et al., 2001) have a significant effect on higher theta power in patients with schizophrenia. An association between cognitive impairments and gamma but not theta power has been reported in medicated and unmedicated patients with schizophrenia (Minzenberg et al., 2010).

Our study has limitations. Our patients had received an acute treatment with haloperidol by the moment of their inclusion, but this is not a likely explanation for the findings here reported, since we did not detect higher noise power in controls after the haloperidol administration and a wash-out period similar to those of acute patients. If any, the effect of haloperidol was to lessen the magnitude of noise power in the short-term and thus is unlikely to justify its elevation in the patients. The number of electrodes hampers source localization but the presence of noise power differences limited to any small region seems unlikely. Indeed, the GABA dysfunction in schizophrenia that may underlie gamma dysregulation may be present across cortical areas (Hashimoto et al., 2008). We have not assessed phase-locked and non-phase locked power changes, a complementary approach to the problem here studied that may yield useful information. Finally, we have not considered the possible contribution of other bands to alterations in cognition, due to a priori hypothesis and sample size limitations.

5. Conclusion

In our study we describe elevated gamma band noise power over parietal-temporal areas in patients with schizophrenia, most of them first episode patients, in comparison to healthy controls during a P300 paradigm. These higher gamma noise power scores were directly related to negative symptoms severity and inversely related to verbal memory performance. These results support an elevated gamma power independent of stimulus perception or processing that may be detrimental to cognitive functions in schizophrenia. Patients with this disease seem to use more neural activation yet they achieve worse outcome.

Disclosure

The present work was supported by the Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III) (FIS PI080017; FIS PI1102303) and the Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 249/A/08;

GRS 613/A/11) grants to V. Molina, a predoctoral scholarship from the University of Salamanca and Santander Bank to V. Suazo and a predoctoral research grant from the Consejería de Educación – Junta de Castilla y León and the European Social Fund to A. Díez.

All authors have approved the final manuscript. The authors have no conflicts of interest to declare.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.04.010>.

References

- Anonymous. Brain vision analyzer: user manual. Brain Products GmbH; 2006. p. 55–6.
- Barr MS, Farzan F, Tran LC, Chen R, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Evidence for excessive frontal evoked gamma oscillatory activity in schizophrenia during working memory. *Schizophr Res* 2010;121:146–52.
- Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:45–56.
- Basar-Eroglu C, Brand A, Hildebrandt H, Karolina Kedzior K, Mathes B, Schmiedt C. Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. *Int J Psychophysiol* 2007;64:39–45.
- Bledowski C, Prvulovic D, Hoehstetter K, Scherg M, Wibral M, Goebel R, et al. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2004;24:9353–60.
- Brown JT, Davies CH, Randall AD. Synaptic activation of GABA(B) receptors regulates neuronal network activity and entrainment. *Eur J Neurosci* 2007;25:2982–90.
- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:279–96.
- Buzsáki G. The gamma buzz: gluing by oscillations in the waking brain, rhythms of the brain. New York: Oxford University Press; 2006. p. 231–61.
- Farzan F, Barr MS, Levinson AJ, Chen R, Wong W, Fitzgerald PB, et al. Evidence for gamma inhibition deficits in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Brain* 2010;133:1505–14.
- Galderisi S, Mucci A, Volpe U, Boutros N. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci* 2009;40:62–77.
- Haenschel C, Bittner RA, Waltz J, Haertling F, Wibral M, Singer W, et al. Cortical oscillatory activity is critical for working memory as revealed by deficits in early-onset schizophrenia. *J Neurosci* 2009;29:9481–9.
- Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:479–89.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
- Klimesch W. EEG, theta, memory and sleep. In: Polich J, editor. Detection of change: event-related potential and fMRI findings. Norwell: Kluwer Academic; 2003. p. 149–66.
- Knott V, Labelle A, Jones B, Mahoney C. Quantitative EEG in schizophrenia and in response to acute and chronic clozapine treatment. *Schizophr Res* 2001;50:41–53.
- Leicht G, Kirsch V, Giegling I, Karch S, Hantsch I, Moller HJ, et al. Reduced early auditory evoked gamma-band response in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010;67:224–31.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:312–24.
- Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 2003;60:285–98.
- Minzenberg MJ, Firl AJ, Yoon JH, Gomes GC, Reinking C, Carter CS. Gamma oscillatory power is impaired during cognitive control independent of medication status in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2590–9.
- Möcks J, Kohler W, Gasser T, Pham DT. Novel approaches to the problem of latency jitter. *Psychophysiology* 1988;25:217–26.
- Niessing J, Ebisch B, Schmidt KE, Niessing M, Singer W, Galuske RA. Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* 2005;309:948–51.
- Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S, Gomar J, Vila F, Martínez A, et al. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med* 2008;38:1185–93.
- Reinhardt RM, Mathalon DH, Roach BJ, Ford JM. Relationships between pre-stimulus gamma power and subsequent P300 and reaction time breakdown in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2011;79:16–24.
- Scheeringa R, Fries P, Petersson KM, Oostenveld R, Grothe I, Norris DG, et al. Neuronal dynamics underlying high- and low-frequency EEG oscillations contribute independently to the human BOLD signal. *Neuron* 2011;69:572–83.
- Segarra N, Bernardo M, Gutiérrez F, Justicia A, Fernández-Egea E, Allas M, et al. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Psychiatry* 2011;26:69–79.
- Singer W. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol* 1993;55:349–74.
- Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 1999;24(49–65):111–25.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J. Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci* 1998;18:4244–54.
- Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:100–13.
- Uhlhaas PJ, Roux F, Rodriguez E, Rotarska-Jagiela A, Singer W. Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci* 2010;14:72–80.
- Whittingstall K, Logothetis NK. Frequency-band coupling in surface EEG reflects spiking activity in monkey visual cortex. *Neuron* 2009;64:281–9.
- Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, Egan MF, Jones DW, Sanchez CE, et al. Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clin Neurophysiol* 2000;111:837–49.
- Winterer G, Ziller M, Dorn H, Frick K, Mülert C, Wuebben Y, et al. Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:490–500.

SUPPLEMENTARY DATA

DATA ANALYSIS

P3a and P3b calculation

Generation of ERP Grand Averages across montage and subsequent topographic EEG magnitude analyses were automatically performed using Brain Vision Analyzer Software® (Brain Products GmbH; Munich, Germany).

P3 amplitude corresponded to the averaged amplitude in the interval 300-400 ms following tones' onsets. The P3a and P3b waveforms were extracted respectively from the distracter-related and target-related Grand Averages.

Spline-interpolated topographical maps of scalp voltage and current source density (CSD) were automatically calculated at the respective 300 interval to distracter and target stimuli.

Signal to Noise Ratio calculation by the Brain Vision Analyzer Software® (Brain Products GmbH; Munich, Germany)

The SNR provides a measure of the quality of the EEG signal. Since neither the signal nor the noise in the EEG is known exactly, average total power must be estimated with statistical methods.

In this process it is assumed that noise will be eliminated by averaging. Thus average noise power for each channel is calculated from the total of the squares of the differences between the EEG value and the average value, divided by the number of points minus 1:

$$\text{Avg Noise Power} = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K (A_{kn} - \bar{A})^2}{K * N - 1}$$

Where N is the number of segments, K is the data point number in the segment, A_{kn} is the amplitude of each point, and \bar{A} is the average total amplitude (separately for each channel):

$$\bar{A} = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K A_{kn}}{K * N}$$

The average total power of a channel is a result of the mean of the squares for all data points of the channel before averaging:

$$\text{Avg Total Power} = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K A_{kn}^2}{K * N}$$

3.1. Artículo 1

It can be assumed that the signal and noise are uncorrelated. Consequently the average power of the signal is equal to the difference between the average total power and the average noise power:

$$\textit{Avg Signal Power} = \textit{Avg Total Power} - \textit{Avg Noise Power}$$

The SNR is then calculated from the quotient of the average signal power divided by average noise power.

$$SNR = \frac{\textit{Avg Signal Power}}{\textit{Avg Noise Power}}$$

	Patients (n=29)		Controls (n=27)	
	Noise Power	SNR	Noise Power	SNR
Theta Fp1	0.107 (0.061)	0.601 (0.192)	0.121 (0.055)	0.574 (0.230)
Theta Fp2	0.108 (0.054)	0.590 (0.192)	0.130 (0.070)	0.572 (0.185)
Theta F3	0.089 (0.051)	0.600 (0.272)	0.091 (0.050)	0.572 (0.179)
Theta F4	0.096 (0.048)	0.544 (0.202)	0.079 (0.037)	0.648 (0.315)
Theta C3	0.051 (0.023)	0.542 (0.196)	0.065 (0.034)	0.515 (0.210)
Theta C4	0.053 (0.026)	0.505 (0.184)	0.050 (0.022)	0.573 (0.232)
Theta P3	0.086 (0.042)	0.488 (0.187)	0.075 (0.048)	0.588 (0.363)
Theta P4	0.088 (0.045)	0.503 (0.214)	0.069 (0.031)	0.581 (0.282)
Theta O1	0.163 (0.078)	0.574 (0.200)	0.161 (0.109)	0.626 (0.189)
Theta O2	0.175 (0.130)	0.596 (0.210)	0.152 (0.089)	0.575 (0.140)
Theta F7	0.092 (0.046)	0.539 (0.201)	0.110 (0.054)	0.524 (0.206)
Theta F8	0.098 (0.045)	0.486 (0.171)	0.103 (0.042)	0.545 (0.149)
Theta T5	0.153 (0.093)	0.513 (0.191)	0.136 (0.094)	0.638 (0.503)
Theta T6	0.164 (0.117)	0.530 (0.205)	0.146 (0.085)	0.636 (0.352)
Theta Fz	0.117 (0.060)	0.520 (0.204)	0.109 (0.058)	0.622 (0.181)
Theta Pz	0.077 (0.038)	0.535 (0.239)	0.078 (0.054)	0.513 (0.148)
Theta Cz	0.081 (0.046)	0.549 (0.191)	0.113 (0.068)	0.565 (0.202)
Gamma Fp1	0.012 (0.007)	0.922 (0.174)	0.011 (0.006)	1.016 (0.335)
Gamma Fp2	0.011 (0.005)	0.938 (0.140)	0.012 (0.006)	0.892 (0.152)
Gamma F3	0.009 (0.007)	0.914 (0.168)	0.009 (0.014)	1.041 (0.281)
Gamma F4	0.010 (0.011)	1.017 (0.600)	0.009 (0.009)	0.870 (0.234)
Gamma C3	0.010 (0.015)	0.834 (0.165)	0.008 (0.007)	0.817 (0.246)
Gamma C4	0.009 (0.008)	0.777 (0.218)	0.009 (0.010)	0.829 (0.341)
Gamma P3	0.011 (0.007)***	0.857 (0.204)	0.007 (0.004)	0.953 (0.322)
Gamma P4	0.010 (0.005)**	0.894 (0.279)	0.007 (0.004)	0.953 (0.251)
Gamma O1	0.048 (0.054)	0.882 (0.199)	0.029 (0.038)	1.068 (0.566)
Gamma O2	0.037 (0.039)	0.955 (0.210)	0.029 (0.028)	0.972 (0.315)
Gamma F7	0.021 (0.019)	0.760 (0.222)	0.024 (0.032)	0.856 (0.220)
Gamma F8	0.019 (0.014)	0.762 (0.209)	0.019 (0.028)	0.875 (0.215)
Gamma T5	0.025 (0.014)***	0.886 (0.204)	0.015 (0.009)	0.963 (0.237)
Gamma T6	0.019 (0.012)	0.914 (0.265)	0.021 (0.023)	0.960 (0.270)
Gamma Fz	0.007 (0.003)***	0.936 (0.205)	0.005 (0.003)	0.990 (0.200)
Gamma Pz	0.008 (0.005)	0.875 (0.235)	0.006 (0.004)	0.883 (0.228)
Gamma Cz	0.006 (0.003)	1.093 (0.777)	0.005 (0.003)	1.186 (0.376)

Table S1. Noise power (μV^2) and SNR values per band and electrode. Band/electrode noise power values significantly different in the same direction in both groups of patients as compared to controls are highlighted.

** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$; with respect to healthy controls (t test for independent samples).

	Mean (sd)	Z (p)
Gamma noise power P3. Basal Gamma noise power P3. Halop	0.007(0.007) 0.004(0.002)	-1.43(0.14)
Gamma noise power P4. Basal Gamma noise power P4. Halop	0.010(0.014) 0.007(0.007)	-0.67(0.50)
Gamma noise power Fz. Basal Gamma noise power Fz. Halop	0.006(0.005) 0.005(0.003)	-0.14(0.89)
Gamma noise power T5. Basal Gamma noise power T5. Halop	0.014(0.011) 0.009(0.005)	-2.02(0.04)
SNR gamma P3. Basal SNR gamma P3. Halop	0.940(0.136) 1.021(0.097)	-1.75(0.08)
SNR gamma P4. Basal SNR gamma P4. Halop	1.008(0.158) 0.995(0.117)	-0.13 (0.89)
SNR gamma T5. Basal SNR gamma T5. Halop	0.669(0.175) 0.990(0.234)	-0.67 (0.50)
SNR gamma Fz. Basal SNR gamma Fz. Halop	1.127(0.308) 1.074(0.225)	-1.21(0.22)
p3b amplitude Pz. Basal p3b amplitude Pz. Halop	2.894(1.995) 3.008(1.56)	-0.67 (0.50)

Table S2. Noise power (μV^2), SNR and P3b amplitude (μV) values in healthy controls (n=5) before and 24 hours after receiving 2 mg of haloperidol, following the procedure undergone by the patients (Wilcoxon test).

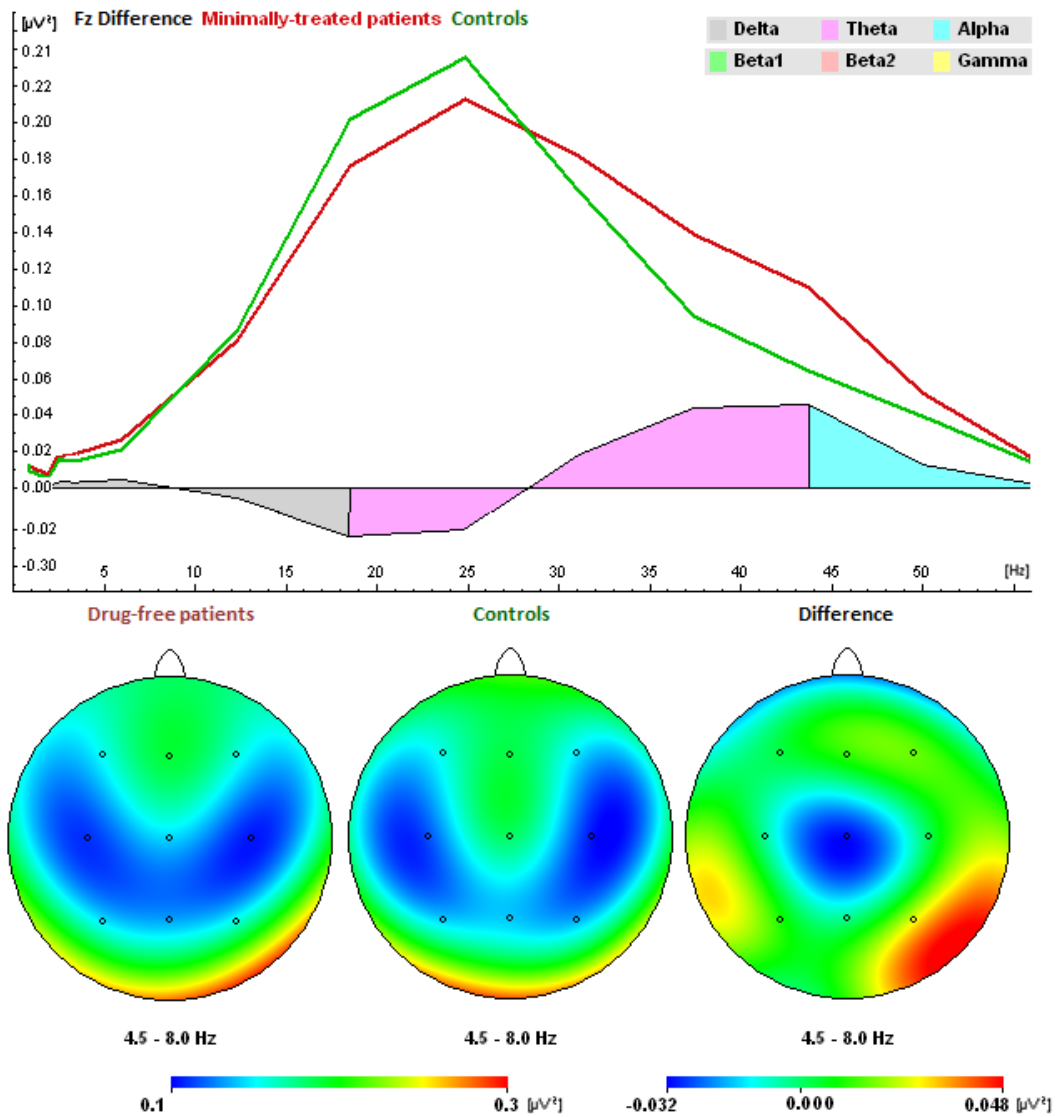


Figure S1. Theta total power (μV^2) differences between minimally-treated patients and healthy controls at Fz site.

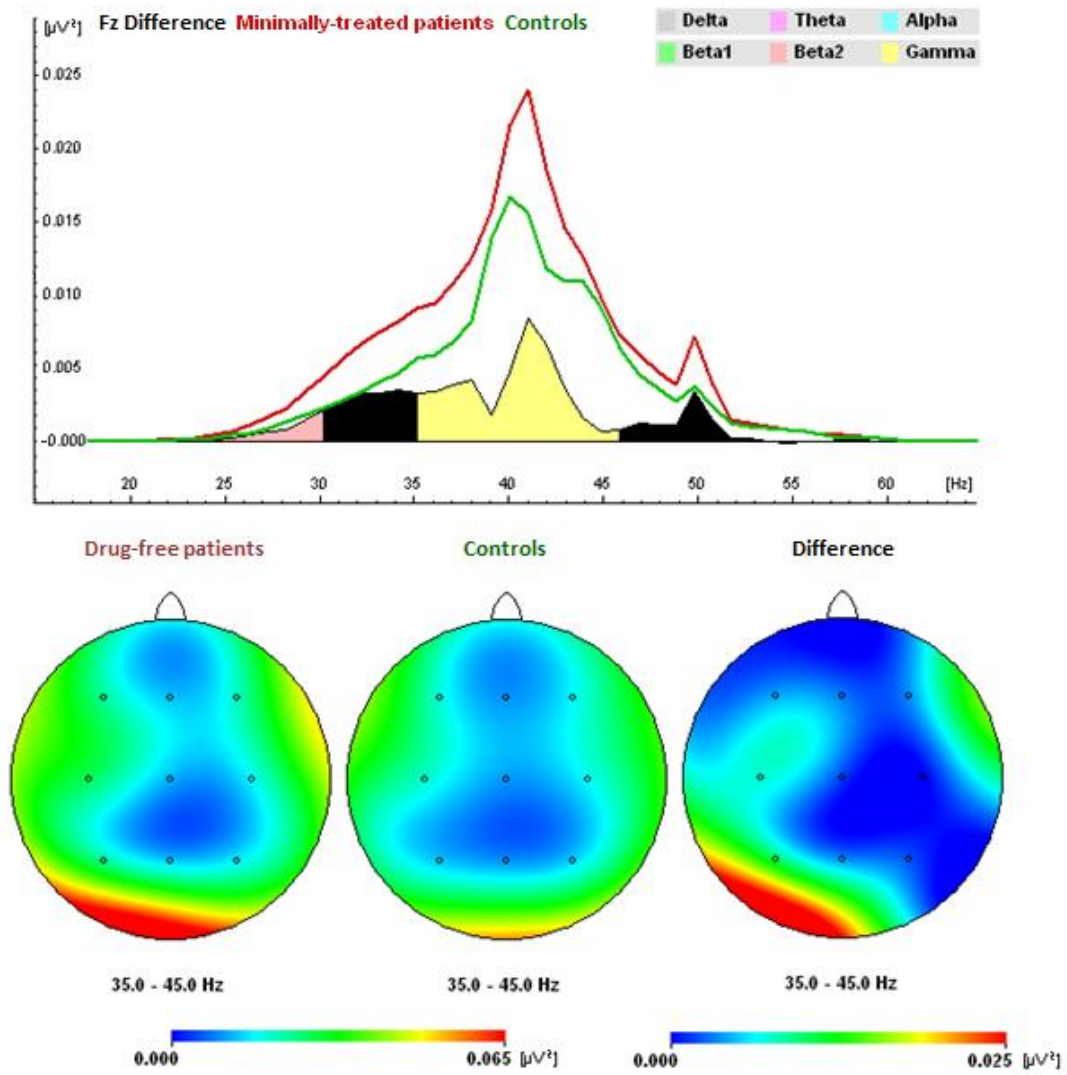


Figure S2. Gamma total power (μV^2) differences between minimally-treated patients and healthy controls at Fz site.

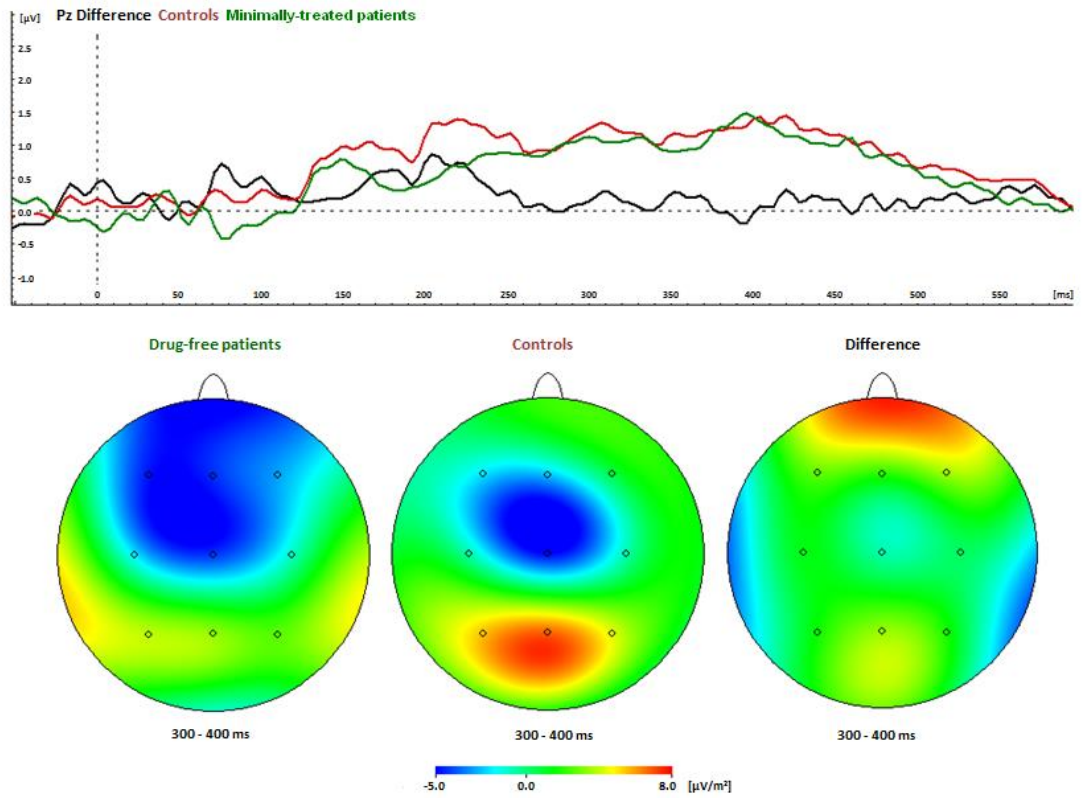


Figure S3. P3a amplitude (μV) differences between minimally-treated patients and healthy controls at Pz site.

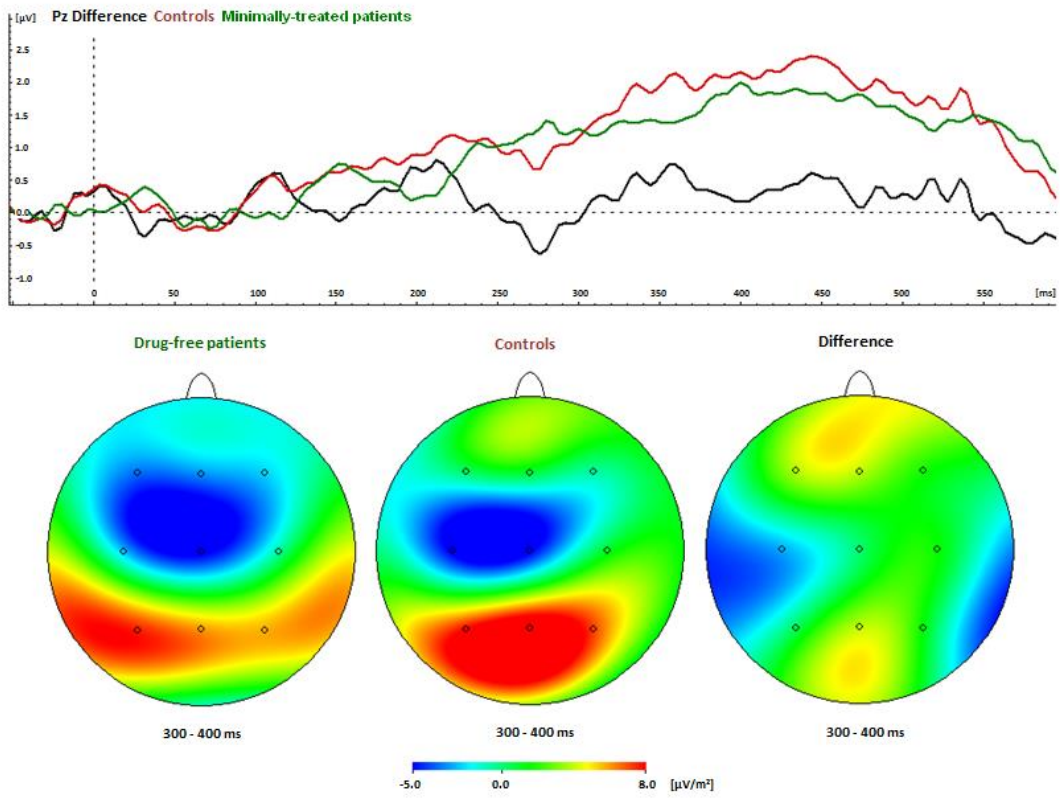


Figure S4. P3b amplitude (μV) differences between minimally-treated patients and healthy controls at Pz site.

3.2 Artículo 2: “STRUCTURAL CORRELATES OF COGNITIVE DEFICIT AND ELEVATED GAMMA NOISE POWER IN SCHIZOPHRENIA.”

CORRELATOS ESTRUCTURALES DEL DÉFICIT COGNITIVO Y EL RUIDO CORTICAL ELEVADO EN LA BANDA GAMMA EN LA ESQUIZOFRENIA.

3.2.1 Objetivos

- O1. Explorar la relación entre ruido cortical en la banda gamma en los electrodos Fz, F3 y F4 y anatomía regional en un grupo de pacientes con esquizofrenia y controles sanos.
- O2. Estudiar la posibilidad de que la asociación vista anteriormente entre el deterioro cognitivo y el ruido cortical en la banda gamma en pacientes con esquizofrenia también sea observada en déficits estructurales.
- O3. Explorar la relación entre rendimiento cognitivo y anatomía regional en un grupo de pacientes con esquizofrenia y controles sanos.

M1. Participantes:

Los participantes, que formaron parte de este estudio, se agruparon de la siguiente manera:

- 17 pacientes de tratamiento mínimo, entre los cuales se encontraban 10 primeros episodios. Un estudio sobre los efectos del haloperidol (antipsicótico empleado al momento de inclusión) se puede encontrar en el artículo anterior (Artículo 1 de este compendio).
- 13 controles sanos.

M2. Instrumentos de Evaluación:

Los instrumentos utilizados y las variables que se estudiaron se exponen a continuación:

Instrumento	Tipo de Datos	Variables específicas
PANSS	Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positiva ▪ Negativa ▪ Total
BACS	Cognitivos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Memoria verbal ▪ Memoria de trabajo ▪ Velocidad motora ▪ Fluencia verbal ▪ Velocidad de ejecución ▪ Solución de problemas
WAIS-III	Cognitivos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CI
EEG	Valores de ruido cortical	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Banda gamma electrodo Fz ▪ Banda gamma electrodo F3 ▪ Banda gamma electrodo F4
	Valores de parámetros de la tarea P300	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Porcentaje de respuestas correctas ▪ Amplitud de S3 en Pz
RM	Imágenes de la anatomía o la patología cerebral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Volumen de materia gris

Tabla 3. Resumen de instrumentos y variables - artículo 2.

M3. Análisis estadístico:

Los pasos llevados a cabo para el análisis estadístico se pueden resumir en la siguiente tabla:

Objetivo	Procedimiento	Método estadístico
Determinar si existen diferencias en los datos basales de la muestra	Comparar datos demográficos, cognitivos y electrofisiológicos entre grupos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t de Student para muestras independientes ▪ Chi cuadrado
Determinar si existen diferencias de materia gris entre los grupos	Comparar volúmenes de materia gris entre grupos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t de Student para muestras independientes
O1., O2., y O3.	Calcular correlaciones vóxel-a-vóxel utilizando SPM8.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diseño de regresión múltiple

Tabla 4. Resumen de análisis estadístico - artículo 2. Columna
 “Objetivo” basada en los Objetivos de la sección 3.2.1.

- R1. En relación a los datos demográficos, cabe destacar que no hubo diferencias significativas entre grupos en edad ni sexo. El CI de los pacientes resultó ser más bajo que el de los controles y se observaron valores más bajos en pacientes en dominios cognitivos y parámetros de la P300.
- R2. En relación a los controles, los pacientes mostraron déficits en materia gris en el cíngulo posterior bilateral, el parietal inferior izquierdo (circunvolución supramarginal) y la DLPFC inferior izquierda. También mostraron mayor densidad de materia gris en el tallo cerebral.
- R3. En los controles hubo una asociación directa entre el rendimiento en la prueba de solución de problemas y la materia gris de la DLPFC superior derecha, y entre el rendimiento en la memoria verbal y las densidades de materia gris del polo temporal derecho.
- R4. En los pacientes hubo una asociación directa entre el rendimiento en memoria de trabajo y las densidades de materia gris del temporal derecho (circunvolución superior e inferior). En éste grupo se observó una relación positiva entre el rendimiento en solución de problemas y las densidades de materia gris de volúmenes de la ínsula derecha y el occipital medial. También mostraron una relación positiva entre el rendimiento en velocidad de ejecución y los volúmenes parietal superior, temporal superior y medial, pulvinar talámico e insular (todos derechos).
- R5. Los pacientes mostraron una asociación negativa entre el volumen del lóbulo cerebeloso anterior derecho y el ruido cortical en gamma Fz.
- R6. No hubo asociaciones entre volúmenes cerebrales y ruido cortical en controles.

Se examinaron los datos estructurales y neurofisiológicos en relación al rendimiento cognitivo en un grupo de pacientes con esquizofrenia sin medicación, los resultados conseguidos permitieron la elaboración de las siguientes conclusiones:

- C1. A pesar de que no se detectó un déficit temporal de materia gris en el grupo de pacientes con esquizofrenia, la asociación significativa observada con el déficit en memoria de trabajo puede ser coherente con una reducción de la densidad de la materia gris del temporal derecho en un subgrupo de pacientes también caracterizados por un déficit más severo en memoria de trabajo.
- C2. Se detectó un déficit del volumen insular sobre dos medidas cognitivas en los pacientes con esquizofrenia, lo cual sugiere que el deterioro cognitivo tan replicado en éste síndrome también está asociado al observado déficit insular.
- C3. La corteza prefrontal, que tiene un papel importante en las funciones ejecutivas, no estuvo relacionada al rendimiento cognitivo. Como nuestra muestra estuvo constituida predominantemente por pacientes crónicos, éste resultado nos sugiere que las alteraciones funcionales en la región frontal pueden estar más relacionadas al déficit cognitivo en etapas tempranas de la enfermedad.
- C4. Los volúmenes frontales no estuvieron asociados al ruido cortical o al déficit cognitivo, lo cual sugiere que la contribución del ruido cortical al deterioro cognitivo en la esquizofrenia puede que esté mediada a través de otros mecanismos.
- C5. Dada la distancia anatómica entre el cerebelo y la región medial frontal, puede que la observada asociación entre el cerebelo y el ruido cortical en gamma Fz refleje un mecanismo subyacente que sea común a ambas alteraciones, lo cual puede sugerir una disfunción inhibitoria.

Regular Article

Structural correlates of cognitive deficit and elevated gamma noise power in schizophrenia

Vanessa Suazo, MSc,^{1,3} Álvaro Díez, PhD,^{2,3,6} Carlos Montes, MSc^{3,4} and Vicente Molina, MD, PhD^{1,3,5*}

¹Neuroscience Institute of Castilla y León, ²Basic Psychology, Psychobiology and Methodology Department, School of Psychology, University of Salamanca, ³Biomedical Research Institute of Salamanca, ⁴Radiophysics Service, University Hospital of Salamanca, Salamanca, ⁵Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, University of Valladolid, Valladolid, Spain, and ⁶Mental Health Sciences Unit, Faculty of Brain Sciences, University College London, London, UK

Aims: The aim of this study was to assess the relation between cognition, gray matter (GM) volumes and gamma noise power (amount of background oscillatory activity in the gamma band) in schizophrenia.

Methods: We explored the relation between cognitive performance and regional GM volumes using voxel-based morphometry (VBM), in order to discover if the association between gamma noise power (an electroencephalography measurement of background activity in the gamma band) and cognition is observed through structural deficits related to the disease. Noise power, magnetic resonance imaging and cognitive assessments were obtained in 17 drug-free paranoid patients with schizophrenia and 13 healthy controls.

Results: In comparison with controls, patients showed GM deficits at posterior cingulate (bilateral),

left inferior parietal (supramarginal gyrus) and left inferior dorsolateral prefrontal regions. Patients exhibited a direct association between performance in working memory and right temporal (superior and inferior gyri) GM densities. They also displayed a negative association between right anterior cerebellum volume and gamma noise power at the frontal midline (Fz) site.

Conclusion: A structural deficit in the cerebellum may be involved in gamma activity disorganization in schizophrenia. Temporal structural deficits may relate to cognitive dysfunction in this illness.

Key words: cerebellum, gamma oscillations, noise power, schizophrenia, working memory.

THE EXTENT TO which cognitive and cerebral anatomical abnormalities in schizophrenia are related to each other is unclear.¹⁻³ Further understanding of the possible relation between structural and cognitive deviation in schizophrenia could be achieved by assessing the relation between GM volumes and neurophysiological measures known to be associated to cognition in this disease. Gamma oscillations can be

of interest in this respect, since they may contribute to coherent percepts construction by the brain and to the strengthening and weakening of synaptic links.⁴ Gamma band alterations have been reported in schizophrenia,⁵ possibly through GABA hypofunction,⁶ which may also contribute to structural alterations in schizophrenia.⁷

Noise power is among the gamma-related measurements previously used in schizophrenia literature⁸⁻¹⁰ and it is defined as the amount of background oscillatory activity assessed while the participant is engaged in a task. More specifically, this term refers to the amount of scalp-recorded power not temporally locked to stimuli, quantified as the power difference in each band (gamma in this case) between the magnitude of single trials (i.e., total signal) and

*Correspondence: Vicente Molina, MD, PhD, Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Valladolid, Avenida de Ramón y Cajal, 7, 48005 Valladolid, Spain. Email: vmolina@med.uva.es

Received 25 February 2013; revised 5 August 2013; accepted 10 September 2013.

the magnitude in the averaged signal.¹¹ Our group and others have found significant associations between gamma noise power and cognition in schizophrenia.^{8–10}

Noise power measurements may convey relevant information for the investigation of altered cortical information processing in schizophrenia. An overabundance of noise power may reflect an excessive extension of cortical activation at the expense of adequate selection of neural populations and cognitive performance. As functional neuroimaging reveals a disorganized and/or excessive brain activity during cognitive tasks, along with a hampered activation of regions usually involved in those tasks,¹² we may hypothesize that an excess of gamma noise power plays a relevant role in schizophrenia.

Given the possible association between structural brain deficits and cognition in schizophrenia, we decided to explore the relation between cognitive performance and regional anatomy in our sample. Moreover, it may be of interest to evaluate whether the association between noise power and cognition is observed through structural deficits. We selected lateral and medial frontal electrodes with this purpose because: (i) medial and lateral structural abnormalities are consistently reported in schizophrenia;^{13,14} (ii) inhibitory alterations have also been reported for these regions in schizophrenia^{15–17} and may potentially hamper an adequate organization of gamma oscillations;¹⁸ and (iii) our previous results showed an increase in gamma noise power at Fz in schizophrenia patients⁹ as well as a significant inverse association between gamma noise power at F3 and F4 and cognitive performance.⁸ We hypothesized that patients with schizophrenia would exhibit deficits in frontal regions that would be associated with deficits in cognitive domains and higher gamma noise power.

METHODS

Demographic characteristics, clinical, cognitive, noise power and magnetic resonance imaging (MRI) assessments were obtained in 17 drug-free paranoid patients with schizophrenia, of them 10 first episode (FE), and 13 healthy controls. These participants had been included in a previous study where gamma noise power values were compared between patients with schizophrenia and controls.⁹

The patients had not received any previous treatment (FE patients) or they had dropped their medications before inclusion for a period longer than 1

month. The mean illness duration for the latter was of 63.3 months (SD 109.7).

Owing to an acute psychotic state of drug-free patients prior to inclusion, we administered a small amount of haloperidol (2–4 mg) the day before the electroencephalography (EEG) study to all patients (i.e., as their only treatment), with a washout period of approximately 24 h before EEG. We discarded significant effects of haloperidol on noise power in five healthy controls approximately reproducing the treatment conditions of drug-free patients. This was done by recording the EEG in the same conditions as those of the study in the five healthy controls. After informed consent, the EEG was recorded in both groups before and 24 h after receiving 2 mgs of haloperidol. Results and detailed methods are reported elsewhere;⁹ essentially, we did not detect any differences in P300 or in noise power between the pre- and post-haloperidol conditions in the healthy controls.

We scored the clinical status of the patients by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).¹⁹ Marital status was stratified into single (single, divorced, separated) or living in couple; employment status as employed (currently studying or working) or unemployed (looking for a job or retired); and educational level as completed academic courses.

We recruited healthy controls through newspaper advertisements and remunerated their cooperation. They were previously assessed by a semi-structured psychiatric interview by one investigator (V.M.) to discard major psychiatric antecedents (personal or familial) and treatments.

The exclusion criteria included total IQ below 70; a history of any neurological illness; cranial trauma with loss of consciousness; past or present substance abuse, except nicotine or caffeine; the presence of any other psychiatric process or drug therapy; and treatment with drugs known to act on the central nervous system. We discarded toxic use in patients and controls with the information gathered in the interview and a urinalysis.

We obtained written informed consent from the patients and controls after providing full written information. The research board endorsed the study according to the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Cognitive assessment

We acquired cognitive assessment by the direct scores from the following subscales of the Spanish version

of Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale (BACS),²⁰ administered by trained researchers (V.S., A.D.): verbal memory (list learning), working memory (digit span), motor speed (token motor task), verbal fluency (categories), attention and processing speed (symbol coding) and executive function/problem-solving (tower of London). We used the Spanish version of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III to assess IQ.

EEG methods

EEG recordings were performed while the participants underwent an oddball task. To elicit P3a and P3b components, an oddball 3-stimulus paradigm was employed with a 500-Hz-tone target, a 1000-Hz-tone distracter and a 2000-Hz-tone standard stimulus.

Accordingly, participants heard binaural tone bursts (duration 50 ms, rise and fall time 5 ms and intensity 90 dB) presented with random stimulus onset asynchrony of 1000 and 1500 ms. Random series of 600 tones consisted of target, distracter and standard tones with probabilities of 0.20, 0.20 and 0.60, respectively.

We asked the participants to press a button whenever they detected the target tones, to close their eyes and avoid eye movements and muscle artifacts.

EEG recording

The EEG was recorded by BrainVision (Brain Products GmbH; Munich, Germany) equipment from 17 tin electrodes mounted in an electrode cap (Electro-Cap International Eaton, OH, USA). The electrode sites were Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, T5, T6, O1 and O2 of the revised 10/20 International System. Electrode impedance was always kept under 5 k Ω . The online register was referenced over Cz electrode, the sampling rate was 250 Hz and the signal was recorded continuously.

Data analysis

Event-related potentials

We divided the continuous recording into 650 ms epochs starting 50 ms before stimulus onset. We used an off-line 0.5 to 70 Hz filter. Artifacts were automatically rejected by eliminating epochs that exceeded a range of ± 70 μ V in any of the channels. Based on a visual inspection we eliminated any epochs that still

presented artifacts. Individual data were included in the analysis if 40 or more useful epochs were available for each stimulus condition. Overall, the mean rate of rejected segments was of 21.1%. The average number of segments used was of 45.9 (SD 20.5) for the target tone, 174.2 (SD 79.0) for the standard tone, and 46.2 (SD 21.2) for the distracter tone.

Data were re-referenced to electrodes average activity.²¹ We defined baseline as the available 50-ms prestimulus recording. P3a and P3b components were respectively calculated from distracter and target stimuli and defined as the mean amplitude in the 300–400-ms interval. For quantitative event-related EEG analysis, the recorded signals (–50–600-ms post-stimulus, target condition) were submitted to specific band filtering and spectrum analysis by a fast Fourier transform yielding spectral values. The absolute magnitude (averaged total power) in each frequency band was computed expressed in μ V.² Frequency band partition for gamma was 35–45 Hz.

Noise power

We calculated noise magnitude, which is subsequently denoted as 'noise power', following the recommendations of Möcks *et al.*¹¹ and Winterer *et al.*¹⁰ This calculation was based on the signal-to-noise ratio (SNR), a measure of the quality of the EEG signal applied to each band; it is calculated by the Brain Vision Software²² for the time window from –50 to +600 ms for the target stimuli. The SNR was then calculated from the quotient of the average signal power divided by average noise power:

$$SNR = \frac{Avg\ Signal\ Power}{Avg\ Noise\ Power}$$

As neither the signal nor the noise in the EEG recording is known exactly, average noise power must be estimated with statistical methods. In this process, it is assumed that noise will be eliminated by averaging. Thus, average noise power for each channel is calculated from the total of the squares of the differences between the EEG value and the average value, divided by the number of points minus 1:

$$Avg\ Noise\ Power = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K (A_{kn} - \bar{A})^2}{K * N - 1}$$

Where N is the number of segments, K is the data point number in the segment, A_{kn} is the amplitude of

each point, and \bar{A} is the average total amplitude (separately for each channel):

$$\bar{A} = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K A_{kn}}{K * N}.$$

The average total power of a channel is a result of the mean of the squares for all data points of the channel before averaging:

$$\text{Avg Total Power} = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K A_{kn}^2}{K * N}.$$

It can be assumed that the signal and the noise are uncorrelated. Consequently, the average power of the signal is equal to the difference between the average total power and the average noise power:

$$\text{Avg Signal Power} = \text{Avg Total Power} - \text{Avg Noise Power}.$$

MRI methods

MRI acquisition

MRI was performed with a GENERAL ELECTRICS 1.5T scanner. For each participant, a 3D T1 acquisition was obtained with the following parameters:

TR = 12 ms, TE = 4.3 ms, Flip angle: 20°, 1.02 × 1.02, FOV = 260 mm × 260 mm, matrix size = 256 × 256, 120 slices (thickness 1.5 mm).

All scans in the patient and control groups were acquired in the same system with the same protocol. The VBM procedure transforms the resolution to the standard Montreal Neurological Institute brain in Talairach coordinates system.

Image processing

The T1-weighted MRI scans were recorded using a diffeomorphic image registration algorithm, DARTEL-based VBM, implemented using SPM8 software in the MATLAB 7.6/R2008a environment. DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra)²³ is an SPM8 toolbox. This algorithm records inter-subject images using diffeomorphisms that preserve the objects' properties through deformations, twisting and stretching the images. To record the images, a template is generated using images from control participants, and each patient's image is deformed to this template using diffeomorphisms.

Using DARTEL, GM differences between patients and controls were assessed at voxel level. Total intra-

cranial volume was included in the model as nuisance variables. The level of significance was set at a voxel level of $P \leq 0.001$ (uncorrected) and a cluster level of $kE \geq 100$ voxels for whole-brain analysis.

Statistical analysis

We assessed the significance of the association between GM and cognitive scores and, on the other hand, GM and gamma noise power values at Fz, F3 and F4 separately in patients and controls. These correlations were calculated on a voxel-by-voxel basis, using the multiple regression design incorporated in the SPM8, and included the same nuisance variable as the comparison between the patients and controls. In accordance with that comparison, the level of significance was set at $P < 0.001$ uncorrected ($kE \geq 100$ voxels).

The output for each comparison was a statistical parametric map that revealed the location of GM abnormalities in the brain. These areas were superimposed over a T1-weighted template.

RESULTS

There were no significant differences in age or sex distribution between patients and controls. There were some significantly different cognitive and electrophysiological values between the groups. See Table 1.

GM volumes

In comparison with controls, patients showed GM deficits at posterior cingulate (bilateral), left inferior parietal (supramarginal gyrus) and left inferior dorsolateral prefrontal regions (Table 2; Fig. 1). There was also a region of increased GM density in brain stem in the patients (Table 2).

Correlations with cognitive scores

In the healthy controls, there was a direct association between BACS scores in problem solving (Tower of London) performance and right superior dorsolateral prefrontal GM, and between verbal memory performance and right temporal pole GM densities (Table 2).

In the patients, there was a direct association between working memory performance and right temporal (superior and inferior gyri) GM densities. In this group, problem-solving performance was positively related to right insular and medial occipital

Table 1. Demographic, clinical, cognitive and electrophysiological data in patients and controls

	Patients	Controls
Age (years)	33.29 (10.48)	30.92 (11.48)
Sex distribution (M:F)	10:7	10:3
PANSS Total	74.20 (11.21)	NA
PANSS Positive	20.93 (4.28)	NA
PANSS Negative	16.53 (3.94)	NA
WAIS Total***	83.50 (13.33)	102.85 (14.55)
BACS-verbal memory***	37.21 (11.72)	54.54 (8.00)
BACS-working memory**	16.33 (5.69)	22.62 (3.75)
BACS-motor speed**	49.47 (18.15)	65.92 (13.44)
BACS-verbal fluency***	17.00 (5.39)	24.54 (5.19)
BACS-executive speed**	38.64 (13.15)	57 (14.99)
BACS-problem solving	14.08 (4.94)	16.31 (5.30)
P3b amplitude at Pz*	0.98 (1.73)	2.28 (0.92)
P300 (% of correct responses)	82.24 (13.43)	88.66 (26.66)
Fz noise power	0.007 (0.002)	0.005 (0.003)
F3 noise power	0.010 (0.011)	0.009 (0.013)
F4 noise power	0.010 (0.011)	0.008 (0.009)

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ in comparison to healthy controls; t test for independent samples. Values displayed as mean (SD) if not otherwise established in the table.
BACS, Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale; NA, not applicable; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale.

volumes. Finally, performance speed was positively associated to superior parietal, superior and middle temporal, pulvinar thalamic and insular volumes (all right-sided) in the patients.

These results are shown in Table 2 along with the corresponding statistics and coordinates illustrated in Figure 2.

Correlation with noise power

Patients showed a negative association between right anterior cerebellar lobe volume and gamma noise power at Fz (coordinates 20 -31 -30; $t = 5.62$, voxel extent 189; Fig. 2).

There was no association between brain volumes and noise power values in the controls group.

We did not find any association between P3b amplitude and noise power or performance during the oddball test in the patients.

DISCUSSION

We examined the structural and neurophysiological data of interest in relation to cognitive performance in a sample of drug-free patients with schizophrenia.

Our results partially agree with previous reports in which authors described an association between temporal-parietal structural deficits and performance in composite measures of attention, working memory and executive functioning in FE patients with schizophrenia.² Temporal volumes have also been positively associated with memory performance in female patients with schizophrenia.²⁴ Together, these data and our results suggest a possible temporal GM deficit's contribution to cognitive alteration in this illness. Although we did not detect significant GM temporal reduction in our cases as a whole, its significant relation with working memory may be coherent with a reduced right temporal GM density in a subset of cases, which may also be characterized by more severe working memory deficits. In turn, this could be compatible with the heterogeneous clinical (and biological) picture of schizophrenia.

We also found a significant insular volume impact on two cognitive measures of our patients' sample. Decreased insular volumes constitute a replicated finding in schizophrenia literature.²⁵ Our data suggest a cognitive impairment associated to this decrease, in agreement with the cognitive role described for the insula.²⁶

Table 2. (a) Gray matter volume differences between patients and controls ($P < 0.001$). (b,c) Regions significantly correlated with performance in cognitive domains in (a) patients and (b) controls

(a) Between-group differences				
	Regions	Coordinates	Voxel extension	
Patients > controls	Brain stem	5 -43 -32	1305	
Patients < controls	Bilateral posterior cingulate	12 -7 43	281	
	Left inferior DLPF	-51 21 4	250	
	Left paracentral	-12 -25 48	201	
	Left supramarginal	-50 -48 31	184	
(b) Significant associations in patients				
	Regions	Coordinates	T	Voxel size
Working memory	Superior temporal (R)	57 -15 3	5.65	100
	Inferior temporal (R)	62 -30 -23	5.62	294
Problem-solving	Insula (R)	47 -1 -9	5.66	164
	Medial occipital (R)	5 -52 27	7.24	379
Processing speed	Superior Parietal (R)	17 -28 82	5.93	119
	Superior Parietal (R)	-26 -69 63	11.73	236
	Superior temporal (R)	62 0 3	8.34	357
	Middle temporal (R)	72 -31 -14	6.65	419
	Middle temporal (R)	60 2 -23	6.02	561
	Pulvinar thalamus (R)	20 -28 3	6.00	153
	Insula (R)	42 -4 15	7.05	616
(c) Significant associations in controls				
	Regions	Coordinates	T	Voxel size
Problem-solving	DLPF (R)	23 21 49	10.95	220
Verbal memory	Temporal pole (R)	36 18 -33	11.75	100

DLPF, dorsolateral prefrontal; R, right.

Given the role of the prefrontal cortex in executive functions, it seems remarkable that, although significantly decreased in our patients, contrary to our expectations, GM volumes in this region were unrelated to cognitive performance. In a previous study, *a priori* focused on prefrontal anatomy and metabolism, we described that patients with a larger GM volume deficit had a worse outcome in working memory tasks than those without this deficit.²⁷ This study was carried out in a predominantly chronic sample, which may contribute to the discrepancy. It is possible that frontal functional alterations may be more related to cognitive deficits in the early stages of schizophrenia; this could be compatible with the association between cognition and noise power previously described in the present sample.⁹ However, results in larger samples have shown direct correlations between dorsolateral prefrontal volumes and

working memory and verbal fluency composite scores in FE patients,² which suggests we should not dismiss these associations only on the basis of our sample size. Alternatively, since the pattern of anatomical abnormalities is very different across MRI studies in schizophrenia,¹³ different alterations may contribute to cognitive deficits across samples.

Contrary to our hypothesis, gamma noise power and cognitive deficits were associated with different anatomical substrates. We have reported in another study, whose sample overlaps with the present one, that frontal noise power was inversely related to deficits in working memory and problem-solving.⁸ In spite of the association between noise power and cognition, frontal volumes were not associated to noise power values or cognitive deficits in these tests in the patients in the present study. Thus, it seems likely that the reported noise power excess does not

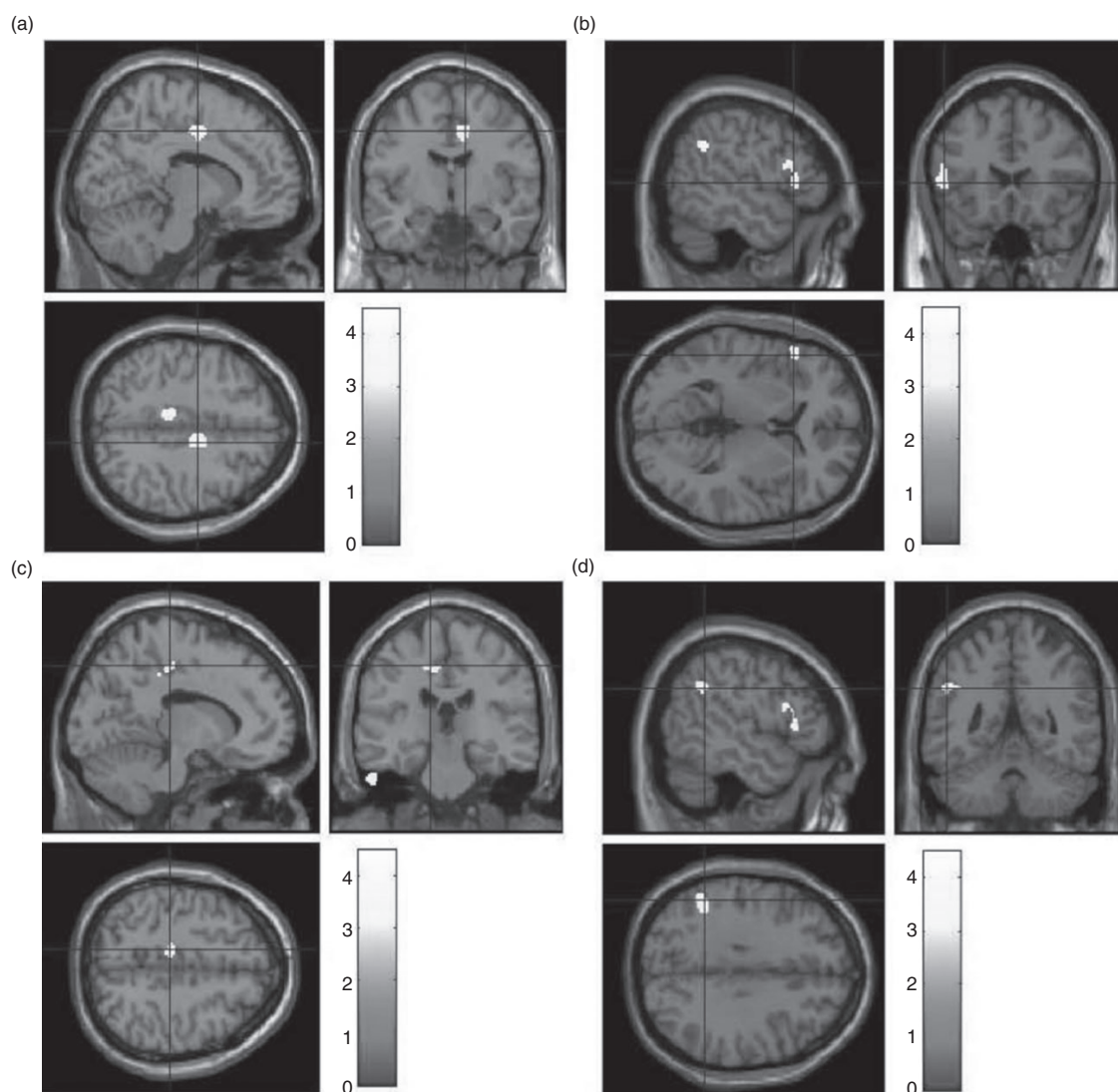


Figure 1. Regions significantly decreased in patients in relation to healthy controls. (a) Gray matter density observed in right posterior cingulate, (b) left inferior dorsolateral prefrontal region, (c) left paracentral region and (d) left supramarginal region.

relate directly to gray matter volume deficits in schizophrenia, and its contribution to altered cognition can be mediated through other mechanisms. Speculatively, this could contribute to schizophrenia's phenotypic diversity, since different mechanisms may contribute to different cognitive profiles across patients. Nevertheless, the poor spatial resolution of scalp-recorded EEG must be taken into

account, that is, the structural correlates implied in the present findings (worse performance with less insula, parietal and temporal regions values) are not utterly incompatible with the described relation between gamma noise power and cognitive deficit in these areas.

According to our data, patients showed an inverse relation between cerebellar volume and noise power

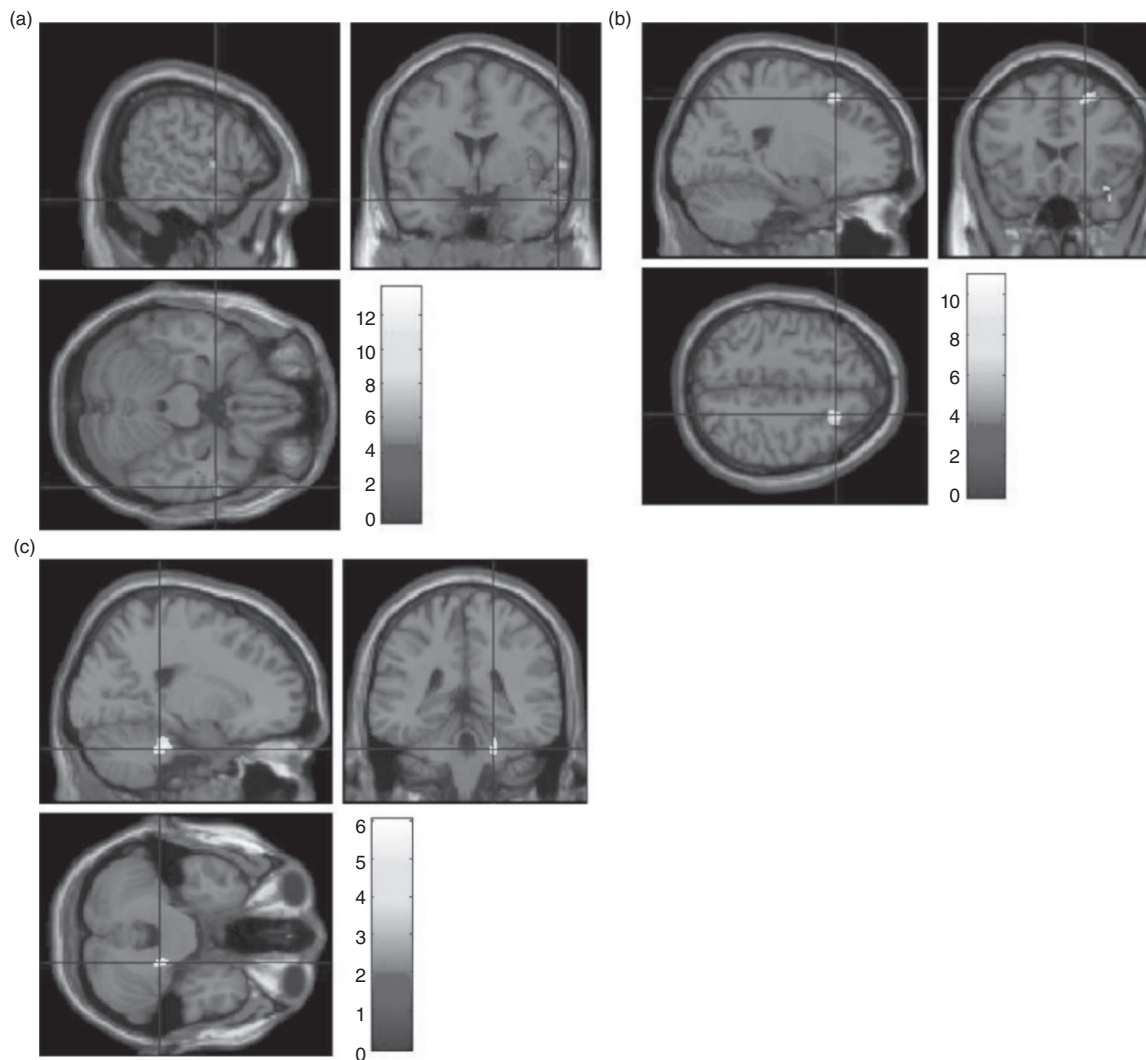


Figure 2. Direct association (a) between gray matter volumes and working memory, problem-solving and processing speed scores in the patients; and (b) between gray matter volumes and problem-solving scores and gray matter volumes in healthy controls. (c) Inverse association between gamma noise power at Fz and gray matter volumes in the patients.

at Fz. To serve as a reminder, we *a priori* selected Fz, F3 and F4 as predictors, given the literature review, our previous findings^{8,9} and the aims of the study. The described association is not likely causal, but rather may represent the presence of an underlying factor contributing to both alterations. Given the anatomical distance between cerebellum and medial frontal sites, that association might reflect an under-

lying mechanism common to both alterations, which may have to do with an inhibitory dysfunction, described as follows. GABA transmission plays a fundamental role in the generation²⁸ and modulation²⁹ of gamma rhythms in the brain, and this kind of transmission is prevalent in the cerebellum.³⁰ Gamma responses can be recorded at different levels of the brain and cerebellum.³¹ Post-mortem findings

support a deficit in GABA transmission at cerebellum in schizophrenia.^{32,33} Given the excitotoxic effects proposed for an inhibitory deficit,⁷ GABA alterations may contribute to both gamma noise power excess at Fz site and volumetric deficits in cerebellum, in addition to their association. An association has been described between cognitive deficit and both cerebellar structural deficit³⁴ and gamma noise power excess.⁸⁻¹⁰ Some researchers,³⁵ but not others,³⁴ found significant deficits in the cerebellar lobes in schizophrenia, where our data reveal an association with noise power. Speculatively, this may sustain the presence of patients with and without cerebellar reduction and, if our results are confirmed, increase noise power in the gamma band.

The fact that we did not find cerebellar anatomical abnormalities may relate to sample size, as some patients may have both altered noise power and cerebellar anatomical deficits, while others may have preserved cerebellar structure and less increased noise power values. In this case, it seems possible that the significant correlation would still hold without cerebellar deficits in the patients, which could however be detected in a larger sample.

EEG-recorded gamma activity may be secondary to ocular artifacts (microsaccades).³⁶ However, this would not justify the association between gamma noise power and MR measurements found in our sample. These spontaneous movements subserve ocular fixation and are observed in tests performed with eyes open, up to 250 ms after stimulus onset.³⁷ Thus, they can be expected to be more intense with eyelids open, when fixation can take place, while our participants were recorded with their eyelids closed. There is still the possibility that muscular artifacts from other origins (e.g. neck or forehead) may influence the differences between cases and controls. However, electromyogram's influence on gamma activity is maximum on the circumferential electrodes, and less likely to affect the activity recorded at F3, F4 and Fz.

Our study has the clear limitation of sample size (of both patients and controls), which led us to use uncorrected *P*-values, although a minimum extent of 100 contiguous voxels may offer a reasonable protection against type I errors. Moreover, simultaneously using EEG values may supply relevant information, and the patterns of findings seem biologically plausible. In any case, replication is needed to confirm the cerebellum's involvement in gamma activity disorganization in schizophrenia.

ACKNOWLEDGMENTS

The present work was supported by the Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III) (FIS PI1102203) and the Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 613/A/11) grants to V. Molina, a predoctoral scholarship from the University of Salamanca and Santander Bank to V. Suazo, a predoctoral research grant from the Consejería de Educación – Junta de Castilla y León and the European Social Fund (EDU/1486/2008) and a Marie Curie Intra European Fellowship within the 7th European Community Framework Programme (330156-CODIP) to A. Díez. All authors have approved the final manuscript. The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: A selective review. *Schizophr. Res.* 2004; **70**: 117–145.
2. Minatogawa-Chang TM, Schaufelberger MS, Ayres AM *et al.* Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: A population-based study of first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 2009; **113**: 200–209.
3. Ortiz-Gil J, Pomarol-Clotet E, Salvador R *et al.* Neural correlates of cognitive impairment in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2011; **199**: 202–210.
4. Buzsáki G. *The Gamma Buz: Gluing by Oscillations in the Waking Brain. Rhythms of the Brain.* Oxford University Press, New York, 2006; 231–261.
5. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; **11**: 100–113.
6. Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2012; **38**: 950–957.
7. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: Beyond the dopamine hypothesis. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2006; **26**: 365–384.
8. Díez A, Suazo V, Casado P, Martín-Loeches M, Molina V. Spatial distribution and cognitive correlates of gamma noise power in schizophrenia. *Psychol. Med.* 2013; **43**: 1175–1186.
9. Suazo V, Díez A, Martín C *et al.* Elevated noise power in gamma band related to negative symptoms and memory deficit in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2012; **38**: 270–275.
10. Winterer G, Coppola R, Goldberg TE *et al.* Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2004; **161**: 490–500.

11. Möcks J, Kohler W, Gasser T, Pham DT. Novel approaches to the problem of latency jitter. *Psychophysiology* 1988; **25**: 217–226.
12. Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: Reconciling discrepant findings. *Schizophr. Res.* 2003; **60**: 285–298.
13. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am. J. Psychiatry* 2005; **162**: 2233–2245.
14. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001; **49**: 1–52.
15. Benes FM, Vincent SL, Marie A, Khan Y. Up-regulation of GABAA receptor binding on neurons of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Neuroscience* 1996; **75**: 1021–1031.
16. Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA. Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; **57**: 237–245.
17. Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G, Bird ED, SanGiovanni JP. Increased GABAA receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J. Neurosci.* 1992; **12**: 924–929.
18. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci.* 2012; **35**: 57–67.
19. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; **13**: 261–276.
20. Segarra N, Bernardo M, Gutiérrez F *et al.* Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur. Psychiatry* 2011; **26**: 69–79.
21. Bledowski C, Prvulovic D, Hoehstetter K *et al.* Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: A combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 2004; **24**: 9353–9360.
22. Brain vision analyzer: User manual. Brain Products GmbH; 2006. p. 55–56.
23. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; **38**: 95–113.
24. Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE *et al.* Temporolimbic volume reductions in schizophrenia [In Process Citation]. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; **57**: 769–775.
25. Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O’Leary DS, Bockholt HJ, Magnotta V. Insular cortex abnormalities in schizophrenia: A structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Schizophr. Res.* 2000; **46**: 35–43.
26. Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG. Decoding the role of the insula in human cognition: Functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cereb. Cortex* 2012; **23**: 739–749.
27. Molina V, Solera S, Sanz J *et al.* Association between cerebral metabolic and structural abnormalities and cognitive performance in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2009; **173**: 88–93.
28. Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007; **8**: 45–56.
29. Brown JT, Davies CH, Randall AD. Synaptic activation of GABA(B) receptors regulates neuronal network activity and entrainment. *Eur. J. Neurosci.* 2007; **25**: 2982–2990.
30. Leto K, Rossi F. Specification and differentiation of cerebellar GABAergic neurons. *Cerebellum* 2012; **11**: 434–435.
31. Dalal SS, Guggisberg AG, Edwards E *et al.* Spatial localization of cortical time-frequency dynamics. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2007; **2007**: 4941–4944.
32. Bullock WM, Cardon K, Bustillo J, Roberts RC, Perrone-Bizzozero NI. Altered expression of genes involved in GABAergic transmission and neuromodulation of granule cell activity in the cerebellum of schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry* 2008; **165**: 1594–1603.
33. Maloku E, Covelo IR, Hanbauer I *et al.* Lower number of cerebellar Purkinje neurons in psychosis is associated with reduced reelin expression. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2010; **107**: 4407–4411.
34. Laywer G, Nyman H, Agartz I *et al.* Morphological correlates to cognitive dysfunction in schizophrenia as studied with Bayesian regression. *BMC Psychiatry* 2006; **6**: 31.
35. Rimol LM, Hartberg CB, Nesvag R *et al.* Cortical thickness and subcortical volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 2010; **68**: 41–50.
36. Yuval-Greenberg S, Tomer O, Keren AS, Nelken I, Deouell LY. Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades. *Neuron* 2008; **58**: 429–441.
37. Yuval-Greenberg S, Deouell LY. Scalp-recorded induced gamma-band responses to auditory stimulation and its correlations with saccadic muscle-activity. *Brain Topogr.* 2011; **24**: 30–39.

3.3 Artículo 3: “LIMBIC HYPERACTIVITY ASSOCIATED TO VERBAL MEMORY DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA.”

HIPERACTIVACIÓN LÍMBICA ASOCIADA A DÉFICIT EN MEMORIA VERBAL EN ESQUIZOFRENIA.

3.3.1 Objetivos

- O1. Explorar la asociación entre patrones de activación durante una tarea P300 y el rendimiento cognitivo en un grupo de pacientes con esquizofrenia y controles sanos.

M1. Participantes:

Los participantes, que formaron parte de este estudio, se agruparon en dos grupos:

- 23 pacientes estables (entre ellos 16 hombres).
- 29 controles sanos (entre ellos 18 hombres).

M2. Instrumentos de Evaluación:

Los instrumentos utilizados y las variables que se estudiaron se pueden resumir en la siguiente tabla:

Instrumento	Tipo de Datos	Variables específicas
PANSS	Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positiva ▪ Negativa ▪ Total
BACS	Cognitivos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Memoria verbal ▪ Memoria de trabajo ▪ Velocidad motora ▪ Fluencia verbal ▪ Velocidad de ejecución ▪ Solución de problemas
WAIS-III	Cognitivos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CI
EEG	Valores de parámetros de la tarea P300	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Porcentaje de respuestas correctas ▪ Tiempo de reacción de P3b ▪ Segmentos válidos de P3b ▪ Amplitud de S1 en Pz ▪ Amplitud de S2 en Pz ▪ Amplitud de S3 en Pz
SPECT	Imágenes de patrones de activación cerebral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medida de perfusión cerebral

Tabla 5. Resumen de instrumentos y variables - artículo 3.

3.3. Artículo 3

M3. Análisis estadístico:

Los pasos llevados a cabo para el análisis estadístico se pueden resumir en la siguiente tabla:

Objetivo	Procedimiento	Método estadístico
Determinar si existen diferencias en los datos basales de la muestra	Comparar datos demográficos, cognitivos y electrofisiológicos entre grupos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chi cuadrado ▪ T de Student para muestras independientes
Estudiar la relación entre parámetros de P300 y cognición	Correlacionar la amplitud de P3a y P3b, y la cognición	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coeficientes de correlación parcial
Explorar la significación de la relación entre parámetros de P300 y cognición, con equivalentes de CPZ	Correlacionar la amplitud de P3a y P3b, la cognición y la dosis de tratamiento expresado en equivalentes de CPZ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coeficiente de correlación r de Pearson
Determinar si existen diferencias de perfusión entre grupos	Comparar la perfusión entre pacientes y controles mediante SPM8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T de Student para muestras independientes
O1.	Calcular correlaciones vóxel-a-vóxel entre perfusión y cognición mediante SPM8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diseño de regresión múltiple
Explorar la asociación entre patrones de activación y, parámetros de P300 y datos clínicos	Calcular correlaciones vóxel-a-vóxel entre perfusión y, parámetros de P300 y datos clínicos mediante SPM8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diseño de regresión múltiple

Tabla 6. Resumen de análisis estadístico - artículo 3.

Columna "Objetivo" basada en los Objetivos de la sección 3.3.1.

- R1. En relación a los datos demográficos, cabe destacar que no hubo diferencias significativas entre grupos en edad ($t=1,27$; $p=0,21$) ni sexo ($\chi^2=0,32$; $p=0,57$). El CI de los pacientes resultó ser más bajo que el de los controles ($t=4,17$; $p<0,001$) y se observaron valores más bajos en pacientes en dominios cognitivos y parámetros de la P300.
- R2. La amplitud de P3b fue significativamente más baja en pacientes. Se observaron asociaciones significativas entre la amplitud de P3a y la fluencia verbal ($r=0,583$; $p=0,014$), y entre la amplitud de P3b y la memoria de trabajo ($r=-0,479$; $p=0,05$) y la fluencia verbal ($r=0,475$; $p=0,05$) en los pacientes.
- R3. Se pudo observar una asociación negativa significativa entre el rendimiento en la memoria de trabajo y la dosis de tratamiento en los pacientes ($r=-0,475$; $p=0,014$). No se observaron más asociaciones significativas entre la dosis de tratamiento y la cognición o parámetros de P300.
- R4. Los pacientes mostraron una mayor perfusión con respecto a los controles en la parte anterior del hipocampo/uncus derecho. No se encontraron regiones de menor perfusión en los pacientes en relación a los controles.
- R5. En los pacientes, hubo una asociación significativa inversa entre el rendimiento en la memoria verbal y la perfusión en el hipocampo izquierdo. Los controles sanos no mostraron ninguna relación entre la perfusión en el hipocampo y el rendimiento cognitivo.
- R6. Los controles mostraron una relación significativa inversa entre el rendimiento en la memoria de trabajo y la perfusión en la DLPFC, englobando el área de Brodmann 46, que no se observó en pacientes.
- R7. No se detectaron más relaciones significativas entre la perfusión y el rendimiento cognitivo en pacientes o controles.
- R8. La perfusión no estuvo relacionada significativamente a los parámetros de P300 en pacientes o controles, ni a las variables clínicas en pacientes.

En este estudio los pacientes con esquizofrenia mostraron una mayor perfusión en el hipocampo derecho y una menor amplitud en P3b en comparación a un grupo de controles durante el rendimiento de una tarea odd-ball de tres estímulos. El rendimiento en memoria verbal estuvo inversamente relacionado a la perfusión en el hipocampo izquierdo de los pacientes. En los controles sanos el rendimiento en la memoria de trabajo estuvo inversamente relacionado a la perfusión en la DLPFC. Estos resultados principales permitieron la elaboración de las siguientes conclusiones:

- C1. Los datos de este estudio sugieren la presencia de hiperactivación límbica en la esquizofrenia, durante el desarrollo de una tarea odd-ball de atención.
- C2. La activación límbica basal anormalmente activada interfiere con la capacidad regional de soporte a la memoria verbal en esquizofrenia.
- C3. En la esquizofrenia, durante una tarea sencilla, la sobreactivación del hipocampo en su lado dominante puede contribuir a esta alteración en el funcionamiento de la memoria.
- C4. Los controles sanos que tienen un peor rendimiento en tareas de memoria de trabajo sobreactivaron la DLPFC, lo cual sugiere que la activación ineficiente y el peor rendimiento cognitivo se encuentran dimensionalmente distribuidos entre poblaciones sanas y enfermas.



Limbic hyperactivity associated to verbal memory deficit in schizophrenia

Vanessa Suazo^{a,b}, Álvaro Díez^{a,c}, Pilar Tamayo^{a,d}, Carlos Montes^{a,e}, Vicente Molina^{a,b,f,g,*}

^a Institute of Biomedical Research (IBSAL), Salamanca, Spain

^b Neuroscience Institute of Castilla and Leon, University of Salamanca, Spain

^c Basic Psychology, Psychobiology and Methodology Department, School of Psychology, University of Salamanca, Spain

^d Nuclear Medicine, University Hospital of Salamanca, Spain

^e Radiophysics, University Hospital of Salamanca, Spain

^f Psychiatry Service, University Hospital of Valladolid, Spain

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 May 2012

Received in revised form

21 January 2013

Accepted 7 February 2013

Keywords:

Schizophrenia

Perfusion

P300

Hippocampus

DLPFC region

ABSTRACT

In schizophrenia there seems to be an inefficient activation of prefrontal and hippocampal regions. Patients tend to show worse cognitive performance in functions subserved by those regions as compared to healthy controls in spite of higher regional activation. However, the association between activation abnormalities and cognitive deficits remains without being understood. In the present study, we compared cerebral perfusion using single-photon emission tomography (SPECT) in patients and controls to study the association between activation patterns and cognitive performance in this disease. The SPECT studies were simultaneously obtained with an electrophysiological recording during a P300 paradigm to elicit P3a and P3b components. We included 23 stable patients with paranoid schizophrenia and 29 healthy controls that underwent clinical and cognitive assessments. Patients with schizophrenia showed an increased perfusion in the right hippocampus with respect to healthy controls, they also displayed a statistically significant inverse association between perfusion in the left hippocampus and verbal memory performance. Healthy controls showed an inverse association between perfusion in the left dorsolateral prefrontal (DLPFC) region and working memory performance. P3b but not P3a amplitude was significantly lower in patients. The limbic overactivation in the patients may contribute to their cognitive deficits in verbal memory.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

By functional magnetic resonance imaging (fMRI), an inefficient activation (i.e., higher activation with similar or worse performance) has been described in schizophrenia in prefrontal cortex (Manoach et al., 2000), prefrontal-striatal circuits (Diwadkar et al., 2012) and regions relevant for emotional processing (Habel et al., 2010). This inefficient activation may also be appreciated in siblings of patients with schizophrenia (Liddle et al., 2013), which suggests that this may be a vulnerability marker for that syndrome. Similar findings have been reported with other techniques. Using F18-desoxyglucose positron emission tomography (PET), hippocampal activity was also found to be increased in spite of inferior memory performance in schizophrenia (Heckers et al., 1998). A study using both magnetoencephalographic and fMRI assessments

also found a more extended but attenuated fronto-parietal activation during a recognition memory task (Weiss et al., 2009). In general, patients tend to show worse cognitive performance in functions subserved by those regions in spite of higher regional activation, as shown in the review by Manoach and colleagues (2003). This seems coherent with the lessened deactivation of the default mode network (DMN) reported in schizophrenia in comparison to healthy participants (Ongur et al., 2010; Pomarol-Clotet et al., 2008). That inefficient activation may hamper cognition, since the reduced deactivation of the medial prefrontal component of the DMN in patients with schizophrenia has been inversely correlated with working memory performance (Whitfield-Gabrieli et al., 2009).

However, the consequences of regional activation patterns on cognitive performance in this disease are complex and not completely understood to date. A study reported that patients with schizophrenia failed to increase blood flow in comparison to healthy controls during the recall condition of a memory test in spite of higher baseline cerebral blood flow (rCBF) in the hippocampus (Heckers et al., 1998). Moreover, lower prefrontal metabolic

* Corresponding author. Department of Psychiatry School of Medicine, University of Valladolid Avenida de Ramón y Cajal, 7, 48005 Valladolid, Spain.
E-mail address: vmolina@med.uva.es (V. Molina).

rates during a simple attentional test predicted slower processing speed outcome in schizophrenia (Molina et al., 2009). Finally, others have reported significant differences in the correlation between blood oxygen-level dependent (BOLD) response to increasing memory load between patients with schizophrenia and controls (Brown et al., 2009). Thus, it is not clear yet if there is a significant association between the amount of activation in key regions and the cognitive deficit extent in schizophrenia.

To further contribute to clarifying the association between activation patterns and cognitive performance in schizophrenia we compared cerebral perfusion during a standard P300 task between patients and controls, as well as the neuropsychological correlates of perfusion patterns in both groups with regard to the most replicated cognitive deficits in that syndrome.

2. Materials and methods

We included 23 patients with paranoid schizophrenia (16 males), diagnosed according to DSM-IV-TR criteria, and 29 healthy controls (18 males). Patients were previously treated with atypical antipsychotics (risperidone 16 cases (2–6 mg/d), olanzapine 6 cases (5–20 mg/d), quetiapine 4 cases (300–600 mg/d), aripiprazol 2 cases (10–15 mg/d) and clozapine 8 cases (100–350 mg/d). Thirteen patients received two different antipsychotics. Doses and drugs were unchanged during the 3 months preceding EEG and SPECT procedure acquisitions. Doses were converted to chlorpromazine (CPZ) equivalents in milligrams (Woods, 2003) (Table 1).

We scored the clinical status of the patients by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987). Marital status was stratified into single (single, divorced, separated) or living in couple, employment status as employed (currently studying or working) or unemployed (looking for a job or retired) and educational level as completed academic courses.

Table 1
Demographic, clinical, cognitive and electrophysiological values in the samples and their statistics comparison values (t or χ^2).

	Patients ($n = 23$)	Controls ($n = 29$)	Statistics values (t or χ^2)
Age (years)	38.39 (10.52)	34.03 (13.46)	1.27
Sex distribution (M:F)	16:7	18:11	0.32
Marital status (% single)**	100.00	65.38	8.61
Employment status (% employed)***	11.76	65.38	11.98
School years ***	6.00 (2.13)	13.50 (6.12)	3.89
Illness duration (months)	83.75 (63.77)	N/A	N/A
Treatment dose (CPZ equivalents)	271.51 (98.68)	N/A	N/A
PANSS-positive	19.75 (4.86)	N/A	N/A
PANSS-negative	20.08 (3.66)	N/A	N/A
PANSS-total	74.67 (12.32)	N/A	N/A
Total IQ***	85.55 (15.19)	101.59 (11.75)	4.17
Verbal memory***	41.53 (10.15)	53.86 (9.03)	4.41
Working memory*	18.95 (4.76)	22.28 (3.86)	2.66
Motor speed**	53.84 (7.52)	63.97 (13.82)	2.92
Verbal fluency (animals)***	19.63 (4.63)	25.17 (4.90)	3.91
Verbal fluency (letters)*	20.63 (6.44)	25.03 (6.80)	2.24
Processing speed**	46.58 (12.21)	58.38 (13.00)	3.15
Problem solving*	14.05 (5.35)	16.79 (3.93)	2.05
P300 % correct responses (target detection)	81.13 (23.55)	90.76 (20.94)	0.90
P300 reaction time for target detection (ms)	574.45 (80.63)	523.33 (51.74)	1.78
P300 number of correct segments for P3b calculation*	37.56 (24.63)	56.35 (25.89)	2.33
S1 P300 amplitude (μ V)	-0.02 (0.65)	0.03 (0.60)	0.29
S2 P300 amplitude (μ V; P3a)	0.70 (1.25)	1.14 (1.18)	1.15
S3 P300 amplitude (μ V; P3b)**	0.76 (1.18)	1.80 (1.07)	2.95

* $p < 0.05$; ** $p < 0.005$; *** $p < 0.001$.

S1: standard condition; S2: distractor condition; S3: target condition.

We recruited healthy controls through newspaper advertisements and remunerated their cooperation. They were previously assessed by a semi-structured psychiatric interview by one investigator (V. Molina) to discard major psychiatric antecedents (personal or familial) and treatments.

The exclusion criteria included total IQ below 70; a history of any neurological illness; cranial trauma with loss of consciousness; past or present substance abuse, except nicotine or caffeine; the presence of any other psychiatric process or drug therapy and treatment with drugs known to act on the central nervous system. We discarded toxic use in patients and healthy controls with the information gathered in the interview and a urinalysis.

We obtained written informed consent from the patients, their families and healthy controls after providing full written information. The research board endorsed the study according to The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

2.1. Cognitive assessment

We acquired cognitive assessment by the direct scores from the following subscales of the Spanish version of Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale (BACS) (Segarra et al., 2011), administered by trained researchers (V. Suazo, A. Díez): verbal memory (list learning), working memory (digit span), motor speed (token motor task), verbal fluency (categories), attention and processing speed (symbol coding) and executive function/problem-solving (tower of London). We used the Spanish version of the WAIS-III to assess IQ. Cognitive assessment took place within 48 h following the SPECT study.

2.2. Imaging methods

2.2.1. SPECT methods

The single-photon emission computed tomography (SPECT) procedure was performed simultaneously to the EEG recording in all the participants while performing an odd-ball paradigm. The EEG signal was being recorded between 10 min before and 10 min after an intravenous injection of 740 MBq of ^{99m}Tc -HMPAO. That paradigm was chosen because P300 amplitudes are consistently found to be reduced in schizophrenia, patients with schizophrenia can be easily engaged in the task, and this task involves regions known to be relevant for schizophrenia and the cognitive functions usually found altered in that syndrome, such as the insula (Linden et al., 1999), frontal (Linden et al., 1999) and parietal lobes (Bledowski et al., 2004) and the hippocampus (Ludowig et al., 2010).

SPECT studies were acquired 20–30 min after the bolus intravenous injection with a dual-head rotating gamma camera (Axis, Picker) fitted with a fan-beam collimator. SPECT data was obtained over 25 min in step-and-shoot mode (120 steps, 3° steps, 25 s per step) using a symmetric window of 20% centered around 140 keV and a 128×128 matrix. Images were reconstructed with an iterative method using a low-frequency pre-filter (order 5; cut-off 0.40 cm^{-1}) and were corrected for attenuation (Chang $0.09/\text{cm}$). Sixty-four transaxial slices were obtained.

2.3. EEG recording

EEG was recorded by BrainVision-Brain Products (2006), equipment from 17 tin electrodes mounted in an electrode cap (Electro Cap International) of the revised 10/20 International System. Electrode impedance was always kept under 5 kilo-Ohms. The online register was referenced over Cz electrode, the sampling rate was 250 Hz, and the signal was recorded continuously.

2.4. Data analysis

2.4.1. Event-related potentials (P300)

We divided the continuous recording into 650 ms epochs starting 50 ms before stimulus onset. We used an off-line 0.5–70 Hz filter. Artifacts were automatically rejected by eliminating epochs that exceeded a range of ± 70 μ V in any of the channels. Based on a visual inspection we eliminated any epochs that still presented artifacts. Individual data were included in the analyses if 35 or more useful epochs were available. Overall, the mean rate of rejected segments was of 52.8%.

To elicit P3a and P3b components we employed an odd-ball 3-stimulus paradigm with a 500 Hz-tone target, an infrequent 1000 Hz-tone distracter and a 2000 Hz-tone standard stimulus. Accordingly, participants heard binaural tone bursts (duration 50 ms, rise and fall time 5 ms and intensity 90 dB) presented with random stimulus onset asynchrony of 1000 and 1500 ms. Random series of 600 tones consisted of target, distracter and standard tones with probabilities of 0.20, 0.20 and 0.60, respectively. We asked participants to press a button whenever they detected the target tones, to close their eyes and avoid eye movements and muscle artifacts.

Data were off-line re-referenced to electrodes average activity (Bledowski et al., 2004). We defined baseline as the available 50 ms prestimulus recording. P3a and P3b components were respectively calculated from distracter and target stimulus and defined as the average amplitude in the 300–400 ms interval. Generation of ERP Grand Averages across montage and subsequent topographic EEG magnitude analyses were automatically performed using Brain Vision Software (2006). Spline-interpolated topographical maps of scalp voltage and current source density (CSD) were automatically calculated at the defined P300 interval for distracter and target stimuli.

2.5. Statistics

First, we compared demographic, cognitive and electrophysiological (P3a and P3b amplitude) data between patients and controls using χ^2 or t test for separate samples when indicated. We also assessed the significance of the relations between P3a and P3b amplitude and cognition using partial correlation coefficients (partialling out the effect of age). We assessed the possible significance of the relationships between cognition and P3 amplitude with treatment doses by calculating Pearson's r coefficients between BACS coefficients, P3a and P3b amplitudes and treatment doses expressed in CPZ equivalents.

Second, by Statistical Parametric Mapping 8 (Ashburner et al., 2012) we carried out perfusion comparisons between patients and controls, and also correlative studies between perfusion and cognitive scores. Hence, studies were transformed into a Talairach stereotactic space warping and each individual scan was transformed into a reference template that already conformed to the standard space. Images were reformatted to a final voxel size of $2 \times 2 \times 2$ mm and smoothed using an isotropic Gaussian kernel of $12 \times 12 \times 12$ mm FWHM. The gray-level threshold was set to 0.8; i.e., we only included in the statistical analysis voxels with an intensity level above 0.8 from the mean level of that specific scan. We carried out intensity normalization using proportional scaling, therefore assuming that global brain metabolism was the same for each scan.

Then, we determined perfusion comparisons between groups using t test and calculated correlations between performance in BACS scores and perfusion separately in patients and controls on a voxel-by-voxel basis using the multiple regression design incorporated in the SPM. We included age and gender as covariates in

these models. In all cases, we considered as significant the results at uncorrected $p < 0.001$ level if present in more than 100 contiguous voxels.

3. Results

3.1. Demographic and neurocognitive data

There were no significant differences in age ($t = 1.27, p = 0.21$) or sex distribution ($\chi^2 = 0.32, p = 0.57$) between groups (Table 1). Patients had a significantly lower total IQ ($t = 4.17, p < 0.001$), and a higher number of single ($\chi^2 = 8.61, p < 0.005$) and unemployed ($\chi^2 = 11.98, p < 0.001$) individuals. There was a generalized significant neurocognitive deficit in patients (Table 1).

There was a significant negative association between working memory performance and treatment dose in patients ($r = -0.475, p = 0.014$), but no other significant associations were observed between treatment dose and cognitive or electrophysiological measurements.

3.2. Perfusion differences and correlates

Patients showed an increased perfusion with respect to controls in the anterior part of the right hippocampus/uncus (Fig. 1 and Table 2). We did not find regions of lower perfusion in our patients as compared to controls.

There was a statistically significant inverse association between performance in verbal memory and perfusion in left hippocampus in patients (i.e., the more perfusion at this level during P300 testing, the worse verbal memory performance during cognitive testing; Fig. 2 and Table 2). Healthy controls did not show any relation between hippocampal perfusion and cognitive performance.

Healthy controls showed an inverse association between working memory performance and perfusion in the left DLPFC region, mostly encompassing Brodmann's area 46 (Table 2, Fig. 3). This relation was not shown by the patients.

There were no other significant relationships between perfusion and neurocognitive performance in patients or controls.

Perfusion was not significantly related to P300 parameters in patients or controls, or to PANSS scores in the patients ($p > 0.05$ in all cases).

3.3. P300 parameters

P3b but not P3a amplitude was significantly lower in patients (Fig. 4 and Table 1). After controlling for the effect of age using partial correlations, there were significant associations between P3a amplitude and verbal fluency ($r = 0.583; p = 0.014$), also between P3b amplitude and working memory ($r = -0.479; p = 0.05$) and verbal fluency ($r = 0.475; p = 0.05$) in the patients.

4. Discussion

In our study, patients with schizophrenia displayed an increased hippocampal perfusion and lower P3b amplitude in comparison to healthy controls during the performance of an odd-ball test. Out of scanner verbal memory scores were inversely related to perfusion in patients left hippocampus.

The hippocampus normally becomes activated during the encoding and retrieval phases of verbal memory tests (Kircher et al., 2008). It seems interesting that the found correlation was precisely between hippocampal perfusion and verbal memory, given the known role of the hippocampus in verbal memory and the replicated memory deficit in schizophrenia (Blanchard and Neale, 1994; Hoff et al., 1992; Manschreck et al., 2000). No

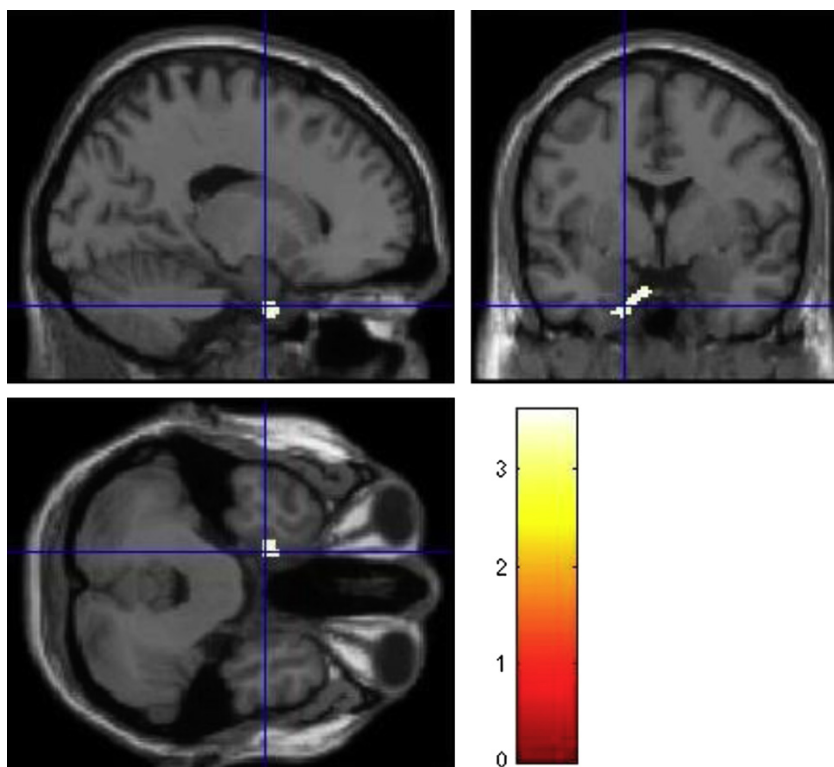


Fig. 1. Increased perfusion in hippocampus in patients as compared to healthy controls.

associations were detected between perfusion elsewhere and other cognitive domains in the patients.

Although the anterior hippocampal hyperactivity in patients may seem counterintuitive in the light of the consistently reported structural atrophy at this level, that hyperactivity is congruent with previous data obtained with F18-PET in a completely different sample (Molina et al., 2005b). Others have shown, using fMRI, that patients with schizophrenia overactivated the parahippocampal and mesial temporal regions during the encoding phase of a verbal memory task with respect to healthy controls (Ragland et al., 2004), being performance slightly although significantly worse in the former. Taken together, with the referred data showing excessive hippocampal activation at rest that did not increase perfusion with memory load (Heckers et al., 1998), our present data suggests that an abnormally increased limbic activation at baseline interferes with the regional capacity to support verbal memory in schizophrenia. Speculatively, the interneurons alteration reported for hippocampus in schizophrenia (Konradi et al., 2011) might contribute to the observed hyperactive pattern.

Table 2
Talairach coordinates of the maxima, voxel extension and *t* values of significant results.

	Coordinates	Voxel extension	<i>t</i> value
Higher perfusion in patients	–10, –1, –27 (right hippocampus)	109	3.61
Inverse correlation perfusion vs verbal memory (patients)	32, –20, –17 (left hippocampus)	252	3.89
Inverse correlation perfusion vs working memory (controls)	37, 28, 17 (left DLPFC)	119	4.93

Our patients were performing an odd-ball task during the SPECT acquisition; thus, the results indicate that patients with higher perfusion values in the hippocampus (i.e., this structure is likely involved in this sort of task (Ludowig et al., 2010)) also had the worst verbal memory performance. The situation might be analogous to that found for the prefrontal cortex, where patients were found to hyperactivate this region in order to obtain similar or worse behavioral data than controls (Callicott et al., 2000; Manoach et al., 2000, 1999).

Furthermore, our data support the presence of limbic hyperactivity in schizophrenia during the performance of an odd-ball task. The odd-ball paradigm has important attentional load; we previously reported in a completely different sample that first-episode patients with evolution to schizophrenia showed a significantly higher hippocampal metabolism than healthy controls during the performance of a different attentional test (the Continuous Performance Test) (Molina et al., 2005b). This suggests that the limbic region becomes overactivated in patients with schizophrenia during tasks that require its involvement.

Interestingly, a significant direct correlation between hippocampal volume and verbal memory performance as well as an inverse correlation between NAA to Cho ratio and verbal memory performance has been recently reported in first-episode patients with schizophrenia (Hasan et al., 2011). In elderly healthy participants, an association between hippocampal volume (direct) and NAA to Cr ratio (inverse) to verbal memory scores (Zimmerman et al., 2008) has been found. Moreover, a negative association between hippocampal volumes and NAA concentration was described in younger patients with schizophrenia but not in healthy controls (Klar et al., 2010). Taken together, other groups results (Heckers et al., 1998) and our own, suggest that an overactivation of

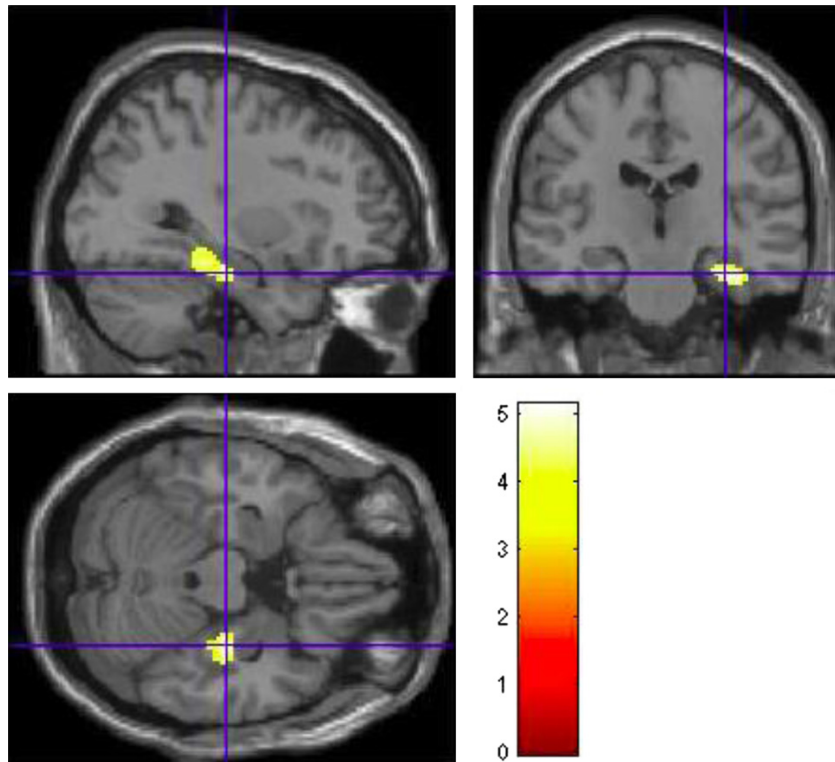


Fig. 2. Significant inverse association between verbal memory and perfusion in the patients.

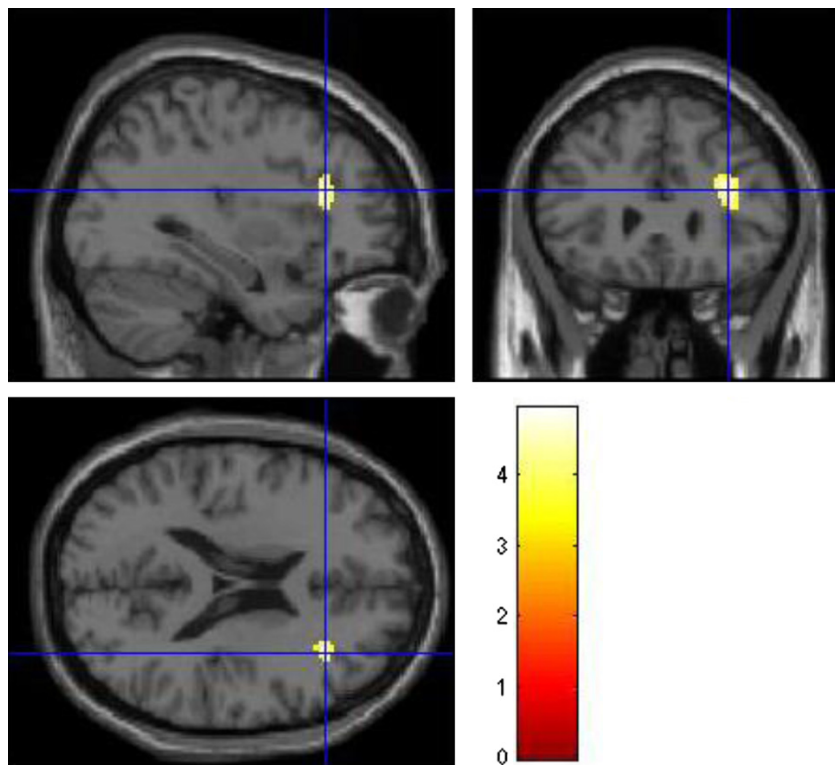


Fig. 3. Significant inverse association between working memory and DLPFC (area 46) perfusion in the healthy controls.

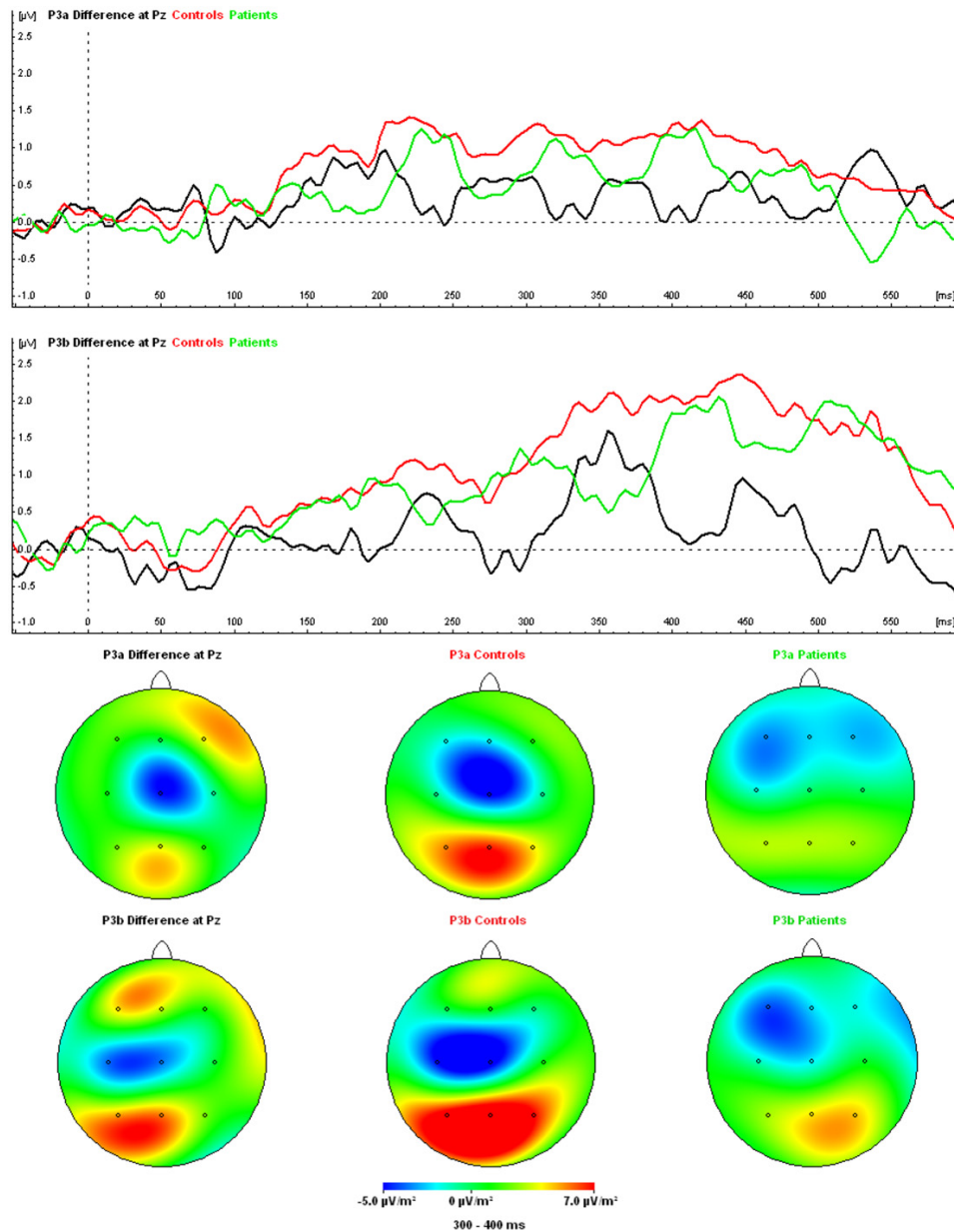


Fig. 4. P3a and P3b amplitude (μV) differences between patients and healthy controls at Pz site.

hippocampus in schizophrenia may contribute to the frequently described anatomical and/or the N-Acetyl-aspartate concentration reduction (Steen et al., 2005) at that level, in addition to a deleterious effect on memory. Moreover, the limbic hyperactive pattern in our patients is coherent with data supporting a reduced deactivation of the DMN in schizophrenia (Ongur et al., 2010; Pomarol-Clotet et al., 2008), which hippocampus is a part of (Buckner et al., 2008).

In the above cited study (Ragland et al., 2004), limbic overactivation was accompanied by a hypoactivation of the prefrontal region, which may help to conciliate other cognitive deficits association with prefrontal hypo- instead of hyperactivation in schizophrenia (Molina et al., 2009).

In our sample the patient's right hippocampus was hyperactive with respect to controls while memory deficits were associated to overactivation in the patient's left side. It could be speculated that during the odd-ball task the dominant side would have increased its perfusion more in the controls; therefore, decreasing the size of the differences in the patients. However, it was the dominant side's amount of overactivation that hampered memory in the patients. This laterality pattern may not apply to other parameters found to be altered in schizophrenia (e.g. the structural or biochemical parameters). In our study, controls showed an inverse association between DLPFC activity and working memory, which may indicate that healthy participants with worse memory performance over-activated that region, the most implicated region in the working

memory task. This may also indicate that the association between inefficient activation and hampered cognitive performance is dimensionally distributed in the healthy and ill populations. In turn, this common pattern association may have to do with the DMN, whose functions have been proposed to be involved in daydreaming (Mason et al., 2007). Since in that study participants with a higher DMN activity were self-described as daydreamers it is possible that a hyperactive hippocampus (in the patients) or DLPFC (in the controls) during a task, as a consequence of a lesser deactivation in that network, would lead to more internal mentation and thus interfere with performance in the corresponding stimulus-driven test. The smaller amount of deactivation deficit in patients with schizophrenia in comparison to healthy controls (Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009) could contribute to the globally worse performance in the former.

Our study has limitations. First, sample size is small and patients were medicated, which probably influences upon perfusion. However, the effect of both typical and atypical antipsychotics upon perfusion is to decrease it (Holcomb et al., 1996; Lahti et al., 2003; Molina et al., 2005a), thus not explaining by itself the hyperactive pattern in our patients. We did not obtain baseline and activation SPECT studies because of the amount of ionizing radiation this would entail on the participants.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Contribution from each author

Vanessa Suazo contributed to the acquisition, analysis and interpretation of data; drafting and reviewing the manuscript critically; approving the manuscript and certifying other authors' substantial contributions. Alvaro Díez contributed to the acquisition, analysis and interpretation of data; drafting and reviewing the manuscript critically; approving the manuscript and certifying other authors' substantial contributions. Pilar Tamayo contributed to the acquisition and interpretation of data; reviewing the manuscript critically; approving the manuscript and certifying other authors' substantial contributions. Carlos Montes contributed to the analysis and interpretation of data; reviewing the manuscript critically; approving the manuscript and certifying other authors' substantial contributions. Vicente Molina contributed to the conception and design of the manuscript; analysis and interpretation of data; drafting and reviewing the manuscript critically; approving the manuscript and certifying other authors' substantial contributions.

Disclosure

The present work was supported by the Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III) (FIS PI080017; FIS PI1102303) and the Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 249/A/08; GRS 613/A/11) grants to V. Molina, a predoctoral scholarship from the University of Salamanca and Santander Bank to V. Suazo and a predoctoral research grant from the Consejería de Educación - Junta de Castilla y León and the European Social Fund to A. Díez (EDU/1486/2008).

All authors have approved the final manuscript. The authors have no conflicts of interest to declare.

Role of funding source

The support obtained for this study comes exclusively from public research funding, and there is no commercial or financial involvement that might present a conflict of interest in connection

with this manuscript. The present work was supported by the Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III) (FIS PI080017; FIS PI1102203) and the Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 249/A/08; GRS 613/A/11) grants to V. Molina, a predoctoral research grant from the Consejería de Educación - Junta de Castilla y León and the European Social Fund to A. Díez (EDU/1486/2008), and a predoctoral scholarship from the University of Salamanca and Santander Bank to V. Suazo.

References

- Ashburner J, Barnes G, Chen C-C, Daunizeau J, Flandin G, Friston K, et al. SPM8. User manual. London: The FIL Methods Group; 2012.
- Blanchard JJ, Neale JM. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *American Journal of Psychiatry* 1994;151:40–8.
- Bledowski C, Prvulovic D, Hoehstetter K, Scherg M, Wibrall M, Goebel R, et al. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience* 2004;24:9353–60.
- Brain vision analyzer: user manual. Brain Products GmbH; 2006. 55–56.
- Brown GG, McCarthy G, Bischoff-Grethe A, Ozyurt B, Greve D, Potkin SG, et al. Brain-performance correlates of working memory retrieval in schizophrenia: a cognitive modeling approach. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:32–46.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1124:1–38.
- Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex* 2000;10:1078–92.
- Diwadkar VA, Pruiitt P, Zhang A, Radwan J, Keshavan MS, Murphy E, et al. The neural correlates of performance in adolescents at risk for schizophrenia: inefficiently increased cortico-striatal responses measured with fMRI. *Journal of Psychiatric Research* 2012;46:12–21.
- Habel U, Pauly K, Koch K, Kellermann T, Reske M, Backes V, et al. Emotion-cognition interactions in schizophrenia. *World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:934–44.
- Hasan A, Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Guse B, Backens M, et al. Hippocampal integrity and neurocognition in first-episode schizophrenia: a multidimensional study. *World Journal of Biological Psychiatry* 2011.
- Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, et al. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nature Neuroscience* 1998;1:318–23.
- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, Morris L, DeLisi LE. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychiatry* 1992;149:898–903.
- Holcomb HH, Cascella NG, Thaker GK, Medoff DR, Dannals RF, Tamminga CA. Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/EDG studies with and without haloperidol. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:41–9.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987;13:261–76.
- Kircher T, Weis S, Leube D, Freymann K, Erb M, Jessen F, et al. Anterior hippocampus orchestrates successful encoding and retrieval of non-relational memory: an event-related fMRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2008;258:363–72.
- Klar AA, Ballmaier M, Leopold K, Hake I, Schaefer M, Bruhl R, et al. Interaction of hippocampal volume and N-acetylaspartate concentration deficits in schizophrenia: a combined MRI and 1H-MRS study. *Neuroimage* 2010;53:51–7.
- Konradi C, Yang CK, Zimmerman EI, Lohmann KM, Gresch P, Pantazopoulos H, et al. Hippocampal interneurons are abnormal in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2011;131:165–73.
- Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA, Medoff DR, Tamminga CA. Functional effects of antipsychotic drugs: comparing clozapine with haloperidol. *Biological Psychiatry* 2003;53:601–8.
- Liddle EB, Bates AT, Das D, White TP, Groom MJ, Jansen M, et al. Inefficient cerebral recruitment as a vulnerability marker for schizophrenia. *Psychological Medicine* 2013;43:169–82.
- Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, Vollinger M, Zanella FE, Goebel R, et al. The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cerebral Cortex* 1999;9:815–23.
- Ludwig E, Bien CG, Elger CE, Rosburg T. Two P300 generators in the hippocampal formation. *Hippocampus* 2010;20:186–95.
- Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research* 2003;60:285–98.
- Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, et al. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biological Psychiatry* 1999;45:1128–37.
- Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, et al. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry* 2000;48:99–109.

- Manschreck TC, Maher BA, Candela SF, Redmond D, Yurgelun-Todd D, Tsuang M. Impaired verbal memory is associated with impaired motor performance in schizophrenia: relationship to brain structure. *Schizophrenia Research* 2000; 43:21–32.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 2007; 315:393–5.
- Molina V, Gispert JD, Reig S, Sanz J, Pascau J, Santos A, et al. Cerebral metabolic changes induced by clozapine in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2005a; 178:17–26.
- Molina V, Sarramea F, Sanz J, Benito C, Palomo T. Prefrontal atrophy in first episodes of schizophrenia associated with limbic hyperactivity. *Journal of Psychiatric Research* 2005b;39:117–27.
- Molina V, Solera S, Sanz J, Sarramea F, Luque R, Rodriguez R, et al. Association between cerebral metabolic and structural abnormalities and cognitive performance in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2009;173:88–93.
- Ongur D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, et al. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research* 2010;183:59–68.
- Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S, Gomar J, Vila F, Martinez A, et al. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine* 2008;38:1185–93.
- Ragland JD, Gur RC, Valdez J, Turetsky BI, Elliott M, Kohler C, et al. Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2004;161:1004–15.
- Segarra N, Bernardo M, Gutierrez F, Justicia A, Fernandez-Egea E, Allas M, et al. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *European Psychiatry* 2011; 26:69–73.
- Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1949–62.
- Weiss AP, Ellis CB, Roffman JL, Stufflebeam S, Hamalainen MS, Duff M, et al. Aberrant frontoparietal function during recognition memory in schizophrenia: a multimodal neuroimaging investigation. *Journal of Neuroscience* 2009;29:11347–59.
- Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009;106:1279–84.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:663–7.
- Zimmerman ME, Pan JW, Hetherington HP, Katz MJ, Verghese J, Buschke H, et al. Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry, and verbal memory in nondemented older adults. *Neurology* 2008;70:1594–600.

Conclusiones

En éste cuarto capítulo se detallan las conclusiones de los tres artículos que componen este compendio de Tesis Doctoral de acuerdo con las hipótesis y objetivos que se plantearon para el desarrollo de este trabajo.

- I. Los pacientes con esquizofrenia mostraron una cantidad de ruido cortical significativamente elevada en la banda gamma durante una tarea sencilla de paradigma P300, además de una hiperactivación cortical basal determinada mediante una medida de perfusión. El ruido cortical elevado y la hiperactivación funcional basal observada en los pacientes con esquizofrenia parece ser consistente con una actividad excitatoria excesivamente desorganizada o ineficiente, como posible resultado de un déficit inhibitorio.
- II. El ruido cortical elevado en la banda gamma observado en los pacientes, estuvo localizado sobre electrodos pertenecientes a regiones temporo-parietales y medial-frontal, y la hiperactivación cortical determinada mediante perfusión se encontró en el hipocampo derecho.
- III. El ruido cortical elevado en la banda gamma en los pacientes estuvo inversamente asociado con el rendimiento en la memoria verbal, lo cual evidencia que la potencia elevada de actividad no vinculada a la tarea en desarrollo en la banda gamma puede ser perjudicial para las funciones cognitivas en la esquizofrenia.
- IV. La activación límbica basal anormalmente activada, determinada mediante perfusión, interfiere con la capacidad regional de soporte a la memoria verbal en esquizofrenia, este resultado demuestra que la sobreactivación del hipocampo en su lado dominante puede contribuir a la alteración en el funcionamiento de la memoria.
- V. El ruido cortical elevado en gamma en los pacientes estuvo directamente asociado con los síntomas negativos. Debido a que la sintomatología negativa no se trata de manera eficaz con los antipsicóticos atípicos utilizados en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, su relación con la hiperactivación cortical puede ser interesante y más estudios sobre su relación con la banda gamma pueden contribuir a clarificar esta asociación.
- VI. Mediante una medida de perfusión cerebral se pudo observar que los controles sanos que tienen un peor rendimiento en tareas de memoria de trabajo sobreactivaron la DLPFC, lo cual sugiere que la activación ineficiente y el peor rendimiento cognitivo se encuentran dimensionalmente distribuidos entre poblaciones sanas y enfermas.
- VII. Una hiperactivación en el hipocampo o la DLPFC durante una tarea, junto con una RMD menos desactivada, puede contribuir a una mayor actividad mental interna

que interfiera con el correcto desarrollo de la prueba dirigida por estímulos. Estudiar los patrones de activación funcional durante paradigmas de reposo pudiera evidenciar la desactivación deficiente de la RMD.

- VIII. No se detectó un déficit temporal de materia gris en el grupo de pacientes con esquizofrenia en relación a los controles sanos. Sin embargo, un déficit temporal de materia gris estuvo significativamente asociado con el déficit en memoria de trabajo en los pacientes, evidenciado la heterogeneidad de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad, ya que, un subgrupo de pacientes puede ser responsable de los resultados de reducción de la densidad de la materia gris del temporal derecho y a la vez de un déficit más severo en memoria de trabajo.
- IX. A pesar de las asociaciones reportadas entre ruido cortical frontal y la cognición, los volúmenes frontales no estuvieron asociados al ruido cortical o al déficit cognitivo, lo cual sugiere que la contribución del ruido cortical al deterioro cognitivo en la esquizofrenia puede que esté mediada a través de otros mecanismos.
- X. Dada la distancia anatómica entre el cerebelo y la región medial frontal, puede que la observada asociación entre el cerebelo y el ruido cortical en gamma Fz refleje un mecanismo subyacente que sea común a ambas alteraciones, lo cual también puede sugerir una disfunción inhibitoria.

Bibliografía

American Psychiatric Association, A.P.A., 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.

Andreasen, N.C., Rezaei, K., Alliger, R., Swayze, V.W., 2nd, Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G., O'Leary, D.S., 1992. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry* 49, 943-958.

Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., Kumari, V., 2004. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research* 70, 117-145.

Ashburner, J., 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38, 95-113.

Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11, 805-821.

Barr, M.S., Farzan, F., Tran, L.C., Chen, R., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2010. Evidence for excessive frontal evoked gamma oscillatory activity in schizophrenia during working memory. *Schizophrenia Research* 121, 146-152.

Bartos, M., Vida, I., Jonas, P., 2007. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 8, 45-56.

Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoechstetter, K., Scherg, M., Wibral, M., Goebel, R., Linden, D.E., 2004. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience* 24, 9353-9360.

Boos, H.B., Aleman, A., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., Kahn, R.S., 2007. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 64, 297-304.

Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2010. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophrenia Bulletin* 36, 36-42.

Boudreaux-Bartels, G.F., Murray, R., 2013. Time-Frequency Signal Representation for Biomedical Signals, in: Liang, H., Bronzino, J.D., Peterson, D.R. (Eds.), *Biosignal Processing: Principles and Practices*. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.

Bramon, E., McDonald, C., Croft, R.J., Landau, S., Filbey, F., Gruzelier, J.H., Sham, P.C., Frangou, S., Murray, R.M., 2005. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage* 27, 960-968.

Brandeis D., M.C.M., Amzica F., 2009. From neuronal activity to scalp potential fields, in: Mitchel C. M., K.T., Brandeis D., Gianotti L. R. R., Wackermann J. (Ed.), *Electrical Neuroimaging*. Cambridge University Press, New York, pp. 1-24.

Brown, G.G., McCarthy, G., Bischoff-Grethe, A., Ozyurt, B., Greve, D., Potkin, S.G., Turner, J.A., Notestine, R., Calhoun, V.D., Ford, J.M., Mathalon, D., Manoach, D.S., Gadde, S., Glover, G.H., Wible, C.G., Belger, A., Gollub, R.L., Lauriello, J., O'Leary, D., Lim, K.O., 2009. Brain-performance correlates of working memory retrieval in schizophrenia: a cognitive modeling approach. *Schizophrenia Bulletin* 35, 32-46.

Bryson, G., Bell, M.D., 2003. Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *Journal of Nervous and Mental Disease* 191, 87-92.

Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D., Green, M.F., Keefe, R.S., Leon, A.C., Nuechterlein, K.H., Laughren, T., Levin, R., Stover, E., Fenton, W., Marder, S.R., 2005. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31, 5-19.

Buzsáki, G., 2006a. *The Gamma Buzz: Gluing by Oscillations in the Waking Brain, Rythms of the Brain*. Oxford University Press, New York, pp. 231-261.

Buzsáki, G., 2006b. *Synchronization by Oscillation, Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, Oxford, New York, pp. 136-174.

Buzsaki, G., Draguhn, A., 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304, 1926-1929.

Buzsaki, G., Leung, L.W., Vanderwolf, C.H., 1983. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Research* 287, 139-171.

Carter, C.S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M., Cohen, J.D., 1998. Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 155, 1285-1287.

Coyle, J.T., 2006. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and Molecular Neurobiology* 26, 365-384.

Crow, T.J., 1980. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry* 137, 383-386.

Chang, L.T., 1978. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science* NS-35, 638-643.

Cho, R.Y., Konecky, R.O., Carter, C.S., 2006. Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, 19878-19883.

Daskalakis, Z.J., Christensen, B.K., Chen, R., Fitzgerald, P.B., Zipursky, R.B., Kapur, S., 2002. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Archives of General Psychiatry* 59, 347-354.

Daskalakis, Z.J., Fitzgerald, P.B., Christensen, B.K., 2007. The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Res Rev* 56, 427-442.

Davidson, M., Keefe, R.S., 1995. Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 17, 123-129.

Devous, M.D., 2002. SPECT Functional Brain Imaging in: Toga, A.W., Mazziotta, J.C. (Eds.), *Brain Mapping: The Methods*, 2 ed. Academic Press, London, UK, pp. 513-533.

Diwadkar, V.A., Pruitt, P., Zhang, A., Radwan, J., Keshavan, M.S., Murphy, E., Rajan, U., Zajac-Benitez, C., 2012. The neural correlates of performance in adolescents at risk for schizophrenia: inefficiently increased cortico-striatal responses measured with fMRI. *Journal of Psychiatric Research* 46, 12-21.

Evans, A.C., Collins, D.L., Mills, S.R., Brown, E.D., Kelly, R.L., Peters, T.M., 1993. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes, *Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pp. 1813-1817.

Farzan, F., Barr, M.S., Levinson, A.J., Chen, R., Wong, W., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2010. Evidence for gamma inhibition deficits in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Brain* 133, 1505-1514.

Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M.E., Clare, L., 2005. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review* 15, 73-95.

Fisahn, A., Contractor, A., Traub, R.D., Buhl, E.H., Heinemann, S.F., McBain, C.J., 2004. Distinct roles for the kainate receptor subunits GluR5 and GluR6 in kainate-induced hippocampal gamma oscillations. *Journal of Neuroscience* 24, 9658-9668.

Fries, P., Scheeringa, R., Oostenveld, R., 2008. Finding gamma. *Neuron* 58, 303-305.

Gallinat, J., Winterer, G., Herrmann, C.S., Senkowski, D., 2004. Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing. *Clinical Neurophysiology* 115, 1863-1874.

Gevins, A., 2002. Electrophysiological Imaging of Brain Function, in: Toga, A.W., Mazziotta, J.C. (Eds.), *Brain Mapping: The Methods*, 2 ed. Academic Press, London, UK, pp. 175-186.

Glahn, D.C., Laird, A.R., Ellison-Wright, I., Thelen, S.M., Robinson, J.L., Lancaster, J.L., Bullmore, E., Fox, P.T., 2008. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biological Psychiatry* 64, 774-781.

Gold, J.M., 2004. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 72, 21-28.

Habel, U., Pauly, K., Koch, K., Kellermann, T., Reske, M., Backes, V., Stocker, T., Amunts, K., Shah, N.J., Schneider, F., 2010. Emotion-cognition interactions in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 11, 934-944.

Haenschel, C., Bittner, R.A., Waltz, J., Haertling, F., Wibrall, M., Singer, W., Linden, D.E., Rodriguez, E., 2009. Cortical oscillatory activity is critical for working memory as revealed by deficits in early-onset schizophrenia. *The Journal of Neuroscience* 29, 9481-9489.

Harvey, P.D., Howanitz, E., Parrella, M., White, L., Davidson, M., Mohs, R.C., Hoblyn, J., Davis, K.L., 1998. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *American Journal of Psychiatry* 155, 1080-1086.

Heckers, S., Rauch, S.L., Goff, D., Savage, C.R., Schacter, D.L., Fischman, A.J., Alpert, N.M., 1998. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nature Neurosci* 1, 318-323.

Hendry, S.H., Schwark, H.D., Jones, E.G., Yan, J., 1987. Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. *Journal of Neuroscience* 7, 1503-1519.

Hill, S.K., Sweeney, J.A., Hamer, R.M., Keefe, R.S., Perkins, D.O., Gu, H., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., 2008. Efficiency of the CATIE and BACS neuropsychological batteries in assessing cognitive effects of antipsychotic treatments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 14, 209-221.

Howes, O.D., Murray, R.M., 2013. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*.

Howieson, D.B., Lezak, M.D., 1992. The Neuropsychological Evaluation, in: Yudofsky, S.C., Hales, R.E. (Eds.), *The American Psychiatric Press Textbook of Neuropsychiatry*, 2 ed. American Psychiatric Press, Washington, DC, pp. 127-150.

Isaacson, J.S., Scanziani, M., 2011. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron* 72, 231-243.

Jablensky, A., 2010. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci* 12, 271-287.

Jasper, H., 1958. Report of committee on methods of clinical exam in EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10, 370-375.

Kaplan, H.I., Sadock, B.J., 1999. Definición de los signos y síntomas psiquiátricos típicos, in: Kaplan, H.I., Sadock, B.J. (Eds.), *Sinopsis de psiquiatría*. Editorial Médica Panamericana, Barcelona, pp. 315-328.

Kapur, S., Agid, O., Mizrahi, R., Li, M., 2006. How antipsychotics work-from receptors to reality. *Neurorx* 3, 10-21.

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13, 261-276.

Keefe, R.S., Bilder, R.M., Harvey, P.D., Davis, S.M., Palmer, B.W., Gold, J.M., Meltzer, H.Y., Green, M.F., Miller, D.D., Canive, J.M., Adler, L.W., Manschreck, T.C., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D.O., Walker, T.M., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., 2006. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 31, 2033-2046.

Keefe, R.S., Fenton, W.S., 2007. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin* 33, 912-920.

Keefe, R.S., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., Gold, J.M., Poe, M.P., Coughenour, L., 2004. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research* 68, 283-297.

Kirihara, K., Rissling, A.J., Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Light, G.A., 2012. Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 71, 873-880.

Kropotov, J.D., 2009. Introduction: Basic Concepts of QEEG and Neurotherapy, *Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy*. Elsevier, London, UK, pp. 11-28.

Lakatos, P., Shah, A.S., Knuth, K.H., Ulbert, I., Karmos, G., Schroeder, C.E., 2005. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 94, 1904-1911.

Lewis, D.A., Hashimoto, T., Volk, D.W., 2005. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 312-324.

Lewis, D.A., Lieberman, J.A., 2000. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 28, 325-334.

Lezak, M.D., 1982. The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology* 17, 281-297.

Lichtenstein, P., Yip, B.H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T.D., Sullivan, P.F., Hultman, C.M., 2009. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373, 234-239.

Liddle, E.B., Bates, A.T., Das, D., White, T.P., Groom, M.J., Jansen, M., Jackson, G.M., Hollis, C., Liddle, P.F., 2013. Inefficient cerebral recruitment as a vulnerability marker for schizophrenia. *Psychological Medicine* 43, 169-182.

Lieberman, J.A., Stroup, T.S., 2011. The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: what did we learn? *American Journal of Psychiatry* 168, 770-775.

Light, G.A., Hsu, J.L., Hsieh, M.H., Meyer-Gomes, K., Sprock, J., Swerdlow, N.R., Braff, D.L., 2006. Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry* 60, 1231-1240.

Linden, D.E., Prvulovic, D., Formisano, E., Vollinger, M., Zanella, F.E., Goebel, R., Dierks, T., 1999. The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cerebral Cortex* 9, 815-823.

Ludowig, E., Bien, C.G., Elger, C.E., Rosburg, T., 2010. Two P300 generators in the hippocampal formation. *Hippocampus* 20, 186-195.

Manoach, D.S., 2003. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research* 60, 285-298.

Manoach, D.S., Gollub, R.L., Benson, E.S., Searl, M.M., Goff, D.C., Halpern, E., Saper, C.B., Rauch, S.L., 2000. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry* 48, 99-109.

McGowan, J.C., 2008. Basic principles of magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clinics of North America* 18, 623-636, x.

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews* 30, 67-76.

McGuire, P., Howes, O.D., Stone, J., Fusar-Poli, P., 2008. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences* 29, 91-98.

Miller, D.D., Rezai, K., Alliger, R., Andreasen, N.C., 1997. The effect of antipsychotic medication on relative cerebral blood perfusion in schizophrenia: assessment with technetium-99m hexamethyl-propyleneamine oxime single photon emission computed tomography. *Biological Psychiatry* 41, 550-559.

Minatogawa-Chang, T.M., Schaufelberger, M.S., Ayres, A.M., Duran, F.L., Gutt, E.K., Murray, R.M., Rushe, T.M., McGuire, P.K., Menezes, P.R., Scazufca, M., Busatto, G.F., 2009. Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: a population-based study of first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* 113, 200-209.

Minzenberg, M.J., Firl, A.J., Yoon, J.H., Gomes, G.C., Reinking, C., Carter, C.S., 2010. Gamma oscillatory power is impaired during cognitive control independent of medication status in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35, 2590-2599.

Möcks, J., Kohler, W., Gasser, T., Pham, D.T., 1988. Novel approaches to the problem of latency jitter. *Psychophysiology* 25, 217-226.

Molina, V., Solera, S., Sanz, J., Sarramea, F., Luque, R., Rodriguez, R., Jimenez-Arriero, M.A., Palomo, T., 2009. Association between cerebral metabolic and structural abnormalities and cognitive performance in schizophrenia. *Psychiatry Research* 173, 88-93.

Mueser, K.T., McGurk, S.R., 2004. Schizophrenia. *Lancet* 363, 2063-2072.

Nejad, A.B., Ebdrup, B.H., Glenthøj, B.Y., Siebner, H.R., 2012. Brain connectivity studies in schizophrenia: unravelling the effects of antipsychotics. *Curr Neuropharmacol* 10, 219-230.

Niessing, J., Ebisch, B., Schmidt, K.E., Niessing, M., Singer, W., Galuske, R.A., 2005. Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* 309, 948-951.

Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F.J., 3rd, Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry* 165, 203-213.

Ongur, D., Lundy, M., Greenhouse, I., Shinn, A.K., Menon, V., Cohen, B.M., Renshaw, P.F., 2010. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research* 183, 59-68.

Ortiz-Gil, J., Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Canales-Rodriguez, E.J., Sarro, S., Gomar, J.J., Guerrero, A., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Junque, C., McKenna, P.J., 2011. Neural correlates of cognitive impairment in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 199, 202-210.

Peralta Martin, V., Cuesta Zorita, M.J., 1994. [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso-Espanolas de Neurologia, Psiquiatria y Ciencias Afines* 22, 171-177.

Polich, J., Criado, J.R., 2006. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology* 60, 172-185.

Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J., Vila, F., Martinez, A., Guerrero, A., Ortiz-Gil, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Cebamano, J.M., McKenna, P.J., 2008. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine* 38, 1185-1193.

Povysheva, N.V., Zaitsev, A.V., Gonzalez-Burgos, G., Lewis, D.A., 2013. Electrophysiological heterogeneity of fast-spiking interneurons: chandelier versus basket cells. *PLoS One* 8, e70553.

Raghavachari, S., Lisman, J.E., Tully, M., Madsen, J.R., Bromfield, E.B., Kahana, M.J., 2006. Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generators. *Journal of Neurophysiology* 95, 1630-1638.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98, 676-682.

Reitan, R.M., Wolfson, D., McKenna, P., Warrington, E.K., Milberg, W.P., Hebben, N., Kaplan, E., Tranel, D., Crook, T.O.H., Kay, G.G., Larrabee, G.J., Mitrushina, M., Heaton, R.K., Ryan, L., Grant, I., 2009. Methods of Comprehensive Neuropsychological Assessment, in: Grant, I., Adams, K.M. (Eds.), *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders*, 3 ed. Oxford University Press, Oxford, New York, pp. 3-127.

Royer, A., Schneider, F.C., Grosselin, A., Pellet, J., Barral, F.G., Laurent, B., Brouillet, D., Lang, F., 2009. Brain activation during executive processes in schizophrenia. *Psychiatry Research* 173, 170-176.

Saha, S., Chant, D., McGrath, J., 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 64, 1123-1131.

Sanei, S., 2013. Brain signals, their generation, acquisition and properties, *Adaptive Processing of Brain Signals*. Wiley, Chichester, UK, pp. 1-33.

Sanei, S., Chambers, J.A., 2007. Introduction to EEG, *EEG Signal Processing*. Wiley, London, UK, pp. 1-34.

Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., Gur, R.C., 1994. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 51, 124-131.

Scheeringa, R., Fries, P., Petersson, K.M., Oostenveld, R., Grothe, I., Norris, D.G., Hagoort, P., Bastiaansen, M.C., 2011. Neuronal dynamics underlying high- and low-frequency EEG oscillations contribute independently to the human BOLD signal. *Neuron* 69, 572-583.

Schmiedt, C., Brand, A., Hildebrandt, H., Basar-Eroglu, C., 2005. Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Brain Research. Cognitive Brain Research* 25, 936-947.

Segarra, N., Bernardo, M., Gutierrez, F., Justicia, A., Fernandez-Egea, E., Allas, M., Safont, G., Contreras, F., Gascon, J., Soler-Insa, P.A., Menchon, J.M., Junque, C., Keefe, R.S., 2011. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *European Psychiatry* 26, 69-73.

Singer, W., 1993. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annual Review of Physiology* 55, 349-374.

Sitskoorn, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J., Appels, M.C., Kahn, R.S., 2004. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 71, 285-295.

Soltesz, I., Deschenes, M., 1993. Low- and high-frequency membrane potential oscillations during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylazine anesthesia. *Journal of Neurophysiology* 70, 97-116.

Talairach, J., Tournoux, P., 1988. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System*. Thieme Medical Publishers, New York, NY, USA.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Peronnet, F., Pernier, J., 1998. Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *Journal of Neuroscience* 18, 4244-4254.

TEA Ediciones, S.A., 1999. *Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos*, 3 ed. TEA Ediciones, S.A., Madrid, España.

Teplan, M., 2002. Fundamentals of EEG measurement. *Measurement Science Review* 2, 1-11.

Thormodsen, R., Jensen, J., Holmen, A., Juuhl-Langseth, M., Emblem, K.E., Andreassen, O.A., Rund, B.R., 2011. Prefrontal hyperactivation during a working memory task in early-onset schizophrenia spectrum disorders: an fMRI study. *Psychiatry Research* 194, 257-262.

Tiitinen, H., Sinkkonen, J., Reinikainen, K., Alho, K., Lavikainen, J., Naatanen, R., 1993. Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* 364, 59-60.

Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P., Murray, R., 2007. Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Archives of General Psychiatry* 64, 1348-1355.

Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2010. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 11, 100-113.

Wang, X.J., Buzsaki, G., 1996. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *Journal of Neuroscience* 16, 6402-6413.

Wechsler, D., 1997. *Wechsler Adult Intelligence Scale*, 3 ed. The Psychological Corporation, San Antonio, Texas, USA.

Weiss, A.P., Ellis, C.B., Roffman, J.L., Stufflebeam, S., Hamalainen, M.S., Duff, M., Goff, D.C., Schacter, D.L., 2009. Aberrant frontoparietal function during recognition memory in schizophrenia: a multimodal neuroimaging investigation. *Journal of Neuroscience* 29, 11347-11359.

Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J.D., Seidman, L.J., 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 1279-1284.

Whittington, M.A., Traub, R.D., Jefferys, J.G., 1995. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373, 612-615.

Winterer, G., Coppola, R., Goldberg, T.E., Egan, M.F., Jones, D.W., Sanchez, C.E., Weinberger, D.R., 2004. Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161, 490-500.

Woods, S.W., 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 64, 663-667.

World Medical Association, 1964. Human Experimentation: Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). *Canadian Medical Association Journal* 91, 619.

Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., Lewis, G., 2004. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of General Psychiatry* 61, 354-360.

Abreviaturas

BACS:	Valoración breve de la cognición en esquizofrenia. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
BOLD:	Dependencia del nivel de oxígeno sanguíneo. Blood-oxygen-level dependent
CATIE:	Ensayos clínicos sobre la efectividad de intervención con antipsicóticos. Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness
CI:	Cociente intelectual. IQ: Intelectual coefficient
CSD:	Densidad de la fuente de corriente. Current source density
DARTEL:	El registro difeomorfo anatómico usando álgebra de Lie. Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
DE:	Desviación estándar. SD: Standard deviation
DLPFC:	Corteza prefrontal dorsolateral. Dorsolateral prefrontal cortex
DSM-IV-TR:	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (texto revisado). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (revised text)
EEG:	Electroencefalograma. Electroencephalogram
FFT:	Transformada rápida de Fourier. Fast Fourier Transform
FSCr:	Flujo sanguíneo cerebral regional. rCRB: Regional cerebral blood flow
GABA:	Ácido gamma-aminobutírico. Gamma-Aminobutyric acid
Hz:	Hercio. Hertz

MATRICES:	Investigación de medidas y tratamientos para mejorar la cognición en la esquizofrenia. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MEG:	Magnetoencefalografía. Magnetoencephalography
MNI:	Instituto Neurológico de Montreal. Montreal Neurological Institute
NMDA:	N-metil-D-aspartato. N-methyl-D-aspartate
PANSS:	Escala de los síndromes positivo y negativo. Positive and Negative Syndrome Scale
PET:	Tomografía por emisión de positrones. Positron emission tomography
PRE:	Potenciales evocados relacionados con eventos. ERP: Event-related potential
RM:	Imágenes de resonancia magnética estructural. MRI: Structural magnetic resonance imaging
RMD:	Red de modo por defecto. DMN: Default mode network
RMf:	Imágenes de resonancia magnética funcional. fMRI: Functional magnetic resonance imaging
SNR:	Relación señal/ruido. Signal-to-noise ratio
SPECT:	Imágenes de tomografía por emisión de fotones únicos. Single-photon emission computed tomography
SPM8:	Mapas estadísticos paramétricos 8. Statistical Parametric Mapping 8
VBM:	Morfometría basada en vóxel. Voxel-based morphometry
VLPFC:	Corteza ventrolateral prefrontal. Ventrolateral prefrontal cortex
WAIS-III:	Escala de inteligencia de Wechsler para adultos, tercera edición. Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition
WCST:	Test de clasificación de cartas de Wisconsin. Wisconsin card sorting test