

VNIVERSIDAD D SALAMANCA

FACVLTA D PSICOLOGIA

DEPARTAMENTO D PSICOLOGIA BASICA, PSICOBIOLOGIA Y
METODOLOGIA D LAS CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO



TESIS DOCTORAL

DESORGANIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD CORTICAL Y RENDIMIENTO NEUROCOGNITIVO EN PACIENTES DE ESQUIZOFRENIA Y SUS FAMILIARES DE PRIMER ORDEN

CORTICAL ACTIVITY DISORGANIZATION AND NEUROCOGNITIVE OUTCOME
IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND THEIR FIRST-DEGREE RELATIVES

Autor:

Álvaro Díez Revuelta

Directores:

María Victoria Perea Bartolomé

Manuel Ángel Franco Martín

Vicente Molina Rodríguez

Salamanca, 2013

El presente trabajo titulado *“Desorganización de la actividad cortical y rendimiento neurocognitivo en pacientes de esquizofrenia y sus familiares de primer orden”* ha sido realizado y presentado por D. ÁLVARO DÍEZ REVUELTA en el Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Psicología de la Universidad de Salamanca para optar a la titulación de Doctor con mención “Doctorado Europeo” bajo la dirección de los profesores: Dra. Dña MARÍA VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ, Dr. D. MANUEL ÁNGEL FRANCO MARTÍN y Dr. D. VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ.

Para que conste, el doctorando firma la presente certificación en Salamanca a 15 de febrero de 2013.

Fdo: D. ÁLVARO DÍEZ REVUELTA

La Dra. Dña. MARIA VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ; Catedrática de Psicobiología; Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento; Facultad de Psicología; Universidad de Salamanca.

El Dr. D. MANUEL ÁNGEL FRANCO MARTÍN; Profesor Asociado del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos; Facultad de Psicología; Universidad de Salamanca.

El Dr. D. VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ; Profesor Titular del Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia; Facultad de Medicina; Universidad de Valladolid.

Certifican que:

El trabajo realizado y presentado por D. ÁLVARO DÍEZ REVUELTA, titulado *“Desorganización de la actividad cortical y rendimiento neurocognitivo en pacientes de esquizofrenia y sus familiares de primer orden”*, se ha desarrollado bajo nuestra dirección y supervisión, reuniendo a nuestro juicio los méritos suficientes de originalidad y rigor científico para obtener la titulación de Doctor.

Para que conste, los directores firman la presente certificación en Salamanca a 15 de febrero de 2013.

Fdo: Dra. Dña. MARÍA VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ

Fdo: Dr. D. MANUEL ÁNGEL FRANCO MARTÍN

Fdo: Dr. D. VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ

The world is a dynamic mess of jiggling things, if you look at it right

Richard Feynman

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de Tesis Doctoral no habría sido posible sin la ayuda, apoyo y sabiduría de sus tres directores; *María Victoria Perea*, *Manuel Franco* y *Vicente Molina*; a los que no puedo dejar de agradecer especialmente su contribución y enseñanzas en estos años, y a los que debo mi formación como investigador. A ellos pertenecerá siempre una parte de los logros que consiga en adelante.

También les estaré siempre agradecido a las muchas personas que, desde distintas instituciones y aportando toda su profesionalidad, han contribuido a la conformación y exitosa finalización del presente trabajo de investigación:

En primer lugar, a *Vanessa Suazo* con la que he trabajado, aprendido y disfrutado codo con codo durante estos años. Estoy seguro de sus futuros éxitos profesionales y sin duda nuestra colaboración no acaba aquí.

A la *Fundación Intras*, al *Servicio de Psiquiatría del Hospital de Zamora* y al *Centro de Rehabilitación Psicosocial de Zamora*, así como a sus grandes profesionales que han puesto a mi disposición todo su potencial de trabajo. Especialmente agradecer la contribución de *José María Porto* y *Cristina Tobón* que han coordinado mi labor y compartido su trabajo en estos centros.

Al *Hospital Clínico Universitario de Salamanca* en su *Servicio de Psiquiatría*, en especial a *Carmen Martín* y *Alejandro Ballesteros* por su dedicación a organizar y hacer posible mi trabajo en este centro.

Al *Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento* de la Facultad de Psicología de la Universidad de Salamanca, no sólo por su contribución a mi formación investigadora sino también docente.

A *Manuel Martín-Loeches* y *Pilar Casado*, desde el *Centro de Evolución y Comportamiento Humanos* del Instituto de Salud Carlos III y la Universidad Complutense de Madrid, por hacer posible mis primeros pasos en el mundo de la neurofisiología y compartir su conocimiento.

A la inestimable ayuda del *Centro de Investigación del Cáncer* de la Universidad de Salamanca y el Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) a través de *Rogelio González* y *Clara Cieza* que han contribuido decisivamente al éxito de la sección genética del presente trabajo de investigación.

También mi reconocimiento a la *Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León* y al *Fondo Social Europeo* por la confianza y contribución económica depositada en mi formación como investigador a través de la *Ayuda para la contratación de personal investigador de reciente titulación universitaria* entre los años 2008 y 2012 (EDU/1486/2008).

Por último, mi agradecimiento a mi *familia* y *amigos* por soportar la lejanía, no tanto en distancia como en tiempo y dedicación.

RESUMEN

A pesar de los grandes esfuerzos realizados durante las últimas décadas en la investigación de la esquizofrenia, aún hoy día existen numerosos interrogantes en cuanto a su sustrato neurobiológico, lo que impide la completa comprensión de su neurofisiopatología subyacente. Concretamente, muchos de los avances realizados en los últimos años apuntan no tanto hacia un problema neurológico bien localizado, sino hacia una disfunción cerebral más generalizada y ampliamente distribuida. En este sentido, el correcto equilibrio de la actividad neural oscilatoria y su sincronización, especialmente en bandas de alta frecuencia como gamma, tiene probablemente mucho que decir en cuanto a la organización de las redes corticales y, en última instancia, el funcionamiento cognitivo básico y superior. La descoordinación de la actividad neural de alta frecuencia es compatible con varios modelos etiopatológicos de la esquizofrenia: 1) un síndrome de desconexión que se remonta a etapas tempranas en los procesos del neurodesarrollo; 2) alteraciones neuroanatómicas y en varios sistemas de neurotransmisión, especialmente en las vías GABAérgicas de interneuronas inhibitorias; y 3) una prominente disfunción de la integración neural que podría parcialmente subyacer a su expresión clínica.

Una forma de medir la desorganización de la actividad neural oscilatoria es mediante el parámetro de *potencia ruido* o *ruido cortical*. Esta medida se refiere básicamente a la actividad *electroencefalográfica* (EEG) fuera de fase o no relacionada con la estimulación externa y comprendería la actividad procedente de otros procesos corticales independientes de la tarea. Según datos previos, la desorganización de la actividad neural en alta frecuencia en esquizofrenia se caracteriza por una falta de desactivación en aquellas áreas previamente activadas en reposo en detrimento de aquellas otras regiones vinculadas a la eficiente ejecución de la tarea. Por lo tanto, es esperable que los pacientes con esquizofrenia presenten un exceso generalizado de actividad gamma, que además estaría vinculado a un peor rendimiento cognitivo y a una mayor sintomatología psicótica. Dada la alta contribución génica tanto a la actividad oscilatoria como al desarrollo de la propia enfermedad, es de esperar que estas alteraciones estén presentes en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia y/o vinculadas a variaciones genéticas de riesgo, tales como aquellas en los genes de la neuregulina, que a su vez probablemente son clave para el desarrollo de la transmisión inhibitoria.

En el presente trabajo se reclutó una muestra de 53 pacientes con esquizofrenia, 30 de los cuales sólo habían recibido un mínimo tratamiento farmacológico (primeros episodios o pacientes libres de medicación en su reclutamiento que fueron clínicamente estabilizados a corto plazo mediante una dosis mínima de haloperidol para su evaluación neurofisiológica y neuropsicológica). Asimismo, en el estudio también participaron 24 familiares de pacientes con esquizofrenia y 27 controles sanos. Se valoró en los participantes la sintomatología clínica (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS), la cognición (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BACS) y diversos parámetros neurofisiológicos (P3a, P3b y ruido cortical en la banda de frecuencia gamma) a través de un paradigma odd-ball (de estímulo diana inesperado). Se realizaron análisis estadísticos de componentes factoriales de la actividad ruido, de contraste intergrupar y de regresión entre las distintas variables, y de predicción de la condición de paciente a partir del parámetro de ruido cortical.

Nuestros resultados dieron evidencia de que el ruido cortical en banda gamma: 1) se distribuye de forma coherente con la *red modo por defecto* (RMD) a lo cual cabe añadir un importante factor de actividad frontal-lateral; 2) se muestra mayor en pacientes de esquizofrenia para el factor RMD; 3) es mayor para el factor frontal en aquellos pacientes que tienen un déficit significativo en las funciones cognitivas con mayor procesamiento frontal (memoria de trabajo y resolución de problemas); 4) Correlaciona de forma inversa en el factor frontal con el rendimiento en resolución de problemas; y 5) se comporta como el mejor predictor del diagnóstico de esquizofrenia cuando es medido como factor RMD. El estudio del grupo de familiares sanos de pacientes con esquizofrenia y de las condiciones de riesgo para las tres variantes genéticas de la neuregulina ofreció resultados negativos en todo caso. Tampoco se encontraron evidencias significativas de que el origen de las alteraciones en ruido cortical gamma en nuestros pacientes se debiera a otros factores como la medicación psicótica o el artefacto muscular/ocular.

Como conclusión, nuestros pacientes con esquizofrenia parecen tener un estado de hiperactivación cortical que podría corresponder a la RMD dada su distribución topográfica. Asimismo, un exceso de activación en la región frontal-lateral, pero no en la RMD, caracteriza a aquellos pacientes que sufren de un déficit cognitivo en las dimensiones con mayor carga frontal. Estos resultados se podrían interpretar como una condición de hiperexcitación cortical común a todos los pacientes de esquizofrenia en las regiones frontales-mediales y parietales-laterales. Adicionalmente, una extensión de tal hiperactivación a las regiones frontales-laterales sería característica de aquellos pacientes con peor rendimiento cognitivo de tipo frontal, lo que podría constituir una base etiológica diferenciada dentro del habitual síndrome de la esquizofrenia. Estos resultados son compatibles con modelos precedentes que interpretan esta enfermedad en clave de una organización ineficiente de la actividad cortical o que entienden una alta variabilidad en su sustrato neurobiológico. El estudio de familiares sanos y de las variantes de riesgo para la neuregulina no demostró un vínculo hereditario/genético entre la expresión de la actividad ruido gamma y la propia enfermedad. Estos resultados no permiten confirmar al exceso de ruido cortical gamma como endofenotipo para la esquizofrenia. Sin embargo, limitaciones tales como el tamaño de las muestras de familiares y de los participantes con genotipado tampoco nos permiten descartar esta hipótesis a expensas de su confirmación en futuros trabajos.

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO	17
INTRODUCCIÓN.....	19
1. ACTIVIDAD OSCILATORIA EN BANDA DE FRECUENCIA GAMMA	21
1.1 Importancia de la actividad oscilatoria sincronizada en las redes corticales	21
1.2 Alteraciones de la actividad oscilatoria gamma en la esquizofrenia	21
1.2.1 Actividad oscilatoria gamma evocada y esquizofrenia	22
1.2.2 Actividad oscilatoria gamma inducida y esquizofrenia.....	23
1.2.3 Sincronización de la actividad gamma y esquizofrenia.....	23
2. ACTIVIDAD OSCILATORIA GAMMA Y NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA	25
2.1 Bases biológicas de la actividad oscilatoria gamma	25
2.1.1 Neuroanatomía y actividad oscilatoria gamma.....	25
2.1.2 Sistemas de neurotransmisión y actividad oscilatoria gamma	26
2.2 Origen madurativo de la actividad oscilatoria gamma	27
2.2.1 Desarrollo de la actividad oscilatoria gamma	27
2.2.2 Actividad oscilatoria gamma e hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia	28
3. DÉFICIT COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA	29
4. ACTIVIDAD OSCILATORIA GAMMA Y EXPRESIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA	30
4.1 Alteraciones en la actividad oscilatoria gamma y déficit cognitivo.....	30
4.2 Alteraciones en la actividad oscilatoria gamma y sintomatología psicótica	32
5. RUIDO CORTICAL GAMMA Y ESQUIZOFRENIA	33
5.1 Valoración de la desorganización de la actividad oscilatoria.....	33
5.2 El ruido cortical.....	33
5.3 Alteraciones del ruido cortical en esquizofrenia	34
6. NEUREGULINA Y ALTERACIÓN DE LA ACTIVIDAD OSCILATORIA GAMMA EN ESQUIZOFRENIA ..	36
6.1 Vulnerabilidad genética para la esquizofrenia	36
6.2 Origen genético de la actividad oscilatoria gamma	37
6.3 Neuregulina, esquizofrenia y alteraciones en la actividad oscilatoria gamma.....	37
6.3.1 Neuregulina 1.....	38
6.3.2 Neuregulina 3.....	39
7. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	40
II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN	43
8. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	45
9. HIPÓTESIS DE TRABAJO	46
10. METODOLOGÍA	47
10.1 Muestra de estudio	47
10.1.1 Pacientes de esquizofrenia	47
10.1.2 Familiares de primer orden sanos	47
10.1.3 Controles sanos.....	48
10.2 Instrumentación y procedimiento	51
10.2.1 Sintomatología clínica.....	51
10.2.2 Neuropsicología	51
10.2.3 Neurofisiología	51
10.2.3.1 Registro EEG	53
10.2.3.2 Obtención de los potenciales evocados P3a y P3b	53
10.2.3.3 Cálculo del ruido cortical	53
10.2.3.4 Cálculo del SNR mediante el software Brain Analyzer®	54

10.2.4	Análisis genético.....	56
10.2.4.1	Extracción del ADN	56
10.2.4.2	Estudio de los polimorfismos en las neuregulinas 1 y 3	56
10.3	Variables de estudio	60
10.4	Análisis estadístico	62
10.4.1	Contraste intergrupar de las variables demográficas, clínicas, cognitivas y neurofisiológicas.....	62
10.4.2	Distribución espacial del ruido cortical gamma	62
10.4.3	Contraste intergrupar de los factores de ruido cortical gamma.....	63
10.4.4	Estudio de la capacidad predictiva de la enfermedad por parte de las magnitudes factoriales de ruido cortical gamma	63
10.4.5	Relación entre las magnitudes factoriales de ruido cortical gamma y las medidas clínicas, cognitivas y del potencial evocado P300.....	63
10.4.6	Estudio del ruido cortical gamma en pacientes con y sin déficit cognitivo.....	64
10.4.7	Análisis de tres polimorfismos de riesgo para la esquizofrenia en cuanto a los factores clínicos, cognitivos y neurofisiológicos.....	65
10.4.8	Estudio de posibles fuentes de error.....	66
10.4.8.1	Efecto del haloperidol en las medidas neurofisiológicas en controles sanos	66
10.4.8.2	Estudio del artefacto ocular en banda rápida.....	66
10.4.8.3	Estudio del artefacto muscular periférico	67
11.	RESULTADOS.....	69
11.1	Caracterización y contraste intergrupar de las variables demográficas, clínicas, cognitivas y neurofisiológicas	69
11.1.1	Variables demográficas	69
11.1.2	Sintomatología clínica.....	69
11.1.3	Cognición	69
11.1.4	Parámetros P300.....	70
11.2	Distribución espacial del ruido cortical gamma.....	75
11.3	Contraste intergrupar de los factores de ruido cortical gamma	80
11.4	Capacidad del ruido cortical gamma para predecir la condición de esquizofrenia.....	83
11.5	Correlatos clínicos, cognitivos y neurofisiológicos del ruido cortical gamma	85
11.5.1	Pacientes de esquizofrenia	85
11.5.2	Familiares de primer orden.....	85
11.5.3	Controles sanos.....	85
11.6	Estudio del ruido cortical en pacientes con y sin déficit cognitivo	88
11.6.1	Memoria verbal.....	88
11.6.2	Memoria de trabajo	90
11.6.3	Habilidad motora	94
11.6.4	Fluidez verbal	96
11.6.5	Velocidad de procesamiento	98
11.6.6	Resolución de problemas.....	100
11.7	Estudio del ruido cortical gamma en tres polimorfismos de riesgo para la esquizofrenia ..	104
11.7.1	Neuregulina 1: rs6994992.....	104
11.7.2	Neuregulina 1: rs3924999.....	105
11.7.3	Neuregulina 3: rs10748842.....	106
11.8	Estudio de posibles fuentes de error.....	110
11.8.1	Efecto del haloperidol en las medidas neurofisiológicas	110
11.8.2	Estudio del artefacto ocular en la banda gamma.....	111
11.8.3	Estudio del artefacto muscular periférico en la banda gamma.....	113

III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	115
12. DISCUSIÓN	117
12.1 Alteraciones cognitivas y en el potencial evocado P300 en esquizofrenia	117
12.2 Distribución espacial del ruido cortical gamma	118
12.3 Alteraciones del ruido cortical gamma en esquizofrenia	120
12.4 Vínculo entre ruido cortical gamma y otros parámetros de expresión fenotípica: P300, cognición y sintomatología clínica	123
12.4.1 Estudio de los correlatos cognitivos, neurofisiológicos y clínicos del ruido cortical gamma	123
12.4.2 Estudio de pacientes con y sin déficit cognitivo	125
12.5 Heredabilidad de las alteraciones neurofisiológicas, cognitivas y clínicas	127
12.6 Papel de la neuregulina en el fenotipo cognitivo, neurofisiológico y clínico	129
12.7 Estudio de posibles fuentes de artefacto en la banda gamma	132
12.8 Limitaciones y futura investigación	133
13. CONCLUSIONES	140
SUMMARY AND CONCLUSIONS (ENGLISH LANGUAGE)	143
ABSTRACT	145
STATE OF THE ART	147
Gamma oscillatory activity in schizophrenia	147
Gamma cortical noise in schizophrenia	148
Neuregulin and gamma oscillatory activity in schizophrenia	149
RESEARCH JUSTIFICATION	151
AIMS	154
HYPOTHESES	155
METHODS	156
Sample	156
Instruments and procedure	156
Statistical analysis	159
RESULTS	162
DISCUSSION	176
Cognitive and P300 Event-Related Potential alterations in schizophrenia	176
Gamma cortical noise spatial distribution	176
Gamma cortical noise alterations in schizophrenia	177
Link between gamma cortical noise and other phenotypic parameters: P300, cognition and clinical symptoms	179
Heritability of the neurophysiological, cognitive and clinical alterations	181
Neuregulin's role in cognition, neurophysiological and clinical phenotypes	182
The study of other possible gamma artifact sources	184
Limitations and future research	185
CONCLUSIONS	186
GLOSARIO DE TÉRMINOS	189
REFERENCIAS	209
ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS	243
ÍNDICE DE TABLAS	247
ÍNDICE DE FIGURAS	251

PARTE I

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental grave con una prevalencia estimada entre el 0,5 y el 1% (Murray et al., 2003) y un significativo componente genético-hereditario (Cardno et al., 1999). Asimismo, esta enfermedad está situada entre las diez mayores causas de discapacidad en jóvenes adultos en el mundo (Brundtland, 2001; Murray & Lopez, 1996; World Health Organization, 1992) y resulta en una importante reducción en la esperanza de vida estimada de hasta 18 años (Chang et al., 2011).

El síndrome de la esquizofrenia se caracteriza por una prominente sintomatología psicótica que incluye: falsa atribución de experiencias perceptivas a una fuente externa (alucinaciones), distorsiones del pensamiento (delirios), disminución de la capacidad afectiva y la conducta (sintomatología negativa) y desorganización del pensamiento y el lenguaje (trastorno del pensamiento). A esta sintomatología clínica se añade, al menos en algunos casos, una alteración tanto en el procesamiento sensorial básico (Javitt, 2009; Kwon et al., 1999; Rabinowicz et al., 2000) como en funciones cognitivas superiores tales como el lenguaje, el razonamiento y la planificación de la conducta (Bowie & Harvey, 2005; Elvevag & Goldberg, 2000; Nuechterlein et al., 2004). Tales disfunciones cognitivas se caracterizan por ser evidentes desde los primeros episodios de la enfermedad y prominentes a lo largo de todo su curso (Gonzalez-Blanch et al., 2006; Heinrichs, 2005; Zabala et al., 2008). Además, se ha demostrado que el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas conforma el mejor predictor del rendimiento funcional, por encima de la sintomatología clínica (Green, 1996; Green et al., 2000; Tabares-Seisdedos et al., 2008), lo que sugiere que el déficit cognitivo se encuentra en la misma base de la enfermedad.

A pesar de los avances en las últimas décadas, los actuales tratamientos farmacológicos con antipsicóticos pueden tener desagradables efectos secundarios en los pacientes con esquizofrenia, tales como: síntomas extrapiramidales, sedación, ganancia de peso y síndrome metabólico. Asimismo, aunque los actuales antipsicóticos son efectivos para los delirios y las alucinaciones, aún tienen efectos limitados sobre la sintomatología negativa y el déficit cognitivo (Harvey & McClure, 2006). Tales inconvenientes incrementan la necesidad de desarrollar tratamientos para la esquizofrenia más seguros y eficaces.

Por otro lado, la actual nosología psiquiátrica de la esquizofrenia queda definida a partir de su fenomenología más que de unas bases biológicas demostradas. Por este motivo, hoy prácticamente no existen pruebas diagnósticas o pronósticas sólidas para la enfermedad. A pesar de que han pasado más de 100 años de investigación sobre este síndrome, aún es limitada nuestra comprensión de los mecanismos neurofisiopatológicos que conducen a su sintomatología manifiesta y al déficit cognitivo (Herrmann & Demiralp, 2005; Uhlhaas & Singer, 2006). Estudios como el que aquí se expone pueden contribuir a desentrañar la etiología de la enfermedad y avanzar hacia el desarrollo tanto de herramientas diagnósticas como de tratamientos más adecuados y eficaces.

Tradicionalmente se ha estudiado la neurofisiopatología de la esquizofrenia buscando identificar anomalías en aquellas regiones corticales que pudieran tener una específica relación con la sintomatología. Sin embargo, cada vez se hace más evidente que la fenomenología psicótica y las disfunciones cognitivas que caracterizan la enfermedad responden a un síndrome de desconexión o de coordinación dinámica alterada (Bowins, 2011;

I. MARCO TEÓRICO

Friston, 1999; Koenig et al., 2001; Lesh et al., 2011; Phillips & Silverstein, 2003; Schlosser et al., 2003), esto es, existe una alteración distribuida y que involucraría a diversas áreas corticales y su interconectividad. Este modelo entiende la esquizofrenia, en términos psicopatológicos y cognitivos, como un fallo en la integración funcional cerebral, esto es, en referencia a las interacciones de los sistemas funcionales especializados requeridos para la integración sensoriomotora, la síntesis perceptiva y la cognición. La integración funcional estaría mediada por interconexiones de los sistemas neurales y tal patrón de conectividad estaría subordinado tanto a la actividad epigenética como a la plasticidad neural dependiente de la experiencia (Friston, 2002; Friston & Frith, 1995). De este modo, los mecanismos de la sincronía neural que median en la generación de una actividad coherente y coordinada de las respuestas neurales en los circuitos corticales se han convertido hoy en día en candidatos preferentes para la comprensión de la alteraciones neuropsicopatológicas de la esquizofrenia (Ford, Krystal & Mathalon, 2007; Gandal et al., 2012; Roach & Mathalon, 2008; Uhlhaas & Singer, 2010).

1. ACTIVIDAD OSCILATORIA EN BANDA DE FRECUENCIA GAMMA

1.1 Importancia de la actividad oscilatoria sincronizada en las redes corticales

La oscilaciones corticales sincronizadas juegan un papel esencial en la coordinación de la actividad cerebral (Buzsáki, 2006; Buzsaki & Draguhn, 2004; Fries, 2009; Singer, 1999; Uhlhaas et al., 2010) y la autoorganización de las redes neurales (Singer, 1995). El desarrollo y la maduración de las redes neurales dependen sustancialmente de su correcta sincronización para la formación, estabilización y poda sináptica de sus interconexiones (Hebb, 1949). Concretamente, la plasticidad neural se ve facilitada por el preciso alineamiento de la actividad oscilatoria y sus relaciones de activación pre- y post-sináptica a través de la coordinación de los ritmos de disparo de los potenciales de acción, propiciando el fortalecimiento o debilitamiento de sus conexiones sinápticas (Ryan et al., 2012; Singer & Gray, 1995; Wespapat, Tennigkeit & Singer, 2004). Por lo tanto, la actividad oscilatoria se comporta como un indicador de la madurez de las redes corticales en cuanto a mecanismo de eficiencia energética y se ve funcionalmente relacionada con los procesos del neurodesarrollo (Ben-Ari, 2001; Buzsaki & Draguhn, 2004; Rapoport, Giedd & Gogtay, 2012; Uhlhaas & Singer, 2011).

La actividad oscilatoria, en las distintas bandas de frecuencia, se encarga principalmente de fomentar una precisa correlación temporal entre las respuestas neurales distribuidas para la conformación de las redes funcionales. Concretamente, las oscilaciones de alta frecuencia (beta y gamma) parecen predominar en la sincronización de alta precisión de las redes corticales locales (Gray et al., 1989; Womelsdorf et al., 2007), mientras que las bajas frecuencias (delta y theta) parecen favorecer la sincronización preferentemente sobre mayores distancias (von Stein, Chiang & Konig, 2000). En concreto, las altas frecuencias se ha comprobado alteradas en la esquizofrenia e involucradas en los procesos sensoriomotores básicos y de la cognición superior que probablemente subyacen a la sintomatología psicótica (Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Herrmann & Kaiser, 2011; Minzenberg et al., 2010; Reinhart et al., 2011; Uhlhaas & Singer, 2006).

1.2 Alteraciones de la actividad oscilatoria gamma en la esquizofrenia

Dado que las oscilaciones neurales se consideran mecanismos fundamentales para la correcta coordinación de las respuestas neurales a lo largo de toda la corteza cerebral, cualquier disfunción en su actividad se puede asociar a una alteración en las redes funcionales. Numerosos modelos actuales de la esquizofrenia (e.g., Bowins, 2011; Friston, 1999; Lesh et al., 2011; Phillips & Silverstein, 2003; Stephan, Friston & Frith, 2009) sostienen que su neuropatología se debe no tanto a disfunciones cerebrales bien localizadas sino a déficits en la coordinación de procesos ampliamente distribuidos, los cuales involucrarían tanto a múltiples áreas corticales, incluyendo aquellas relacionadas con las disfunciones cognitivas que caracterizan a la enfermedad, como a sus interconexiones.

Los resultados de un gran número de estudios, a través de distintos enfoques como *potenciales evocados de estado estable* (PEee) (Hong et al., 2004; Krishnan et al., 2005) y *estimulación magnética transcraneal* (EMT) (Ferrarelli et al., 2008), apoyan la hipótesis de que en la esquizofrenia hay una alteración de la sincronización neural. Concretamente, se ha comprobado en pacientes con esta enfermedad una mayor actividad en las bandas de frecuencia beta y gamma (Barr et al., 2010; Gattaz et al., 1992; Krishnan et al., 2005; Lee et al.,

2006). Sin embargo, también se han aportado resultados aparentemente contradictorios con los anteriores, tales como una reducción en la actividad oscilatoria gamma durante una tarea cognitiva básica (Gallinat et al., 2004; Haig et al., 2000; Kwon et al., 1999) y en estado de reposo (Koenig et al., 2001; Rutter et al., 2009); así como una falta de sincronización de fase en esta misma banda de frecuencia en el registro *electroencefalográfico* (EEG) en pacientes crónicos de esquizofrenia (Lee et al., 2003; Light et al., 2006; Roach & Mathalon, 2008; Spencer et al., 2009; Spencer et al., 2008a) y de primer episodio durante una tarea de preparación cognitiva (Minzenberg et al., 2010).

La aparente contradicción de resultados en cuanto a las alteraciones en las magnitudes de actividad oscilatoria gamma en esquizofrenia da cuenta de la complejidad de los mecanismos de actividad neural y su sincronización en las redes corticales, y obliga a considerar otros factores tales como la fase de la actividad que estamos midiendo (i.e., con respecto a la estimulación presentada durante la tarea en ejecución). Las respuestas oscilatorias responden a dos mecanismos distintos que modulan la actividad neural (para revisión ver Roach & Mathalon, 2008): 1) una suma de potencias a consecuencia de la activación de diversas agrupaciones neurales que conforman las redes funcionales, lo que conllevaría cambios en la actividad oscilatoria total; y 2) un reiniciado de la actividad oscilatoria como respuesta a la estimulación y que conlleva un ajuste de fase ante el estímulo a través de los distintos ensayos de presentación. Por lo tanto, los actuales estudios neurofisiológicos consideran la diferenciación de dos tipos complementarios de actividad oscilatoria: evocada (en fase) e inducida (fuera de fase).

1.2.1 Actividad oscilatoria gamma evocada y esquizofrenia

La actividad oscilatoria evocada es aquella estrictamente en fase con la aparición del estímulo de la tarea en ejecución durante el registro. Estas oscilaciones son dependientes del estado y se han relacionado con los procesos tempranos de codificación ante la estimulación, apareciendo durante los primeros 200 ms tras la estimulación sensorial (Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Roach & Mathalon, 2008). La actividad evocada es aislada mediante el promediado de las épocas EEG post-estimulares tras su descomposición tiempo-frecuencia. Este proceso elimina toda aquella actividad fuera de fase.

La actividad evocada en frecuencias específicas tales como la banda gamma ha sido asociada al registro sensorial (Fries et al., 2001; Gruber et al., 2006; Lenz et al., 2011; Spencer et al., 2009; Spencer et al., 2008a; Steinschneider, Fishman & Arezzo, 2008), así como al procesamiento de control atencional temprano de los eventos estímulares (Debener et al., 2003; Herrmann, Munk & Engel, 2004; Tiitinen et al., 1993).

Varios estudios, desde diversos paradigmas experimentales, han dado evidencia de que en esquizofrenia hay una significativa menor actividad gamma evocada ante estimulación relevante durante procesos de: consolidación perceptiva (Hirano et al., 2008; Johannesen et al., 2008; Spencer et al., 2003; Spencer et al., 2004; Spencer et al., 2008a), control cognitivo (Gallinat et al., 2004; Haenschel et al., 2009) o enmascaramiento hacia atrás (Wynn et al., 2005). Este tipo de déficit sugiere una incapacidad para coordinar adecuadamente la actividad oscilatoria tras la recepción sensorial y podría ser base de los déficits cognitivos y los procesos alucinatorios/delirantes en la enfermedad (Lee et al., 2006; Uhlhaas & Singer, 2006), así como

de la disfunción de los sistemas de coordinación sensoriomotora que podrían relacionarse con la sintomatología negativa (Ford et al., 2008).

Dada su presentación temprana característica y mayor afectación en regiones frontales (Ferrarelli et al., 2008), estas alteraciones son consistentes con la alteración de los procesos sensoriales y de los mecanismos de control atencional cuyo déficit se ha asociado tradicionalmente a la esquizofrenia (Debener et al., 2003; Uhlhaas & Silverstein, 2005).

1.2.2 Actividad oscilatoria gamma inducida y esquizofrenia

La actividad inducida se refiere a los cambios en la actividad EEG fuera de fase con respecto a la aparición del evento relevante en la tarea de evocación, es decir, aquella actividad que se encuentra contenida dentro de la actividad total junto a la señal evocada o en fase. La actividad inducida promedio debe ser estimada como potencia, y se calcula por descomposición tiempo-frecuencia de las épocas EEG en cada ensayo singular, de modo que la actividad evocada pueda ser eliminada explícitamente antes del promediado. Aunque existen diversos métodos para realizar tal sustracción y cierto desacuerdo en cuanto a la mejor forma de estimar la actividad inducida (e.g., Bertrand & Tallon-Baudry, 2000; David, Kilner & Friston, 2006; Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Makeig, 1993; Pantev, 1995; Roach & Mathalon, 2008; Truccolo et al., 2002), en general, esta sería un reflejo de: 1) las respuestas neurales autogeneradas de coordinación temporal de aquella actividad neural de fondo no vinculada a la tarea en ejecución; y 2) los procesos cognitivos posteriores a los sensoriales tempranos y que se producen con latencia variable. Respecto a esto último, las oscilaciones inducidas en rangos de frecuencia beta y gamma han sido vinculadas a la construcción de perceptos coherentes (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999), la atribución de valor lingüístico (Pantev, 1995), el control cognitivo (Cho, Konecky & Carter, 2006; Haenschel et al., 2009), la atención focalizada (Fries et al., 2001) y la preparación motora (Murthy & Fetz, 1996).

Los pacientes con esquizofrenia también han mostrado alteraciones en la actividad oscilatoria inducida en banda gamma. Concretamente, se ha encontrado una potencia inducida incrementada en regiones frontales durante el procesamiento de control ejecutivo y memoria de trabajo (Cho, Konecky & Carter, 2006; Haenschel et al., 2009; Teale et al., 2008), resultados compatibles con la hipótesis de un incremento patológico de la actividad no ligada a la tarea y la disfunción frontal en esquizofrenia. Asimismo, Lee et al. (2006) han dado evidencia de que el incremento en la actividad oscilatoria de alta frecuencia se encuentra principalmente en los pacientes con sintomatología alucinatoria predominante, pero no en aquellos libres de clínica productiva.

1.2.3 Sincronización de la actividad gamma y esquizofrenia

Además de la actividad oscilatoria inducida, muchos estudios han examinado la sincronía de fase de la actividad oscilatoria; importante mecanismo para la integración de las respuestas neurales en las redes corticales distribuidas durante la realización de una tarea cognitiva (Uhlhaas et al., 2010; Varela et al., 2001). La sincronización de la actividad se valora habitualmente mediante el *factor de ajuste de fase* (phase-locking factor; PLF) con respecto a la presentación estimular, una medida de la diferencia de fase promedio entre ensayos (Roach & Mathalon, 2008). Varios estudios han demostrado que durante la realización de una actividad cognitiva los pacientes con esquizofrenia tienen problemas para restaurar la fase

post-estimular en frecuencias de diverso rango (Roach & Mathalon, 2008; Spencer et al., 2003; Symond et al., 2005; Uhlhaas et al., 2006; Winterer et al., 2004), lo cual sería compatible con el decremento de la actividad evocada o en fase y con el incremento de la actividad inducida o fuera de fase. Asimismo, la reducción de sincronización de la actividad oscilatoria en alta frecuencia se ha vinculado a una disfunción de la actividad frontal en esquizofrenia (Leicht et al., 2010; Spencer et al., 2009) y trastorno de personalidad esquizotípico (Koychev et al., 2011); así como a un incremento en la actividad alucinatoria (Koenig et al., 2012).

Todos estos hallazgos en su conjunto sugieren que al síndrome de la esquizofrenia subyace tanto una alterada actividad oscilatoria, como un déficit de su sincronización en bandas de alta frecuencia y, por tanto, un probable síndrome de desconectividad funcional en las redes corticales (Bowins, 2011; Friston, 1999; Lesh et al., 2011; Phillips & Silverstein, 2003; Stephan, Friston & Frith, 2009). Sin embargo, aún no está claro hasta qué punto las alteraciones en la sincronización de los circuitos locales (dominados por actividad oscilatoria de alta frecuencia) contribuyen a la propia de amplia distribución (mediada por actividad oscilatoria de baja frecuencia) o si, por el contrario, son dos fenómenos independientes (Uhlhaas & Singer, 2010). En este sentido, estudios de *resonancia magnética funcional* (RMf) en pacientes con esquizofrenia han dado evidencia de una menor conectividad funcional (i.e., reducida covarianza de las perfusión cerebral) para un amplio rango de tareas cognitivas (Honey et al., 2005; Meyer-Lindenberg et al., 2005; Schlosser et al., 2003; Shenton et al., 2001) y de correlación con las alteraciones en la actividad oscilatoria (Muthukumaraswamy & Singh, 2008; Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011), evidencia indirecta y compatible con un déficit en la coordinación de amplias regiones neurales.

El parámetro de ruido cortical o potencia ruido que se propone en el presente trabajo (ver apartados 5 y 10.2.3.3) posee una gran similitud con el de potencia inducida en cuanto a su composición en actividad de fondo fuera de fase y opuesta a la actividad señal-evocada, con la excepción de que la actividad ruido suele ser valorada como una magnitud promedio en un completo intervalo post-estimular y no de forma continuada en el tiempo como es el caso de la actividad inducida.

2. ACTIVIDAD OSCILATORIA GAMMA Y NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

2.1 Bases biológicas de la actividad oscilatoria gamma

Las oscilaciones neurales y su sincronización dependen de la integridad de los contactos sinápticos en los circuitos corticales locales y, por lo tanto, la distribución anatómica y funcional de las conexiones excitatorias e inhibitorias que conforman las redes neurales son definidas por probabilidades de sincronización interneuronal (Ben-Ari, 2001; Schmidt et al., 1997; Singer, 1995). La evidencia apunta a que mientras que los mecanismos corticales dominan en la generación de la precisa sincronización de la actividad oscilatoria de alta frecuencia (beta y gamma) (Engel et al., 1991; Fries, 2009; Gray et al., 1989), las estructuras subcorticales (especialmente el tálamo) parecen dominar en la generación de la sincronización de actividad oscilatoria de más baja frecuencia (alfa, theta y delta) (Klimesch, 1999; Llinas & Steriade, 2006; Ribary, 2005). Sin embargo, aún queda por aclarar cómo exactamente se interrelacionan ambos mecanismos para la generación y sincronización del conjunto de la actividad rítmica cerebral en las distintas bandas de frecuencia (Uhlhaas & Singer, 2006).

El extenso estudio en los últimos años (mediante experimentación tanto *in vivo* como *in vitro*) de los mecanismos neurales responsables de la generación de la actividad oscilatoria y su sincronización ha permitido identificar diversos vínculos de la actividad oscilatoria en banda gamma con las alteraciones tanto neuroanatómicas como en los sistemas de neurotransmisión que caracterizan a la esquizofrenia. Sin embargo, es importante tener en cuenta que procesos ajenos de origen muscular también pueden contribuir a la actividad oscilatoria de alta frecuencia recogida durante el registro EEG, tales como las microsacadas oculares (Yuval-Greenberg & Deouell, 2011) o la propia actividad muscular periférica al cuero cabelludo (Pope et al., 2009).

2.1.1 Neuroanatomía y actividad oscilatoria gamma

Aunque varios autores enfatizan la contribución de la actividad gamma a la organización de la actividad neural local (Gray et al., 1989; Womelsdorf et al., 2007), otros trabajos confirman que la sincronización neural en las bandas de alta frecuencia también está mediada por conexiones cortico-corticales no sólo dentro de una misma área cortical sino también entre distintas regiones e incluso hemisferios (Engel et al., 1991; Lowel & Singer, 1992). En cualquier caso, una posible alteración neuroanatómica se vería vinculada a una incorrecta sincronización de la actividad oscilatoria en diversas extensiones corticales y bandas de frecuencia.

En muchos pacientes con esquizofrenia se ha demostrado una alteración tanto de la sustancia gris (Takahashi et al., 2009; Vidal et al., 2006) como de las vías axonales de interconexión (Lim et al., 1999; Rotarska-Jagiela et al., 2008). Tales alteraciones explicarían la característica reducción de volumen cerebral en esta enfermedad (Hajima et al., 2012). Sin embargo, hay evidencia de que la cantidad global de neuronas está preservada en esquizofrenia, lo que apunta primordialmente hacia un déficit de la interconectividad neuronal (Selemon & Goldman-Rakic, 1999) y/o de elementos celulares gliales (Stark et al., 2004), lo cual es coherente con los datos obtenidos a través de métodos de imagen con tensor de difusión (Kubicki et al., 2007). Estos resultados explicarían la relación descrita entre las alteraciones neuroanatómicas corticales, la reducción en la amplitud de los potenciales evocados y la alteración de la actividad oscilatoria en esquizofrenia (McCarley et al., 2002; Onitsuka et al.,

2006; Salisbury et al., 2007), que se extendería hasta las relaciones de sincronización en las redes funcionales (Uhlhaas & Singer, 2011).

2.1.2 Sistemas de neurotransmisión y actividad oscilatoria gamma

La generación y la sincronización de las oscilaciones corticales en bandas de alta frecuencia se han visto relacionadas principalmente con el sistema GABAérgico, pero también con otras vías de neurotransmisión como la glutamatérgica o la dopaminérgica. Todos estos sistemas son parte de diversos modelos neuropatológicos para la esquizofrenia (Coyle et al., 2010; Kantrowitz & Javitt, 2010; Yin et al., 2012).

En primer lugar, las interneuronas GABAérgicas, especialmente aquellas que expresan la parvalbúmina (proteína de plegamiento mediante Ca^{2+}), parecen jugar un papel esencial para modular la sincronización del disparo de amplias poblaciones de neuronas piramidales en circuitos locales. Este tipo concreto de células inhibitorias se caracterizan por una rápida tasa de disparo y se han demostrado causalmente relacionadas con la generación de oscilaciones en banda gamma a través de la producción de potenciales post-sinápticos inhibitorios rítmicos sobre las neuronas piramidales (Cobb et al., 1995; Gonzalez-Burgos, Fish & Lewis, 2011; Sohail et al., 2009).

La alteración en la vía GABAérgica descrita en pacientes con esquizofrenia se vincula a disfunciones en los mecanismos de síntesis y recaptación del GABA en las interneuronas, con un efecto especialmente destacado en aquellas células positivas para la parvalbúmina (Cunningham et al., 2006; Gonzalez-Burgos, Hashimoto & Lewis, 2010; Lewis et al., 2012; Lodge, Behrens & Grace, 2009). Estos mecanismos deficientes están probablemente mediados por una reducida expresión de la enzima glutamato descarboxilasa en su isoforma GAD₆₇ y del GAT-1 (GABA membrane transporter 1) en diversas áreas corticales (Akbarian & Huang, 2006; Volk et al., 2001; Volk et al., 2000).

Por otro lado, la importancia del sistema de interneuronas GABAérgicas radica también en su posible interrelación con otros sistemas de neurotransmisión. En este sentido, se ha demostrado que las interneuronas positivas para la parvalbúmina también reciben entradas excitatorias a través de receptores NMDA de tipo NR2A y NR2B (Kinney et al., 2006), los cuales son susceptibles a cambios en la conducción glutamatérgica. Esto abre la posibilidad de que la disfunción en el sistema de receptores NMDA esté relacionada con alteraciones en la transmisión GABA y, por lo tanto, sea causa directa de los cambios en su transmisión inhibitoria e indirecta de las alteraciones oscilatorias, el déficit cognitivo y la expresión de sintomatología psicótica (Cull-Candy, Brickley & Farrant, 2001; Krystal et al., 1994; Loftis & Janowsky, 2003). En este sentido, se ha demostrado una disminución de la actividad gamma y de la función inhibitoria a través de la administración de antagonistas NMDA en modelos animales (Cunningham et al., 2006; Zhang, Behrens & Lisman, 2008), aunque también tras el bloqueo de receptores NMDA se han encontrado resultados contradictorios con los anteriores (Pinault, 2008; Plourde, Baribeau & Bonhomme, 1997; Roopun et al., 2008), lo cual refleja la gran complejidad de los procesos de neurotransmisión subyacentes. Asimismo, el emplazamiento de los receptores NMDA en las capas corticales más superficiales, fundamentalmente formadas por conexiones cortico-corticales, vincularía al sistema glutamatérgico con las redes de sincronización más extensa, mientras que las vías GABAérgicas

se relacionarían más estrechamente con la sincronización local en alta frecuencia (Traub et al., 2004; Wang & Buzsaki, 1996).

Por último, recientemente se ha encontrado evidencia de que las modulaciones colinérgicas y dopaminérgicas también pueden jugar un importante papel en la generación y modulación de la actividad oscilatoria gamma (Lisman et al., 2008). Por un lado, la actividad colinérgica se ha relacionado con procesos oscilatorios de alta frecuencia de facilitación rápida dependiente del estado (Rodríguez et al., 2004; Wespapat, Tennigkeit & Singer, 2004) y en sus respuestas de sincronización se han vinculado a la modulación de la red GABAérgica (Luo et al., 2012). Asimismo, estos mecanismos se ha encontrado alterados en pacientes con esquizofrenia (Knott et al., 2012; Martin & Freedman, 2007). Por último, la dopamina, un modulador de la actividad cerebral tradicionalmente relacionado con la neuropatología de esta enfermedad, también se ha demostrado modulador de la actividad oscilatoria gamma (Andersson, Johnston & Fisahn, 2012; Ito & Schuman, 2007).

2.2 Origen madurativo de la actividad oscilatoria gamma

2.2.1 Desarrollo de la actividad oscilatoria gamma

La infancia se caracteriza por una dominancia de las bandas de frecuencia medias y bajas, así como por una reducida amplitud y sincronización en bandas de alta frecuencia en circuitos tanto locales como ampliamente distribuidos (Benasich et al., 2008; Csibra et al., 2000; Takano & Ogawa, 1998). Sin embargo, durante la adolescencia y su transición a la adultez ocurre una disminución progresiva de la actividad de baja frecuencia (delta y theta) con origen en los procesos de poda sináptica (Feinberg & Campbell, 2010; Uhlhaas & Singer, 2011), junto a un incremento paulatino en la magnitud y precisión de sincronización en la banda gamma (Muller et al., 2009; Uhlhaas et al., 2009b). Estos cambios madurativos en la actividad gamma son compatibles con aquellos neuroanatómicos y de la neurotransmisión en estas mismas etapas madurativas. Por ejemplo, durante el desarrollo neural postnatal y hasta la adolescencia se produce tanto una progresiva maduración de las conexiones cortico-corticales por mielinización de amplios tractos axonales (Ashtari et al., 2007; Perrin et al., 2009; Salami et al., 2003), como una maduración de la neurotransmisión inhibitoria GABAérgica (Doischer et al., 2008; Lehmann, Steinecke & Bolz, 2012); fundamentales en ambos casos para el incremento de la rapidez y precisión de la actividad neural rítmica en bandas de alta frecuencia.

Las oscilaciones neurales estarían adicionalmente involucradas en la plasticidad neural subyacente a la maduración de las redes corticales en distintas etapas del desarrollo, fomentando su reordenación y optimización funcional especialmente en el sistema inhibitorio GABAérgico (Ben-Ari, 2001; James et al., 2008; Katz & Shatz, 1996; Lehmann, Steinecke & Bolz, 2012; Poulsen, Picton & Paus, 2009; Rojas et al., 2006; Thatcher, North & Biver, 2008). Durante los periodos tempranos pre- y peri-natales, la actividad neural espontáneamente correlacionada es un distintivo del progresivo desarrollo del sistema nervioso (Cang et al., 2005; Chiu & Weliky, 2001; Hanganu, Ben-Ari & Khazipov, 2006; Khazipov & Luhmann, 2006; Khazipov et al., 2004; Stellwagen & Shatz, 2002; Yang et al., 2009). Asimismo, durante diversas etapas del desarrollo, el incremento de la experiencia y de la interacción ambiental permite la modificación de las redes corticales a través de mecanismos de *potenciación a largo plazo* (PLP); procesos en los que la sincronización de alta frecuencia favorece el alineamiento preciso de la actividad pre- y post-sináptica en sus relaciones temporales, determinando si un contacto

sináptico se fortalece o debilita (Hebb, 1949; Huerta & Lisman, 1993; Karbowski, 2012; Markram et al., 1997; Wespata, Tennigkeit & Singer, 2004). Tal incremento en las oscilaciones en banda gamma, paralelo a la maduración de las redes corticales, se ha demostrado relacionado con el desarrollo de habilidades cognitivas fundamentales tales como los procesos perceptivos, la velocidad de procesamiento, el lenguaje, el control motor o la memoria de trabajo (Benasich et al., 2008; Csibra et al., 2000; Luna et al., 2004).

2.2.2 Actividad oscilatoria gamma e hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia

Coherente con la maduración de las redes corticales durante periodos tanto tempranos como de tránsito entre la adolescencia y la adultez, posibles anormalidades en periodos críticos del desarrollo pueden conducir a la imprecisión de la coordinación de la actividad neural y, consecuentemente, de la plasticidad neural. El resultado sería la conformación de circuitos neurales patológicos y el posible desarrollo del déficit cognitivo y de la sintomatología psicótica (Stephan, Friston & Frith, 2009; Uhlhaas & Singer, 2010, 2011).

La esquizofrenia se caracteriza por una maduración cerebral anormal en varias etapas del desarrollo, y a su origen posiblemente contribuyan eventos patológicos tempranos pre- o perinatales (Doischer et al., 2008; Lewis & Levitt, 2002; Walker, Savoie & Davis, 1994; Yin et al., 2012). Factores ambientales de riesgo tales como las complicaciones obstétricas o las infecciones víricas se sumarían a la genética de propensión a la alteración de tales procesos neurobiológicos madurativos tempranos (Nagai, Ibi & Yamada, 2011; Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008). Sin embargo, la esquizofrenia se manifiesta durante las últimas etapas del desarrollo, lo que confiere un papel crucial a los últimos procesos madurativos.

Hay amplia evidencia de que en el proceso madurativo entre la adolescencia y la adultez se produce un buen número de cambios neurofisiológicos, neuroanatómicos y en los sistemas de neurotransmisión cuya alteración se ha vinculado a la desorganización de la actividad neural y al desarrollo de la esquizofrenia. En primer lugar, se ha propuesto en este síndrome una sobre poda en los contactos sinápticos durante los procesos madurativos (consecuentemente acompañados por la alteración neurofisiológica y la expresión clínica de la enfermedad), posiblemente a través de procesos de apoptosis celular parcial (Feinberg, 1982; Glantz et al., 2006; Jarskog et al., 2005; Keshavan, Anderson & Pettegrew, 1994). En segundo lugar, hay evidencia de que la consolidación del sistema GABAérgico se produce en las etapas de la adolescencia tardía y se ha propuesto que tal maduración estaría alterada en la esquizofrenia (Doischer et al., 2008; Hashimoto et al., 2009). Estos procesos madurativos se han relacionado con una disminución de los potenciales de acción, tiempo de propagación, duración del periodo de liberación y tiempo de decaimiento constante de las corrientes post-sinápticas inhibitorias a consecuencia de cambios en las propiedades de señalización de las células cestas positivas para la parvalbúmina (Doischer et al., 2008; Klausberger, Roberts & Somogyi, 2002).

En definitiva, las alteraciones neurobiológicas presentes en la esquizofrenia y desarrolladas desde los primeros episodios madurativos sugieren en esta enfermedad una ruptura de los procesos críticos de reorganización y optimización funcional de las redes neurales. Su última expresión presumiblemente correspondería a: 1) una mayor imprecisión en las dinámicas oscilatorias y en su sincronización neural coordinada en las bandas de alta frecuencia, y 2) la emergencia de los déficits cognitivos y la sintomatología psicótica.

3. DÉFICIT COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA

Tradicionalmente la esquizofrenia ha sido conceptualizada por su expresión fenomenológica. Sin embargo, desde hace años se reconoce, tanto desde la práctica clínica como desde la investigación, que el déficit cognitivo es un componente central de este síndrome (Barch & Ceaser, 2012; Elvevag & Goldberg, 2000; Heinrichs, 2005). En consecuencia, las últimas décadas en investigación en esquizofrenia se han caracterizado por un amplio vuelco hacia el estudio de la cognición y su etiopatología considerando diversos enfoques: desde los procesos básicos patológicos en áreas tales como la neurotransmisión (Barch & Ceaser, 2012; Gonzalez-Burgos, Fish & Lewis, 2011; Lesh et al., 2011), la neuroanatomía (Crespo-Facorro et al., 2007; Levitt et al., 2010) y la neurofisiología (Herrmann, Munk & Engel, 2004; Jensen, Kaiser & Lachaux, 2007; Sevik et al., 2011); hasta su sustrato genético complejo (Bildler et al., 2011; Vyas et al., 2012) o sus consecuentes fenotipos clínicos (Harvey et al., 2006; Hughes et al., 2003; Rund et al., 2004) y funcionales (Green, 1996; Green et al., 2000). Este énfasis en el estudio de la cognición en esquizofrenia se debe en parte a la consensuada evidencia de que se trata de uno de los principales determinantes de la calidad de vida de los pacientes, más incluso que el tipo o nivel de sintomatología presente (Nuechterlein et al., 2011; Ritsner, 2007).

A pesar de que el déficit cognitivo en la esquizofrenia se muestra robusto, presente desde las primeras etapas de la enfermedad, prominente durante todo su curso y relativamente independiente de la sintomatología y el tratamiento farmacológico (Gonzalez-Blanch et al., 2006; Heinrichs, 2005; Hughes et al., 2003; Rund et al., 2004; Zabala et al., 2008); estos pacientes suelen mostrar un perfil de déficit cognitivo altamente variable (Dickinson, Bellack & Gold, 2007), esto es, en una amplia cantidad de dominios y en distintos patrones de expresión. Son muchas las dimensiones cognitivas que se han evidenciado afectadas en esta enfermedad: capacidad atencional, velocidad de procesamiento, funciones mnésicas, capacidad lingüística, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Bowie & Harvey, 2005; Gold & Harvey, 1993; Harvey, Bowie & Friedman, 2001; Nuechterlein et al., 2012). Por lo tanto, sería posible que tal variabilidad en el perfil cognitivo refleje distintos déficits disociables, cada uno con su propia y característica neurofisiopatología.

Desde algunos marcos conceptuales se ha propuesto que en esquizofrenia podría haber un mecanismo recurrente, al menos en una parte de los pacientes, que contribuya a los diferentes perfiles de déficit cognitivo. Este podría ser la dificultad para la representación dinámica y adecuada actualización de la información relevante para la consecución de una meta, esto es, las funciones de control ejecutivo y memoria de trabajo (Crone et al., 2006). Estas funciones son clave para guiar la conducta, con un sustrato neurológico situado en las regiones prefrontales dorsolaterales con múltiples interconexiones al resto del córtex; especialmente con estructuras parietales, tálamo y corteza estriada (Farzan et al., 2010; Meyer-Lindenberg et al., 2005; Shenton et al., 2001). Aunque existe una amplia evidencia en la literatura de la afectación de la función ejecutiva y la memoria de trabajo en esquizofrenia (Crone et al., 2006; Manoach, 2003), estas funciones son altamente complejas y comprenden diversos subprocesos neurobiológicos (Bowins, 2011; Haenschel et al., 2009). Ciertos sistemas de neurotransmisión inhibitoria como el GABAérgico se han demostrado fundamentales para el control de los procesos de actividad neural a través de la sincronización de la actividad de alta frecuencia y, por lo tanto, de los procesos cognitivos de control ejecutivo (Gonzalez-Burgos, Fish & Lewis, 2011; Lesh et al., 2011).

4. ACTIVIDAD OSCILATORIA GAMMA Y EXPRESIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

Se han dado evidencias de que las mencionadas alteraciones en la actividad oscilatoria gamma y su desincronización en la esquizofrenia están presentes desde el debut de la enfermedad (Lesh et al., 2011; Spencer et al., 2008b; Symond et al., 2005) y son altamente heredables (Leicht et al., 2011; Venables, Bernat & Sponheim, 2009). Asimismo, tales disfunciones parecen relacionarse con la alteración de los procesos neurobiológicos madurativos (Doischer et al., 2008; Lehmann, Steinecke & Bolz, 2012). Estos resultados experimentales: 1) hacen surgir la posibilidad de que dicha desorganización de la actividad oscilatoria refleje los procesos neuropatológicos subyacentes a este síndrome (Uhlhaas & Singer, 2006, 2011), y 2) sugieren una relación directa entre la actividad oscilatoria disfuncional en la esquizofrenia y el origen de los déficits cognitivos y la sintomatología clínica característica (Johannesen et al., 2008; Koenig et al., 2012).

4.1 Alteraciones en la actividad oscilatoria gamma y déficit cognitivo

La construcción de representaciones sensoriales básicas y complejas depende de una también compleja organización distribuida e interacción en paralelo de los múltiples sistemas funcionales cerebrales (Singer, 1999; Uhlhaas & Silverstein, 2005). A dichos procesos se les debe añadir los sistemas motores atencionales que permiten la selección dinámica y consolidación de dichas representaciones sensoriales en función del contexto, la experiencia y el conocimiento a priori (Engel, Fries & Singer, 2001). Estos complejos mecanismos sensoriomotores dinámicos y distribuidos que conforman las bases de la cognición requieren precisos sistemas de coordinación de la actividad neural, principalmente en las bandas de alta frecuencia (Bertrand & Tallon-Baudry, 2000; Fries, 2009; Fries et al., 2001; Koychev et al., 2011).

La actividad oscilatoria evocada en la banda gamma habitualmente posee una latencia temprana tras la estimulación sensorial (Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Hoogenboom et al., 2006). Los estudios de series temporales y análisis espectral que examinan la actividad oscilatoria relacionada con una tarea cognitiva han revelado que la sincronización de las respuestas oscilatorias en alta frecuencia está especialmente involucrada en los procesos fundamentales de la cognición, tales como la asignación de una ruta neural sináptica y la agrupación perceptiva a través de las redes corticales distribuidas (Fries, 2009; Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Phillips & Silverstein, 2003; Singer, 1999; Uhlhaas & Singer, 2006; Varela et al., 2001). En particular, hay evidencias recientes acerca de la importancia que el correcto funcionamiento de las oscilaciones en bandas beta y gamma tiene para la integración multisensorial (Lakatos et al., 2007), la atención selectiva (Doesburg et al., 2008; Fries et al., 2001), la memoria de trabajo (Jensen, Kaiser & Lachaux, 2007; Koychev et al., 2011) y hasta la consciencia perceptiva (Llinas et al., 1998). En todos estos casos parece probable que tal relación esté ligada a la capacidad de la propia actividad gamma para coordinar los circuitos neurales locales que subyacen a las funciones cerebrales superiores, esencialmente facilitando y delimitando la formación de agrupaciones funcionales transitorias (i.e., fortaleciendo y/o debilitando diversos enlaces sinápticos) para la construcción de perceptos neurales coherentes (Buzsáki, 2006; Singer, 1993, 1999; Tallon-Baudry et al., 1998; Uhlhaas et al., 2009a).

Es de especial interés el estudio de la respuesta oscilatoria en banda gamma en su subdivisión en actividad evocada (en fase) e inducida (fuera de fase). Mientras que la primera se relaciona

principalmente con el procesamiento sensorial temprano, la segunda se asocia al procesamiento cognitivo de elaboración tardía tanto relacionado como independiente de la tarea y con una latencia variable de aparición (Herrmann, Frund & Lenz, 2010). En esquizofrenia se ha dado evidencia de una reducción en la potencia evocada y en la sincronía gamma asociada a un peor rendimiento en tareas de consolidación perceptiva (Hirano et al., 2008; Johannesen et al., 2008; Spencer et al., 2003; Spencer et al., 2004; Spencer et al., 2008a) y control cognitivo (Gallinat et al., 2004; Haenschel et al., 2009), aunque también mostrando algunas excepciones como una relación inversa respecto al rendimiento en memoria de trabajo (Barr et al., 2010). Por su parte, un incremento en la actividad oscilatoria inducida en banda gamma se ha encontrado vinculado a un peor rendimiento en control cognitivo (Cho, Konecky & Carter, 2006; Haenschel et al., 2009). En general, estos resultados sugieren un déficit de activación oscilatoria sensorial (evocada o en fase) junto a una menor sincronización de dicha actividad temprana y un exceso de activación de latencia variable durante los posteriores procesos cognitivos (inducida o fuera de fase).

Por otro lado, la maduración de la sincronía neural durante la adolescencia es compatible con el desarrollo durante este periodo de las funciones cognitivas más complejas, tales como la memoria de trabajo y los procesos ejecutivos, en paralelo a la maduración de la neurobiología que las sustenta, principalmente prefrontal (Ashtari et al., 2007; Best & Miller, 2010; Geier & Luna, 2009; Luna et al., 2004). Asimismo, gracias a que hay evidencia de la asociación entre *la señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre* (blood oxygen level-dependent; BOLD) y la magnitud de actividad oscilatoria gamma (Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011), podemos considerar que los cambios madurativos durante la adolescencia en la actividad EEG de alta frecuencia son consistentes con evidencias desde la investigación con RMf, que indican un cambio progresivo (durante el paso de la adolescencia a la adultez) en la perfusión cerebral en aquellas áreas relacionadas con la ejecución de la tarea, especialmente para la relación entre áreas frontales y el rendimiento en pruebas de memoria de trabajo y control ejecutivo (Luna, Padmanabhan & O'Hearn, 2010; Taylor, Donner & Pang, 2012).

En suma, estos hallazgos permiten concluir que la correcta coordinación de la actividad neural en banda gamma dentro de y entre diferentes regiones cerebrales:

- 1) No sería un simple epifenómeno, sino más bien una propiedad fundamental para el correcto funcionamiento de las redes corticales y subcorticales, sirviendo a funciones esenciales para los procesos sensoriales y cognitivos. La esquizofrenia se caracteriza por una afectación de las facultades sensoriales y cognitivas, y estas probablemente subyacen al desarrollo de su sintomatología clínica característica (Uhlhaas & Singer, 2010).
- 2) Jugaría un papel central en determinados momentos del desarrollo neural para la conformación de las redes funcionales. Su defecto en los procesos de maduración daría origen a ciertas afecciones cerebrales como las que predominan en la esquizofrenia. Incluso, se han dado evidencias de una alteración en la banda gamma en otros trastornos cerebrales distintos de la esquizofrenia; tales como la epilepsia, el autismo, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (Uhlhaas & Singer, 2006).

4.2 Alteraciones en la actividad oscilatoria gamma y sintomatología psicótica

En la esquizofrenia se ha descrito una asociación entre las anomalías en la actividad oscilatoria de alta frecuencia y la sintomatología manifiesta en la enfermedad. En primer lugar, existen evidencias de que la alteración de la actividad gamma es significativamente mayor en aquellos pacientes con sintomatología alucinatoria prominente (Lee et al., 2006) o síndrome no deficitario (Bucci et al., 2007), en comparación a aquellos que no sufren una clínica productiva. Asimismo, se ha descrito que la amplitud y la sincronización de fase de la actividad oscilatoria evocada de alta frecuencia correlaciona negativamente con la sintomatología negativa (pobreza psicomotora) y positivamente con la sintomatología positiva (alucinaciones y trastorno del pensamiento) (Herrmann & Demiralp, 2005; Lee et al., 2003; Spencer et al., 2004; Spencer et al., 2008b). En cuanto a la sintomatología negativa en exclusiva, se ha sugerido que la falta de actividad oscilatoria gamma podría subyacer a una disfunción de la intercomunicación sensomotora, cuya representación final sería un déficit en la iniciación de la acción voluntaria (Ford et al., 2008; Frith, 1992).

Por otro lado, la asociación entre la disfunción de la actividad oscilatoria y la sintomatología clínica productiva podría corresponder a una hiperexcitación cortical que perturbaría la integración funcional y, consecuentemente, la propia experiencia consciente (Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Tononi & Edelman, 2000). Por lo tanto, a la expresión clínica positiva podría subyacer un déficit en la precisión de la sincronización oscilatoria y, consecuentemente, en la descarga corolaria (procesos de retroalimentación sensorial que permiten la distinción de los perceptos autogenerados de aquellos externamente generados) que dificulte la correcta distinción entre las experiencias de tipo real y mental (Ford & Mathalon, 2005; Ford et al., 2008). Estos resultados apoyarían la idea de que la productividad psicótica puede estar asociada a incrementos patológicos de la actividad localizada de alta frecuencia (Gross et al., 2007); coherente con el papel que la banda gamma parece tener en la generación de representaciones internas a través de redes de menor distribución (Gray et al., 1989; Womelsdorf et al., 2007), junto a un incremento de la actividad “ruidosa” de fondo que obstaculizaría el correcto funcionamiento de los mecanismos del procesamiento cognitivo (Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006). Consistente con esto último, se ha demostrado que la administración de psicofármacos en los pacientes de esquizofrenia para su estabilización clínica tiene el efecto de reducir la magnitud de la potencia gamma (Jones et al., 2012; Saunders, Gandal & Siegel, 2012).

5. RUIDO CORTICAL GAMMA Y ESQUIZOFRENIA

5.1 Valoración de la desorganización de la actividad oscilatoria

La alteración de la actividad oscilatoria en la banda gamma es un resultado constante en los pacientes con esquizofrenia y sólidamente vinculado a otras alteraciones neurobiológicas y a su expresión cognitiva y clínica. Sin embargo, se han obtenido resultados contradictorios tanto de incremento (Barr et al., 2010) como de reducción (Gallinat et al., 2004; Haig et al., 2000) de la actividad gamma durante la ejecución de una tarea cognitiva simple y en estado de reposo, lo cual apunta a que la neurofisiopatología en esta enfermedad es más compleja y se caracterizaría no tanto por una deficiencia bien localizada y homogénea, sino más bien por una desorganización de la actividad cortical distribuida y dependiente de los recursos de procesamiento cognitivo en demanda durante el registro.

Los cambios EEG que siguen a la presentación de un evento relevante (como un estímulo en una tarea simple para la evocación de un potencial de activación) representan la suma de la actividad evocada y la actividad no relacionada con dicho estímulo (Roach & Mathalon, 2008; Rockstroh, 1989). Un parámetro clave para la medición de la desorganización de la actividad neural sería la relación entre ambos tipos complementarios de actividad o *relación señal/ruido* (signal-to-noise ratio; SNR). Este parámetro representa la relación entre la actividad que sufre un reinicio de fase ante cada aparición estimular (señal) y la actividad no ligada temporalmente a la presentación del estímulo (ruido).

Por definición, el ruido no está correlacionado en el registro EEG, variando de forma aleatoria a través de las repeticiones de los eventos estimulares. Esta característica de la actividad ruido haría que el promediado de todas las repeticiones post-estimulares lo anularan. Por el contrario, la actividad que sí correlaciona (señal) se asume constante a través de las distintas repeticiones estimulares. De cumplirse tales supuestos, el promediado sería capaz de separar ruido y señal. Como consecuencia de esta propiedad, los análisis de potenciales evocados tradicionales, que se basan solamente en las ondas promedio, eliminarían cualquier información cuantificable de la actividad ruido (Winterer et al., 1999).

5.2 El ruido cortical

Un posible enfoque para evaluar *in vivo* la (des)organización de la actividad neural es la medida de potencia ruido o ruido cortical (Möcks et al., 1988). Aunque la medida de ruido en la señal global podría entenderse como un simple indicador de su calidad, esto sería engañoso en el sentido de que este parámetro, porción de la señal EEG no ligada al estímulo, probablemente posea una importante significación psicofisiológica en relación a diversos procesos neurobiológicos activados en paralelos (Callaway & Halliday, 1973). Por lo tanto, esta medida de actividad de fondo no sería un simple epifenómeno eléctrico cerebral sino una entidad fisiológica con sólidas implicaciones funcionales (Winterer et al., 2004).

El parámetro neurofisiológico de ruido cortical básicamente permite cuantificar el total de la actividad bioeléctrica no relacionada con la tarea en ejecución y puede asemejarse a la actividad inducida en cuanto a su composición en actividad de fondo fuera de fase y opuesta a la actividad señal promedio o evocada, con la excepción de que la primera (ruido) suele ser valorada como una magnitud promedio en un completo intervalo post-estimular y no de forma continuada en el tiempo como es el caso de la segunda (inducida). El ruido cortical sería la

suma de potencia recogida en el cuero cabelludo no temporalmente ligada al estímulo y cuantificada como la diferencia, en cada banda de frecuencia, entre la potencia media de los ensayos singulares (i.e., la señal total promedio de cada ensayo) y la magnitud de la potencia de la señal promediada para todos los ensayos (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 1999; Winterer et al., 2000). En otras palabras, esta medida de actividad ruido sería la diferencia de potencia eléctrica en cada banda EEG (delta, theta, alfa, beta y/o gamma) resultante de la sustracción de la potencia de la señal promedio (la cual está vinculada a la tarea que está siendo ejecutada) de la correspondiente potencia oscilatoria total (la cual está compuesta por la actividad EEG de fondo o no relacionada con la tarea, y la propia señal sí vinculada con el procesamiento de la tarea) (Winterer et al., 2004).

A causa de que las señales no ligadas al estímulo (i.e., fuera de fase y presentadas con diferentes latencias para cada época post-estimular) no sobreviven al promediado, estas deben ser calculadas mediante un proceso de estimación. De este modo, el ruido cortical puede ser determinado con gran fiabilidad mediante técnicas adecuadas (Winterer et al., 1999), con una excelente estabilidad test-retest y una alta correlación intra-clase entre parejas de hermanos, lo cual indica de forma indirecta su heredabilidad (Winterer et al., 2004).

En definitiva, el registro del ruido cortical permitiría disponer de una medida de aquellas oscilaciones neurales subyacentes a otras funciones cerebrales no relacionadas con la propia tarea en ejecución y en contraposición a la actividad directamente evocada por dicha tarea. Tal actividad probablemente corresponda a funciones que se activan en el estado de reposo y que en condiciones normales declinarían durante la realización de una determinada tarea. Una sobreabundancia de ruido cortical puede reflejar una excesiva actividad cortical a expensas de la adecuada selección de las poblaciones neurales y, por tanto, alterar el correcto rendimiento cognitivo (Winterer et al., 2004).

5.3 Alteraciones del ruido cortical en esquizofrenia

Un indicio biológico patológico muy replicado en la literatura sobre esquizofrenia, reflejo de su probable desorganización de la actividad cortical en la enfermedad, es el patrón de hiperactividad en regiones no involucradas en la tarea que está siendo realizada, mientras que aparecen hipoactivadas aquellas áreas que se esperan funcionales (Manoach, 2003; Uhlhaas & Singer, 2010). Este patrón de desorganización funcional se ha demostrado principalmente mediante técnicas de neuroimagen por RMf (Ongur et al., 2010; Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). En el registro EEG, tal exceso de activación desvinculada a la tarea en ejecución se vería representada por altos valores en el parámetro del ruido cortical, en detrimento de la actividad señal evocada. La ventaja de la técnica EEG es que posee mayor resolución temporal que la RMf, la cual posibilita la medición de un amplio espectro de actividad oscilatoria hasta bandas de alta frecuencia. Dicho patrón de desorganización de la actividad, estudiado desde una u otra técnica, permitiría dar explicación del déficit cognitivo que muchos pacientes exhiben y sería coherente con la gran extensión de datos que sugieren una menor actividad inhibitoria sináptica en la esquizofrenia, lo cual conduciría a una inapropiada selección de las agrupaciones neurales relacionadas con la tarea cognitiva, lo que dificultaría su rendimiento (Gonzalez-Burgos, Fish & Lewis, 2011; Lewis et al., 2012).

La valoración del ruido cortical o potencia ruido en banda gamma puede ser de gran utilidad para el estudio de la esquizofrenia por dos razones:

- 1) La neurotransmisión inhibitoria GABAérgica es relevante tanto en la generación (Bartos, Vida & Jonas, 2007; Uhlhaas et al., 2010) como en la modulación (Brown, Davies & Randall, 2007) de los ritmos de alta frecuencia en el cerebro. Dado que es probable que exista un déficit en la inhibición sináptica en la esquizofrenia (Gonzalez-Burgos, Hashimoto & Lewis, 2010; Lewis, Hashimoto & Volk, 2005), es de esperar una actividad cerebral desorganizada y/o excesiva durante ciertas tareas cognitivas junto a una disminuida activación de las regiones habitualmente involucradas en dichas tareas (Manoach, 2003).
- 2) La asociación entre las oscilaciones en banda gamma y la modulación del flujo sanguíneo cerebral parece más fuerte que la asociación de esta última con las oscilaciones en otras bandas de frecuencia (Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011). De acuerdo con esto, las alteraciones funcionales en esquizofrenia (i.e., la desorganización descrita mediante RMf) podrían extrapolarse a la EEG cuantitativa y complementarse a través de la búsqueda de evidencias de un mayor ruido cortical en banda gamma en distintas regiones corticales hipotéticamente relacionadas y no relacionadas con la tarea en ejecución durante el registro.

Aunque la medida de ruido cortical es bastante reciente en la investigación sobre esquizofrenia, previamente se ha demostrado que existe un exceso de ruido cortical tanto en los pacientes como en sus hermanos sanos en comparación a sujetos control (Winterer et al., 2004), lo que le confiere una clara asociación al riesgo genético para la expresión de esta enfermedad. Este mismo trabajo de Winterer (2004) también logró encontrar en pacientes una asociación entre dicha alteración del ruido cortical y un peor rendimiento cognitivo de tipo frontal (memoria de trabajo). Además, tal incremento en la potencia ruido en banda gamma se ha demostrado coherente con los datos provenientes de la neuroimagen funcional que revelan una desincronización y/o excesiva actividad cerebral durante las tareas cognitivas junto con una disminuida activación de las regiones habitualmente involucradas en aquellas tareas (Manoach, 2003).

6. NEUREGULINA Y ALTERACIÓN DE LA ACTIVIDAD OSCILATORIA GAMMA EN ESQUIZOFRENIA

6.1 Vulnerabilidad genética para la esquizofrenia

Actualmente hay sólidas evidencias de que la probabilidad de desarrollar la esquizofrenia se multiplica dentro de las familias con antecedentes de esta enfermedad y de que el riesgo se incrementa en paralelo al grado de afinidad genética que se tiene con el miembro afectado (Cardno et al., 1999; Kendler et al., 1993). Estudios de asociación familiar (DeLisi et al., 2002; Kendler et al., 1993), de adopción (Heston, 1966; Kety, 1983; Kety et al., 1994) y de gemelos (Cannon et al., 1998; Gottesman, McGuffin & Farmer, 1987; Sullivan, Kendler & Neale, 2003) han confirmado la amplia contribución genética al desarrollo de esta enfermedad. La heredabilidad, estimada como la concordancia entre gemelos y entendida como la proporción de la varianza de la propensión para desarrollar una enfermedad en la población general que se explica por la contribución genética (por los mismos factores genéticos o por su interacción con los factores ambientales), se ha establecido hasta en un 80% (Cannon et al., 1998; Cardno et al., 1999; Kendler et al., 1993; Sullivan, Kendler & Neale, 2003).

Desde hace décadas se han venido desarrollando estudios para la valoración de los sustratos genéticos de la esquizofrenia. Entre ellos, los estudios de asociación genética se centran en el análisis de una particular variante genética candidata a modificar el riesgo a padecer la enfermedad. Los resultados de este tipo de estudios han identificado algunos genes de riesgo para la enfermedad, tales como: la neuregulina 1 y 3 (NRG1 y NRG3); la disbindina (DTNBP1); la interleucina-1 beta (IL1B); los genes para los receptores dopaminérgicos D1-D4 (DRD1-4); el disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1); la catechol-*O*-methyl-transferasa (COMT) o el gen para el receptor metabotrópico glutamatérgico (GRM3) (Banerjee et al., 2010; Cherlyn et al., 2010; Fanous & Kendler, 2008; Sanchez-Pulido & Ponting, 2011; Watanabe, Someya & Nawa, 2010; Williams, Owen & O'Donovan, 2007). Sin embargo, lejos de contribuir a definir un sólido y singular sustrato genético para la esquizofrenia, estos hallazgos han dado progresiva evidencia de su alta complejidad multigénica y de que probablemente no se encontrará ninguna variante de predisposición de gran efecto (DeLisi, 2000; Owen, Craddock & O'Donovan, 2005; Sullivan, 2008; Vereszkei & Mirnics, 2011). En este sentido, los *estudios de asociación del genoma completo* (genome-wide association studies; GWAS) demuestran que en esquizofrenia se produce más bien la implicación de una alta variabilidad de diferentes loci genéticos con distintos tamaños del efecto (Bergen & Petryshen, 2012; Hosak, Silhan & Hosakova, 2012; Ripke et al., 2011), semejante, por ejemplo, al *complejo mayor de histocompatibilidad* (major histocompatibility complex; MHC); una región del genoma humano en el cromosoma 6 caracterizada por ser la de más alta densidad de genes y rica en *polimorfismos de nucleótido simple* (single nucleotide polymorphisms; SNPs), con un amplio número de haplotipos complejos y ampliamente estudiada tanto como paradigma de estudio del genoma humano como por sus importantes implicaciones sobre la susceptibilidad autoinmune (Allcock, 2012; Stefansson et al., 2009).

A pesar de que aún está muy lejos una suficiente definición genética de la esquizofrenia, sí es posible emplear los estudios de asociación genética para dilucidar los probables mecanismos patológicos cerebrales subyacentes a la enfermedad. Esto es posible mediante la búsqueda de relaciones entre ciertas variantes genéticas de riesgo para desarrollar la enfermedad y los

específicos procesos neurobiológicos, con el fin de definir los orígenes de la expresión de este síndrome (Bray, 2008; Gottesman, McGuffin & Farmer, 1987; Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008).

6.2 Origen genético de la actividad oscilatoria gamma

Se ha propuesto que la vulnerabilidad genética para la esquizofrenia se traduce en una imprecisa sincronización de la actividad neural oscilatoria. Un buen número de genes vinculados al riesgo para desarrollar la esquizofrenia; incluyendo los genes de la neuregulina, CHRNA7, disbindina (DTNBP1) y GAD1; también modulan el desarrollo de los sistemas de neurotransmisión GABAérgica, colinérgica y glutamatérgica (Lisman et al., 2008; O'Tuathaigh et al., 2012; Subburaju & Benes, 2012). Como se ha visto anteriormente, estos sistemas de neurotransmisión están crucialmente involucrados en la red de interneuronas de actividad inhibitoria y, por tanto, en la generación de las oscilaciones neurales distribuidas de alta frecuencia (Gonzalez-Burgos, Fish & Lewis, 2011; Kinney et al., 2006; Lisman et al., 2008; Lodge, Behrens & Grace, 2009). También los estudios de la actividad neural oscilatoria gamma en familiares de primer orden de pacientes con esquizofrenia han demostrado su alteración asociada a la proximidad genética (Hall et al., 2011b; Leicht et al., 2011), por lo que la actividad bioeléctrica en banda rápida podría constituir un fenotipo intermedio para la enfermedad.

Análisis computacionales de la corteza auditiva basados en estudios post-mórtem de pacientes con esquizofrenia, los cuales indicaban una reducida carga en las interneuronas corticales de GAT-1 (un transportador del GABA codificado por el gen SLC6A1) y GAD₆₇ (una enzima responsable de la síntesis del GABA y codificada por el gen GAD1), han demostrado que la disminución de la actividad inhibitoria hace cambiar el modelo de respuesta a la estimulación desde un modelo de banda rápida a un modelo de baja frecuencia (Kwon et al., 1999; Vierling-Claassen et al., 2008). Por otro lado, desde la investigación con modelos animales y pacientes se ha aportado evidencia de la existencia de un vínculo directo entre varios SNPs de riesgo para desarrollar la esquizofrenia y las alteraciones en las oscilaciones neurales presentes en esta enfermedad. Por ejemplo, los SNPs en los genes que codifican el receptor D4 para la dopamina (DRD4) y el transportador para la dopamina (DAT/SLC6A3) se han demostrado moduladores del patrón de respuestas evocadas gamma en humanos (Demiralp et al., 2007). Asimismo, también se ha dado evidencia de que diversos polimorfismos en la NRG1 y ERBB4 (genes que codifican la neuregulina-1 y uno de sus receptores ErbB4) modulan sustancialmente la amplitud de las oscilaciones gamma en porciones del hipocampo en ratas a través de las interneuronas inhibitorias positivas para la parvalbúmina (Fisahn et al., 2009).

6.3 Neuregulina, esquizofrenia y alteraciones en la actividad oscilatoria gamma

Las neuregulinas son una familia de proteínas de señalización pertenecientes al *factor de crecimiento epidérmico* (epidermal growth factor; EGF) que activan los receptores tirosina quinasa ErbB. Por lo tanto, conducen a la activación de diversas vías de señalización intracelular y a la coordinación de un amplio rango de respuestas celulares (Buonanno & Fischbach, 2001; Burden & Yarden, 1997; Falls, 2003). Hasta ahora, en vertebrados se han identificado hasta cuatro genes (NRG1-4) que codifican a las neuregulinas. Estas proteínas se han demostrado que cumplen diversas funciones en el desarrollo del sistema nervioso (Jaaro-Peled et al., 2009), por lo que su papel en la actividad neural oscilatoria puede ser muy relevante. De los cuatro genes de la neuregulina, NRG1 y NRG3 han sido los más sólidamente

vinculados al incremento del riesgo a padecer esquizofrenia, tal como han demostrado varios estudios de asociación genética (Kao et al., 2010; Stefansson et al., 2002).

6.3.1 Neuregulina 1

La NRG1 es esencial para el desarrollo del sistema nervioso central. Esta proteína puede ser producida en numerosas isoformas a través de ~30 exones y un complejo patrón de ensamblajes alternativos de ARN para el gen NRG1 mediante el empleo de diversos promotores (1,4Mb; chr.8p12), lo cual permite generar finalmente hasta seis subtipos de NRG1. Tal diversidad permite a esta molécula realizar una amplia variedad de funciones en el sistema nervioso periférico y central (Mei & Xiong, 2008). La NRG1 recientemente se ha demostrado promotora de la sinaptogénesis, en especial de las interneuronas inhibitorias más que en las neuronas excitatorias (Ting et al., 2011), y es sabido que las interneuronas inhibitorias juegan un papel esencial en la sincronización de la actividad neural (Markram et al., 2004). La NRG1 interactúa con los receptores ErbB en el cerebro, lo cual tiene un impacto significativo sobre la diferenciación, migración y maduración de las interneuronas GABA (Flames et al., 2004), los astrocitos (Sardi et al., 2006) y probablemente los oligodendrocitos (Calaora et al., 2001). La NRG1 es también importante para la regulación de la PLP, probablemente a través del sistema dopaminérgico (Buonanno, 2010; Kwon et al., 2008). Por último, el campo de influencia de la red de señalización NRG1-ErbB probablemente tenga una serie de consecuencias en el procesamiento de la información en el cerebro, en particular por el posible efecto de la NRG1 en el realce de las oscilaciones en banda gamma a través de los mecanismos de inhibición sobre la PLP (Fisahn et al., 2009; Kwon et al., 2008).

A partir de la detección de un haplotipo de riesgo para la esquizofrenia (HAP_{ICE}) en el gen NRG1 en población Islandesa (Stefansson et al., 2002), la variación de este gen ha sido en numerosas ocasiones asociada a un incremento del riesgo a padecer esta enfermedad. Este haplotipo abarca la región promotora y los dos primeros exones/intrones del gen. Aunque posteriores metaanálisis han dado consistencia a este hallazgo (Li, Collier & He, 2006), aún existe cierta discusión sobre cuáles de sus marcadores están más robustamente asociados con esta enfermedad (Gong et al., 2009).

Entre los numerosos marcadores de riesgo que se incluyen en el HAP_{ICE}, el polimorfismo rs6994992 (SNP8NRG243177), situado en la región promotora, es de particular interés por su efecto en los niveles de expresión de la neuregulina tipo IV, tanto en muestras de cerebros humanos post-mortem como en ensayos *in vitro* de luciferasa (Law et al., 2006; Tan et al., 2007). Hay evidencia de que aquellos participantes que llevan el genotipo de riesgo T/T reaccionan con un mayor número de pensamientos inusuales ante situaciones de estrés psicológico (Keri et al., 2009). Asimismo, se ha demostrado que personas portadoras de esta variante de riesgo desarrollan con mayor probabilidad sintomatología psicótica (Hall et al., 2006a). Otras variaciones relacionadas con el gen NRG1, tales como las provenientes del SNP no-sinónimo (Arg/Gln) rs3924999, han sido también asociadas al desarrollo de la esquizofrenia (Yang et al., 2003). Este polimorfismo, que se localiza con el exón E344/E178 (dominio Ig), ha sido asociado a una mayor latencia en el potencial evocado P300 tanto en pacientes con esquizofrenia como en controles sanos (Kang et al., 2012).

6.3.2 Neuregulina 3

Actualmente se dispone de menor información sobre las funciones biológicas en las que interviene el gen NRG3 y su posible relevancia para desarrollar la enfermedad mental. Sin embargo, sí se ha demostrado que la NRG3 es un ligando específico para los receptores ErbB4 (Benzel et al., 2007) y que juega un destacado papel en el desarrollo embrionario de la corteza cerebral (Assimacopoulos, Grove & Ragsdale, 2003). También se tiene evidencia de la generación de hasta cuatro clases principales de NRG3 por ensamblaje alternativo (Kao et al., 2010) y de que, dentro de tal variación genética (1,1Mb, chr.10q23.1), el polimorfismo rs10748842 en el intrón 1 ha sido asociado a un incremento del riesgo a padecer esquizofrenia y a ejercer un efecto funcional en la expresión de sus isoformas clase II y III (Kao et al., 2010).

7. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Partiendo de las actuales evidencias sobre alteraciones electrofisiológicas en la esquizofrenia y su asociación con otros aspectos neurobiológicos y de la expresión clínica que caracterizan la enfermedad, parece altamente relevante estudiar la actividad oscilatoria en banda gamma. Por otro lado, en esta enfermedad parece primordial considerar un síndrome de desconexión que estaría caracterizado por una ineficiencia o desajuste de la actividad oscilatoria (Friston, 1999; Lesh et al., 2011; Stephan, Friston & Frith, 2009). En este sentido, la mayoría de los estudios EEG previos en esquizofrenia no discriminan entre actividad ligada a la tarea y actividad no vinculada o de fondo (e.g., Ford et al., 2008; Light et al., 2006; Rutter et al., 2009; Spencer et al., 2009; Venables, Bernat & Sponheim, 2009). Por esta razón, la investigación de parámetros que reflejen el (des)equilibrio de los patrones de actividad oscilatoria, especialmente respecto a aquella actividad no eficiente, es fundamental para la comprensión del sustrato neurobiológico de este síndrome.

Teniendo en cuenta hallazgos provenientes de estudios con distintas técnicas de neuroimagen tales como el EEG, la *magnetoencefalografía* (MEG) o la RMf (e.g., Pomarol-Clotet et al., 2008; Rutter et al., 2009; Winterer et al., 2004), es esperable que en esquizofrenia se produzca una mayor actividad de fondo que pudiera corresponderse a procesos y mecanismos neurales no relacionados con la ejecución de una tarea cognitiva simple y que, consecuentemente, configurarían un patrón de ineficiencia en el rendimiento en dicha tarea. En otras palabras, en la esquizofrenia sería esperable una mayor potencia ruido o ruido cortical, tal como se ha definido anteriormente. La posibilidad de que haya un exceso de ruido gamma en la esquizofrenia se sostiene adicionalmente en una probable reducción de la transmisión inhibitoria, mediada principalmente por el sistema GABAérgico, y en el papel que tal transmisión juega en la modulación de las oscilaciones en banda gamma (Gonzalez-Burgos, Fish & Lewis, 2011), lo cual podría a su vez dificultar el rendimiento cognitivo y contribuir a la sintomatología clínica de la enfermedad.

La organización de la actividad cortical es fundamental para la efectiva conformación y coordinación de las redes neurales, las cuales probablemente estén alteradas en la esquizofrenia en cuanto a su estructura y/o funcionamiento dinámico (Bertrand & Tallon-Baudry, 2000; Uhlhaas et al., 2009a; Uhlhaas & Singer, 2006). Por estos motivos, resulta interesante el estudio de la actividad ruido en este síndrome de acuerdo a su distribución topográfica y funcional, tal como se podría estimar a través de un análisis factorial de los registros de actividad EEG. De este modo, también podemos disminuir notablemente el riesgo de errores tipo I (falsos positivos) en el análisis, posibles a causa de un elevado número de variables de registro (una por electrodo). Asimismo, un abordaje de este tipo también nos permite compensar parcialmente la pérdida de resolución espacial a causa del empleo de EEG en lugar de otras técnicas de neuroimagen.

Los patrones de (des)organización de la actividad cortical se han estudiado habitualmente en población tanto sana como patológica con técnicas de neuroimagen de RMf, dando énfasis a la ordenación espacial de la actividad. El empleo de técnicas de EEG, como es nuestro caso, ofrece una ventana complementaria para este fin dada su destacada resolución temporal, su naturaleza no invasiva y sus relativamente más sencillos requisitos de equipamiento. En definitiva, la información que nos ofrece la RMf en la investigación sobre neurofisiopatología

en esquizofrenia puede estar mejor reflejada en los registros EEG por dos razones: 1) la afectación de la actividad de alta frecuencia en esta enfermedad y su demostrada relación con los procesos neurales subyacentes a la cognición (Bertrand & Tallon-Baudry, 2000; Fries, 2009; Fries et al., 2001); y 2) la más fuerte asociación entre la perfusión cerebral y la actividad en la banda gamma, que entre la primera y otras bandas de frecuencia (Niessing et al., 2005). Incluso, recientemente Scheeringa et al. (2011) han presentado evidencia directa de que el acoplamiento entre la señal de RMf y la actividad en banda gamma es válida tanto para modelos animales como para humanos durante la realización de una tarea cognitiva.

Por otro lado, es coherente pensar que el exceso de ruido cortical en banda gamma, esperable en los pacientes con esquizofrenia, interrumpa el correcto funcionamiento de los mecanismos básicos de la cognición que, a su vez, podrían contribuir a la manifestación clínica de la enfermedad. Estudios precedentes (Winterer & Weinberger, 2004) han dado evidencia de esta asociación, pero sería apropiado contribuir al entendimiento de las bases biológicas de la expresión fenomenológica y cognitiva de esta enfermedad confirmando y ampliando el estudio de dicho patrón relacional patológico. Durante los últimos años, las principales evidencias en investigación biomédica han consolidado la idea de que el fenotipo de la esquizofrenia es muy variable en cuanto a sus sustratos biológicos (Honea et al., 2005) y su perfil cognitivo (Dickinson, Ramsey & Gold, 2007). Esto ha conducido a diversos autores a proponer distintas vías neuropatológicas para la esquizofrenia (Tandon, Nasrallah & Keshavan, 2009), lo que sugiere la posibilidad de identificar un fenotipo discreto dentro de este síndrome que se caracterizaría por alteraciones neurofisiológicas y cognitivas paralelas. Por ello, sería interesante estudiar las alteraciones en la actividad ruido de forma aislada en subgrupos de pacientes definidos en función de su rendimiento cognitivo, lo cual podría conducir a mecanismos fisiológicos diferenciados en esta enfermedad y aportar más luz sobre la particular relación entre la desorganización neurofisiológica y el déficit cognitivo. En esta dirección, recientes datos apoyan la existencia de un subgrupo de pacientes con esquizofrenia con claros déficits relacionados con la vía GABAérgica frontal inhibitoria (Volk et al., 2012).

Otro aspecto importante en la investigación de los procesos biológicos patológicos en la esquizofrenia es la evidente participación genética en esta enfermedad. La alta heredabilidad tanto de este síndrome clínico (Lichtenstein et al., 2009) como de los potenciales evocados (Hall et al., 2006b) dan soporte al empleo de estudios genéticos asociativos. Se ha comprobado la existencia de un sustrato genético en la actividad oscilatoria y su sincronización temporal desde estudios de gemelos sanos (Linkenkaer-Hansen et al., 2007) y de asociación entre las alteraciones en la actividad oscilatoria y la predisposición genética a padecer esquizofrenia (Hong et al., 2004; Hong et al., 2008; Leicht et al., 2011). Aunque en estos trabajos se estudió la actividad evocada (en fase), la actividad oscilatoria ruido o no vinculada con la tarea es probable que también tenga un carácter hereditario (Winterer et al., 2004; Winterer & Weinberger, 2004). Por lo tanto, es coherente el empleo de la actividad neural oscilatoria en la investigación de los sustratos genéticos de la esquizofrenia, al mismo tiempo que su alteración podría comportarse como un endofenotipo de la enfermedad. Por esto último, en un estudio de esta índole resulta interesante no sólo la inclusión de genotipos de riesgo para la enfermedad especialmente vinculados con los sistemas de control de la actividad oscilatoria, sino también el estudio de los rasgos neurofisiológicos y cognitivos de un grupo de familiares sanos de pacientes con esta enfermedad.

I. MARCO TEÓRICO

Consistente con un probable sustrato genético de la actividad ruido en bandas de alta frecuencia, el vínculo entre ciertas variaciones genéticas de la neuregulina y el riesgo a padecer esquizofrenia (Fisahn et al., 2009) podría corresponder a su mediación en la regulación neural fina para una eficiente coordinación de la actividad cerebral de las redes distribuidas. Un hallazgo varias veces replicado ha sido la disminución de la amplitud P300 en esquizofrenia y su vínculo genético con la neuregulina (Bramon et al., 2008; Bramon et al., 2004). En este contexto, entre los posibles correlatos electrofisiológicos de interés se encontraría la amplitud del potencial evocado P300 y la potencia en las oscilaciones de banda gamma no relacionadas con la tarea realizada (potencia ruido o ruido cortical). Esta posible relación justifica el estudio, tanto en pacientes como en sujetos sanos, de variables de riesgo para la esquizofrenia tales como las correspondientes a los SNPs rs6994992 y rs3924999 de la NRG1 y al rs10748842 de la NRG3.

En resumen, la investigación del ruido cortical tanto en pacientes de esquizofrenia como en familiares sanos es relevante por: 1) el rol que genes candidatos para la esquizofrenia tales como los de la neuregulina (Fisahn et al., 2009) tienen en el desarrollo de las interneuronas inhibitorias; 2) la función de estas interneuronas en la respuesta gamma (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012); y 3) la probable alteración, en al menos una parte de los pacientes con esquizofrenia, de la transmisión inhibitoria (Lewis & Sweet, 2009) y su vínculo con la expresión cognitiva y clínica de la enfermedad (Uhlhaas & Singer, 2010). De acuerdo con la literatura más actual a este respecto, es de esperar: 1) un exceso de potencia ruido en banda gamma en los pacientes con esquizofrenia como correlato de una excesiva extensión de la activación cortical a expensas de la adecuada selección de las poblaciones neurales y del correcto rendimiento cognitivo, e independientemente del estado de medicación en los pacientes (i.e., presente tanto en aquellos pacientes con escasa historia de tratamiento farmacológico, incluyendo los casos de primer episodio, como en aquellos crónicos de tratamiento estable de larga duración); 2) una distribución de la actividad ruido coherente con las redes neurales; 3) un fenotipo singular dentro del actual síndrome de la esquizofrenia caracterizado por una mayor activación cortical ruido y un peor rendimiento cognitivo; 4) una asociación entre las anomalías en el ruido cortical gamma, un peor rendimiento cognitivo y una mayor sintomatología clínica; y 5) la confirmación del posible valor como endofenotipo de las alteraciones en ruido cortical y su asociado déficit cognitivo, esperando una afectación de estas medidas tanto en un grupo de familiares sanos como en aquellos subgrupos de participantes con variables genéticas de riesgo para la enfermedad.

PARTE II

DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

8. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

De acuerdo a lo expuesto anteriormente y partiendo del potencial interés que el ruido cortical gamma tiene para desentrañar algunos de los mecanismos neurobiológicos que se encuentran en el origen de la esquizofrenia, se proponen los siguientes objetivos de estudio:

- O1. Estudiar el rendimiento cognitivo y las posibles alteraciones neurofisiológicas en el potencial evocado P300 tanto en un grupo de pacientes con esquizofrenia como en un grupo de familiares de primer orden sanos.
- O2. Definir la distribución topográfica del parámetro electrofisiológico ruido cortical gamma.
- O3. Analizar la posible alteración del ruido cortical gamma en los pacientes con esquizofrenia y en los familiares de primer orden sanos.
- O4. Comprobar la asociación de las alteraciones en el ruido cortical gamma con la sintomatología clínica, el perfil cognitivo y las magnitudes de amplitud del potencial evocado P300.
- O5. Estudiar la posible existencia de una expresión fenotípica diferencial dentro de la esquizofrenia caracterizada por una alteración tanto cognitiva como neurofisiológica.
- O6. Determinar la relación entre las posibles alteraciones en el ruido cortical gamma y tres polimorfismos de riesgo para la esquizofrenia también relacionados con la transmisión inhibitoria: rs6994992 y rs3924999 promotores de la neuregulina 1, y rs10748842 promotor de la neuregulina 3.
- O7. Descartar posibles fuentes de error en cuanto al origen del ruido cortical gamma: tratamiento farmacológico, microsacadas oculares y actividad muscular periférica.

9. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Para alcanzar los objetivos propuestos anteriormente, y partiendo de las actuales evidencias en el estudio cognitivo, neurofisiológico y genético de la esquizofrenia, se establecen las siguientes hipótesis de trabajo:

- H1. Los pacientes con esquizofrenia obtendrán un menor rendimiento cognitivo y mostrarán alteraciones neurofisiológicas en el potencial P300 (disminución de la amplitud) en comparación a los participantes control.
- H2. La distribución factorial del ruido cortical en banda gamma adoptará una topografía coherente con las redes cerebrales funcionales.
- H3. Durante la ejecución de una actividad atencional simple (paradigma odd-ball), los pacientes con esquizofrenia mostrarán un mayor ruido cortical gamma que los controles sanos en aquellas áreas corticales normalmente más activas en condiciones inespecíficas o de reposo.
- H4. El ruido cortical gamma será una significativa medida predictora del diagnóstico de esquizofrenia.
- H5. Las alteraciones en el ruido cortical gamma estarán relacionadas con una mayor sintomatología clínica, un peor rendimiento cognitivo y una mayor alteración (i.e., menor amplitud) de los potenciales evocados P3a y P3b.
- H6. Los pacientes con un significativo déficit cognitivo tendrán mayores magnitudes de ruido cortical gamma que los pacientes sin déficit cognitivo.
- H7. Las alteraciones observadas en pacientes con esquizofrenia se replicarán, aunque en menor grado (i.e., con menor significación estadística), en los familiares de primer orden sanos.
- H8. Se encontrará una relación significativa entre ser portador del alelo de riesgo en cada uno de los tres polimorfismos estudiados y las alteraciones en ruido cortical gamma.
- H9. No se obtendrán evidencias de otras fuentes alternativas de ruido gamma; tales como la farmacología, las microsacadas oculares o la actividad muscular periférica.

10. METODOLOGÍA

10.1 Muestra de estudio

Se reclutaron un total de 60 pacientes con esquizofrenia, 30 familiares de primer orden sanos y 30 controles sanos. Debido a su bajo número de segmentos válidos (< 20) (Cohen & Polich, 1997) tras el filtrado y la limpieza de artefactos del registro EEG, se descartaron siete pacientes, seis familiares y tres controles antes de posteriores análisis. En las Tablas 1 y 2 se muestran respectivamente los criterios de inclusión y exclusión para formar parte de los distintos grupos muestrales.

10.1.1 Pacientes de esquizofrenia

Los pacientes fueron contactados y reclutados en dos centros hospitalarios colaboradores con el presente trabajo de investigación: Hospital Provincial de Zamora y Hospital Clínico Universitario de Salamanca en sus respectivos Servicios de Psiquiatría y bajo supervisión de los dos psiquiatras directores del presente trabajo de tesis doctoral (Dr. Manuel Franco y Dr. Vicente Molina).

Los casos de esquizofrenia finalmente comprendieron 23 pacientes crónicos estables, con medicación también estable a largo plazo, y 30 pacientes libres de medicación en el momento del reclutamiento. Todos estos pacientes participantes reunieron criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales - 4ª edición revisada* (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th Edition Revised; DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000) de esquizofrenia paranoide (48 casos) o indiferenciada (5 casos).

Los pacientes estables estaban siendo tratados de forma estable con antipsicóticos atípicos: risperidona (n=12; 2 a 6 mg/día), olanzapina (n=8; 5 a 20 mg/día), quetiapina (n=4; 300 a 600 mg/día), aripiprazol (n=2; 10 a 15 mg/día) y clozapina (n=7; 100 a 350 mg/día) sin modificaciones en los tres meses anteriores a su valoración clínica, neuropsicológica y neurofisiológica. Diez de estos pacientes recibían dos antipsicóticos diferentes. Los fármacos y las dosis se habían mantenido constantes en los 3 meses precedentes a los registros EEG (Tabla 1).

Por otra parte, de los 30 pacientes libres de medicación que fueron incluidos en el estudio, 17 no habían recibido tratamiento previo (pacientes de primer episodio) y 13 habían abandonado su tratamiento farmacológico por un periodo superior a un mes (Tabla 1). Debido a su estado psicótico agudo en el momento de la inclusión en el estudio y para su estabilización, a este subgrupo de pacientes se le administró una pequeña cantidad de haloperidol (2 a 4 mg) continuado por un periodo de lavado de aproximadamente 24 horas antes de la valoración clínica, neuropsicológica y neurofisiológica. El objetivo fue minimizar el probable sesgo de incluir únicamente pacientes capaces de cooperar durante un episodio psicótico agudo. Por lo tanto, de aquí en adelante nos referiremos al conjunto de estos pacientes como “pacientes con mínimo tratamiento”.

10.1.2 Familiares de primer orden sanos

Los familiares de primer orden sanos correspondieron a padres o hermanos de pacientes con esquizofrenia y pertenecientes a familias con uno o más miembros diagnosticados de esta enfermedad. Para su reclutamiento se siguió una doble estrategia: 1) por vía telefónica desde

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

consulta para aquellos familiares de pacientes participantes en el estudio; y 2) a través de diversos recursos asistenciales dirigidos a esta población, tales como los programas de psicoeducación familiar. La muestra final de familiares la componían 18 padres (7 hombres y 11 mujeres) y 6 hermanos (2 hombres y 4 mujeres). En el momento de la inclusión, los familiares no habían recibido con anterioridad ningún diagnóstico psiquiátrico del eje I ni habían sido tratados con un fármaco antipsicótico en los seis meses precedentes (Tabla 2).

10.1.3 Controles sanos

Los controles sanos fueron reclutados a través de anuncios en el periódico y fueron remunerados por su cooperación en la investigación. Cada uno de los controles fue valorado previamente a su inclusión por un psiquiatra a través de una entrevista semiestructurada para descartar antecedentes psiquiátricos personales o familiares, así como posibles tratamientos psicofarmacológicos y/o consumo de tóxicos que pudieran interferir en las principales mediciones (Tabla 2). Asimismo, con el objetivo de descartar los posibles efectos del haloperidol en las medidas neurofisiológicas (ruido cortical y parámetros P300), cinco controles sanos dieron su consentimiento informado para realizar el estudio EEG antes y 24 horas después de una dosis de 2 mg de haloperidol, reproduciendo aproximadamente las mismas condiciones farmacológicas que los pacientes con mínimo tratamiento.

Los criterios de exclusión para todos los participantes en el estudio, que se exponen en detalle en la Tabla 2, incluyeron: un CI total por debajo de 70; historia previa de enfermedad neurológica; traumatismo craneal con pérdida de consciencia; abuso de sustancias pasado o presente, excepto nicotina y cafeína; presencia de cualquier otro proceso psiquiátrico y/o tratamiento farmacológico con drogas cuya acción actúa de forma comprobada sobre el sistema nervioso central. Se descartó el abuso toxicológico en todos los participantes a través de la información reunida en la entrevista de inclusión junto a un urinálisis.

El protocolo de valoración a los participantes fue aprobado por los comités de ética de ambos centros hospitalarios y sus datos fueron almacenados y empleados de forma anónima para investigación. En todo caso, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes, sus familiares y los controles sanos tras proveer una completa información escrita. El consejo de investigación aprobó el estudio de acuerdo al Código Ético de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki) (World Medical Association, 2008).

Tabla 1. Criterios de inclusión para los distintos grupos muestrales de la investigación.

Criterios de inclusión	Todos los pacientes	Pacientes con mínimo tratamiento	Familiares de primer orden	Controles sanos
• Entre 18 y 65 años de edad (excepto familiares cuyo límite máximo se situó en 75 años debido a la inclusión de padres de pacientes con esquizofrenia)	✓	✓	✓	✓
• Consentimiento informado escrito (personal y/o de familiar/tutor responsable)	✓	✓	✓	✓
• Capacidad física y mental de colaboración activa	✓	✓	✓	✓
• Completar al menos uno de los dos principales módulos de evaluación (neuropsicología y neurofisiología)	✓	✓	✓	✓
• Aportar una muestra de orina para análisis de tóxicos	✓	✓	✓	✓
• Diagnóstico DSM-IV-TR de esquizofrenia con menos de 10 años de evolución	✓	✓		
• Estabilidad clínica psiquiátrica durante el último mes	✓			
• Estabilidad de tratamiento farmacológico durante los últimos 3 meses	✓			
• Monoterapia antipsicótica o politerapia si son 2 antipsicóticos atípicos. Se acepta consumo de benzodiacepina o imidazopiridina como hipnótico, así como una minoría de pacientes con consumo de antidepresivo o litio.	✓			
• Si hay consumo de sustancias: inclusión si no desaparecen los síntomas psicóticos tras 14 días desde su interrupción		✓		
• No haber recibido tratamiento psicofarmacológico 30 días antes de la inclusión al estudio (por abandono o por no haberlo recibido nunca)		✓		
• Se acepta: 3 días con dosis mínimas eficaces de haloperidol (2 a 4 mg). Suspensión de 24 horas para evaluación neuropsicológica y neurofisiológica (se pedirá consentimiento)		✓		
• Juicio clínico para primer episodio: que tenga altas probabilidades de derivar en esquizofrenia (no consumo de tóxicos, problemas médicos en general, ni respuesta a estrés fuera de la experiencia habitual)		✓		
• Ser familiar biológico de primer orden de paciente de esquizofrenia			✓	
• Control y balanceo de edad y sexo con respecto a la muestra de pacientes				✓

Tabla 2. Criterios de exclusión para los distintos grupos muestrales de la investigación.

Criterios de exclusión	Todos los pacientes	Pacientes con mínimo tratamiento	Familiares de primer orden	Controles sanos
• Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia (≥ 15 minutos) o secuelas neurológicas	✓	✓	✓	✓
• Antecedentes de enfermedad neurológica (e.g., apoplejía, infarto cerebral o enfermedad de Parkinson)	✓	✓	✓	✓
• Antecedentes de infección del sistema nervioso central	✓	✓	✓	✓
• Antecedentes de terapia electroconvulsiva (TEC)	✓	✓	✓	✓
• Abuso de alcohol o sustancias (excepto cafeína y nicotina) un mes antes de la inclusión	✓	✓	✓	✓
• Dependencia de alcohol o sustancias (excepto cafeína y nicotina) sin remisión en los últimos 12 meses	✓	✓	✓	✓
• Tratamiento con psicofármacos anticonvulsivos	✓	✓	✓	✓
• Problemas sensoriales o motores que impidan la adecuada evaluación neuropsicológica o neurofisiológica	✓	✓	✓	✓
• Contraindicaciones para la realización de cualquiera de las pruebas	✓	✓	✓	✓
• Diagnóstico previo de deficiencia mental o CIT ≤ 65	✓	✓	✓	✓
• Evaluación neuropsicológica en los últimos 6 meses	✓	✓	✓	✓
• Desear abandonar la investigación durante su transcurso	✓	✓	✓	✓
• Antecedentes personales de cualquier trastorno psiquiátrico del eje I distinto de esquizofrenia	✓	✓	✓	✓
• Trastorno psicótico breve (DSM-IV-TR)	✓	✓	✓	✓
• Esquizofrenia de subtipo residual	✓	✓	✓	✓
• Antecedentes personales de esquizofrenia			✓	✓
• Haber tomado fármacos antipsicóticos en los últimos 6 meses			✓	✓
• Antecedentes personales o familiares (hasta 3 ^{er} orden) de esquizofrenia				✓

10.2 Instrumentación y procedimiento

10.2.1 Sintomatología clínica

El estado clínico de los pacientes se valoró de forma cuantitativa a través de la adaptación al castellano (Peralta Martín & Cuesta Zorita, 1994; Peralta & Cuesta, 1994) de la *Escala para la valoración del síndrome positivo y negativo en esquizofrenia* (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS) (Kay, Fiszbein & Opler, 1987).

10.2.2 Neuropsicología

Para la valoración cognitiva se obtuvieron las puntuaciones directas de las subescalas que comprenden la batería *Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia* (BACS) (Keefe et al., 2008; Keefe et al., 2006) en su adaptación española (Segarra et al., 2011). Mediante esta escala se evaluaron las principales áreas cognitivas para la esquizofrenia (Nuechterlein et al., 2004): memoria verbal (lista de palabras), memoria de trabajo (lista de dígitos), habilidad motora (test de fichas), fluidez verbal (generación léxica en categorías semántica y fonética), velocidad de procesamiento (codificación de símbolos) y resolución de problemas (torre de Londres). Se empleó la adaptación española (TEA Ediciones, 1999) de la *Escala Wechsler para la evaluación de la inteligencia en adultos - 3ª Edición* (Wechsler Adult Intelligence Scale - 3rd Edition ; WAIS-III) (Wechsler, 1997) para obtener el cociente intelectual en su puntuación total (CIT).

La administración de la batería neuropsicológica en su totalidad fue llevada a cabo por investigadores entrenados.

10.2.3 Neurofisiología

El proceso de evaluación neurofisiológica consistió en un registro EEG de potenciales evocados mediante una tarea auditiva odd-ball (de estímulo diana inesperado). Dicho paradigma, diseñado para evocar los componentes P300 P3a (relacionado con el distractor) y P3b (relacionado con el estímulo diana), se componía de 3 estímulos auditivos o tonos de distinta frecuencia: estándar (S1; 2000 Hz), distractor (S2; 1000 Hz) y diana (S3; 500 Hz). Estos estímulos auditivos fueron mostrados a través de dos altavoces con una asincronía de presentación aleatoria de 1000 o 1500 ms. La serie de estímulos, compuesta por 600 tonos, comprendía una presentación aleatoria de los estímulos estándar, distractor y diana con una probabilidad de 0,60, 0,20 y 0,20 respectivamente. En la Tabla 3 se muestran las principales características técnicas de dicho paradigma odd-ball.

Antes de comenzar el registro EEG durante la tarea odd-ball, el sujeto recibía unas instrucciones que incluían: 1) presionar un botón cada vez que apareciera un tono diana, ignorando los otros dos estímulos, y 2) cerrar los ojos y evitar movimientos oculares/palpebrales y de la musculatura principalmente facial y/o del cuello. Se estableció la condición de que el sujeto obtuviera al menos un 50% de respuestas correctas en la tarea odd-ball para ser incluido en el estudio.

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Tabla 3. Principales características del paradigma odd-ball empleado para evocar los componentes P3a (ligado al estímulo distractor) y P3b (ligado al estímulo diana) del potencial P300.

Característica del paradigma odd-ball	Valor
Número de estímulos	600
Duración del paradigma	13 min
Estímulo estándar (S1). Porcentaje	60% (360 estímulos)
Estímulo estándar (S1). Tono	2000 Hz
Estímulo estándar (S1). Intensidad	90 dB
Estímulo distractor (S2). Porcentaje	20% (120 estímulos)
Estímulo distractor (S2). Tono	1000 Hz
Estímulo distractor (S2). Intensidad	90 dB
Estímulo diana (S3). Porcentaje	20% (120 estímulos)
Estímulo diana (S3). Tono	500 Hz
Estímulo diana (S3). Intensidad	90 dB
Tiempo entre presentación de estímulos	Pseudo-aleatorio: 1 o 1,5 s
Duración de la meseta del estímulo	50 ms
Incremento/decremento del estímulo	5 ms

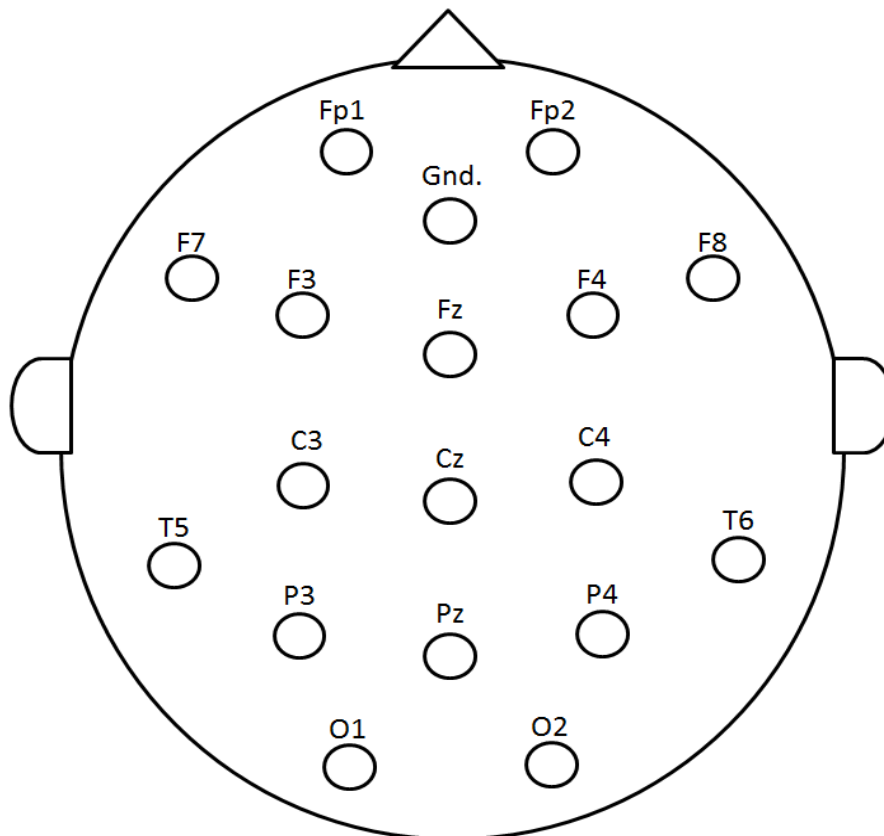


Figura 1. Emplazamiento de los 17 electrodos estandarizados mas el electrodo de tierra (Gnd.) según el sistema internacional 10-20.

10.2.3.1 Registro EEG

El EEG fue registrado mediante el software *Brain Recorder*[®] (Brain Products GmbH; Munich, Alemania), un amplificador *BrainAmp*[®] de 18 canales (Brain Products GmbH; Munich, Alemania) y un gorro de 18 electrodos de estaño (Electro-Cap International Inc.; Eaton, Ohio, EEUU). Los emplazamientos de electrodos fueron Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, T5, T6, O1 y O2 del Sistema Internacional 10-20, mas un electrodo de tierra en el emplazamiento AFz (Figura 1). Durante el registro, la referencia se tomó sobre el electrodo Cz, permitiendo la inclusión final en el estudio de un total de 17 canales de registro. La impedancia del electrodo fue mantenida en todo momento por debajo de los 5 K Ω . La tasa de muestreo fue de 250 Hz y la señal se grabó de forma continua.

10.2.3.2 Obtención de los potenciales evocados P3a y P3b

El registro EEG continuo fue dividido en épocas de 650 ms, comenzando en los 50 ms previos a la presentación del estímulo. Al acabar el registro se empleó un filtro de 0,5 a 70 Hz. Todos los segmentos correspondientes a cada estímulo singular (i.e., un total de 17, una por canal) fueron automáticamente eliminados cuando al menos uno presentaba un artefacto que excediera el rango ± 70 μ V. Además, en base a una inspección visual realizada por investigadores entrenados, se eliminaron también aquellas épocas que aún presentaran artefactos. Una vez acabada la limpieza del registro, los datos individuales fueron incluidos en los análisis posteriores sólo si se mostraban disponibles al menos 20 épocas útiles para cada tipo de estímulo (S1, S2 y S3) siguiendo las recomendaciones de Cohen & Polich (1997). El promedio final de segmentos rechazados fue del 49,2%.

A continuación, los datos de registro fueron re-referenciados a la actividad promedio de todos los electrodos (Bledowski et al., 2004), permitiendo la recuperación del electrodo Cz (anterior referencia del registro). La línea basal fue definida en todo caso como el valor promedio en los 50 ms precedentes a la aparición del estímulo. Los componentes P3a y P3b fueron calculados mediante el software *Brain Analyzer*[®] (Brain Products GmbH; Munich, Alemania) respectivamente para los estímulos distractor y diana, y se definieron como la amplitud promedio en el intervalo 300–400 ms tras la aparición del estímulo.

También empleando el software *Brain Analyzer*[®] (Brain Products GmbH; Munich, Alemania) se realizaron los cálculos de los grandes promedios de los potenciales evocados (amplitud P3a y P3b) para cada grupo muestral por separado en las distintas bandas de frecuencia y electrodos de registro. También se calcularon de forma automática mediante este software los mapas topográficos por interpolación de los voltajes mediante *densidad de la fuente de corriente* (current source density; CSD) en las respectivas ventanas de amplitud que definen los parámetros P3a y P3b.

10.2.3.3 Cálculo del ruido cortical

Para el análisis EEG cuantitativo se empleó nuevamente el software *Brain Analyzer*[®] (Brain Products GmbH; Munich, Alemania). En el mismo, las épocas de registro para la condición diana (-50 ms a +600 ms respecto al estímulo S3) fueron sometidas primero a un filtrado de banda específico y a continuación a un análisis espectral a través de la *transformada rápida de Fourier* (fast Fourier transform; FFT) para obtener los valores espectrales. Se realizó una subdivisión correspondiente a las bandas de frecuencia clásicas: delta (0,5–4,0 Hz), theta (4,5–

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

8,0 Hz), alfa (8,5–12,5 Hz), beta1 (13,0–18,0 Hz), beta2 (18,5–30,0 Hz) y gamma (35,0–45,0 Hz). A continuación, mediante el mismo paquete de software, se calculó para cada banda de frecuencia la magnitud absoluta (potencia total promedio) expresada en μV^2 .

Por otro lado, la magnitud de potencia ruido, que en adelante recibirá el nombre de ruido cortical, fue calculada siguiendo las recomendaciones de Möcks et al. (1988) y Winterer et al. (2004). Este cálculo se basó en el SNR, una medida de la calidad de la señal EEG aplicada a cada banda. El SNR es calculado automáticamente por el software *Brain Analyzer*[®] (Brain Products GmbH; Munich, Alemania) para la ventana entre -50 y +600 ms que comprende al estímulo diana (ver la explicación detallada en siguiente apartado 10.2.3.4).

Para cada individuo participante, banda y electrodo se calculó el ruido cortical promedio a partir del promedio de las ya extraídas magnitudes de potencia total (la suma de la potencia señal y la potencia ruido) y el SNR (la potencia señal dividida por la potencia ruido) siguiendo la siguiente fórmula:

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

De este modo, se consigue una aproximación cuantitativa de la parte correspondiente al “ruido” de la actividad emitida durante un evento. Este ruido cortical sería equivalente a la cantidad de la actividad EEG no ligada al estímulo en cada banda de frecuencia. En otras palabras, el ruido cortical calculado será la actividad de fondo en el EEG sobre la cual se superpone la actividad evocada por la tarea.

10.2.3.4 Cálculo del SNR mediante el software *Brain Analyzer*[®]

El SNR aporta una medida de la relación entre los componentes EEG de actividad evocada (potencia señal) y no evocada (actividad indefinida de fondo o potencia ruido). Dado que la potencia ruido no puede ser conocida con exactitud, esta debe ser estimada mediante métodos de cálculo aproximativo (Brain Products GmbH, 2006). En este proceso se asume que la actividad ruido (es decir, la actividad no directamente vinculada a la tarea) es eliminada durante el promediado (i.e., no está ligada a la presentación del estímulo, o no está en fase). Por lo tanto, se calcula el promedio de la potencia ruido para cada canal a partir del total de los cuadrados de las diferencias entre el valor EEG (es decir, su amplitud para cada uno de los puntos de registro) y su valor promedio, dividido por el número total de puntos menos 1:

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

Donde n es el segmento correspondiente (N en total), k el punto de registro dentro del segmento (K en total), A_{kn} es la amplitud de cada punto singular y \bar{A} es la amplitud total promedio para los N segmentos (Figura 2):

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

Este cálculo se realiza independientemente para cada canal de registro.

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

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

Podemos asumir que la señal y el ruido (ambos componentes de la magnitud total) son ortogonales. Consecuentemente, la potencia promedio de la señal sería igual a la diferencia entre la potencia total promedio y la potencia ruido promedio:

$$\text{Potencia señal promedio} = \text{Potencia total promedio} - \text{Potencia ruido promedio}$$

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

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

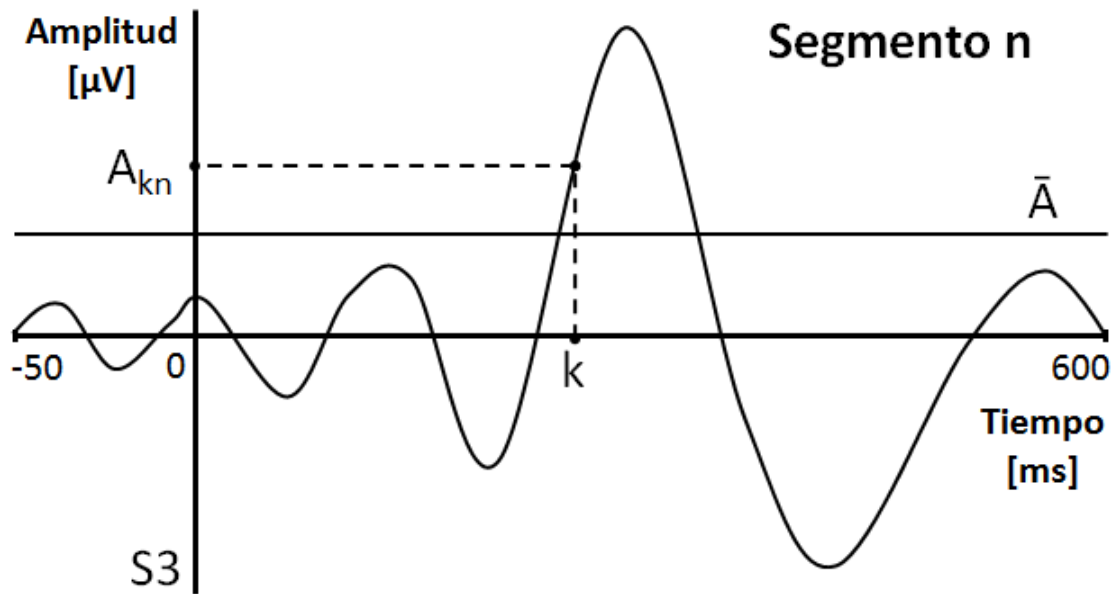


Figura 2. Parámetros de la onda para el cálculo de las magnitudes electrofisiológicas relevantes (potencia total, potencia señal y potencia ruido).

A: registro de amplitud singular; \bar{A} : amplitud promedio para el registro global de todos los segmentos; k: punto de muestreo de la señal; n: número de segmento; S3: estímulo diana.

10.2.4 Análisis genético

10.2.4.1 Extracción del ADN

El ADN genómico de alto peso molecular se extrajo a partir de células de sangre periférica. Las células nucleadas se aislaron mediante centrifugación repetida y lisis eritrocitaria con solución hipotónica (centrifugación de la sangre total en 50 ml de ddH₂O durante 30 minutos, 1500 rpm, a 4°C). Tras la recuperación de la interfase creada y lisis de los glóbulos rojos con agua destilada, se lavaron las células mononucleadas en tampón Fornace (0,25 M Sacarosa; 50 mM Tris-HCl pH: 7.5; 25 mM KCl; 5 mM MgCl₂) el cual proporcionó la osmolaridad necesaria para no romper los leucocitos. Se precipitaron mediante centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos. El botón de células nucleadas de la sangre se resuspendió en tampón Fornace a una concentración estimada de 5x10⁶ células/mL, tras lo cual se añadió *ácido etilendiaminetetraacético* (ethylenediaminetetraacetic acid; EDTA) 0,5 M pH 8 (concentración final 10 mM), un quelante de iones divalentes que permite la inactivación de las nucleasas; *dodecilsulfato sódico* (Sodium dodecyl sulfate; SDS) (concentración final 1%) para romper las membranas celulares; y proteinasa K (concentración final 50 µg/mL) para degradar las proteínas. La mezcla se incubó a 55°C durante 8-16 horas.

Tras la incubación, se procedió a la extracción y purificación del ADN tratándolo con una mezcla de fenol tamponado a pH 8 (para prevenir que el ADN fuera “atrapado” en la fase intermedia: entre la fase acuosa y la orgánica) y CIAA (cloroformo:alcohol isoamílico 24:1). Posteriormente se sometió a centrifugación. Con este proceso, el ADN permaneció en la fase acuosa y se limpió de otros residuos al mezclarlo con CIAA y centrifugar para separar de nuevo las dos fases, una en la que estaba contenido el ADN y otra que contenía los detritos celulares. Tras este paso se añadió etanol absoluto frío a la fase acuosa, precipitando el ADN que se recuperó, se lavó con etanol al 70% y finalmente se resuspendió en ddH₂O estéril.

Las células de la mucosa bucal fueron extraídas mediante hisopos sencillos, secos (sin medio) y estériles (Aptaca; Canelli, Italia). Se mezcló Fornace, EDTA (0,5 M pH: 8), SDS (1%) y proteinasa K (50 µg/mL) resultando un volumen final de 232 µL. Se cortó el algodón del bastoncillo y se introdujo en la mezcla que fue incubada durante dos días a 55°C. Tras la incubación, se siguió el mismo procedimiento que para la extracción de ADN a partir de sangre periférica.

Algunas de las muestras extraídas de las células bucales contaron con una concentración muy baja de ADN y, por tanto, fue necesario realizar una amplificación del ADN genómico con el *Illustra™ GenomiPhi V2 DNA Amplification Kit* (GE Healthcare, Amersham Biosciences; Buckinghamshire, Reino Unido) antes de ser almacenadas.

10.2.4.2 Estudio de los polimorfismos en las neuregulinas 1 y 3

El análisis de los SNPs NRG1 rs6994992, NRG1 rs3924999 y NRG3 rs10748842, situados todos ellos en los promotores de dichos genes, se llevó a cabo mediante *reacción en cadena de la polimerasa* (polymerase chain reaction; PCR) a tiempo real. Mediante esta técnica, los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior. Esta técnica permite detectar y evaluar la progresión de la reacción de amplificación en cada uno de sus ciclos. Se fundamenta en la adaptación de un termociclador a un lector que detecta la fluorescencia emitida por sondas o componentes intercalantes unidos al ADN. El incremento de ADN en cada ciclo de

amplificación se corresponde con un aumento de hibridación de las sondas, lo que conlleva un aumento de fluorescencia emitida en la misma proporción. El empleo de estas sondas garantiza la especificidad de la detección y permite identificar SNPs o mutaciones puntuales. Para llevar a cabo la discriminación alélica de los polimorfismos se emplearon sondas *TaqMan MGB*[®] (*Applied Biosystems*; Foster City, California, EEUU). Estas sondas son oligonucleótidos marcados que hibridan específicamente y constan de: 1) Un donador (fluorocromo) en el extremo 5', que absorbe energía y pasa al estado excitado de manera que al volver al estado inicial emite el exceso de energía en forma de fluorescencia; y 2) Un aceptor o quencher en el extremo 3', que acepta la energía de la fluorescencia liberada por el donador y la disipa en forma de calor. El espectro de emisión del fluorocromo correspondiente se ha de solapar con el espectro de absorción del quencher. Para que la fluorescencia no sea emitida permanentemente, las moléculas donadora y aceptora deben estar espacialmente próximas.

Durante la PCR a tiempo real, mientras la sonda conserve su integridad, la fluorescencia emitida por el donador es absorbida por el aceptor debido a su proximidad. Sin embargo, durante la amplificación, la sonda hibrida con su cadena complementaria de ADN. La enzima ADN polimerasa, al poseer actividad 5' exonucleasa, cuando se desplaza a lo largo de la cadena en su capacidad sintética hidroliza el extremo libre 5' de la sonda, produciéndose la liberación del fluorocromo donador. Como donador y aceptor se encuentran en ese momento en una posición alejada el uno del otro de forma irreversible, la fluorescencia emitida por el primero es captada por el lector (Figura 3A). Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélica en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (e.g., Figura 3B).

Las condiciones experimentales fueron las mismas para el estudio de los tres SNPs a excepción de las sondas y los oligos utilizados. Los componentes de la PCR a tiempo real (volumen total 10 µL) se exponen en la Tabla 4, y las secuencias de las sondas VIC y FAM en dirección (5'-3') en la Tabla 5. El programa del termociclador para el genotipado de los polimorfismos mediante PCR a tiempo real se representa en la Figura 3C.

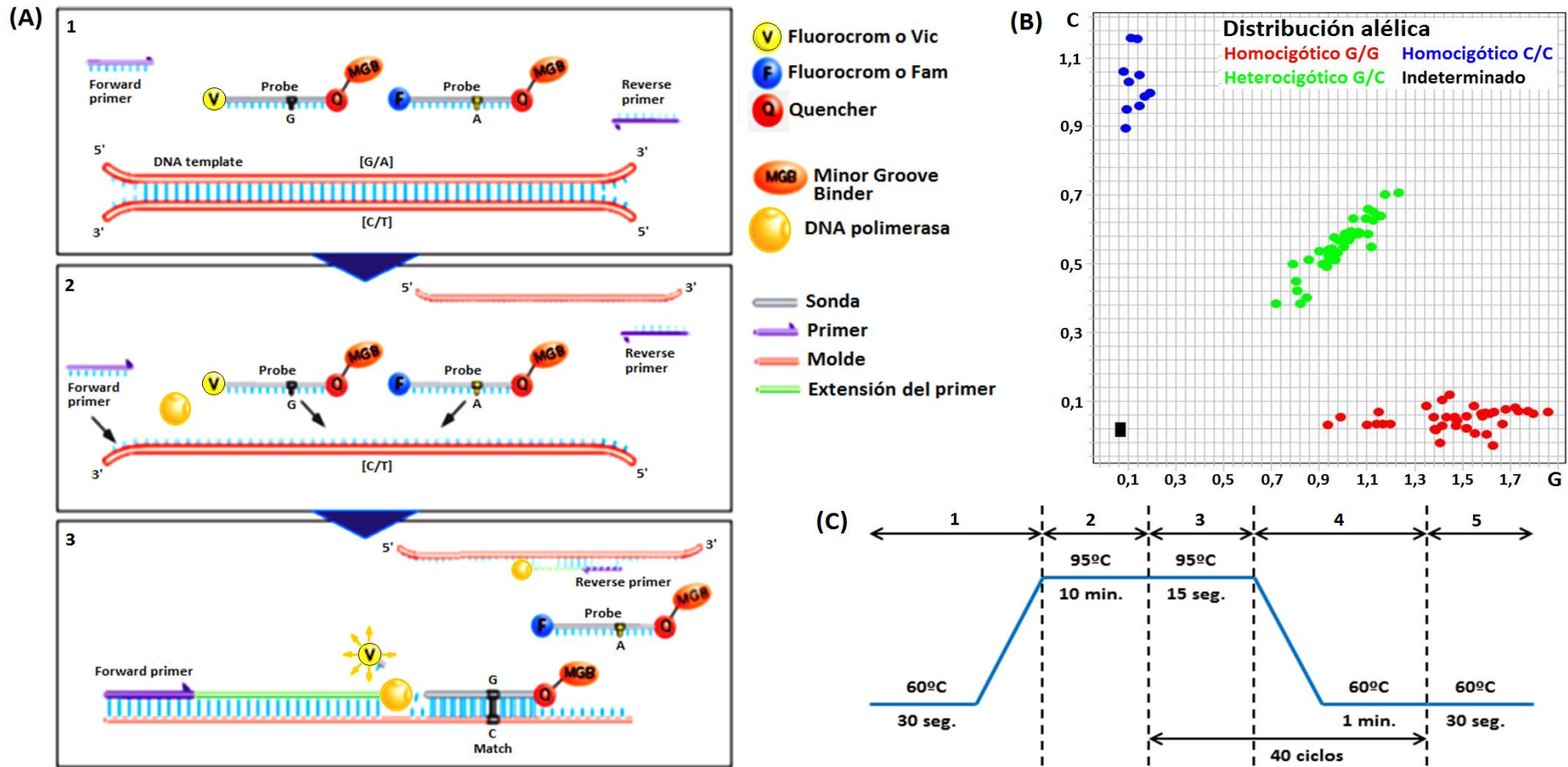


Figura 3. (A) Mecanismo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sondas TaqMan: 1. Componentes de la reacción, 2. Desnaturalización del ADN, molde y alineamiento de los componentes de la reacción, 3. Polimerización y generación de la señal. (B) Resultados del genotipado en el que cada nube de puntos representa a un genotipo: los dos tipos de homocigotos en los extremos y los heterocigotos en el centro. (C) Esquema representativo del programa del termociclador para el genotipado de los polimorfismos NRG1 rs6994992, NRG1 rs3924999 y NRG3 rs10748842 mediante PCR a tiempo real: 1. Tramo de pre-PCR, 2. Desnaturalización inicial, 3. Desnaturalización, 4. Anillamiento y elongación, 5. Elongación final.

Tabla 4. Componentes de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real.

Reactivos	Cantidad
TaqMan® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG	5µL
Sonda + Oligo	0,25
ddH ₂ O	4,25
ADN	0,5 µL

Tabla 5. Secuencia de las sondas VIC y FAM en dirección (5'-3') utilizadas para el genotipado de los polimorfismos NRG1 rs6994992, NRG1 rs3924999 y NRG3 rs10748842 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real.

Gen	NRG1
Polimorfismo	rs6994992
Código comercial	C_22019_10
Secuencia (5'-3') Sonda VIC	5'-AAGCACCATGCAGGGTTCAAGTGAACGTATACTGGAGGCCAGACCTGCCCA-MGB-3'
Secuencia (5'-3') Sonda FAM	5'-AAGCACCATGCAGGGTTCAAGTGAATGTATACTGGAGGCCAGACCTGCCCA-MGB-3'
Gen	NRG1
Polimorfismo	rs3924999
Código comercial	C_359159_10
Secuencia (5'-3') Sonda VIC	5'-TTTCTTCTTTAGCCTTGCCTCCCCAATTGAAAGAGATGAAAAGCCAGGAA-MGB-3'
Secuencia (5'-3') Sonda FAM	5'-TTTCTTCTTTAGCCTTGCCTCCCCGATTGAAAGAGATGAAAAGCCAGGAA-MGB-3'
Gen	NRG3
Polimorfismo	rs10748842
Código comercial	C_1266043_10
Secuencia (5'-3') Sonda VIC	5'-TTGCATTGTGAGAGGCTCTGAGTAACTTATGATAAATAATGAAATGCTGTT-MGB-3'
Secuencia (5'-3') Sonda FAM	5'-TTGCATTGTGAGAGGCTCTGAGTAAATTATGATAAATAATGAAATGCTGTT-MGB-3'

10.3 Variables de estudio

En el presente trabajo de investigación se tuvieron en cuenta las principales variables demográficas y clínicas para caracterizar a las poblaciones estudiadas. En cuanto a los datos demográficos, para su mejor manejo y dado que algunos niveles de variable lograron poco casos, se dicotomizaron del siguiente modo: el estado civil se agrupó en las categorías de “soltero” (soltero, divorciado o separado sin pareja) y “con pareja” (casado o viviendo en pareja). Asimismo, la situación laboral se subdividió en “empleado” (actualmente estudiando o trabajando, incluyendo amas de casa) y “desempleado” (en búsqueda de trabajo, retirado por salud o jubilado). Por su parte, el nivel educativo se valoró como el número total de años académicos completados con éxito antes de la incorporación al mundo laboral.

En cuanto a las medidas neuropsicológicas, se empleó una sola puntuación para cada dimensión cognitiva de interés en esquizofrenia (Keefe et al., 2004; Nuechterlein et al., 2004). Estas medidas corresponden a cada una de las seis puntuaciones principales en la batería BACS, una por prueba integrante. Dada su naturaleza de indicador general del nivel intelectual, el CIT no fue tenido en cuenta en análisis más allá de la caracterización de los grupos muestrales, así dando énfasis al estudio de áreas más específicas de la cognición.

Respecto a los parámetros neurofisiológicos, se incorporaron al estudio los valores de amplitud de los potenciales P3a (P300 evocado por el estímulo distractor) y P3b (P300 evocado por el estímulo diana). Es necesario apuntar que no se estudió la latencia de aparición del potencial evocado P300 por el motivo de que su amplitud fue calculada como promedio en el intervalo 300-400 ms. Este cálculo de la amplitud P300 incrementa la fiabilidad de dicho parámetro evitando la contaminación por picos de actividad excepcionales no completamente eliminados en el promediado inter-sujeto y que podrían distorsionar los valores finales del parámetro amplitud. También se consideraron las variables de rendimiento en la tarea odd-ball más importantes: porcentaje de aciertos y tiempo de reacción en la detección del estímulo diana. El número de segmentos válidos para la condición del estímulo diana se tuvo en cuenta como índice de calidad de los datos dado que el parámetro de ruido cortical deriva de esta misma condición estimular. Por último, aunque se calcularon las magnitudes de ruido cortical para las distintas bandas de frecuencia clásicas (theta, delta, alfa, beta 1, beta 2 y gamma), en el presente estudio, y partiendo de nuestras hipótesis de trabajo, sólo se tuvieron en cuenta las de banda gamma.

La Tabla 6 muestra la totalidad de variables incluidas en los análisis del presente estudio, así como una descripción breve de su rango de valores o niveles de variable. También se incorporan en dicha tabla los valores mínimos, máximos y promedios para la totalidad de la muestra participante.

Tabla 6. Variables demográficas, clínicas, neuropsicológicas y neurofisiológicas empleadas en el estudio; así como los valores mínimos, máximos y promedios obtenidos para todos los participantes.

Variables empleadas		Datos obtenidos	
Nombre (unidades)	Límites (mín.-máx.) o niveles	Mín./máx. o %	Media (dt)
Grupo	Paciente; familiar; control	50,9%; 23,1%; 26,0%	N.A.
Demográficas			
Edad (años)	18-65 (75 para familiares)	18/75	39,68 (14,58)
Sexo	Hombre; Mujer	57,7%; 42,3%	N.A.
Nivel educativo (años cursados)	0-N.A.	1/24	12,34 (5,26)
Estado civil	Soltero; Con pareja	71,4%; 28,6%	N.A.
Situación laboral	Empleado; Desempleado	50,6%; 49,4%	N.A.
Clínicas (sólo pacientes)			
Duración de enfermedad (meses)	1-N.A.	1/384	76,64 (109,55)
Número de ingresos	0-N.A.	0/10	2,35 (2,15)
PANSS Escala positiva	7-49	8/29	19,98 (4,61)
PANSS Escala negativa	7-49	9/33	19,22 (5,50)
PANSS Total	30-210	48/121	76,07 (13,78)
Neuropsicológicas			
Cociente Intelectual Total (CIT)	65-155	65/126	92,18 (17,53)
BACS Memoria verbal	0-75	11/66	43,38 (12,87)
BACS Memoria de trabajo	0-28	0/28	19,22 (5,26)
BACS Habilidad motora	0-100	16/86	56,49 (14,12)
BACS Fluidez verbal	0-N.A.	8/35	20,65 (6,30)
BACS Velocidad de procesamiento	0-110	7/87	46,26 (15,81)
BACS Resolución de problemas	0-22	1/22	14,76 (4,93)
Neurofisiológicas: tarea odd-ball y potencial evocado P300			
S3: N Segmentos válidos	20-120	20/114	51,81 (26,09)
S3: % Respuestas correctas	50-100	53,49/100,00	86,44 (22,39)
S3: Tiempo de reacción (ms)	0-1000	360,81/836,54	559,05 (97,47)
Amplitud P300 S1 (μV)	N.A.	-3,774/2,377	0,163 (0,825)
Amplitud P300 S2 (P3a) (μV)	N.A.	-1,764/5,204	0,998 (1,216)
Amplitud P300 S3 (P3b) (μV)	N.A.	-2,271/7,712	1,284 (1,655)
Neurofisiológicas: ruido cortical gamma (RCG)			
RCG Fp1 (μV^2)	N.A.	0,002/0,097	0,015 (0,014)
RCG Fp2 (μV^2)	N.A.	0,004/0,108	0,016 (0,015)
RCG F3 (μV^2)	N.A.	0,002/0,076	0,011 (0,011)
RCG F4 (μV^2)	N.A.	0,002/0,063	0,012 (0,011)
RCG C3 (μV^2)	N.A.	0,002/0,158	0,011 (0,018)
RCG C4 (μV^2)	N.A.	0,002/0,059	0,011 (0,011)
RCG P3 (μV^2)	N.A.	0,002/0,042	0,010 (0,008)
RCG P4 (μV^2)	N.A.	0,002/0,034	0,010 (0,007)
RCG O1 (μV^2)	N.A.	0,002/0,234	0,039 (0,041)
RCG O2 (μV^2)	N.A.	0,005/0,319	0,036 (0,041)
RCG F7 (μV^2)	N.A.	0,004/0,163	0,024 (0,027)
RCG F8 (μV^2)	N.A.	0,004/0,152	0,022 (0,021)
RCG T5 (μV^2)	N.A.	0,004/0,063	0,021 (0,013)
RCG T6 (μV^2)	N.A.	0,003/0,124	0,021 (0,015)
RCG Fz (μV^2)	N.A.	0,001/0,031	0,008 (0,006)
RCG Pz (μV^2)	N.A.	0,001/0,112	0,012 (0,020)
RCG Cz (μV^2)	N.A.	0,001/0,097	0,009 (0,017)

S1: tono estándar; S2: tono distractor; S3: tono diana; N.A.: no aplicable.

10.4 Análisis estadístico

Se realizó un estudio de tipo transversal considerando principalmente las variables clínicas, cognitivas y neurofisiológicas señaladas en el anterior apartado 10.3, así como las diferentes agrupaciones muestrales (pacientes, familiares de primer orden y controles sanos).

10.4.1 Contraste intergrupar de las variables demográficas, clínicas, cognitivas y neurofisiológicas

Para la caracterización de las muestras de estudio y el abordaje del primer objetivo (O1: estudiar el rendimiento cognitivo y las posibles alteraciones neurofisiológicas en el potencial evocado P300 tanto en un grupo de pacientes con esquizofrenia como en un grupo de familiares de primer orden sanos), se calcularon y compararon los datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos (parámetros P300 y rendimiento en la tarea odd-ball) entre los distintos grupos muestrales empleando métodos de análisis de la varianza (analysis of variance; ANOVA), t de Student o χ^2 según lo apropiado en cada caso. Para el test t se estudió antes la igualdad de la varianza mediante el test de Levene. El ANOVA intergrupar fue acompañado de un análisis post-hoc Tamhane (sin asumir igualdad de varianzas) dado que todas las variables estudiadas en este paso respetaban la condición de normalidad pero algunas no cumplían la condición de homocedasticidad. Aunque la edad de los familiares fue significativamente superior a la de los otros grupos, esta diferencia no fue corregida dada la naturaleza básicamente descriptiva de este primer apartado de análisis. El nivel de significación mínimo exigido fue $p < 0,05$, aunque también se tuvo en cuenta el nivel de tendencia estadística $p < 0,1$.

10.4.2 Distribución espacial del ruido cortical gamma

Se decidió emplear un enfoque factorial para abordar el estudio del ruido cortical gamma de acuerdo al segundo objetivo de investigación (O2: definir la distribución topográfica del parámetro electrofisiológico ruido cortical gamma). Esta metodología de análisis asimismo tiene como fin: 1) dar unidad a las medidas neurofisiológicas de acuerdo a las áreas corticales de interés partiendo de la posible relación entre el ruido cortical gamma y las redes funcionales cerebrales; y 2) evitar en lo posible el alto número de análisis que exigiría la consideración de cada electrodo singular como variable.

Se introdujeron las medidas de ruido cortical gamma (17 variables, una por electrodo de registro) de todos los sujetos en un *análisis de componentes principales* (principal component analysis; PCA) empleando una rotación Varimax (método de rotación ortogonal que minimiza el número de variables que tienen saturaciones altas en cada factor, simplificando la interpretación de los factores y optimizando la solución por columna). Se seleccionaron como principales aquellos componentes que obtuvieran un autovalor mayor a la unidad y se usó un gráfico de sedimentación para corroborar la validez de dicha solución empleando la *regla del codo* en el diagrama (Cattell, 1966), esto es, se seleccionaron aquellos factores cuyo autovalor quedara por delante del pliegue (codo) que forma la línea de unión de los autovalores de los principales componentes del modelo. Se guardaron las puntuaciones de los factores resultantes mediante método de regresión y se emplearon para los siguientes análisis de contraste entre grupos.

Se repitió el PCA incluyendo únicamente los datos de los controles sanos con el fin de validar la misma solución de agrupación factorial en población no afectada por la enfermedad tanto fenotípica como genotípicamente. Dado el bajo número de sujetos en el grupo control, se decidió reducir el número de variables introducidas en el análisis factorial. Con este fin, se eliminaron los electrodos occipitales dada su propensión al artefacto muscular y a la mayor variabilidad de medida en ruido cortical gamma en este emplazamiento para toda la muestra (media=0,036; dt=0,041; Tabla 6) en comparación a las magnitudes en los demás electrodos.

10.4.3 Contraste intergrupar de los factores de ruido cortical gamma

A continuación se abordó estadísticamente el tercer objetivo de investigación (O3: analizar la posible alteración del ruido cortical gamma en los pacientes con esquizofrenia y en los familiares de primer orden sanos). Para ello, se evaluaron las diferencias en las puntuaciones factoriales resultantes del paso anterior entre pacientes, familiares y controles sanos a través de un *análisis múltiple de la varianza* (multiple analysis of variance; MANOVA) acompañado de un análisis post-hoc para evaluar las diferencias por parejas. En dicho análisis se controló el efecto de las variables edad y nivel educativo incorporándolas como covariables.

Este mismo análisis se repitió contrastando los grupos de pacientes con mínimo tratamiento, familiares de primer orden y controles sanos para descartar que los efectos del tratamiento a largo plazo estuvieran en el origen de las diferencias significativas. El nivel de significación mínimo exigido fue $p < 0,05$, aunque también se tuvo en cuenta el nivel de tendencia estadística $p < 0,1$.

10.4.4 Estudio de la capacidad predictiva de la enfermedad por parte de las magnitudes factoriales de ruido cortical gamma

Los cálculos de la capacidad predictiva del ruido cortical para el diagnóstico de la enfermedad permiten valorar desde otro enfoque la posible alteración del ruido cortical gamma en la esquizofrenia (objetivo 3). Este análisis también se restringió a las puntuaciones factoriales obtenidas anteriormente y se hizo mediante una *curva característica operativa del receptor* (curva COR) para la predicción de la condición de ser paciente de esquizofrenia respecto a la condición de sujeto control sano a partir de la magnitud de ruido cortical en sus distintas agrupaciones factoriales. El nivel de significación mínimo exigido para las predicciones fue $p < 0,05$. Sólo se consideró como resultado relevante el de aquella variable (puntuación factorial) que ofrecía la mejor predicción. Se repitió el análisis para pacientes con mínimo tratamiento para descartar la influencia de la medicación de larga duración en los resultados.

10.4.5 Relación entre las magnitudes factoriales de ruido cortical gamma y las medidas clínicas, cognitivas y del potencial evocado P300

De acuerdo con el cuarto objetivo (O4: comprobar la asociación entre las alteraciones en el ruido cortical gamma y otros fenotipos de la enfermedad), se realizó un análisis de regresión lineal por pasos que estudió la relación entre las medidas factoriales de ruido cortical y el resto de medidas de interés (clínicas, cognitivas y neurofisiológicas). Las medidas de ruido cortical fueron introducidas en el modelo de regresión como variables independientes; con las medidas PANSS, cognitivas, P300 y de rendimiento en la tarea odd-ball como variables dependientes. Se comprobaron las condiciones de distribución normal y la homocedasticidad

de los residuos. Estos cálculos fueron llevados a cabo separadamente para cada grupo muestral de pacientes, familiares de primer orden y controles sanos.

De modo que se pudiera descartar la influencia de la medicación de larga duración en los resultados, los análisis de regresión se repitieron en pacientes de mínimo tratamiento en aquellos casos de parejas de variables relacionadas significativamente en el paso anterior. La significación mínima exigida fue $p < 0,05$ para la aceptación de los modelos de regresión.

10.4.6 Estudio del ruido cortical gamma en pacientes con y sin déficit cognitivo

Esta estrategia estadística fue formulada para cumplir con el quinto objetivo de investigación (O5: estudiar la posible existencia de una expresión fenotípica diferencial dentro de la esquizofrenia caracterizada por una alteración tanto cognitiva como neurofisiológica). Dada la amplia variabilidad de afectación cognitiva en la esquizofrenia (Dickinson, Ramsey & Gold, 2007), se decidió realizar una subdivisión de los pacientes en aquellos con y sin déficit en las diferentes dimensiones cognitivas de relevancia en esta enfermedad (Keefe et al., 2004; Nuechterlein et al., 2004). De este modo se asume y se procede a la comprobación de una variabilidad análoga y relacionada con la cognitiva en sus mecanismos neurofisiológicos subyacentes en cuanto a nuestra principal variable de interés: el ruido cortical gamma. El criterio de déficit cognitivo correspondió a obtener una puntuación de al menos 2 desviaciones típicas por debajo del valor promedio obtenido por los controles para cada test neuropsicológico por separado. A través de este criterio se intentó determinar aquellos grupos cuya alteración neurofisiológica estaba más probablemente relacionada con la disfunción funcional (clínica y cognitiva). Dicho enfoque de umbral en rendimiento cognitivo para definir ambos subgrupos es similar al que se emplea para determinar otros rasgos psicológicos como los límites del CIT, lo cual permite la identificación de participantes con una más probable disfunción en la vida real.

Para estos análisis estadísticos, además de las medidas de amplitud P300, se seleccionaron las puntuaciones factoriales de ruido cortical gamma obtenidas con anterioridad. Se compararon dichas magnitudes entre las muestras de pacientes que respectivamente cumplían o no el criterio de déficit cognitivo de forma independiente para cada dominio (memoria verbal, memoria de trabajo, habilidad motora, fluidez verbal, velocidad de procesamiento y resolución de problemas). También se comprobó que las diferencias en estas medidas no fueran debidas a la distribución de sexo, edad, nivel académico o sintomatología clínica mediante la comparación de estas variables entre los correspondientes subgrupos de pacientes. Para estos contrastes se empleó el test U de Mann-Whitney (no paramétrico) dado el bajo número de sujetos en cada subgrupo, así como la consecuente pérdida de ajuste a las condiciones de distribución normal y homocedasticidad. El nivel de significación mínimo exigido en todo caso fue $p < 0,05$, aunque también se tuvo en cuenta el nivel de tendencia estadística $p < 0,1$.

Para aquellos casos en que se encontraron diferencias significativas en el ruido cortical gamma entre pacientes con y sin déficit cognitivo, se realizaron de nuevo los mismos análisis pero en pacientes con mínimo tratamiento (i.e., comparando los pacientes con mínimo tratamiento que cumplían o no el criterio de déficit). Estas comparaciones tenían como objetivo el comprobar que las diferencias en ruido cortical no fueran debidas al efecto de la medicación a largo plazo.

En un siguiente paso, y sólo para aquellos casos de diferencias significativas en los contrastes déficit vs. no déficit en el paso anterior, se investigó si aquellas alteraciones en las medidas neurofisiológicas (amplitud P300 y ruido cortical gamma) en los subgrupos con déficit cognitivo estaban asociados a unos valores de este parámetro anormalmente altos. Para ello se compararon separadamente los pacientes que cumplían o no el criterio de déficit cognitivo con los correspondientes valores en el grupo control. Con este fin también se empleó la prueba U de Mann-Whitney exigiendo al menos un nivel de significación $p < 0,05$ (tendencia: $p < 0,1$).

10.4.7 Análisis de tres polimorfismos de riesgo para la esquizofrenia en cuanto a los factores clínicos, cognitivos y neurofisiológicos

Para abordar el sexto objetivo (O6: determinar la relación entre las posibles alteraciones en ruido cortical gamma y tres SNPs de riesgo para la esquizofrenia también relacionados con la transmisión inhibitoria), se subdividió a los participantes respecto a la posesión o no de la condición de riesgo para la enfermedad separadamente en los tres SNPs estudiados. De este modo es posible determinar si la presencia de dicho genotipo de riesgo interviene en el desarrollo de las alteraciones fenotípicas características de la enfermedad, incluyendo el ruido cortical gamma.

Dado el pequeño número de portadores homocigóticos del alelo de riesgo en cada uno de los tres polimorfismos estudiados, se decidió dicotomizar los grupos en portadores y no portadores del mismo (i.e., heterocigótico u homocigótico portador del alelo de riesgo vs. homocigótico no portador). De este modo, la agrupación para el polimorfismo NRG1 rs6994992 quedó subdividida en portadores (T+) y no portadores (T-) del alelo T de riesgo (i.e., grupo T/T y T/C vs. grupo homocigótico C/C). Para el polimorfismo NRG1 rs3924999 la agrupación fue: portador (A+) y no portador (A-) del alelo A de riesgo (i.e., A/A y A/G vs. grupo homocigótico G/G); y para el polimorfismo NRG3 rs10748842: portador (C+) y no portador (C-) del alelo C de riesgo (i.e., C/C y C/T vs. grupo homocigótico T/T).

Con el objetivo de determinar la posible influencia de poseer una condición genotípica de riesgo para la esquizofrenia sobre los diversos fenotipos de la enfermedad, se contrastaron los valores en las variables clínicas, cognitivas y neurofisiológicas (parámetros P300 y medidas factoriales de ruido cortical gamma) entre las condiciones de portadores y no portadores del alelo de riesgo. Estos contrastes (portadores vs. no portadores) se realizaron tanto para la totalidad de los participantes en el estudio como, por separado, para las muestras de pacientes y controles. Como prueba estadística se empleó el test U de Mann-Whitney (no paramétrico) dada la reducción muestral en los subgrupos y que en algunos casos no cumplían las condiciones de distribución normal y homocedasticidad. El nivel de significación mínimo exigido en todo caso fue $p < 0,05$ (tendencia: $p < 0,1$). Asimismo, para la validación de los resultados significativos en el análisis anterior descartando la influencia del tratamiento farmacológico a largo plazo, estos estudios se repitieron para la muestra de pacientes con mínimo tratamiento.

En un segundo paso, y sólo para aquellos casos en que se hallaran diferencias significativas entre pacientes portadores vs. no portadores, se comparó cada subgrupo de pacientes según genotipo con el correspondiente subgrupo de controles sanos (i.e., pacientes versus controles que portan la misma condición genética), con el objetivo de comprobar si tal alteración se traducía en una magnitud anormal del respectivo fenotipo (cognitivo y/o neurofisiológico).

También se puso a prueba que las diferencias en ruido cortical no se debieran a diferencias en edad, sexo, nivel académico o sintomatología clínica contrastando estas variables entre los correspondientes subgrupos de portadores y no portadores del alelo de riesgo. Con este fin también se empleó la prueba U de Mann-Whitney o χ^2 (según corresponda) exigiendo al menos un nivel de significación $p < 0,05$ (tendencia: $p < 0,1$).

10.4.8 Estudio de posibles fuentes de error

Por último, de acuerdo al séptimo y último objetivo (O7: descartar posibles fuentes de error en cuanto al origen del ruido cortical gamma) también se decidió realizar una serie de estudios adicionales que permitiesen descartar interpretaciones alternativas de los resultados. En primer lugar, se empleó un enfoque longitudinal en una pequeña muestra de controles sanos para descartar el posible efecto que el haloperidol podría tener en las alteraciones del ruido cortical gamma en pacientes. En segundo lugar, también se decidió realizar un análisis diferenciado de las etapas post-estimulares temprana y tardía del ruido cortical gamma con el objetivo de descartar el artefacto ocular de alta frecuencia como fuente de error dada su característica aparición temprana tras la presentación del estímulo (Yuval-Greenberg & Deouell, 2011). Por último, se realizó un análisis detallado de los electrodos periféricos, los cuales son más susceptibles de estar contaminados por actividad muscular.

10.4.8.1 Efecto del haloperidol en las medidas neurofisiológicas en controles sanos

Para descartar los posibles efectos del tratamiento con haloperidol (recibido por los pacientes con mínimo tratamiento) en las magnitudes de ruido cortical gamma, se emplearon los datos obtenidos en cinco sujetos control que realizaron el registro EEG y la prueba de potenciales evocados antes y 24 horas después de haber tomado una dosis equivalente (2 mg) a la de los pacientes. Este estudio se realizó a través de un test Wilcoxon para medidas repetidas (no paramétrico) dado el pequeño tamaño de la muestra. El nivel de significación mínimo exigido fue $p < 0,05$; aunque posteriormente se atendió al nivel corregido por método Bonferroni para las 17 medidas de ruido cortical estudiadas, una por electrodo ($0,05/17$ electrodos; $p < 0,003$), con el objetivo de corregir posibles falsos positivos por el alto número de comparaciones.

10.4.8.2 Estudio del artefacto ocular en banda rápida

Las microsacadas oculares han sido previamente asociadas a la evocación de actividad EEG en bandas rápidas, la cual se concentraría en un intervalo post-estimular de entre 100 y 300 ms (Yuval-Greenberg & Deouell, 2011). Para descartar una contribución ocular significativa a nuestros resultados se procedió a evaluar las magnitudes de ruido cortical gamma en dos periodos temporales tras la aparición del estímulo: temprano (100-300 ms) y tardío (350-550 ms). Se compararon los distintos grupos muestrales entre sí (pacientes vs controles) independientemente para sus magnitudes en ruido cortical gamma temprano y tardío. Para ello se empleó un test t de Student tras un previo estudio de igualdad de la varianza mediante la prueba de Levene. El nivel de significación mínimo exigido en ambos casos fue $p < 0,05$. Tal significación no se corrigió por método Bonferroni al no ser el objetivo en este caso el encontrar diferencias significativas sino estudiar si las mismas diferencias se obtenían en la época temprana y tardía para un mismo electrodo.

10.4.8.3 Estudio del artefacto muscular periférico

La potencia EEG en banda gamma también ha sido asociada a la actividad de los grupos musculares periféricos al cuero cabelludo, principalmente cuello y frente (Pope et al., 2009), de modo que sería esperable una máxima actividad gamma en los electrodos circunferenciales (Fp1, Fp2, F7, F8, T5, T6, O1 y O2). Para descartar su contribución, se realizó un análisis de contraste entre los grupos de pacientes y controles empleando un test t de Student tras un previo estudio de igualdad de la varianza mediante la prueba de Levene. El nivel de significación mínimo exigido en ambos casos fue $p < 0,05$; aunque también se atendió al nivel corregido por método Bonferroni para las 8 medidas de ruido cortical estudiadas, una por electrodo ($0,05/8$ electrodos; $p < 0,006$), con el objetivo de corregir posibles falsos positivos por el alto número de comparaciones.

La Tabla 7 muestra un esquema que resume los principales objetivos de análisis y las pruebas estadísticas empleadas para cada uno, incluyendo los grupos muestrales y variables empleadas en cada caso.

88 **Tabla 7. Esquema de los principales objetivos y métodos estadísticos empleados, incluyendo los grupos muestrales y las variables estudiadas en cada caso.**

Objetivo	Grupos muestrales	Variables	Pruebas estadísticas
O1. Estudiar el rendimiento cognitivo y las posibles alteraciones neurofisiológicas en el potencial evocado P300 tanto en un grupo de pacientes con esquizofrenia como en un grupo de familiares de primer orden sanos	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los pacientes • Pacientes con mínimo tratamiento • Familiares de primer orden • Controles sanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Demográficas • Clínicas • Cognitivas • Neurofisiológicas: P300 	<ul style="list-style-type: none"> • ANOVA (post-hoc Tamhane) • Test t de Student • Test χ^2
O2. Definir la distribución topográfica del parámetro electrofisiológico ruido cortical gamma	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los sujetos • Controles sanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ruido cortical gamma en cada electrodo de registro 	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis factorial: componentes principales con rotación Varimax
O3. Analizar la posible alteración del ruido cortical gamma en los pacientes con esquizofrenia y en los familiares de primer orden sanos	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los pacientes • Pacientes con mínimo tratamiento • Familiares de primer orden • Controles sanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuaciones factoriales de ruido cortical gamma 	<ul style="list-style-type: none"> • MANOVA (covariables: edad y educación) con análisis post-hoc • Curva COR (paciente vs. control)
O4. Comprobar la asociación de las alteraciones en el ruido cortical gamma con la sintomatología clínica, el perfil cognitivo y las magnitudes de amplitud del potencial evocado P300	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los pacientes • Pacientes con mínimo tratamiento • Familiares de primer orden • Controles sanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Clínicas • Cognitivas • Neurofisiológicas: P300 y ruido cortical gamma (puntuaciones factoriales) 	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de regresión lineal
O5. Estudiar la posible existencia de una expresión fenotípica diferencial dentro de la esquizofrenia caracterizada por una alteración tanto cognitiva como neurofisiológica	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con y sin déficit en cada una de las dimensiones cognitivas • Pacientes con mínimo tratamiento • Familiares de primer orden • Controles sanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Demográficas • Clínicas • Cognitivas • Neurofisiológicas: P300 y ruido cortical gamma (puntuaciones factoriales) 	<ul style="list-style-type: none"> • Test U de Mann-Whitney
O6. Determinar la relación entre las posibles alteraciones en ruido cortical gamma y tres polimorfismos de riesgo para la esquizofrenia también relacionados con la transmisión inhibitoria: rs6994992 y rs3924999 promotores de la neuregulina 1, y rs10748842 promotor de la neuregulina 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes portadores y no portadores del alelo de riesgo en cada polimorfismo • Pacientes con mínimo tratamiento • Controles sanos portadores y no portadores del alelo de riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> • Clínicas • Cognitivas • Neurofisiológicas: P300 y ruido cortical gamma (puntuaciones factoriales) 	<ul style="list-style-type: none"> • Test U de Mann-Whitney
O7. Descartar posibles fuentes de error en cuanto al origen del ruido cortical gamma: efecto del haloperidol	<ul style="list-style-type: none"> • Controles sanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofisiológicas: P300 y ruido cortical gamma pre- y post-haloperidol 	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Wilcoxon para medidas repetidas
O7. Descartar posibles fuentes de error en cuanto al origen del ruido cortical gamma: microsacadas oculares	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes • Controles sanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofisiológicas: ruido cortical gamma temprano y tardío 	<ul style="list-style-type: none"> • Test t de Student
O7. Descartar posibles fuentes de error en cuanto al origen del ruido cortical gamma: artefacto muscular periférico	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes • Controles sanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofisiológicas: ruido cortical gamma 	<ul style="list-style-type: none"> • Test t de Student

11. RESULTADOS

11.1 Caracterización y contraste intergrupar de las variables demográficas, clínicas, cognitivas y neurofisiológicas

11.1.1 Variables demográficas

No se encontraron diferencias intergrupales significativas en cuanto a sexo ($\chi^2=3,286$; $gl=2$; $p=0,193$), pero sí en edad ($F=20,467$; $gl=2$; $p<0,001$) y educación ($F=17,566$; $gl=2$; $p<0,001$) debido, respectivamente, a la mayor edad (diferencia de medias=20,588; 95% IC=10,680 a 30,490; $p<0,001$) y años de formación (diferencia de medias =7,911; 95% IC=3,170 a 12,650; $p=0,002$) del grupo de familiares de primer orden con respecto a los controles sanos. No se obtuvieron diferencias en estas últimas variables entre pacientes y controles (respectivamente diferencia de medias =3,718; 95% IC=-3,530 a 10,960; $p=0,506$ y diferencia de medias =-0,904; 95% IC=-5,220 a 3,420; $p=0,908$). Por otro lado, se encontraron diferencias significativas intergrupales en estado civil ($\chi^2=24,772$; $gl=2$; $p<0,001$) y situación laboral ($\chi^2=15,547$; $gl=2$; $p<0,001$), por el mayor porcentaje de solteros ($\chi^2=10,358$; $gl=1$; $p=0,001$) y desempleados ($\chi^2=12,417$; $gl=1$; $p<0,001$) en el grupo de pacientes en comparación al grupo control. No se obtuvieron diferencias significativas entre familiares y controles en ninguna de estas dos últimas variables demográficas (respectivamente $\chi^2=3,136$; $gl=1$; $p=0,077$ y $\chi^2=0,263$; $gl=1$; $p=0,608$) (Tabla 8).

En cuanto a la comparación de ambos subgrupos de pacientes, se encontraron diferencias significativas en edad, mayor en el subgrupo de crónicos (media=41,70; $dt=9,79$; $t=3,247$; $gl=51$; $p=0,002$); y nivel educativo, menor en ese mismo subgrupo con enfermedad y tratamiento de larga duración (media=6,50; $dt=3,47$; $t=5,092$, $gl=25$, $p<0,001$). No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes en cuanto a sexo ($\chi^2=0,151$; $gl=1$; $p=0,698$), estado civil ($\chi^2=2,571$; $gl=1$; $p=0,109$) ni situación laboral ($\chi^2=0,942$; $gl=1$; $p=0,332$) (Tabla 8).

11.1.2 Sintomatología clínica

Los pacientes con mínimo tratamiento presentaron una menor puntuación en la escala PANSS de sintomatología negativa ($t=3,911$; $gl=39$; $p<0,001$) respecto al grupo de pacientes estables, pero no se encontraron diferencias significativas en las escalas PANSS de sintomatología positiva ($t=1,433$; $gl=39$; $p=0,160$) y total ($t=0,063$; $gl=39$; $p=0,950$) entre ellos. El número de ingresos desde el inicio de la enfermedad fue significativamente superior en el grupo de pacientes crónicos (media=3,67; $dt=2,71$; $t=2,815$; $gl=35$; $p=0,008$). Aunque la duración en meses de la enfermedad fue superior en pacientes crónicos, esta diferencia no se mostró significativa entre ambos grupos de pacientes (media=100,60; $dt=112,09$; $t=0,858$; $gl=26$; $p=0,399$) (Tabla 8).

11.1.3 Cognición

El CIT mostró diferencias significativas intergrupales ($F=16,120$; $gl=2$; $p<0,001$) debido a su inferior puntuación en los pacientes con esquizofrenia respecto al grupo control (diferencia de medias=-17,728; 95% IC=-25,350 a -10,100; $p<0,001$). Asimismo, los análisis de contraste intergrupar para las puntuaciones BACS evidenciaron un déficit cognitivo generalizado (i.e., en cada una de las dimensiones) en el grupo de pacientes frente al grupo de controles sanos:

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

memoria verbal ($F=20,991$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-15,755; 95% IC=-21,140 a -10,370; $p<0,001$), memoria de trabajo ($F=9,091$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-4,637; 95% IC=-7,180 a -2,100; $p<0,001$), habilidad motora ($F=8,751$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-12,363; 95% IC=-19,830 a -4,890; $p<0,001$), fluidez verbal ($F=21,729$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-7,759; 95% IC=-10,590 a -4,930; $p<0,001$), velocidad de procesamiento ($F=18,051$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-17,608; 95% IC=-24,990 a -10,220; $p<0,001$) y resolución de problemas ($F=4,554$; $gl=2$; $p=0,013$; diferencia de medias=-3,246; 95% IC=-5,690 a -0,800; $p=0,005$) (Tabla 8).

Cuando se repitió el análisis ANOVA pero considerando en el grupo de pacientes sólo aquellos con mínimo tratamiento, el CI se mantuvo significativamente inferior en contraste al grupo control ($F=13,744$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-19,750; 95% IC=-29,460 a -10,040; $p<0,001$); así como el déficit en cada una de las dimensiones cognitivas: memoria verbal ($F=19,327$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-17,153; 95% IC=-23,910 a -10,390; $p<0,001$), memoria de trabajo ($F=8,816$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-4,608; 95% IC=-7,760 a -1,460; $p=0,002$), habilidad motora ($F=4,637$; $gl=2$; $p=0,013$; diferencia de medias=-10,980; 95% IC=-20,530 a -1,430; $p=0,019$), fluidez verbal ($F=20,455$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-8,805; 95% IC=-12,030 a -5,580; $p<0,001$), velocidad de procesamiento ($F=16,953$; $gl=2$; $p<0,001$; diferencia de medias=-18,252; 95% IC=-26,810 a -9,690; $p<0,001$) y resolución de problemas ($F=3,608$; $gl=2$; $p=0,032$; diferencia de medias=-3,182; 95% IC=-6,230 a -0,140; $p=0,038$) (Tabla 8).

En cuanto al grupo de familiares, aunque su CI total no fue significativamente menor (diferencia de medias=0,231; 95% IC=-15,620 a 16,080; $p=1,000$) respecto al grupo control, sí mostraron un rendimiento cognitivo significativamente inferior en las áreas de memoria verbal (diferencia de medias=-12,798; 95% IC=-21,210 a -4,380; $p=0,002$), memoria de trabajo (diferencia de medias=-3,796; 95% IC=-6,270 a -1,320; $p=0,001$) y velocidad de procesamiento (diferencia de medias=-17,750; 95% IC=-27,540 a -7,960; $p<0,001$) (Tabla 8).

11.1.4 Parámetros P300

La amplitud del potencial evocado P300 se mostró significativamente disminuida para la condición de detección del estímulo diana (P3b) en pacientes con respecto a controles sanos, aunque como tendencia significativa entre pares ($F=1,939$; $gl=2$; $p=0,149$; diferencia de medias=-0,709; 95% IC=-1,429 a 0,011; $p=0,055$) y no se mantuvo para el reanálisis considerando sólo pacientes con mínimo tratamiento ($F=1,347$; $gl=2$; $p=0,266$; diferencia de medias=-0,538; 95% IC=-1,431 a 0,355; $p=0,371$) (Figura 4). No se encontraron diferencias significativas para la condición de estímulo distractor (P3a) ($F=0,425$; $gl=2$; $p=0,655$; diferencia de medias=-0,235; 95% IC=-0,909 a 0,438; $p=0,775$) (Figura 5) o de estímulo estándar ($F=0,210$; $gl=2$; $p=0,811$; diferencia de medias=0,111; 95% IC=-0,302 a 0,524; $p=0,884$) (Tabla 8).

En cuanto a los parámetros conductuales registrados durante la tarea odd-ball, no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de aciertos (estímulos diana detectados) ($F=4,670$; $gl=2$; $p=0,013$; diferencia de medias=-14,043; 95% IC=-33,152 a 5,066; $p=0,207$), pero sí en el tiempo de reacción para la detección del estímulo diana, inferior en pacientes ($F=7,172$; $gl=2$; $p=0,002$; diferencia de medias=90,274; 95% IC=33,977 a 146,571; $p=0,001$) frente a controles sanos. Esta última significación se mantuvo cuando se contrastaron los

valores del subgrupo de pacientes con mínimo tratamiento frente a controles ($F=4,812$; $gl=2$; $p=0,012$; diferencia de medias=91,637; 95% IC=17,372 a 165,902; $p=0,014$) (Tabla 8).

No se encontraron diferencias significativas en los parámetros P300 o en las variables de rendimiento en la tarea odd-ball entre los grupos de familiares y controles sanos. Tampoco hubo diferencias significativas intergrupales de ningún tipo en cuanto al número de segmentos empleados para el cálculo de la P3b ($F=2,453$; $gl=2$; $p=0,091$) (Tabla 8).

Las Figuras 4 y 5 muestran, respectivamente para los estímulos distractor (P3a) y diana (P3b), las representaciones de las ondas promedio de actividad cerebral para cada agrupación muestral (i.e., grandes promedios) en la ventana que comprende desde los -50 a 600 ms. Estas figuras también muestran gráficamente su contraste frente al grupo control.

Tabla 8. Datos demográficos, clínicos, cognitivos, parámetros P300 y rendimiento en la tarea odd-ball en los grupos de pacientes, familiares y controles. Las diferencias significativas para el análisis de la varianza (ANOVA) o el contraste χ^2 entre los tres grupos se muestran en la primera columna. Las diferencias significativas de cada grupo con respecto a controles o familiares (análisis post-hoc Tamhane o χ^2) se muestran en la columna correspondiente a cada grupo.

	Todos los pacientes (n=53)	Pacientes con mínimo tratamiento (n=30)	Familiares de primer orden (n=24)	Controles sanos (n=27)
Edad (años)***	36,75 (10,55) ^c	32,97 (9,64) ^c	53,63 (15,15)***	33,04 (13,16)
Sexo (H:M)	33:20	18:12	9:15	17:10
Educación (cursos completados)***	10,30 (4,16) ^c	12,53 (2,65) ^c	19,11 (3,48)**	11,20 (2,68)
Estado civil (% solteros)***	93,33*** ^c	95,65* ^c	36,36	62,50
Situación laboral (% empleados)***	30,23*** ^b	36,00** ^a	68,18	75,00
Duración de la enfermedad (meses)	76,64 (109,55)	63,33 (109,02)	N.A.	N.A.
Número de ingresos	2,35 (2,15)	1,72 (1,51)	N.A.	N.A.
PANSS Positiva	19,98 (4,61)	20,83 (4,01)	N.A.	N.A.
PANSS Negativa	19,22 (5,50)	16,79 (4,77)	N.A.	N.A.
PANSS Total	76,07 (13,78)	75,96 (11,78)	N.A.	N.A.
BACS Memoria verbal***	38,15 (11,36)***	36,75 (11,84)***	41,11 (12,74)**	53,90 (8,75)
BACS Memoria de trabajo***	17,69 (5,84)***	17,71 (5,72)**	18,53 (3,20)***	22,32 (3,75)
BACS Habilidad motora***	51,93 (14,44)***	53,31 (16,22)*	56,95 (11,48)	64,29 (13,61)
BACS Fluidez verbal***	17,56 (5,13)*** ^a	16,52 (5,02)*** ^b	21,95 (6,14)	25,32 (5,15)
BACS Velocidad de procesamiento***	41,04 (14,10)***	40,39 (13,68)***	40,89 (13,71)***	58,65 (12,95)
BACS Resolución de problemas*	13,53 (5,46)**	13,59 (5,32)*	14,94 (4,39)	16,77 (3,80)
CI Total***	84,21 (15,88)*** ^b	82,19 (16,76)*** ^a	102,17 (18,90)	101,94 (12,44)
S3: % Respuestas correctas*	76,04 (27,73) ^a	72,57 (32,08)	94,93 (6,50)	90,09 (21,95)
S3: Tiempo de reacción (ms)**	614,70 (90,29)*** ^a	616,06 (86,87)* ^d	527,96 (111,19)	524,43 (53,73)
S3: N segmentos válidos	46,34 (23,02)	45,63 (20,59)	58,08 (31,11)	56,96 (25,59)
Amplitud S1 Pz (μ V)	0,186 (0,845)	0,220 (0,658)	0,210 (0,983)	0,075 (0,635)
Amplitud S2 Pz (P3a) (μ V)	0,946 (1,099)	0,970 (1,175)	0,903 (1,503)	1,182 (1,179)
Amplitud S3 Pz (P3b) (μ V)	1,109 (1,548) [#]	1,280 (1,637)	1,071 (2,264)	1,818 (1,058)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: [#] $p < 0,1$) respecto a controles sanos; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ (tendencia: ^d $p < 0,1$) respecto a familiares (análisis ANOVA y post-hoc Tamhane, y análisis χ^2 según corresponda).

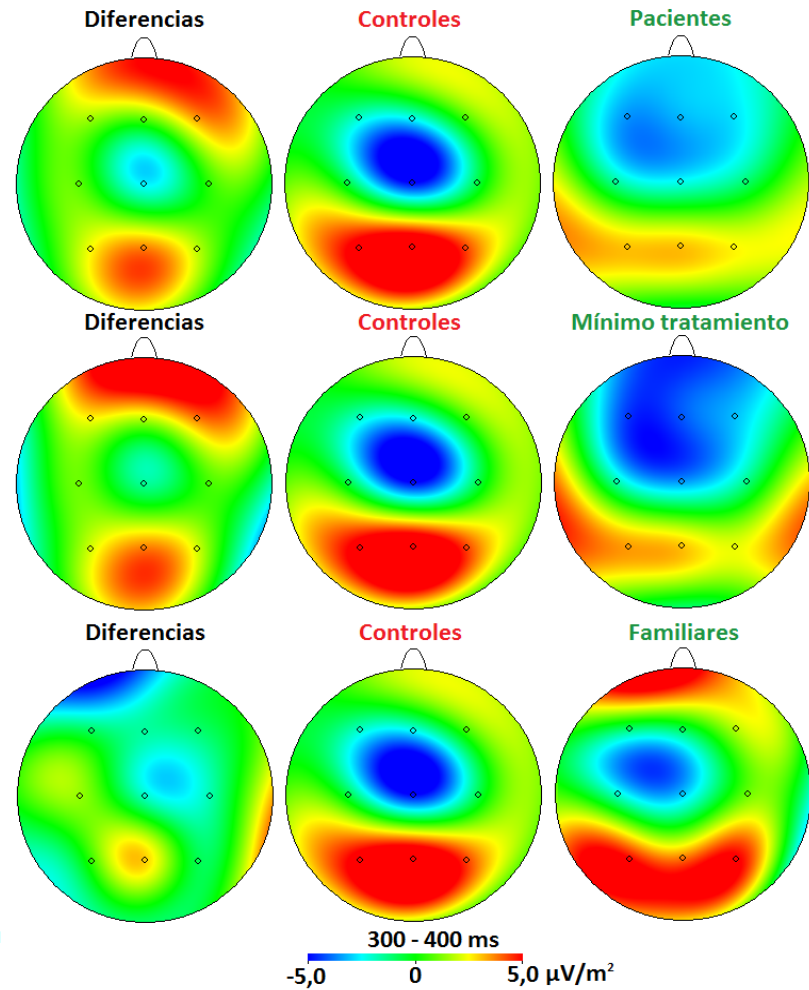
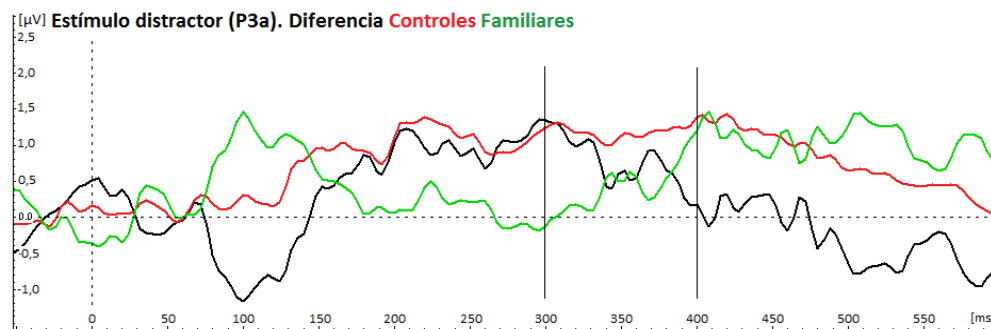
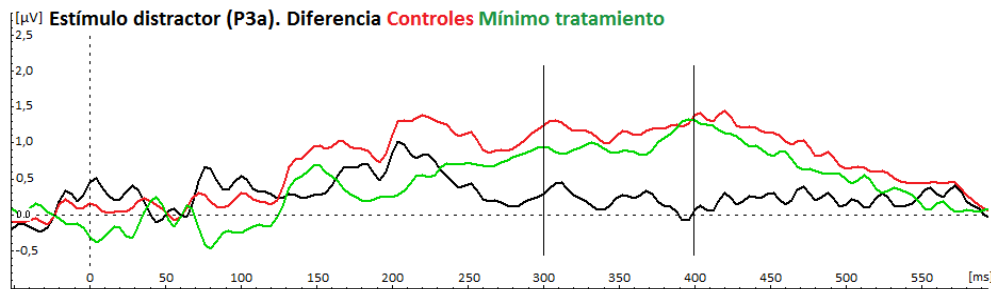
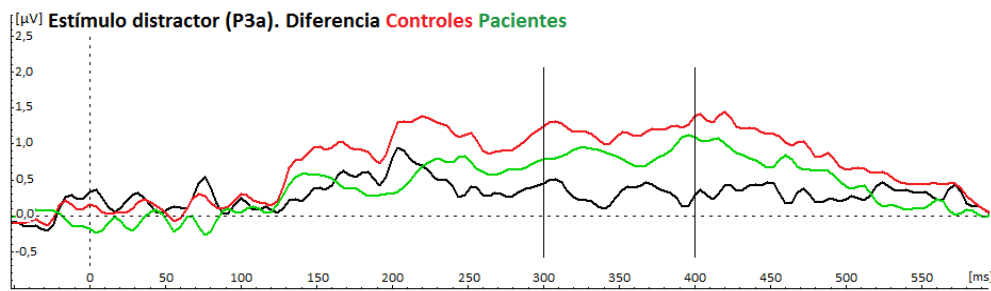


Figura 4. Representación de la onda promedio correspondiente al estímulo distractor (S2; 1000Hz) en la ventana desde los -50 hasta los 600 ms post-estimulares en el electrodo Pz, así como del mapa cerebral interpolado mediante densidad de la fuente de corriente (CSD) de la amplitud (μV) a lo largo de toda la superficie cefálica. Se presenta el contraste frente al grupo control de todos los pacientes, pacientes con mínimo tratamiento y familiares (respectivamente de arriba abajo).

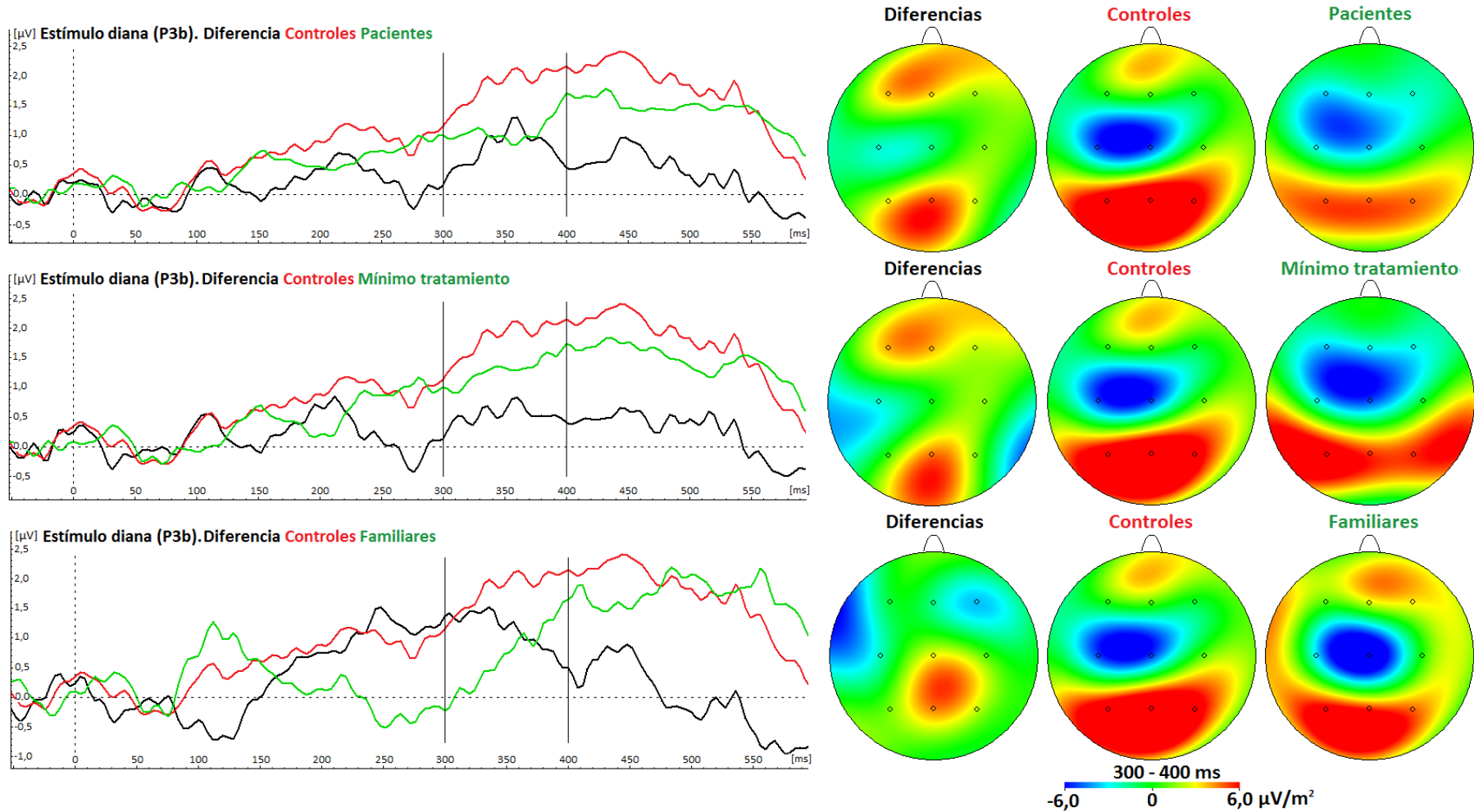


Figura 5. Representación de la onda promedio correspondiente al estímulo diana (S3; 1000Hz) en la ventana desde los -50 hasta los 600 ms post-estimulares en el electrodo Pz, así como del mapa cerebral interpolado mediante densidad de la fuente de corriente (CSD) de la amplitud (μV) a lo largo de toda la superficie cefálica. Se presenta el contraste frente al grupo control de todos los pacientes, pacientes con mínimo tratamiento y familiares (respectivamente de arriba abajo).

11.2 Distribución espacial del ruido cortical gamma

El PCA para las medidas de ruido cortical en banda gamma, en el que se incluyeron la totalidad de los participantes en el estudio, derivó en una solución de cuatro factores (Tabla 9 y Figura 6) de acuerdo al criterio de autovalor mayor a la unidad. Esta solución logró explicar el 71,77% de la varianza del modelo. En dicha solución el primer factor quedó compuesto por las medidas de ruido cortical gamma en los electrodos F3, F4, C3, C4, F7 y F8. Este primer factor recibió el nombre de frontal y lograba explicar un 23,01% de la varianza (correlaciones positivas). El segundo factor obtenido comprendía los valores de ruido cortical gamma en los electrodos P3, P4, Fz, Pz y Cz y lograba explicar un 18,43% del total e la varianza (correlaciones positivas). Este factor recibió el nombre de *red modo por defecto* (RMD) dado que recuerda a su particular distribución: regiones mediales-frontales, del cíngulo posterior, laterales-parietales e hipocampales (Spreng, Mar & Kim, 2009). El tercer factor, al que se dio el nombre de factor occipital, quedó compuesto por los valores de ruido cortical gamma O1 y O2 además de los dos temporales T5 y T6, y explicaba un 15,40% de la varianza (correlaciones positivas). El cuarto y último factor principal, al que nos referiremos como frontopolar, quedó compuesto por los valores de los electrodos Fp1 y Fp2 (correlación positiva) y lograba explicar el 14,94% de la varianza. No obstante, se decidió eliminar este último factor para posteriores análisis por: 1) no cumplir la *regla del codo* (Cattell, 1966), esto es, quedar en la parte inferior del codo que forma la de unión de los autovalores de los principales componentes del modelo (Figura 7); y 2) su consecuente bajo nivel explicativo que no consigue aportar información significativa adicional al modelo.

En la Figura 6 puede observarse la distribución espacial de los cuatro factores resultantes en la superficie cefálica. La matriz de correlaciones del modelo se muestra en la Tabla 10. El gráfico de sedimentación (Figura 7) confirma únicamente los tres primeros factores tras aplicar la regla del codo. Por esta razón, en futuros análisis sólo se considerarán los factores 1 (frontal), 2 (RMD) y 3 (occipital).

El análisis factorial fue repetido sólo incluyendo participantes control sanos con el fin de confirmar la solución anterior en una muestra libre de la enfermedad desde el punto de vista tanto fenotípico como genotípico. En este reanálisis se excluyeron los electrodos occipitales: 1) con el objetivo de reducir el número de variables en el análisis factorial ante el menor número de individuos incluidos y 2) debido a la alta variabilidad de medida de estos dos electrodos (media=0,036; dt=0,041; Tabla 6) que indican una posible mayor captación de artefacto. Se obtuvo una solución aproximada a la anterior de cuatro factores capaz de explicar un 85,25% de la varianza (correlaciones positivas); con un primer factor también frontal (F3, F4, F7 y F8; 29,62% de varianza explicada), un segundo factor RMD (P3, P4, T5, T6, Fz, Cz y Pz; 22,00% de varianza explicada), un tercer factor frontopolar (Fp1 y Fp2; 17,95% de varianza explicada) y un cuarto factor central (C3 y C4; 15,68% de varianza explicada) (Tabla 11). La Figura 8 se muestra la distribución espacial de los factores correspondientes al análisis de componentes en controles sanos.

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Tabla 9. Matriz de componentes rotados (método Varimax) para las medidas de ruido cortical gamma de acuerdo con el criterio de autovalor mayor a la unidad cuando se introdujeron en el modelo a todos los participantes en el estudio. Se marcan los componentes de mayor valor para cada electrodo como componente del correspondiente factor.

	Principales componentes factoriales de ruido cortical gamma. Todos los sujetos (n=104)			
	Factor 1 (Frontal)	Factor 2 (RMD)	Factor 3 (Occipital)	Factor 4 (Frontopolar)
Electrodo Fp1	0,185	0,205	0,178	0,843
Electrodo Fp2	0,180	0,143	0,133	0,865
Electrodo F3	0,768	0,261	0,104	0,411
Electrodo F4	0,588	0,235	0,281	0,478
Electrodo C3	0,722	0,059	0,200	-0,070
Electrodo C4	0,823	0,119	0,255	0,027
Electrodo P3	0,304	0,525	0,521	0,260
Electrodo P4	0,314	0,593	0,534	0,171
Electrodo O1	0,024	0,193	0,640	0,025
Electrodo O2	0,041	0,137	0,725	0,050
Electrodo F7	0,833	0,168	-0,034	0,232
Electrodo F8	0,794	0,126	0,014	0,312
Electrodo T5	0,207	0,255	0,530	0,443
Electrodo T6	0,187	-0,052	0,639	0,218
Electrodo Fz	0,280	0,624	0,404	0,381
Electrodo Pz	0,101	0,947	0,130	0,116
Electrodo Cz	0,166	0,923	0,090	0,154

RMD: Red Modo por Defecto.

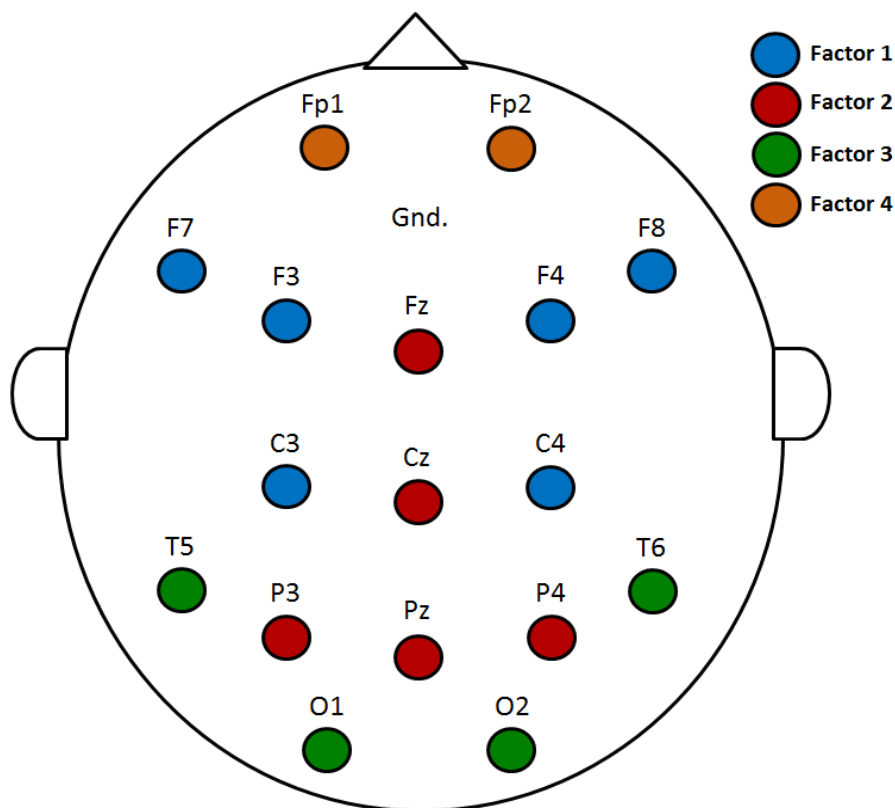


Figura 6. Distribución espacial de los principales factores de ruido cortical gamma tras el análisis de componentes principales y de acuerdo con el criterio de autovalor mayor a la unidad cuando se introdujeron en el modelo a todos los participantes en el estudio (n=104).

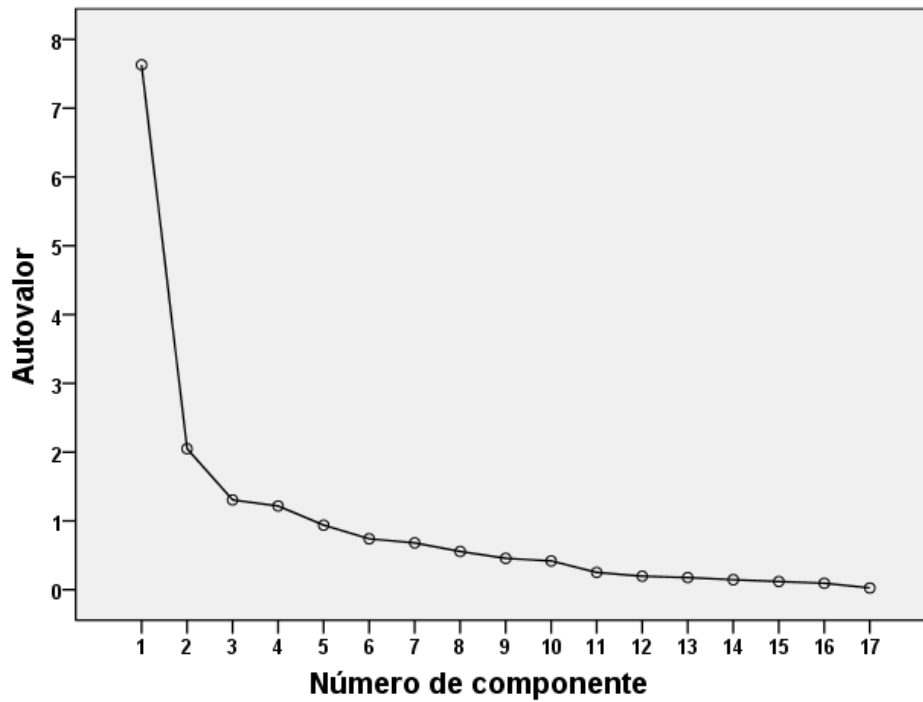


Figura 7. Gráfico de sedimentación de factores resultantes en el análisis de componentes principales para las medidas de ruido cortical gamma cuando se introdujeron en el modelo a todos los participantes en el estudio (n=104). Se confirman los tres primeros factores con un autovalor mayor a la unidad y de acuerdo a la regla del codo.

Factor 1: Frontal; Factor 2: RMD; Factor 3: Occipital (por orden de mayor a menor autovalor y considerando sólo aquellos mayores a la unidad).

Tabla 10. Matriz de correlación del análisis de componentes principales para las medidas de ruido cortical gamma en todos los electrodos cuando se introdujeron en el modelo factorial a todos los participantes en el estudio (n=104).

	E. Fp1	E. Fp2	E. F3	E. F4	E. C3	E. C4	E. P3	E. P4	E. O1	E. O2	E. F7	E. F8	E. T5	E. T6	E. Fz	E. Pz	E. Cz
E. Fp1	1,000																
E. Fp2	0,770	1,000															
E. F3	0,555	0,485	1,000														
E. F4	0,534	0,595	0,683	1,000													
E. C3	0,245	0,217	0,513	0,355	1,000												
E. C4	0,259	0,294	0,587	0,656	0,655	1,000											
E. P3	0,519	0,359	0,572	0,479	0,352	0,452	1,000										
E. P4	0,461	0,332	0,518	0,475	0,329	0,474	0,783	1,000									
E. O1	0,144	0,185	0,178	0,397	0,089	0,170	0,366	0,309	1,000								
E. O2	0,245	0,223	0,187	0,313	0,173	0,180	0,373	0,437	0,423	1,000							
E. F7	0,371	0,339	0,827	0,560	0,488	0,584	0,356	0,366	0,107	0,110	1,000						
E. F8	0,361	0,374	0,771	0,704	0,361	0,606	0,355	0,387	0,103	0,134	0,755	1,000					
E. T5	0,469	0,450	0,456	0,514	0,249	0,349	0,673	0,505	0,339	0,276	0,276	0,341	1,000				
E. T6	0,287	0,256	0,280	0,274	0,188	0,289	0,339	0,472	0,178	0,315	0,215	0,240	0,441	1,000			
E. Fz	0,546	0,487	0,584	0,599	0,271	0,407	0,702	0,779	0,361	0,355	0,400	0,426	0,566	0,373	1,000		
E. Pz	0,331	0,305	0,366	0,386	0,174	0,250	0,569	0,632	0,270	0,260	0,258	0,242	0,380	0,140	0,647	1,000	
E. Cz	0,350	0,345	0,414	0,440	0,202	0,280	0,514	0,601	0,262	0,250	0,344	0,300	0,378	0,153	0,662	0,963	1,000

E.: Electrodo.

Tabla 11. Matriz de componentes rotados (método Varimax) para medidas de ruido cortical gamma de acuerdo con el criterio de autovalor mayor a la unidad cuando se introdujeron en el modelo sólo a los controles sanos. Se marcan los componentes de mayor valor para cada electrodo como componente del correspondiente factor.

Principales componentes factoriales de ruido cortical gamma. Controles sanos (n=27)				
	Factor 1 (Frontal)	Factor 2 (RMD)	Factor 3 (Frontopolar)	Factor 4 (Central)
Electrodo Fp1	0,097	0,066	0,907	0,010
Electrodo Fp2	0,143	0,067	0,885	0,074
Electrodo F3	0,963	0,114	0,067	0,156
Electrodo F4	0,893	0,151	0,161	0,246
Electrodo C3	0,192	0,021	0,036	0,879
Electrodo C4	0,381	0,063	0,048	0,882
Electrodo P3	0,063	0,632	0,425	0,531
Electrodo P4	0,105	0,691	0,020	0,547
Electrodo F7	0,922	0,033	0,117	0,278
Electrodo F8	0,983	0,015	0,018	0,100
Electrodo T5	0,096	0,857	0,114	-0,053
Electrodo T6	-0,035	0,673	-0,415	-0,024
Electrodo Fz	0,559	0,647	0,392	0,060
Electrodo Pz	0,071	0,651	0,542	0,188
Electrodo Cz	0,586	0,589	0,474	0,000

RMD: red modo por defecto.

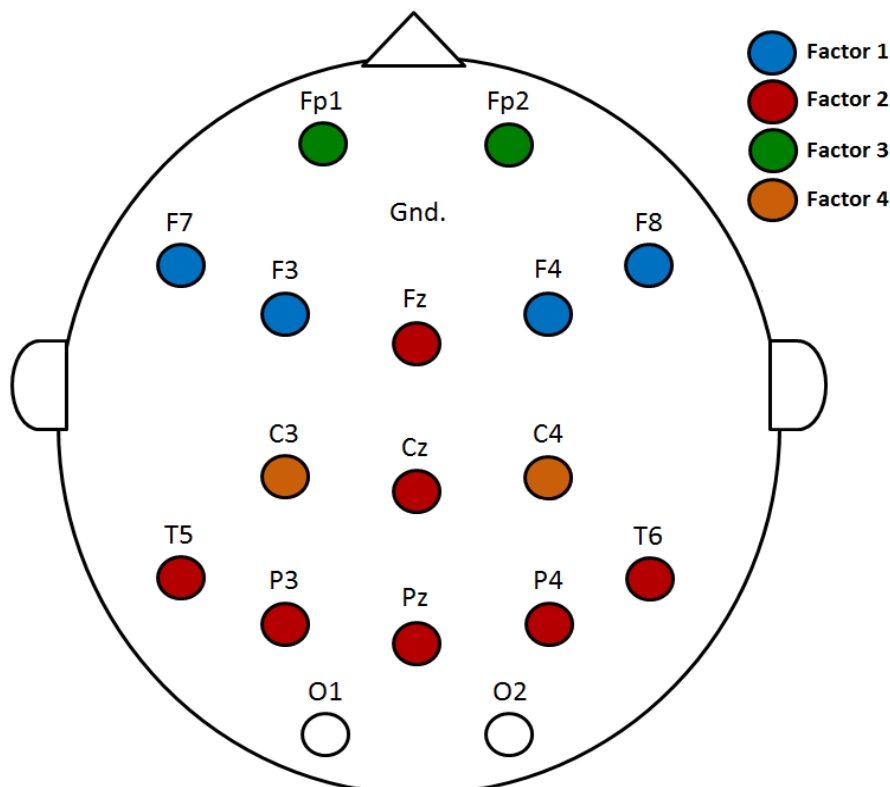


Figura 8. Distribución espacial de los principales factores de ruido cortical gamma tras el análisis de componentes principales y de acuerdo con el criterio de autovalor mayor a la unidad cuando se introdujeron en el modelo sólo a los controles sanos (n=27).

RMD: red modo por defecto.

Factor 1: Frontal; Factor 2: RMD; Factor 3: Frontopolar; Factor 4: Central.

11.3 Contraste intergrupar de los factores de ruido cortical gamma

El análisis mediante modelo lineal general múltiple (MANOVA) de las puntuaciones factoriales reveló un efecto global significativo para el factor grupo (λ de Wilks=0,732; $F=4,047$; $p<0,001$), pero no para las covariables edad (λ de Wilks=0,952; $F=1,211$; $p=0,311$) y nivel educativo (λ de Wilks=0,921; $F=2,053$; $p=0,093$). El test de efectos inter-sujeto indicó una diferencia intergrupar significativa en los factores segundo (RMD) (Suma de cuadrados tipo III=1,500, $gl=2$; $F=4,920$; $p=0,009$) y tercero (occipital) (Suma de cuadrados tipo III=10,602, $gl=2$; $F=5,301$; $p=0,005$). Los contrastes de pares mostraron unas medidas factoriales significativamente superiores en pacientes para el segundo factor (RMD) al ser comparadas con controles sanos (diferencias entre medias marginales estimadas=0,289; 95% IC=0,063 a 0,516; $p=0,007$) y para el tercer factor (occipital) al ser comparadas con familiares de primer orden (diferencias entre medias marginales estimadas=0,806; 95% IC=0,141 a 1,470; $p=0,012$). No se encontró ningún tipo de diferencia intergrupar para el factor 1 (frontal) (Tabla 12).

Al repetir el MANOVA incluyendo únicamente los pacientes mínimamente tratados, nuevamente se obtuvo un efecto significativo para el factor grupo (λ de Wilks=0,741; $F=2,949$; $p=0,004$) pero no para las covariantes edad (λ de Wilks=0,916; $F=1,672$; $p=0,166$) y nivel educativo (λ de Wilks=0,955; $F=0,869$; $p=0,487$). Este reanálisis también corroboró diferencias intergrupales significativas para el factor segundo (RMD) (Suma de cuadrados tipo III=0,825; $gl=2$; $F=4,127$; $p=0,020$) y tercero (occipital) (Suma de cuadrados tipo III=4,999; $gl=2$; $F=2,500$; $p=0,049$). Sin embargo, los correspondientes contrastes entre pares mostraron puntuaciones factoriales significativamente superiores en el factor RMD en pacientes mínimamente tratados en comparación a controles sanos (diferencias entre medias marginales estimadas=0,240; 95% IC=0,034 a 0,445; $p=0,017$), pero no confirmaron las diferencias entre pacientes y familiares en el factor occipital (diferencias entre medias marginales estimadas=0,615; 95% IC=-0,113 a 1,343; $p=0,126$) (Tabla 12).

La Tabla 12 muestra las puntuaciones factoriales medias para cada uno de los factores resultantes y para cada grupo muestral, así como sus diferencias intergrupales significativas. En la Figura 9 se puede ver estos resultados gráficamente. La Figura 10 muestra los valores espectrales de potencia total en banda gamma en los dos principales factores (frontal y RMD) para pacientes y familiares en contraste a la muestra control.

Tabla 12. Puntuaciones factoriales medias y error estándar (entre paréntesis) para los factores de ruido cortical gamma en los distintos grupos muestrales. Los niveles de significación de las diferencias intergrupales en el modelo lineal general múltiple (MANOVA), incluyendo edad y nivel educativo como covariantes, se muestran en la primera columna. Las significaciones de cada grupo con respecto al grupo de controles o familiares se muestran en su columna correspondiente.

Factor	Todos los pacientes (n=53)	Pacientes con mínimo tratamiento (n=30)	Familiares de primer orden (n=24)	Controles sanos (n=27)
RCG. Factor 1 (Frontal)	-0,002 (0,874)	-0,023 (0,936)	-0,156 (0,569)	0,083 (1,472)
RCG. Factor 2 (RMD)**	-0,092 (0,445)**	-0,120 (0,299)**	-0,322 (0,330)	-0,361 (0,339)
RCG. Factor 3 (Occipital)**	0,314 (1,051) ^a	0,274 (0,954)	-0,459 (0,489)	-0,214 (1,071)

RMD: red modo por defecto.

*p=0,05; **p<0,01; ***p<0,001 respecto a controles sanos; ^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 respecto a familiares (MANOVA y contraste por parejas ajustado para comparaciones múltiples mediante Bonferroni).

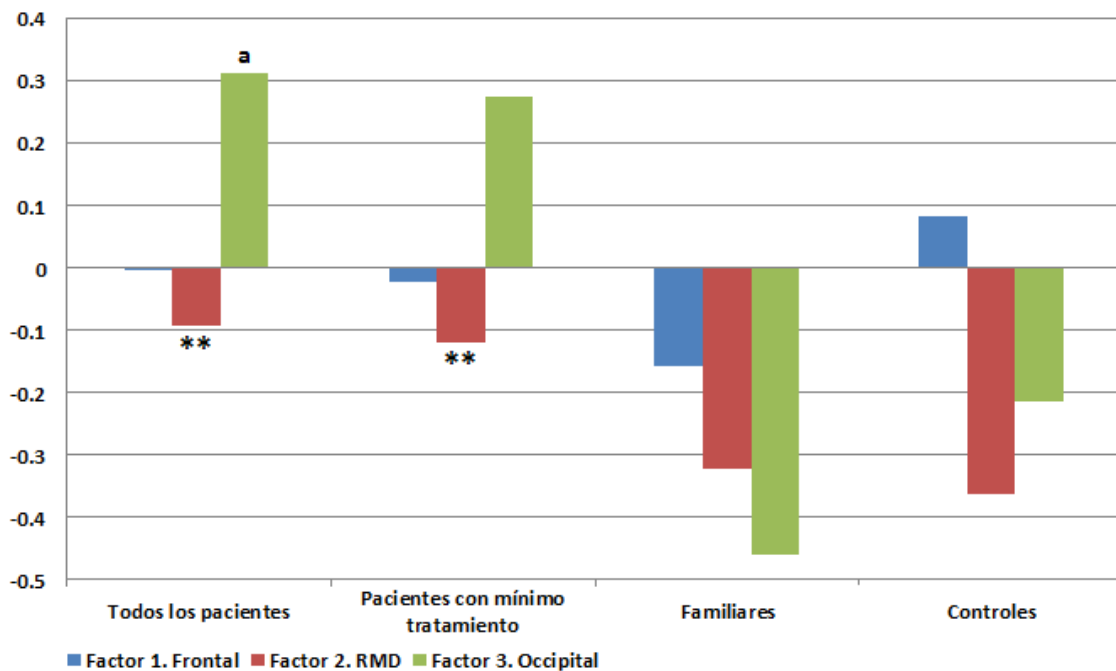


Figura 9. Representación gráfica (diagrama de barras) de las puntuaciones factoriales medias correspondientes a los principales factores resultantes de ruido cortical gamma y para cada grupo muestral. Los niveles de significación correspondientes a las diferencias de puntuación con respecto al grupo de controles o familiares se indican en las barras correspondientes a cada grupo muestral.

RMD: red modo por defecto.

*p=0,05; **p<0,01; ***p<0,001 respecto a controles sanos; ^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 respecto a familiares (MANOVA y contraste por parejas ajustado para comparaciones múltiples mediante Bonferroni).

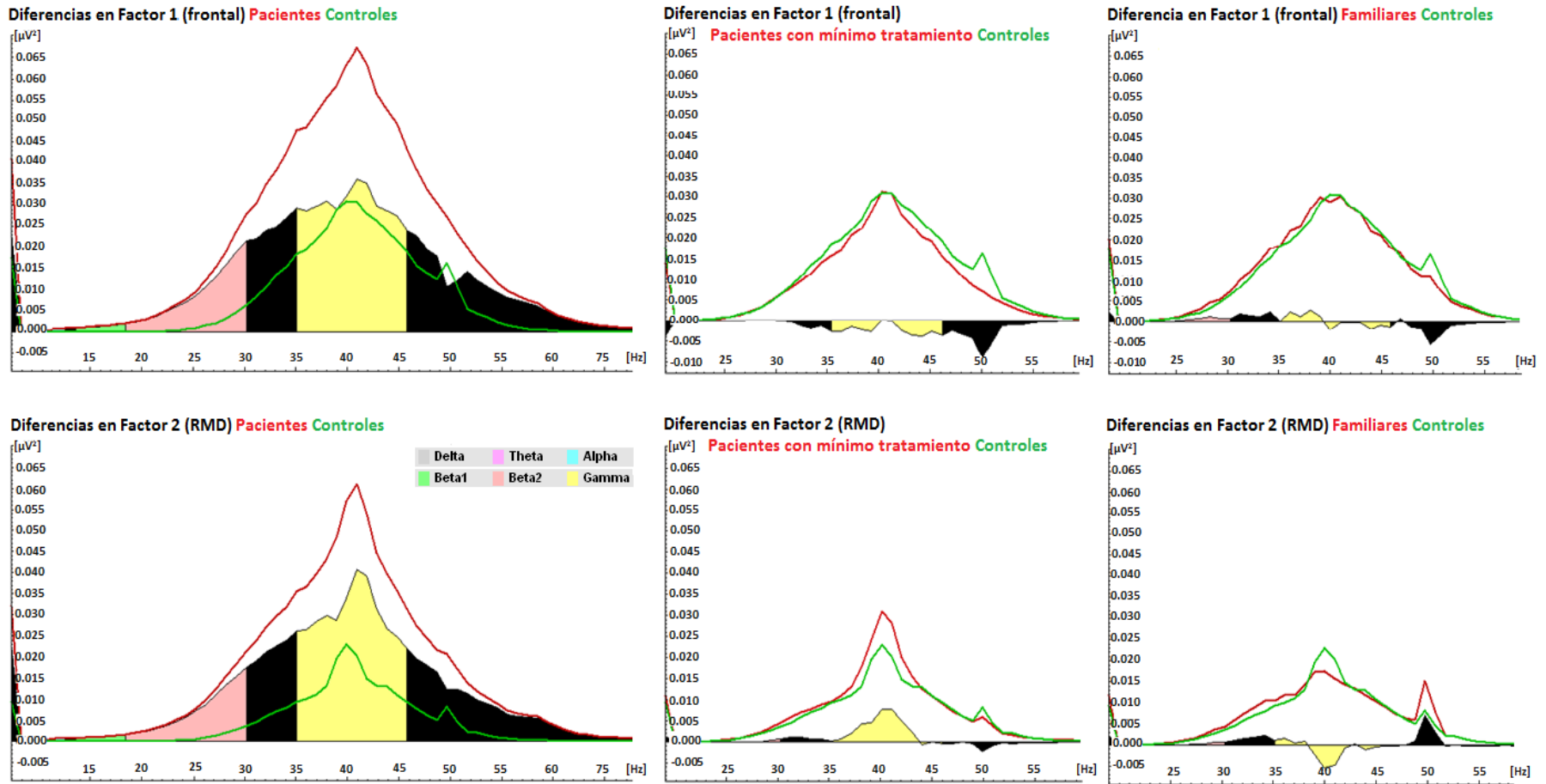


Figura 10. Representación de los valores espectrales de la potencia total gamma (condición diana S3 en la prueba odd-ball) correspondiente por separado a los electrodos componentes de los factores 1 (frontal) y 2 (RMD). Se presenta el contraste frente al grupo control de todos los pacientes, pacientes con mínimo tratamiento y familiares (respectivamente de izquierda a derecha).

RMD: red modo por defecto.

11.4 Capacidad del ruido cortical gamma para predecir la condición de esquizofrenia

La curva COR mostró una capacidad predictiva significativa del diagnóstico de esquizofrenia para las puntuaciones de los factores 2 (RMD) (área bajo la curva=0,756; significación asintótica $p < 0,001$; 95% IC: 0,656 a 0,857) y 3 (occipital) (área bajo la curva=0,660; significación asintótica $p = 0,017$; 95% IC: 0,527 a 0,794) de ruido cortical gamma (variables predictoras) para la diferenciación entre pacientes y sujetos control. No se encontró una capacidad predictiva significativa para el factor 1 (frontal) (área bajo la curva=0,580; significación asintótica $p = 0,235$; 95% IC: 0,446 a 0,714) (Tabla 13).

De ambos casos significativos, el primer caso (factor 2 o RMD) mostró la mejor capacidad de predicción (área bajo la curva=0,756 vs. 0,660 para el factor 3 u occipital) (Tabla 13 y Figura 11). Cuando estos mismos análisis se realizaron en pacientes con mínimo tratamiento, se validó la capacidad predictiva significativa del diagnóstico de esquizofrenia para la puntuación de este factor 2 (RMD) de ruido cortical gamma (variable predictora) para la diferenciación entre dicho subgrupo de pacientes y sujetos control (área bajo la curva=0,728; significación asintótica $p = 0,003$; 95% IC: 0,599 a 0,858) (Tabla 13).

La Tabla 13 muestra los valores del área bajo la curva COR y el nivel de significación de la predicción. La Figura 11 muestra gráficamente la mejor condición de predicción pacientes vs. controles sanos.

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Tabla 13. Áreas bajo la curva y significación asintótica de los estudios de curva característica operativa del receptor (COR) empleando las medidas factoriales de ruido cortical gamma en los contrastes de predicción de la condición de paciente de esquizofrenia vs. control.

	Todos los pacientes (n=53) vs controles (n=27)	Pacientes con mínimo tratamiento (n=30) vs controles (n=27)
Factor 1 (Frontal)	0,580	0,537
Factor 2 (RMD)	0,756***	0,728**
Factor 3 (Occipital)	0,660*	0,664*

RMD: red modo por defecto.

*p=0,05; **p<0,01; ***p<0,001

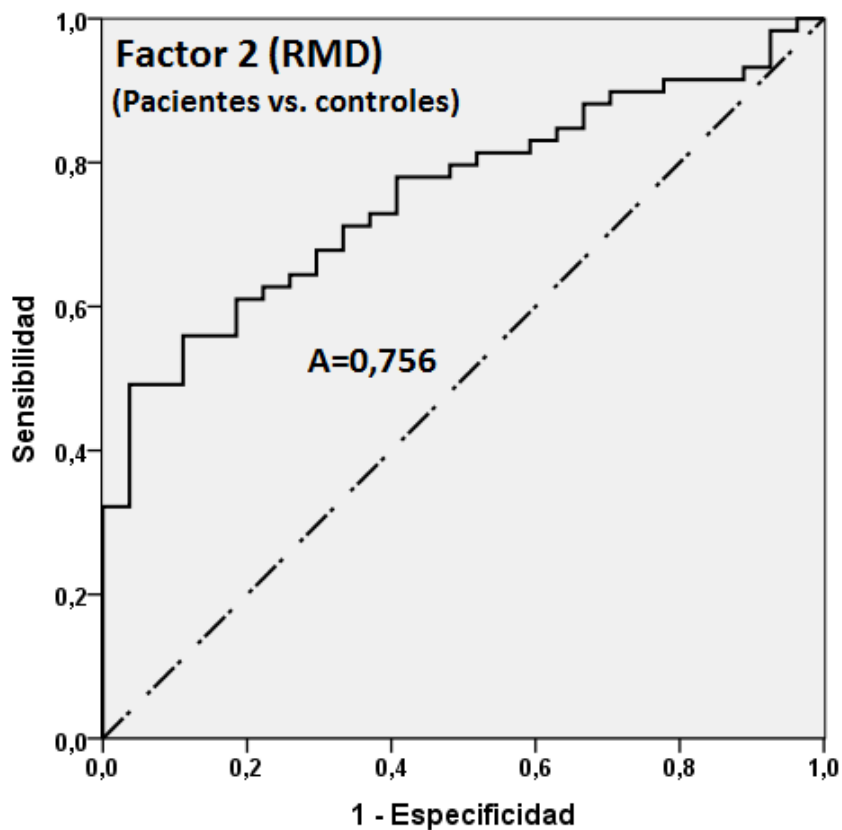


Figura 11. Curva característica operativa del receptor (COR) resultante significativa para la predicción de la condición de paciente frente a la de control por parte de la puntuación de ruido cortical gamma en el factor 2 (RMD).

RMD: red modo por defecto; A: área bajo la curva.

11.5 Correlatos clínicos, cognitivos y neurofisiológicos del ruido cortical gamma

11.5.1 Pacientes de esquizofrenia

Los análisis de regresión lineal en el grupo de pacientes no revelaron ninguna relación significativa entre las puntuaciones factoriales de ruido cortical gamma y las puntuaciones de sintomatología en las escalas PANSS.

En cuanto a las medidas cognitivas, el factor de ruido cortical gamma primero (frontal) se relacionó significativamente con la puntuación BACS en resolución de problemas de forma negativa ($R^2=0,085$; $F=4,190$; $p=0,047$; $\beta=-0,292$; $t=-2,047$). Asimismo, el tercer factor (occipital) se relacionó de forma significativa y negativa con las puntuaciones BACS en memoria de trabajo ($R^2=0,104$; $F=5,332$; $p=0,025$; $\beta=-0,322$; $t=-2,309$). Sin embargo, ninguna de las dos consiguió ser validada en el subgrupo de pacientes con mínimo tratamiento (respectivamente $R^2=0,052$; $F=1,324$; $p=0,261$; $\beta=-0,229$; $t=-1,151$ y $R^2=0,024$; $F=0,614$; $p=0,441$; $\beta=-0,155$; $t=-0,784$) (Tabla 14).

Por parte de los parámetros P300 y las medidas de rendimiento en la tarea odd-ball, solo el primer factor (occipital) se relacionó significativamente y con signo positivo con el tiempo de reacción para la detección del estímulo diana ($R^2=0,199$; $F=5,213$; $p=0,033$; $\beta=0,446$; $t=2,283$). Sin embargo, esta relación no se vio validada en pacientes con mínimo tratamiento ($R^2=0,006$; $F=0,063$; $p=0,807$; $\beta=0,079$; $t=0,251$) (Tabla 14). No se encontraron relaciones significativas entre ninguna puntuación factorial y los valores de amplitud P3a y P3b.

11.5.2 Familiares de primer orden

En cuanto a los familiares de pacientes, se encontró una relación significativa positiva entre el segundo factor (RMD) y la puntuación BACS en habilidad motora ($R^2=0,216$; $F=4,694$; $p=0,045$; $\beta=0,465$; $t=2,167$). Por otro lado, el factor primero (frontal) se relacionó negativamente tanto con el porcentaje de aciertos para detectar el estímulo diana en la tarea odd-ball ($R^2=0,481$; $F=16,681$; $p=0,001$; $\beta=-0,694$; $t=-4,084$) como con la amplitud P3a (potencial P300 evocado por el estímulo distractor) ($R^2=0,168$; $F=4,436$; $p=0,047$; $\beta=-0,410$; $t=-2,106$) (Tabla 14).

11.5.3 Controles sanos

En el grupo de controles sanos no se encontraron modelos de regresión significativos por parte de ninguna de las variables de sintomatología, cognición o de los parámetros P300 para la predicción de las puntuaciones factoriales.

En todos los casos los residuos de regresión confirmaron los requisitos de distribución normal y homocedasticidad. La Tabla 14 muestra los coeficientes de determinación R^2 , los coeficientes estandarizados beta (β) y el nivel de significación del modelo de regresión para cada uno de los grupos muestrales. La Figura 12 muestra gráficamente las rectas de regresión en aquellos casos significativos.

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Tabla 14. Coeficientes de determinación R^2 y coeficientes estandarizados beta (β) para los análisis de regresión lineal significativos. Los análisis se realizaron separadamente para cada grupo muestral. Los valores se presentan como R^2 (β). Se indica el nivel de significación correspondiente a la predicción de la variable dependiente (medida clínica, cognitiva o neurofisiológica) a partir de la medida factorial.

	Todos los pacientes (n=53)	Mínimo tratamiento (n=30)	Familiares de primer orden (n=24)	Controles sanos (n=27)
Cognición				
Factor 1–Resol. de problemas	0,085 (-0,292)*	N.S.	N.S.	N.S.
Factor 2–Habilidad motora	N.S.	N.S.	0,216 (0,465)*	N.S.
Factor 3–Memoria de trabajo	0,104 (-0,322)*	N.S.	N.S.	N.S.
Parámetros P300				
Factor 1–% aciertos	N.S.	N.S.	0,481 (-0,694)***	N.S.
Factor 1–Tiempo de reacción	0,199 (0,446)*	N.S.	N.S.	N.S.
Factor 1–Amplitud P3a	N.S.	N.S.	0,168 (-0,410)*	N.S.

Factor 1: Frontal; Factor 2: RMD; Factor 3: Occipital.

*p=0,05; **p<0,01; ***p<0,001; N.S.: no significativo.

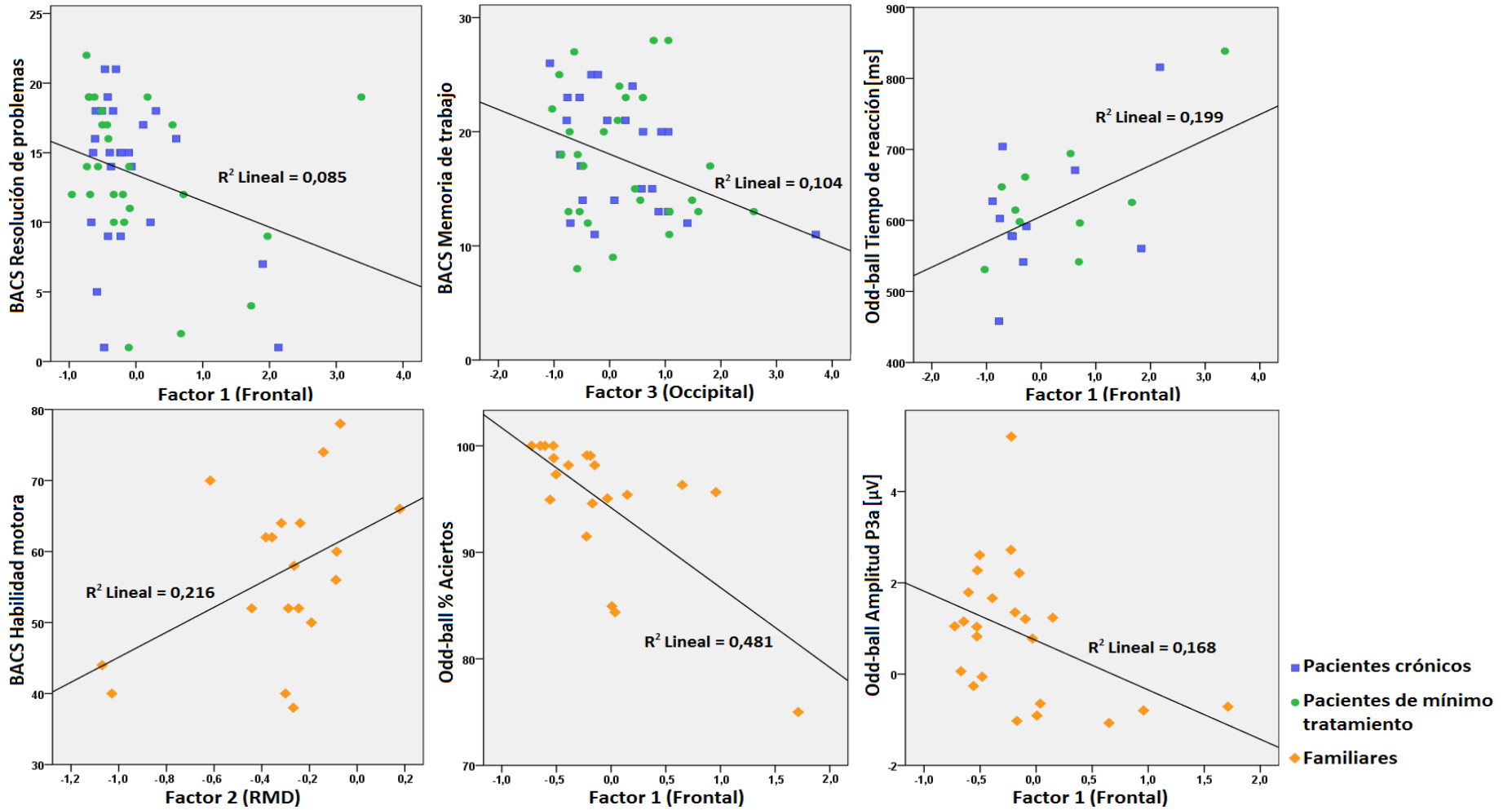


Figura 12. Diagrama de puntos para las asociaciones significativas (grado de predicción de la variable dependiente clínica, cognitiva o neurofisiológica a partir de las medidas factoriales de ruido cortical gamma). Se indica el coeficiente de determinación R^2 . Las regresiones significativas para pacientes no se validaron (fueron no significativas) en el subgrupo de pacientes con mínimo tratamiento.

11.6 Estudio del ruido cortical en pacientes con y sin déficit cognitivo

11.6.1 Memoria verbal

No se encontraron diferencias significativas en edad entre pacientes con y sin déficit en memoria verbal (i.e., que cumpla o no el criterio de puntuación $\leq -2dt$ de la puntuación media del grupo control en dicha dimensión cognitiva), o entre estos dos subgrupos y los controles sanos, a excepción de una pequeña aunque significativa mayor edad del subgrupo con déficit en memoria verbal ($U=243,500$; $Z=-2,096$; $p=0,036$). Sí se encontró una ligera diferencia como tendencia entre ambos subgrupos de pacientes en nivel educativo ($U=43,500$; $Z=-1,905$; $p=0,057$). No se encontraron diferencias significativas en las medidas de sintomatología entre ambos subgrupos de pacientes (Tabla 15).

En cuanto a las puntuaciones neuropsicológicas, se encontraron peores rendimientos con significación estadística en el subgrupo de pacientes con déficit en memoria verbal, con respecto al subgrupo sin déficit, en las dimensiones de memoria verbal ($U=0,000$; $Z=-5,896$; $p<0,001$), memoria de trabajo ($U=118,000$; $Z=-3,279$; $p=0,001$), fluidez verbal ($U=145,500$; $Z=-2,875$; $p=0,004$) y velocidad de procesamiento ($U=165,000$; $Z=-2,465$; $p=0,014$). El grupo con déficit en esta dimensión cognitiva también mostró un significativo más bajo CIT que el grupo sin déficit ($U=123,000$; $Z=-2,852$; $p=0,004$). Ambos subgrupos de pacientes (con y sin déficit en memoria verbal) mostraron un peor rendimiento cognitivo con respecto al grupo control aunque algo más generalizado (en más dimensiones) y marcado (más significativo) en el grupo con déficit en esta dimensión cognitiva (Tabla 15).

Respecto a los parámetros neurofisiológicos, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los contrastes entre los subgrupos con y sin déficit en memoria verbal, tanto para los parámetros P300 y las distintas puntuaciones factoriales como para las medidas conductuales en la tarea odd-ball (Tabla 15).

La Tabla 15 muestra las medidas en estas dimensiones para ambos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en memoria verbal, así como los niveles de significación de sus diferencias y las de los contrastes de ambos subgrupos frente al grupo control.

Tabla 15. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en memoria verbal. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis.

	Pacientes con déficit en memoria verbal (n=21)	Pacientes sin déficit en memoria verbal (n=27)	Controles sanos (n=27)
Edad (años)	33,52 (11,49)	35,43 (11,03)*	33,04 (13,16)
Educación (cursos completos)#	11,83 (3,10)	9,33 (4,33)	11,20 (2,68)
PANSS Positiva	19,47 (3,95)	19,78 (5,42)	N.A.
PANSS Negativa	19,79 (6,23)	18,89 (5,00)	N.A.
PANSS Total	74,68 (12,66)	76,39 (16,00)	N.A.
BACS Memoria verbal***	27,67 (7,29)***	50,04 (8,52)***	53,90 (8,75)
BACS Memoria de trabajo***	14,45 (5,71)***	21,07 (4,45)#	22,32 (3,75)
BACS Habilidad motora	50,10 (16,21)**	58,50 (14,20)**	64,29 (13,61)
BACS Fluidez verbal**	15,14 (4,79)***	22,46 (5,29)***	25,32 (5,15)
BACS Velocidad de procesam.*	33,95 (12,27)***	51,39 (14,17)***	58,65 (12,95)
BACS Resol. de problemas	11,80 (5,45)***	15,85 (4,66)	16,77 (3,80)
CI Total**	76,89 (14,05)***	97,02 (14,85)**	101,94 (12,44)
S3: % Respuestas correctas	73,37 (30,45)**	84,52 (24,83)	90,09 (21,95)
S3: Tiempos de reacción (ms)	615,08 (70,16)**	564,16 (89,59)**	524,43 (53,73)
S3: N segmentos válidos	48,05 (24,84)	52,06 (24,82)	56,96 (25,59)
Amplitud Pz S1 (μ V)	0,338 (0,560)	0,083 (0,866)	0,075 (0,635)
Amplitud Pz S2 (P3a) (μ V)	1,175 (1,024)	1,073 (1,136)	1,182 (1,179)
Amplitud Pz S3 (P3b) (μ V)	1,275 (1,475)	1,535 (1,341)	1,818 (1,058)
Factor 1 (Frontal)	0,067 (0,897)	-0,102 (0,888)	0,084 (1,472)
Factor 2 (RMD)	-0,044 (0,398)**	-0,191 (0,454)*	-0,361 (0,339)
Factor 3 (Occipital)	0,305 (0,838)*	0,203 (1,139)	-0,214 (1,071)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

RMD: red modo por defecto.

Criterio de déficit: puntuación ≤ -2 dt del promedio del grupo control.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: # $p < 0,1$) respecto a controles sanos (χ^2 o test U de Mann-Whitney).

11.6.2 Memoria de trabajo

Los análisis de contraste no mostraron diferencias significativas en las variables edad y nivel educativo entre pacientes con y sin déficit en memoria de trabajo (i.e., que cumpla o no el criterio de puntuación ≤ -2 dt de la puntuación media del grupo control), o entre alguno de estos dos subgrupos de pacientes y los controles sanos. No se encontraron diferencias significativas en sintomatología entre ambos subgrupos de pacientes (Tabla 16).

En cuanto a las puntuaciones neuropsicológicas, se encontraron peores rendimientos con significación estadística en el subgrupo de pacientes con déficit en memoria de trabajo, con respecto al subgrupo sin déficit, en las dimensiones de memoria verbal ($U=78,500$; $Z=-3,908$; $p<0,001$), memoria de trabajo ($U=4,500$; $Z=-5,684$; $p<0,001$), fluidez verbal ($U=142,500$; $Z=-2,685$; $p=0,007$), velocidad de procesamiento ($U=135,000$; $Z=-2,635$; $p=0,008$) y resolución de problemas ($U=105,500$; $Z=-3,113$; $p=0,002$). El grupo con déficit en esta dimensión cognitiva también mostró un significativo más bajo CIT que el grupo sin déficit ($U=100,000$; $Z=-3,381$; $p=0,001$) (Tabla 16). Ambos subgrupos de pacientes mostraron un peor rendimiento cognitivo con respecto al grupo control, aunque más generalizado (en más dimensiones) y fuerte (más significativo) para el grupo con déficit en esta dimensión cognitiva (Tabla 16).

Por parte de los parámetros P300, se obtuvieron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en memoria de trabajo, en la amplitud del potencial evocado P3b ($U=170,000$; $Z=-2,081$; $p=0,037$), inferior para el grupo con déficit en esta dimensión cognitiva, pero no en el potencial evocado P3a ($U=243,000$; $Z=-0,499$; $p=0,618$). Cuando se reanalizaron los pacientes con y sin déficit en memoria de trabajo y de mínimo tratamiento, se logró validar tal diferencia significativa ($U=45,000$; $Z=-2,196$; $p=0,028$). El subgrupo de pacientes con déficit en memoria de trabajo, pero no el subgrupo sin déficit en esta dimensión cognitiva, mostró una significativa menor amplitud P3b con respecto al grupo control ($U=135,000$; $Z=-2,711$; $p=0,007$). No se encontraron diferencias significativas para las variables conductuales de la tarea odd-ball en ninguno de los contrastes pero sí tendencias entre los subgrupos con y sin déficit en memoria de trabajo en cuanto al número de aciertos ($U=36,000$; $Z=-1,799$; $p=0,072$) y sus tiempos de reacción ($U=36,000$; $Z=-1,799$; $p=0,072$), en ambos casos con peor rendimiento de los pacientes con déficit en memoria de trabajo (i.e., menos aciertos y más lentos en los mismos) (Tabla 16).

Respecto a las puntuaciones factoriales de ruido cortical gamma, sí se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin déficit en memoria de trabajo en los factores 1 (frontal) ($U=144,000$; $Z=-2,645$; $p=0,008$) y 3 (occipital) ($U=161,000$; $Z=-2,276$; $p=0,023$), superior en ambos casos en los pacientes con déficit. El reanálisis de los datos en pacientes con mínimo tratamiento validó la diferencia significativa entre pacientes con y sin déficit de memoria de trabajo sólo para el primer factor (frontal) ($U=46,000$; $Z=-2,147$; $p=0,032$). Finalmente, el subgrupo de pacientes con déficit en memoria de trabajo, pero no el subgrupo sin déficit, mostró una mayor puntuación (significativa como tendencia) con respecto al grupo control para el primer factor (frontal) ($U=171,000$; $Z=-1,907$; $p=0,056$), resultado que se mantuvo también como tendencia cuando se repitieron los análisis en pacientes con mínimo tratamiento ($U=104,000$; $Z=-1,765$; $p=0,078$) (Tabla 16 y Figuras 13 y 14).

La Tabla 16 muestra las medidas en estas dimensiones para ambos subgrupos de pacientes con y sin déficit en memoria de trabajo, así como los niveles de significación de sus diferencias y las de los contrastes de ambos subgrupos frente al grupo control. La Figura 13 muestra gráficamente las puntuaciones factoriales medias para ambos subgrupos de pacientes con y sin déficit en memoria de trabajo, así como los niveles de significación de sus contrastes con respecto al grupo control. Por último, la Figura 14 expresa gráficamente las relaciones de contraste por áreas corticales correspondientes a los distintos factores.

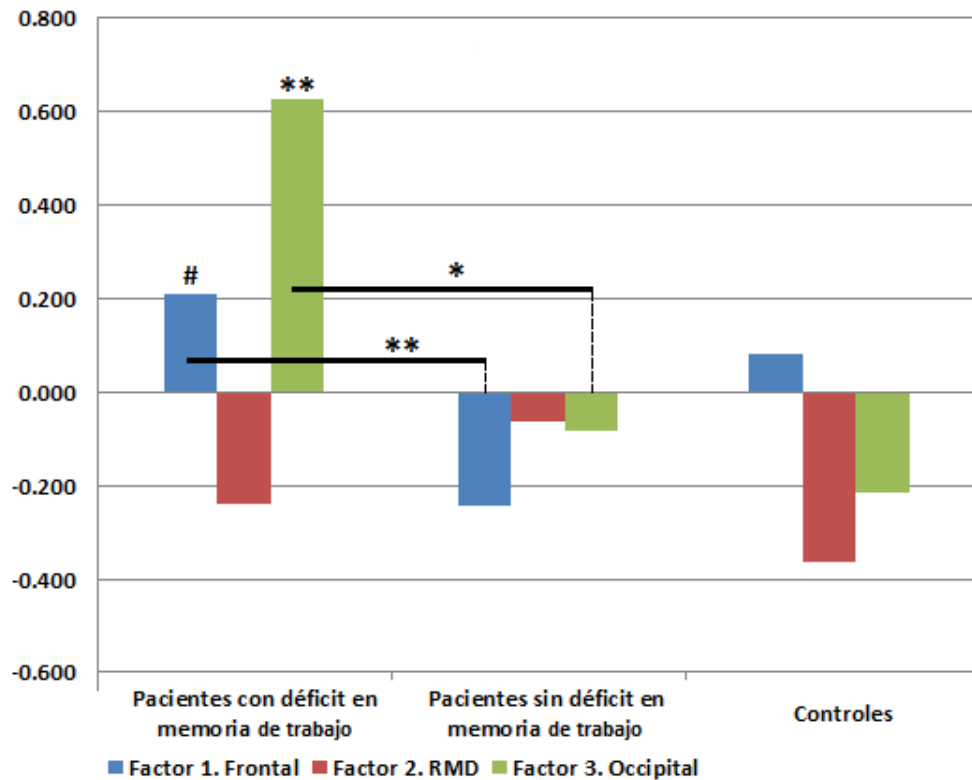


Figura 13. Diagramas de barras que representan las puntuaciones factoriales medias en los subgrupos con y sin déficit en memoria de trabajo, así como en el grupo control. Sobre cada columna se señalan las significaciones intergrupales con respecto al grupo control. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se representan en una línea horizontal que une las correspondientes barras.

RMD: red modo por defecto.

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 respecto a controles sanos; ^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 respecto a familiares (test U de Mann Whitney).

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Tabla 16. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en memoria de trabajo. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis.

	Pacientes con déficit en memoria de trabajo (n=19)	Pacientes sin déficit en memoria de trabajo (n=28)	Controles sanos (n=27)
Edad (años)	38,26 (12,17)	34,86 (7,59)	33,04 (13,16)
Educación (cursos completos)	10,43 (3,55)	9,59 (4,50)	11,20 (2,68)
PANSS Positiva	20,06 (4,15)	19,00 (5,04)	N.A.
PANSS Negativa	20,00 (5,77)	18,95 (5,61)	N.A.
PANSS Total	76,75 (15,52)	74,80 (13,80)	N.A.
BACS Memoria verbal***	31,83 (8,33)***	44,14 (9,30)***	53,90 (8,75)
BACS Memoria de trabajo***	12,42 (1,84)***	21,36 (3,78)	22,32 (3,75)
BACS Habilidad motora	50,11 (16,98)**	53,79 (12,23)**	64,29 (13,61)
BACS Fluidez verbal**	15,58 (4,97)***	19,75 (4,41)***	25,32 (5,15)
BACS Velocidad de procesam.**	33,50 (12,25)***	45,89 (12,40)***	58,65 (12,95)
BACS Resol. de problemas**	10,12 (5,85)***	15,61 (4,45)	16,77 (3,80)
CI Total***	77,26 (11,53)***	92,00 (14,62)*	101,94 (12,44)
S3: % Respuestas correctas [#]	63,06 (34,78)***	86,03 (15,93)	90,09 (21,95)
S3: Tiempos de reacción (ms) [#]	658,26 (110,10)***	581,20 (55,30)**	524,43 (53,73)
S3: N segmentos válidos	44,42 (18,30) [#]	50,57 (26,85)	56,96 (25,59)
Amplitud Pz S1 (µV)	0,347 (0,682)	0,066 (0,999)	0,075 (0,635)
Amplitud Pz S2 (P3a) (µV)	0,898 (1,097)	1,096 (1,106)	1,182 (1,179)
Amplitud Pz S3 (P3b) (µV)*	0,617 (1,540)**	1,644 (1,501)	1,818 (1,058)
Factor 1 (Frontal)**	0,209 (0,862) [#]	-0,244 (0,806)	0,084 (1,472)
Factor 2 (RMD)	-0,237 (0,450)	-0,064 (0,416)***	-0,361 (0,339)
Factor 3 (Occipital)*	0,627 (1,202)**	-0,083 (0,752)	-0,214 (1,071)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

RMD: red modo por defecto.

Criterio de déficit: puntuación ≤ -2 dt del promedio del grupo control.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: [#] $p < 0,1$) respecto a controles sanos (χ^2 o test U de Mann-Whitney).

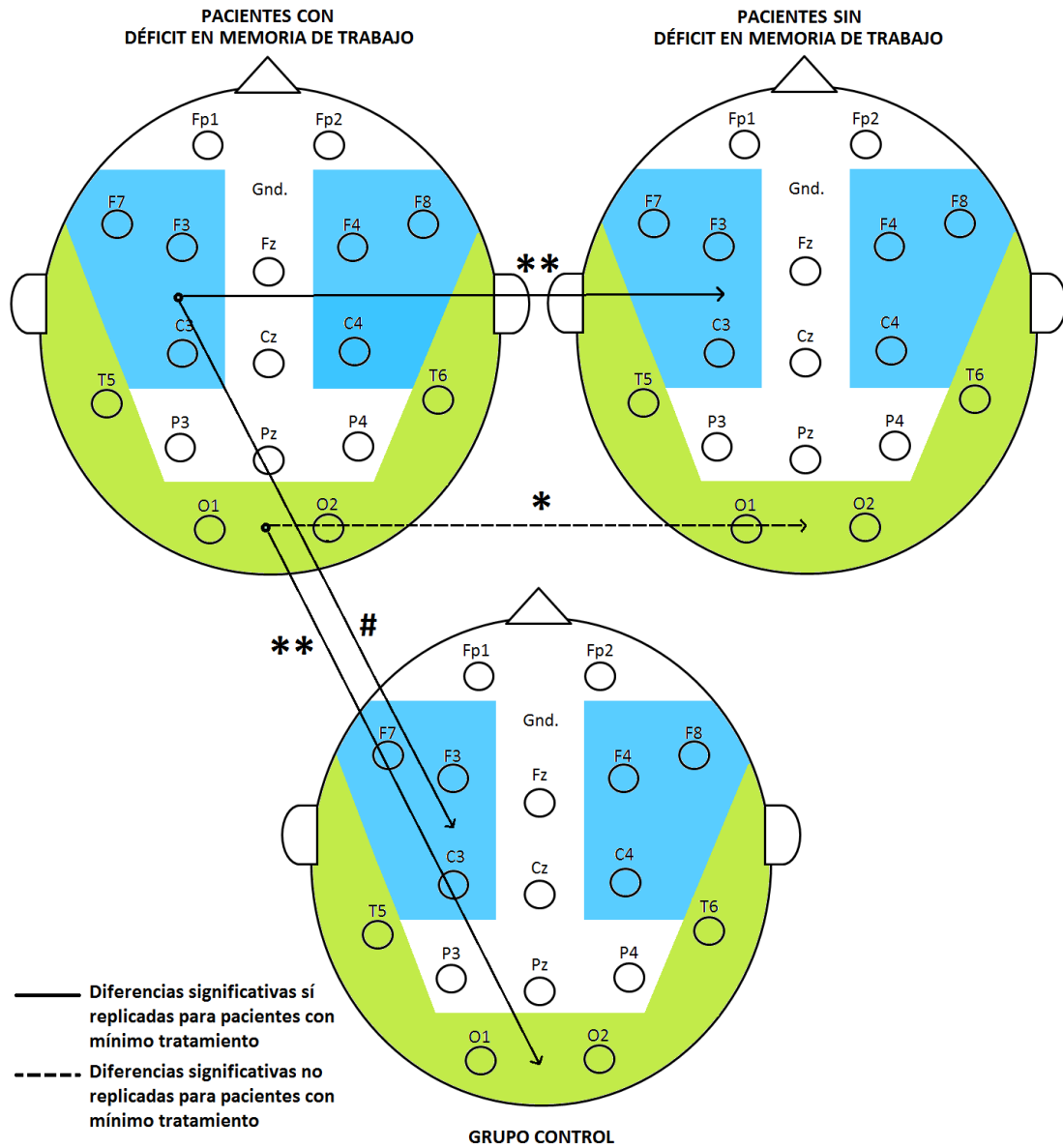


Figura 14. Mapas de ruido cortical gamma por agrupaciones factoriales para los dos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en memoria de trabajo, y el grupo control. Se señalan aquellas zonas factoriales significativamente distintas entre grupos y su nivel de significación. Las flechas expresan la dirección de mayor a menor puntuación factorial promedio.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: # $p < 0,1$)

11.6.3 Habilidad motora

No se encontraron diferencias significativas en edad o nivel educativo entre pacientes con y sin déficit en habilidad motora (i.e., que cumpla o no el criterio de puntuación ≤ -2 dt de la puntuación media del grupo control), o entre alguno de estos dos subgrupos y los controles sanos. No se encontraron diferencias en sintomatología entre ambos subgrupos de pacientes (Tabla 17).

En cuanto a las puntuaciones neuropsicológicas, no se encontraron peores rendimientos con significación estadística en el subgrupo de pacientes con déficit en habilidad motora con respecto al subgrupo sin déficit, excepto en la propia dimensión de habilidad motora ($U=22,500$; $Z=-3,832$; $p<0,001$). El grupo con déficit en esta dimensión cognitiva tampoco mostró un significativamente distinto CIT que el grupo sin déficit ($U=142,500$; $Z=-0,276$; $p=0,783$). Por otro lado, ambos subgrupos de pacientes (con y sin déficit en habilidad motora) mostraron un generalizado peor rendimiento cognitivo con respecto al grupo control, y en todas las dimensiones cognitivas con valores de significación muy similares (Tabla 17).

No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en habilidad motora, en ninguna de las medidas P300 o de rendimiento en la tarea odd-ball (Tabla 17).

Respecto a las puntuaciones factoriales, se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin déficit en habilidad motora únicamente en el factor 2 (RMD) ($U=87,000$; $Z=-2,083$; $p=0,037$), menor en los pacientes con déficit en esta dimensión cognitiva. Sin embargo, el reanálisis de este último contraste en pacientes de mínimo tratamiento no validó este resultado significativo ($U=27,000$; $Z=-0,780$; $p=0,435$) (Tabla 17).

La Tabla 17 muestra las medidas en estas dimensiones para ambos subgrupos de pacientes con y sin déficit en habilidad motora, así como los niveles de significación de sus diferencias y las de los contrastes de ambos subgrupos frente al grupo control.

Tabla 17. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en habilidad motora. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis.

	Pacientes con déficit en habilidad motora (n=8)	Pacientes sin déficit en habilidad motora (n=41)	Controles sanos (n=27)
Edad (años)	38,88 (10,53)	35,78 (9,92)	33,04 (13,16)
Educación (cursos completos)	18,03 (3,54)	9,84 (3,93)	11,20 (2,68)
PANSS Positiva	18,29 (3,50)	20,13 (4,92)	N.A.
PANSS Negativa	21,43 (6,19)	18,90 (5,37)	N.A.
PANSS Total	79,00 (20,60)	74,87 (12,44)	N.A.
BACS Memoria verbal	35,63 (12,72)***	38,83 (11,53)***	53,90 (8,75)
BACS Memoria de trabajo	15,13 (3,83)***	17,83 (6,22)***	22,32 (3,75)
BACS Habilidad motora***	32,38 (11,76)***	55,85 (10,97)**	64,29 (13,61)
BACS Fluidez verbal	16,13 (4,79)***	18,07 (5,22)***	25,32 (5,15)
BACS Velocidad de procesam.	34,63 (10,34)***	41,23 (14,60)***	58,65 (12,95)
BACS Resol. de problemas	13,13 (4,05)*	13,36 (5,94)*	16,77 (3,80)
CI Total	85,38 (8,83)**	84,92 (17,10)***	101,94 (12,44)
S3: % Respuestas correctas	72,64 (29,18)	76,76 (28,19)*	90,09 (21,95)
S3: Tiempos de reacción (ms)	680,26 (117,67)**	600,90 (80,62)**	524,43 (53,73)
S3: N segmentos válidos	50,88 (17,72)	46,49 (24,82)	56,96 (25,59)
Amplitud Pz S1 (μ V)	0,520 (0,891)	0,119 (0,869)	0,075 (0,635)
Amplitud Pz S2 (P3a) (μ V)	0,871 (0,781)	1,049 (1,136)	1,182 (1,179)
Amplitud Pz S3 (P3b) (μ V)	1,045 (1,577)	1,220 (1,578)	1,818 (1,058)
Factor 1 (Frontal)	-0,167 (0,904)	0,004 (0,882)	0,084 (1,472)
Factor 2 (RMD)*	-0,457 (0,503)	-0,059 (0,387)***	-0,361 (0,339)
Factor 3 (Occipital)	0,544 (1,635)	0,169 (0,851)*	-0,214 (1,071)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

RMD: red modo por defecto.

Criterio de déficit: puntuación ≤ -2 dt del promedio del grupo control.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: # $p < 0,1$) respecto a controles sanos (χ^2 o test U de Mann-Whitney).

11.6.4 Fluidez verbal

Tampoco se revelaron diferencias significativas en edad o nivel educativo entre pacientes con y sin déficit en la dimensión cognitiva de fluidez verbal (i.e., que cumpla o no el criterio de puntuación ≤ -2 dt de la puntuación media del grupo control), o entre alguno de estos dos subgrupos y los controles sanos. No se encontraron diferencias en la sintomatología clínica entre ambos subgrupos de pacientes (Tabla 18).

Respecto a las medidas cognitivas, se encontraron peores rendimientos con significación estadística en el subgrupo de pacientes con déficit en fluidez verbal, con respecto al subgrupo sin déficit, en las dimensiones de memoria verbal ($U=142,500$; $Z=-2,878$; $p=0,004$), memoria de trabajo ($U=182,500$; $Z=-1,966$; $p=0,049$), fluidez verbal ($U=3,000$; $Z=-5,855$; $p<0,001$) y velocidad de procesamiento ($U=145,000$; $Z=-2,825$; $p=0,005$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el CIT entre ambos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en esta dimensión cognitiva ($U=183,500$; $Z=-1,543$; $p=0,123$). Por otro lado, ambos subgrupos de pacientes (con y sin déficit en fluidez verbal) obtuvieron un generalizado peor rendimiento cognitivo con respecto al grupo control, cuyos niveles de significación se mostraron similares (Tabla 18).

No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en fluidez verbal, en la amplitud del potencial evocado P300 para ninguna de las condiciones estímulares, ni tampoco para ninguna de las variables conductuales de la tarea odd-ball (Tabla 18). Respecto a las puntuaciones factoriales, tampoco se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin déficit en fluidez verbal en ningún caso (Tabla 18).

La Tabla 18 muestra las medidas en estas dimensiones para ambos subgrupos de pacientes con y sin déficit en fluidez verbal, así como los niveles de significación de sus diferencias y las de los contrastes de ambos subgrupos frente al grupo control.

Tabla 18. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en fluidez verbal. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis.

	Pacientes con déficit en fluidez verbal (n=20)	Pacientes sin déficit en fluidez verbal (n=29)	Controles sanos (n=27)
Edad (años)	37,40 (12,03)	35,52 (8,43)	33,04 (13,16)
Educación (cursos completos)	11,30 (4,00)	9,44 (4,24)	11,20 (2,68)
PANSS Positiva	21,17 (4,11)	18,55 (4,97)	N.A.
PANSS Negativa	19,78 (4,70)	19,00 (6,29)	N.A.
PANSS Total	78,22 (10,97)	73,30 (16,24)	N.A.
BACS Memoria verbal**	32,40 (10,74)***	42,50 (10,54)***	53,90 (8,75)
BACS Memoria de trabajo*	15,32 (6,21)***	18,72 (5,45)**	22,32 (3,75)
BACS Habilidad motora	49,60 (16,34)**	53,69 (12,24)**	64,29 (13,61)
BACS Fluidez verbal***	12,85 (2,60)***	21,14 (3,46)***	25,32 (5,15)
BACS Velocidad de procesam.**	32,90 (12,12)***	45,29 (13,29)**	58,65 (12,95)
BACS Resol. de problemas	11,74 (5,75)**	14,39 (5,37)	16,77 (3,80)
CI Total	78,94 (15,17)***	88,89 (15,36)***	101,94 (12,44)
S3: % Respuestas correctas	77,82 (28,18)*	74,42 (28,46)	90,09 (21,95)
S3: Tiempos de reacción (ms)	593,49 (49,02)**	634,14 (115,14)**	524,43 (53,73)
S3: N segmentos válidos	43,30 (19,83)*	49,90 (26,03)	56,96 (25,59)
Amplitud Pz S1 (μ V)	0,148 (0,596)	0,209 (1,036)	0,075 (0,635)
Amplitud Pz S2 (P3a) (μ V)	0,927 (1,086)	1,085 (1,093)	1,182 (1,179)
Amplitud Pz S3 (P3b) (μ V)	0,822 (1,300)**	1,446 (1,696)	1,818 (1,058)
Factor 1 (Frontal)	-0,020 (0,793)	-0,026 (0,946)	0,084 (1,472)
Factor 2 (RMD)	-0,158 (0,300)*	-0,101 (0,502)**	-0,361 (0,339)
Factor 3 (Occipital)	0,294 (1,067) [#]	0,187 (0,979) [#]	-0,214 (1,071)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

RMD: red modo por defecto.

Criterio de déficit: puntuación ≤ -2 dt del promedio del grupo control.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: [#] $p < 0,1$) respecto a controles sanos (χ^2 o test U de Mann-Whitney).

11.6.5 Velocidad de procesamiento

Tampoco se encontraron diferencias significativas en edad o nivel educativo entre pacientes con y sin déficit en la dimensión cognitiva de velocidad de procesamiento (i.e., que cumpla o no el criterio de puntuación $\leq -2dt$ de la puntuación media del grupo control), o entre alguno de estos dos subgrupos y los controles sanos. No se encontraron diferencias en sintomatología entre ambos subgrupos de pacientes (Tabla 19).

En cuanto a las puntuaciones neuropsicológicas, se encontraron peores rendimientos con significación estadística en el subgrupo de pacientes con déficit en velocidad de procesamiento, con respecto al subgrupo sin déficit, en todas las dimensiones cognitivas: memoria verbal ($U=161,500$; $Z=-2,200$; $p=0,028$), memoria de trabajo ($U=101,000$; $Z=-3,309$; $p=0,001$), habilidad motora ($U=134,000$; $Z=-2,795$; $p=0,005$), fluidez verbal ($U=150,000$; $Z=-2,453$; $p=0,014$), velocidad de procesamiento ($U=0,000$; $Z=-5,685$; $p<0,001$) y resolución de problemas ($U=106,000$; $Z=-3,198$; $p=0,001$). Asimismo, el grupo con déficit en esta dimensión cognitiva también obtuvo un significativo más bajo CIT que el grupo sin déficit ($U=108,500$; $Z=-2,807$; $p=0,005$). Ambos subgrupos de pacientes (con y sin déficit en velocidad de procesamiento) mostraron un significativo peor rendimiento cognitivo con respecto al grupo control, pero se mostró más generalizado (en más dimensiones) y marcado (más significativo) para el subgrupo con déficit en esta dimensión cognitiva (Tabla 19).

No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en velocidad de procesamiento, en las medidas de amplitud del potencial evocado P300 para ninguna de las condiciones estímulares, ni en las variables conductuales de la tarea odd-ball. Respecto a las puntuaciones factoriales, tampoco se encontraron diferencias significativas en ningún caso entre pacientes con y sin déficit en velocidad de procesamiento.

La Tabla 19 muestra las medidas en estas dimensiones para ambos subgrupos de pacientes con y sin déficit en velocidad de procesamiento, así como los niveles de significación de sus diferencias y las de los contrastes de ambos subgrupos frente al grupo control.

Tabla 19. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en velocidad de procesamiento. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis.

	Pacientes con déficit en velocidad de procesamiento (n=17)	Pacientes sin déficit en velocidad de procesamiento (n=31)	Controles sanos (n=27)
Edad (años)	39,94 (11,57)	33,74 (8,02)	33,04 (13,16)
Educación (cursos completos)	11,50 (2,95)	9,74 (4,58)	11,20 (2,68)
PANSS Positiva	19,93 (4,73)	19,43 (4,71)	N.A.
PANSS Negativa	20,86 (5,36)	18,43 (5,67)	N.A.
PANSS Total	77,07 (18,95)	74,57 (10,74)	N.A.
BACS Memoria verbal*	32,65 (12,09)***	41,39 (10,34)***	53,90 (8,75)
BACS Memoria de trabajo***	13,88 (5,95)***	19,48 (4,85)*	22,32 (3,75)
BACS Habilidad motora**	44,41 (13,05)***	55,87 (13,17)*	64,29 (13,61)
BACS Fluidez verbal*	15,29 (4,67)***	19,13 (5,05)***	25,32 (5,15)
BACS Velocidad de procesam.***	25,12 (6,97)***	48,35 (9,38)***	58,65 (12,95)
BACS Resol. de problemas***	9,69 (5,65)***	15,19 (4,67)	16,77 (3,80)
CI Total**	75,07 (14,61)***	90,07 (14,53)***	101,94 (12,44)
S3: % Respuestas correctas	78,95 (21,15)*	74,50 (31,27)	90,09 (21,95)
S3: Tiempos de reacción (ms)	628,42 (111,80)**	607,38 (79,97)**	524,43 (53,73)
S3: N segmentos válidos	47,06 (19,10)	47,81 (26,36)	56,96 (25,59)
Amplitud Pz S1 (µV)	0,387 (0,712)	0,096 (0,953)	0,075 (0,635)
Amplitud Pz S2 (P3a) (µV)	0,982 (0,840)	1,097 (1,178)	1,182 (1,179)
Amplitud Pz S3 (P3b) (µV)	0,801 (1,341)*	1,515 (1,540)	1,818 (1,058)
Factor 1 (Frontal)	0,108 (0,968)	-0,102 (0,846)	0,084 (1,472)
Factor 2 (RMD)	-0,182 (0,450)	-0,096 (0,427)**	-0,361 (0,339)
Factor 3 (Occipital)	0,483 (1,344)*	0,118 (0,765)	-0,214 (1,071)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

RMD: red modo por defecto.

Criterio de déficit: puntuación ≤ -2 dt del promedio del grupo control.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: # $p < 0,1$) respecto a controles sanos (χ^2 o test U de Mann-Whitney).

11.6.6 Resolución de problemas

Para esta última dimensión cognitiva de resolución de problemas, tampoco se encontraron diferencias significativas en edad o nivel educativo entre pacientes con y sin déficit (i.e., que cumpla o no el criterio de puntuación ≤ -2 dt de la puntuación media del grupo control), o entre alguno de estos dos subgrupos y los controles sanos. No se obtuvieron diferencias significativas en sintomatología entre ambos subgrupos de pacientes (Tabla 20).

En cuanto a las puntuaciones neuropsicológicas, se encontraron peores rendimientos con significación estadística en el subgrupo de pacientes con déficit en resolución de problemas, con respecto al subgrupo sin déficit, en las dimensiones de memoria verbal ($U=149,500$; $Z=-2,067$; $p=0,039$), memoria de trabajo ($U=77,500$; $Z=-3,507$; $p<0,001$), fluidez verbal ($U=116,000$; $Z=-2,837$; $p=0,005$), velocidad de procesamiento ($U=94,500$; $Z=-3,323$; $p=0,001$) y resolución de problemas ($U=0,000$; $Z=-5,495$; $p<0,001$). El grupo con déficit en esta dimensión cognitiva también mostró un significativo más bajo CIT que el grupo sin déficit ($U=86,500$; $Z=-3,115$; $p=0,002$). Ambos subgrupos de pacientes (con y sin déficit en resolución de problemas) obtuvieron un peor rendimiento cognitivo con respecto al grupo control, aunque en este caso se mostró más generalizado (en más dimensiones) y marcado (más significativas) para el subgrupo con déficit en esta dimensión cognitiva (Tabla 20).

Por otro lado, se obtuvieron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en resolución de problemas, en la amplitud del potencial evocado P3b ($U=146,000$; $Z=-2,145$; $p=0,032$), superior para el grupo con déficit en esta dimensión cognitiva. Esta diferencia significativa no se mantuvo cuando se repitieron los análisis en pacientes con mínimo tratamiento ($U=45,000$; $Z=-1,243$; $p=0,214$) (Tabla 20). Solamente el subgrupo de pacientes con déficit en esta dimensión, pero no el subgrupo sin déficit, obtuvo una significativa inferior amplitud P3b ($U=97,000$; $Z=-2,769$; $p=0,006$). No se encontraron diferencias significativas en las variables conductuales de la tarea odd-ball entre ambos subgrupos con y sin déficit en resolución de problemas.

Respecto a las puntuaciones factoriales, sí se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin déficit en resolución de problemas en el factor 1 (frontal) ($U=140,000$; $Z=-2,282$; $p=0,022$), con una magnitud mayor para pacientes con déficit que para pacientes sin déficit en esta dimensión cognitiva. El reanálisis de los datos en pacientes con mínimo tratamiento validó esta diferencia significativa entre pacientes con y sin déficit en resolución de problemas para este primer factor (frontal) ($U=44,000$; $Z=-2,279$; $p=0,023$). Finalmente, el subgrupo de pacientes con déficit en resolución de problemas, pero no el subgrupo sin déficit, mostró una tendencia de mayor puntuación con respecto al grupo control para el primer factor (frontal) ($U=131,000$; $Z=-1,877$; $p=0,061$) (Tabla 20), que se logró mantener como significativa cuando se repitieron los análisis en pacientes con mínimo tratamiento ($U=41,000$; $Z=-2,279$; $p=0,023$).

La Tabla 20 muestra las medidas en estas dimensiones para ambos subgrupos de pacientes con y sin déficit en resolución de problemas así como los niveles de significación de sus diferencias y los contrastes frente a las medidas en los grupos control y de familiares. La Figura 15 muestra un diagrama de barras representativo de las puntuaciones factoriales medias para ambos subgrupos de pacientes con y sin déficit en resolución de problemas, así como los niveles de significación de sus contrastes con respecto al grupo control. Por último, la Figura 16 expresa gráficamente las relaciones de contraste por áreas corticales correspondientes a los distintos factores.

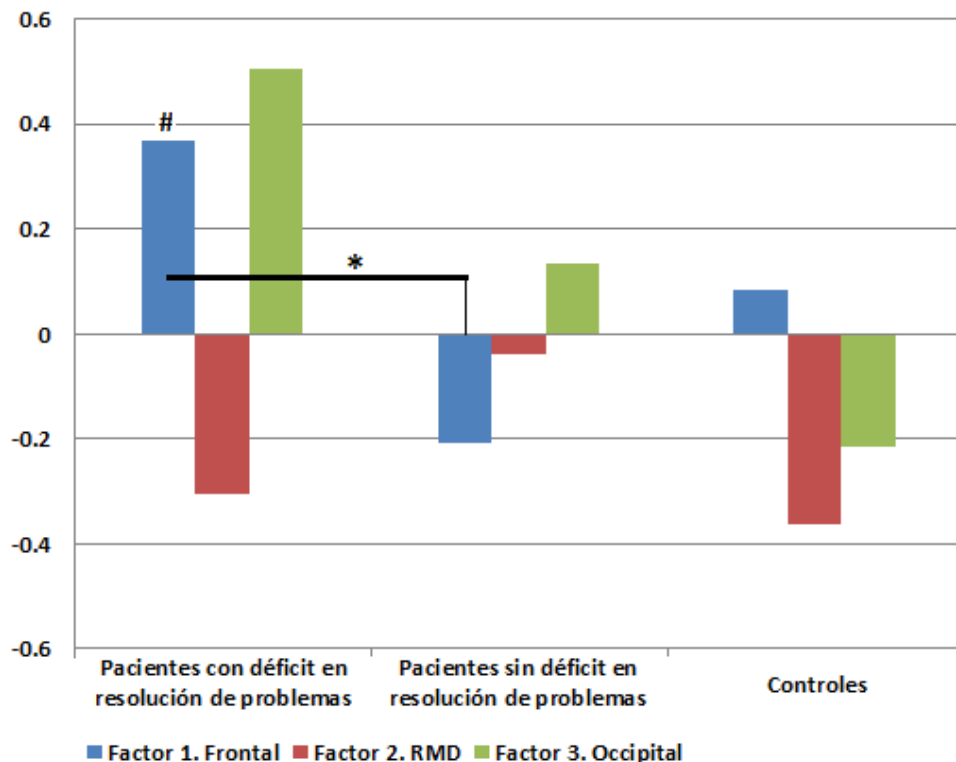


Figura 15. Diagramas de barras que representan las puntuaciones factoriales medias en los subgrupos con y sin déficit en resolución de problemas, así como en el grupo control. Sobre cada columna se señalan las significaciones intergrupales con respecto al grupo control. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se representan en una línea horizontal que une las correspondientes barras.

RMD: red modo por defecto.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ respecto a controles sanos; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ respecto a familiares (test U de Mann Whitney).

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Tabla 20. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en resolución de problemas. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis.

	Pacientes con déficit en resolución de problemas (n=15)	Pacientes sin déficit en resolución de problemas (n=32)	Controles sanos (n=27)
Edad (años)	39,33 (13,48)	34,16 (7,27)	33,04 (13,16)
Educación (cursos completos)	10,00 (3,79)	10,24 (4,67)	11,20 (2,68)
PANSS Positiva	20,08 (4,41)	19,35 (4,97)	N.A.
PANSS Negativa	20,69 (4,31)	18,61 (6,30)	N.A.
PANSS Total	76,08 (17,72)	74,87 (12,48)	N.A.
BACS Memoria verbal*	33,00 (11,54)***	41,25 (10,76)***	53,90 (8,75)
BACS Memoria de trabajo***	13,29 (4,91)***	19,72 (5,01)*	22,32 (3,75)
BACS Habilidad motora	47,40 (12,64)***	53,50 (14,59)**	64,29 (13,61)
BACS Fluidez verbal**	14,73 (4,08)***	19,38 (5,05)***	25,32 (5,15)
BACS Velocidad de procesam.***	30,67 (11,39)***	45,28 (12,45)***	58,65 (12,95)
BACS Resol. de problemas***	6,60 (3,85)***	16,47 (2,85)	16,77 (3,80)
CI Total**	73,93 (14,55)***	91,03 (13,48)**	101,94 (12,44)
S3: % Respuestas correctas	60,53 (36,83)**	86,02 (13,89)	90,09 (21,95)
S3: Tiempos de reacción (ms)	624,70 (131,41)*	608,27 (55,28)***	524,43 (53,73)
S3: N segmentos válidos	42,80 (19,17)*	49,44 (26,02)	56,96 (25,59)
Amplitud Pz S1 (μ V)	0,165 (0,784)	0,202 (0,942)	0,075 (0,635)
Amplitud Pz S2 (P3a) (μ V)	0,862 (0,969)	1,149 (1,123)	1,182 (1,179)
Amplitud Pz S3 (P3b) (μ V)*	0,604 (1,366)**	1,559 (1,502)	1,818 (1,058)
Factor 1 (Frontal)*	0,369 (1,031) [#]	-0,208 (0,775)	0,084 (1,472)
Factor 2 (RMD)	-0,305 (0,411)	-0,040 (0,429)***	-0,361 (0,339)
Factor 3 (Occipital)	0,505 (1,382) [#]	0,133 (0,798) [#]	-0,214 (1,071)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

RMD: red modo por defecto.

Criterio de déficit: puntuación ≤ -2 dt del promedio del grupo control.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: [#] $p < 0,1$) respecto a controles sanos (χ^2 o test U de Mann-Whitney).

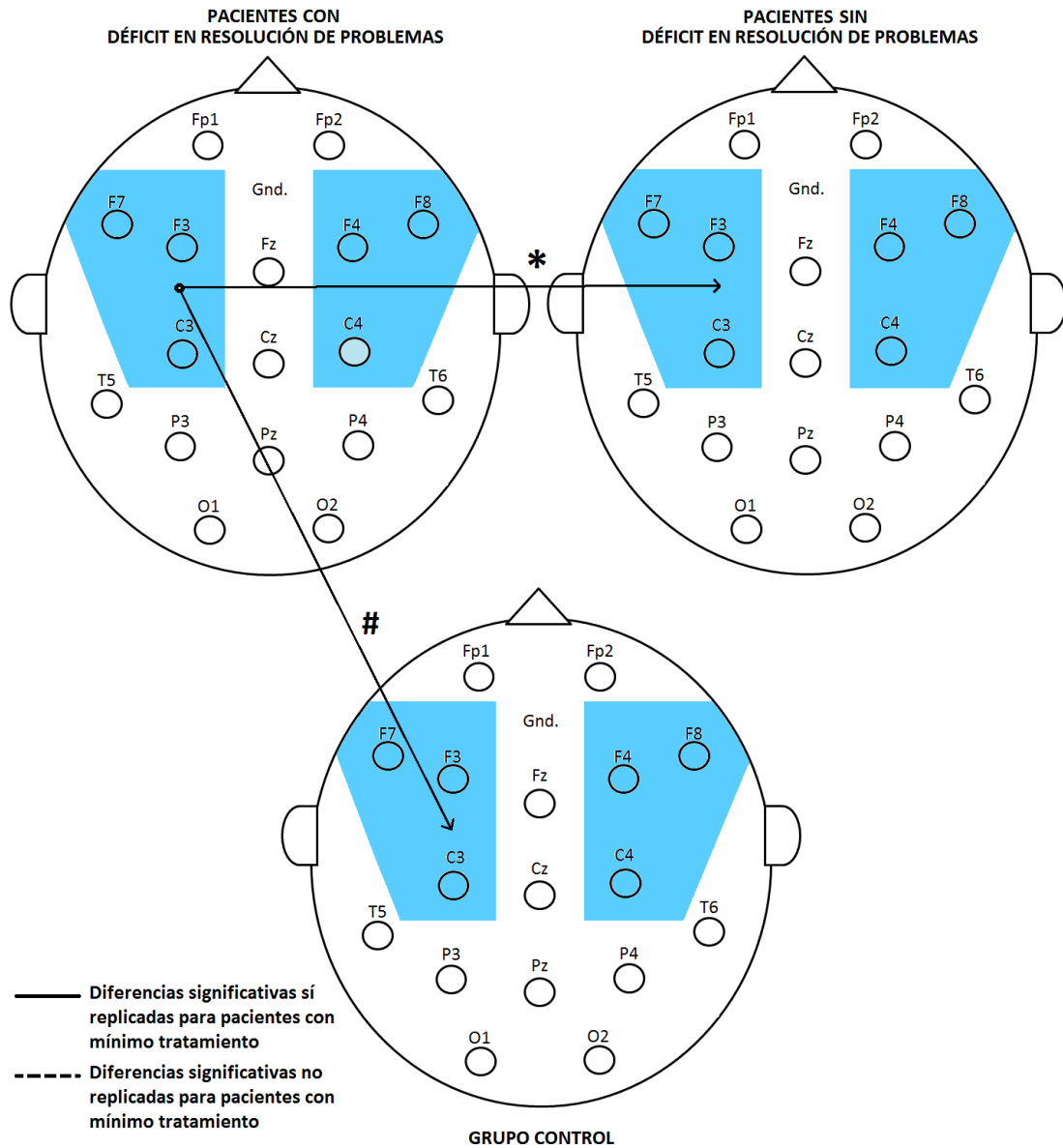


Figura 16. Mapas de ruido cortical gamma por agrupaciones factoriales para los dos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en resolución de problemas, y el grupo control. Se señalan aquellas zonas factoriales significativamente distintas entre grupos y su nivel de significación. Las flechas expresan la dirección de mayor a menor puntuación factorial promedio.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: # $p < 0,1$)

11.7 Estudio del ruido cortical gamma en tres polimorfismos de riesgo para la esquizofrenia

Del total de sujetos participantes (n=104), se obtuvieron muestras de sangre para análisis genotípico de un total de 63 individuos: 31 pacientes (10 crónicos estables y 21 con mínimo tratamiento, de estos últimos 12 de primer episodio), 9 familiares y 23 controles sanos. De los pacientes, 29 casos cumplían criterio de esquizofrenia paranoide y 2 casos de esquizofrenia indiferenciada. El tratamiento psicofarmacológico de los pacientes estables comprendía 7 casos de risperidona (2 a 6 mg/día) y 3 casos de olanzapina (5 a 15 mg/día).

En cuanto al primer polimorfismo (rs6994992, promotor de la NRG1) de los 63 individuos genotipados 40 fueron portadores y 23 no portadores del alelo T de riesgo para la esquizofrenia. Dicho alelo de riesgo se repartió en 21 pacientes portadores y 10 no portadores (13 y 8 respectivamente para pacientes mínimamente tratados), así como 12 controles sanos portadores y 11 no portadores. Para el segundo polimorfismo estudiado (rs3924999, también promotor de la NRG1) 39 participantes fueron portadores y 24 no portadores del alelo A de riesgo para la esquizofrenia. Del grupo de pacientes 18 fueron portadores y 13 no portadores de dicho alelo de riesgo (respectivamente 12 y 9 para pacientes con mínimo tratamiento). El grupo control se compuso por 16 portadores y 7 no portadores de este alelo de riesgo. El tercer polimorfismo (rs10748842, promotor en este caso de la NRG3) se vio distribuido en 13 participantes portadores y 50 no portadores del alelo C de riesgo. El grupo de pacientes se compuso por 8 portadores del alelo de riesgo y 23 no portadores (respectivamente 5 y 16 para pacientes con mínimo tratamiento). El grupo control tuvo solamente 4 individuos portadores y 19 no portadores del alelo de riesgo para este polimorfismo.

11.7.1 Neuregulina 1: rs6994992

No se encontraron diferencias significativas en edad ni en años de educación entre sujetos portadores y no portadores del alelo T de riesgo en el polimorfismo rs6994992 de la NRG1 para ninguna de las agrupaciones muestrales. Tampoco se encontraron diferencias significativas en estas variables entre cada subgrupo de pacientes y su respectivo grupo control. En cuanto a la sintomatología clínica, no se encontraron diferencias en ninguna de las escalas PANSS entre pacientes con y sin la condición de riesgo para la esquizofrenia (Tabla 21).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones cognitivas en los contrastes entre participantes con y sin alelo T de riesgo para las agrupaciones totales (todos los participantes) ni de pacientes. Cuando se compararon controles con y sin el alelo T de riesgo sí se encontró una tendencia de significación de menor rendimiento en la dimensión cognitiva de memoria verbal para el subgrupo con tal condición de riesgo para la esquizofrenia (U=38,000; Z=-1,730; p=0,084) (Tabla 21).

En cuanto a los parámetros P300, no se encontraron diferencias entre portadores y no portadores del alelo T de riesgo en ninguna de las agrupaciones muestrales (Tabla 21). Únicamente cuando la totalidad de participantes fue agrupada como portadores y no portadores de la condición de riesgo, el primer grupo mostró un significativo peor rendimiento en la tarea odd-ball (menor porcentaje de aciertos) que el no portador del genotipo de riesgo para la enfermedad (U=95,000; Z=-2,206; p=0,027). Por parte de las medidas de ruido cortical

gamma (puntuaciones factoriales), tampoco se encontraron diferencias significativas entre participantes con y sin alelo T de riesgo en ninguna de sus agrupaciones muestrales. (Tabla 21).

La Tabla 21 muestra las medidas en las dimensiones clínicas, cognitivas y neurofisiológicas para las distintas parejas de subgrupos de participantes portadores y no portadores de la variante de riesgo en el polimorfismo rs6994992 de la NRG1, así como los niveles de significación de sus diferencias y también, en el caso de los pacientes, de la significación frente al correspondiente grupo control (con misma variante genética).

11.7.2 Neuregulina 1: rs3924999

No se encontraron diferencias significativas en edad ni en años de educación entre sujetos portadores y no portadores del alelo A de riesgo en el polimorfismo rs6994992 de la NRG1. Sólo el subgrupo de pacientes sin la condición de riesgo mostró una significativa mayor edad que su respectivo grupo control ($U=19,500$; $Z=-2,065$; $p=0,037$). En cuanto a la sintomatología clínica, sí se encontraron diferencias significativas en la escala PANSS negativa entre pacientes con y sin el alelo A de riesgo ($U=46,000$; $Z=-2,327$; $p=0,020$), obteniendo el segundo grupo una significativa mayor puntuación en la escala correspondiente. Esta última significación se validó cuando se realizó de nuevo el análisis en pacientes con mínimo tratamiento ($U=12,500$; $Z=-2,450$; $p=0,012$) (Tabla 22).

No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones cognitivas en los contrastes entre participantes con y sin el alelo A de riesgo para las agrupaciones totales (todos los participantes) ni de pacientes. Cuando se compararon controles según su genotipo sí se encontró un peor rendimiento en velocidad motora ($U=25,000$; $Z=-2,074$; $p=0,038$) y un mejor rendimiento en fluidez verbal ($U=18,000$; $Z=-2,552$; $p=0,011$) para el subgrupo con el alelo A de riesgo (Tabla 22).

En cuanto a los parámetros P300, tampoco se encontraron diferencias entre portadores y no portadores del alelo A de riesgo en ninguna de las agrupaciones muestrales, excepto para los subgrupos de controles en la P3b ($U=16,000$; $Z=-2,673$; $p=0,006$), donde el grupo portador de la condición de riesgo mostró una significativa menor amplitud. Asimismo, el subgrupo de pacientes portador del alelo A de riesgo obtuvo un significativo mejor rendimiento en la tarea odd-ball (porcentaje de aciertos) que el grupo no portador ($U=5,000$; $Z=-2,006$; $p=0,045$), aunque este resultado no se mantuvo en su correspondiente reanálisis en los subgrupos de pacientes con mínimo tratamiento ($U=0,000$; $Z=-1,464$; $p=0,333$) (Tabla 22). El análisis de las puntuaciones factoriales de ruido cortical gamma no mostró diferencias significativas entre participantes con y sin alelo de riesgo en ninguna de sus agrupaciones muestrales.

La Tabla 22 muestra las medidas en las dimensiones clínicas, cognitivas y neurofisiológicas para las distintas parejas de subgrupos de participantes portadores y no portadores de la variante de riesgo en el polimorfismo rs3924999 de la NRG1, así como los niveles de significación de sus diferencias y también, en el caso de los pacientes, de la significación frente al correspondiente grupo control (con misma variante genética).

11.7.3 Neuregulina 3: rs10748842

No se encontraron diferencias significativas en edad ni en años de educación entre sujetos portadores y no portadores del alelo C de riesgo en el polimorfismo rs10748842 de la NRG3, para ninguna de las agrupaciones muestrales, ni entre los dos subgrupos de pacientes y sus respectivos grupos control. En cuanto a la sintomatología clínica, no se encontraron diferencias en ninguna de las escalas PANSS entre pacientes con y sin la condición de riesgo (Tabla 23).

No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones cognitivas en los contrastes entre participantes con y sin el alelo C de riesgo para las agrupaciones totales (todos los participantes), de pacientes, ni de controles (Tabla 23). En cuanto a los parámetros neurofisiológicos, tampoco se encontraron diferencias entre portadores y no portadores de la condición de riesgo para ninguna de las agrupaciones muestrales (todos los participantes, pacientes o controles) tanto en las medidas de amplitud P300 y las puntuaciones factoriales de ruido cortical gamma, como en las variables conductuales de la tarea odd-ball (Tabla 23).

La Tabla 23 muestra las medidas en las dimensiones clínicas, cognitivas y neurofisiológicas para las distintas parejas de subgrupos de participantes portadores y no portadores de la variante de riesgo en el polimorfismo rs10748842 de la NRG3, así como los niveles de significación de sus diferencias y también, en el caso de los pacientes, de la significación frente al correspondiente grupo control (con misma variante genética).

Tabla 21. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en pacientes y controles sanos agrupados según genotipo (portadores y no portadores del alelo de riesgo T en el genotipo rs6994992 de la NRG1; NRG1a). Las diferencias entre portadores y no portadores del alelo de riesgo para cada grupo muestral se presenta en la columna correspondiente al subgrupo de portadores. Las diferencias con respecto al grupo control correspondiente (i.e., aquel subgrupo control que tenga la misma condición genotípica) se muestra en la columna del subgrupo de pacientes portadores del alelo de riesgo.

	Todos los participantes		Todos los pacientes		Pacientes con mínimo tratamiento		Controles sanos	
	NRG1a T+ (n=40)	NRG1a T- (n=23)	NRG1a T+ (n=21)	NRG1a T- (n=10)	NRG1a T+ (n=13)	NRG1a T- (n=8)	NRG1a T+ (n=12)	NRG1a T- (n=11)
Edad (años)	38,92 (15,65)	34,35 (12,86)	36,24 (12,26)	36,80 (12,33)	30,38 (9,42)	36,00 (12,27)	33,92 (14,86)	29,73 (11,25)
Educación (cursos completos)	11,08 (4,50)	11,00 (2,00)	10,91 (4,83)	11,00 (1,53)	13,25 (3,01)	10,50 (0,84)	12,00 (2,83)	11,00 (4,24)
PANSS Positiva	N.A.	N.A.	20,05 (3,56)	20,75 (6,14)	20,83 (3,16)	21,67 (4,80)	N.A.	N.A.
PANSS Negativa	N.A.	N.A.	20,10 (5,77)	18,63 (5,13)	17,17 (4,41)	18,17 (5,85)	N.A.	N.A.
PANSS Total	N.A.	N.A.	75,75 (11,00)	74,75 (15,37)	75,83 (11,68)	78,67 (12,93)	N.A.	N.A.
BACS Memoria verbal	42,38 (14,44)	47,87 (12,17)	35,44 (14,14)**	37,50 (8,90)***	32,45 (15,18)**	38,38 (4,93)***	51,75 (8,71) ^d	58,27 (4,69)
BACS Memoria de trabajo	18,68 (5,71)	19,43 (5,63)	16,22 (5,83)**	16,30 (6,60)**	15,64 (6,64)*	17,75 (3,54)*	22,17 (4,34)	22,18 (3,25)
BACS Habilidad motora	55,54 (17,29)	58,74 (13,75)	47,89 (16,54)**	53,30 (12,37)	49,42 (19,48)*	54,13 (13,51)	65,33 (15,69)	63,82 (14,60)
BACS Fluidez verbal	20,03 (6,91)	21,43 (6,01)	16,11 (5,04)***	16,60 (3,53)***	15,92 (5,65)***	17,25 (3,01)***	25,17 (5,37)	25,82 (4,42)
BACS Velocidad de procesam.	45,79 (17,18)	47,43 (16,24)	37,00 (16,27)***	35,50 (8,25)***	38,36 (15,88)**	37,38 (7,76)***	57,17 (11,47)	60,09 (13,42)
BACS Resol. de problemas	15,27 (4,75)	14,26 (6,29)	13,53 (5,62)	10,50 (7,00)*	13,40 (5,72)	12,13 (6,73)*	16,92 (3,06)	18,18 (3,16)
CI Total	92,14 (18,30)	93,45 (18,95)	81,74 (15,28)***	80,67 (10,62)**	79,00 (16,78)**	83,13 (8,17)**	101,92 (11,91)	106,27 (14,50)
S3: % Respuestas correctas	82,13 (26,26) ^a	90,70 (23,35)	75,05 (29,75)	68,00 (47,48)	60,38 (40,95)	52,91 (56,06)*	84,13 (31,40)	97,37 (1,86)
S3: Tiempo de reacción (ms)	578,70 (89,11)	548,22 (101,50)	603,44 (61,98)**	632,66 (184,31)	596,02 (82,68)	719,95 (149,11)*	521,36 (64,04)	518,50 (44,40)
S3: N segmentos válidos	45,28 (21,86)	54,57 (26,59)	45,76 (18,53)	43,00 (26,62)	44,92 (18,23)	41,00 (24,02) [#]	53,25 (25,03)	61,36 (24,33)
Amplitud S1 Pz (µV)	-0,010 (0,701)	0,168 (0,676)	0,208 (0,497)	0,046 (0,867)	0,215 (0,604)	0,213 (0,876)	-0,119 (0,770)	0,223 (0,522)
Amplitud S2 Pz (P3a) (µV)	0,944 (1,180)	1,024 (1,193)	0,968 (1,127)	0,666 (1,154)	1,280 (1,161)	0,649 (1,298)	1,485 (0,762)	1,093 (1,179)
Amplitud S3 Pz (P3b) (µV)	1,085 (1,537)	1,448 (1,466)	0,735 (1,509)**	0,983 (1,814)	1,183 (1,696)	1,175 (1,991)	2,033 (0,680)	1,827 (1,136)
Factor 1 (Frontal)	-0,023 (0,856)	0,196 (1,666)	0,006 (1,016)	0,041 (1,035)	0,154 (1,180)	-0,127 (0,902)	-0,289 (0,439)	0,467 (2,221)
Factor 2 (RMD)	-0,155 (0,300)	-0,297 (0,459)	-0,055 (0,299)*	-0,069 (0,419)**	-0,114 (0,211)	-0,079 (0,474)*	-0,246 (0,165)	-0,504 (0,455)
Factor 3 (Occipital)	-0,207 (0,738)	0,057 (1,290)	0,019 (0,751)	0,407 (1,193)	0,083 (0,702)	0,419 (1,209)	-0,383 (0,774)	-0,088 (1,433)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

RMD: red modo por defecto.

^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 (tendencia: ^d p<0,1) portadores vs. no portadores; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 (tendencia: [#] p<0,1) pacientes vs. controles de genotipo correspondiente (prueba no paramétrica U de Mann-Whitney).

Tabla 22. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en pacientes y controles sanos agrupados según genotipo (portadores y no portadores del alelo de riesgo A en el genotipo rs3924999 de la NRG1; NRG1b). Las diferencias entre portadores y no portadores del alelo de riesgo para cada grupo muestral se presenta en la columna correspondiente al subgrupo de portadores. Las diferencias con respecto al grupo control correspondiente (i.e., aquel subgrupo control que tenga la misma condición genotípica) se muestra en la columna del subgrupo de pacientes portadores del alelo de riesgo.

	Todos los participantes		Todos los pacientes		Pacientes con mínimo tratamiento		Controles sanos	
	NRG1b A+ (n=39)	NRG1b A- (n=24)	NRG1b A+ (n=18)	NRG1b A- (n=13)	NRG1b A+ (n=12)	NRG A- (n=9)	NRG1b A+ (n=16)	NRG1b A- (n=7)
Edad (años)	36,97 (14,93)	37,71 (14,78)	35,50 (14,02)	37,69 (9,10)*	30,50 (11,14)	35,22 (9,97)	33,69 (13,42)	27,86 (12,44)
Educación (cursos completos)	11,85 (3,18)	9,89 (4,08)	12,20 (3,29)	9,38 (4,03)	12,63 (3,07)	11,33 (2,07)	10,67 (3,06)	10,23 (2,32)
PANSS Positiva	N.A.	N.A.	20,94 (4,48)	19,33 (4,14)	21,40 (3,92)	20,75 (3,54)	N.A.	N.A.
PANSS Negativa	N.A.	N.A.	17,69 (5,10) ^a	22,33 (5,14)	15,00 (3,33) ^a	20,63 (4,60)	N.A.	N.A.
PANSS Total	N.A.	N.A.	71,88 (11,62)	80,25 (11,48)	71,10 (8,48) ^a	83,88 (11,93)	N.A.	N.A.
BACS Memoria verbal	46,06 (13,44)	42,10 (14,19)	37,53 (13,30)***	34,09 (11,09)*	36,50 (12,93)***	32,29 (10,95)**	55,50 (6,61)	53,43 (10,18)
BACS Memoria de trabajo	19,11 (5,80)	18,77 (5,49)	16,06 (6,57)**	16,50 (5,40)	16,18 (5,02)***	17,00 (6,48)	22,50 (3,18)	21,43 (5,09)
BACS Habilidad motora	56,97 (14,45)	56,55 (18,47)	52,18 (14,63)	46,33 (16,02)**	54,50 (16,41)	46,50 (18,07)**	60,75 (14,23) ^a	73,43 (13,10)
BACS Fluidez verbal	21,33 (7,02)	19,36 (5,64)	16,12 (5,13)***	16,50 (3,68)*	16,67 (5,43)***	16,13 (3,72)*	27,13 (3,38) ^a	21,71 (5,79)
BACS Velocidad de procesam.	48,67 (17,97)	42,67 (13,79)	38,24 (16,74)***	33,73 (7,10)***	40,33 (15,02)***	33,86 (6,87)**	60,13 (13,02)	55,00 (10,21)
BACS Resol. de problemas	14,49 (5,58)	15,48 (5,17)	11,50 (6,20)**	13,73 (6,29)	12,55 (5,73)*	13,29 (6,92)	17,25 (3,32)	18,14 (2,67)
CI Total	92,34 (19,09)	93,14 (17,66)	81,13 (14,74)***	81,75 (12,97)**	80,50 (14,53)***	80,88 (13,75)**	104,19 (14,10)	103,57 (11,47)
S3: % Respuestas correctas	89,29 (18,55)	78,10 (33,11)	81,75 (28,33) ^a	54,68 (37,14)	68,95 (33,82)*	61,34 (33,82)	96,28 (4,09)	81,90 (35,71)
S3: Tiempo de reacción (ms)	577,58 (91,78)	554,07 (96,85)	614,39 (100,41)**	600,72 (88,15)	665,99 (98,19)**	620,33 (88,70)	527,92 (28,95)	508,72 (79,15)
S3: N segmentos válidos	47,54 (24,55)	50,50 (23,24)	43,00 (21,01)	47,46 (21,68)	43,75 (20,10)	43,00 (21,38)	54,94 (25,72)	62,14 (22,41)
Amplitud S1 Pz (μV)	0,045 (0,664)	0,070 (0,750)	0,105 (0,598)	0,227 (0,689)	0,178 (0,643)	0,263 (0,804)	0,166 (0,684)	-0,232 (0,594)
Amplitud S2 Pz (P3a) (μV)	1,000 (1,202)	0,931 (1,154)	0,929 (1,193)	0,789 (1,066)	1,076 (1,290)	0,992 (1,204)	1,210 (0,982)	1,497 (1,025)
Amplitud S3 Pz (P3b) (μV)	1,136 (1,408)	1,350 (1,685)	0,769 (1,449)*	0,878 (1,821)*	1,166 (1,574)	1,197 (2,092)	1,623 (0,873) ^b	2,647 (0,532)
Factor 1 (Frontal)	0,091 (1,161)	0,001 (1,303)	0,198 (1,151)	-0,233 (0,728)	0,177 (1,220)	-0,126 (0,862)	-0,105 (1,277)	0,479 (2,185)
Factor 2 (RMD)	-0,234 (0,420)	-0,162 (0,269)	-0,030 (0,379)**	-0,101 (0,271)	-0,118 (0,345)*	-0,078 (0,315)	-0,389 (0,419)	-0,325 (0,130)
Factor 3 (Occipital)	0,024 (1,034)	-0,329 (0,844)	0,296 (0,977)	-0,065 (0,811)	0,311 (0,973)	0,077 (0,867)	-0,107 (1,173)	-0,550 (1,004)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

RMD: red modo por defecto.

^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 (tendencia: ^d p<0,1) portadores vs. no portadores; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 (tendencia: [#] p<0,1) pacientes vs. controles de genotipo correspondiente (prueba no paramétrica U de Mann-Whitney).

Tabla 23. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en pacientes y controles sanos agrupados según genotipo (portadores y no portadores del alelo de riesgo C en el genotipo rs10748842 de la NRG3). Las diferencias entre portadores y no portadores del alelo de riesgo para cada grupo muestral se presenta en la columna correspondiente al subgrupo de portadores. Las diferencias con respecto al grupo control correspondiente (i.e., aquel subgrupo control que tenga la misma condición genotípica) se muestra en la columna del subgrupo de pacientes portadores del alelo de riesgo.

	Todos los participantes		Todos los pacientes		Pacientes con mínimo tratamiento		Controles sanos	
	NRG3 C+ (n=13)	NRG3 C- (n=50)	NRG3 C+ (n=8)	NRG C- (n=23)	NRG C+ (n=5)	NRG C- (n=16)	NRG3 C+ (n=4)	NRG3 C- (n=19)
Edad (años)	38,77 (14,13)	36,86 (15,03)	35,38 (8,40)	36,78 (13,26)	31,40 (3,91)	32,88 (12,13)	40,25 (21,22)	30,16 (10,82)
Educación (cursos completos)	12,14 (2,73)	10,53 (3,94)	11,40 (2,97)	10,77 (4,19)	12,00 (2,00)	12,09 (2,91)	14,00 (0,00)	9,00 (1,41)
PANSS Positiva	N.A.	N.A.	19,86 (5,11)	20,38 (4,18)	19,25 (3,59)	21,64 (3,63)	N.A.	N.A.
PANSS Negativa	N.A.	N.A.	20,29 (7,89)	19,48 (4,75)	16,75 (7,27)	17,71 (4,18)	N.A.	N.A.
PANSS Total	N.A.	N.A.	75,00 (11,66)	75,62 (12,53)	76,25 (14,61)	76,93 (11,53)	N.A.	N.A.
BACS Memoria verbal	42,25 (15,09)	45,22 (13,45)	34,86 (14,04)	36,62 (12,12)***	37,50 (6,56)	34,27 (13,30)***	50,25 (9,91)	55,84 (7,07)
BACS Memoria de trabajo	18,08 (7,24)	19,22 (5,20)	14,43 (7,59)*	16,86 (5,44)**	16,50 (3,70)*	16,53 (6,02)**	23,00 (1,41)	22,00 (4,11)
BACS Habilidad motora	54,42 (16,78)	57,43 (15,83)	50,43 (13,76)	49,55 (15,96)**	56,75 (14,82)	49,94 (17,79)**	59,50 (23,74)	65,68 (12,98)
BACS Fluidez verbal	22,00 (6,70)	20,22 (6,53)	17,43 (3,60)**	15,91 (4,79)***	18,25 (1,89)*	16,00 (5,14)***	27,75 (4,35)	25,00 (4,91)
BACS Velocidad de procesam.	44,33 (14,51)	47,02 (17,32)	37,86 (14,46)	36,00 (13,88)**	38,50 (5,00)*	37,80 (14,32)***	49,75 (5,44)	60,42 (12,54)
BACS Resol. de problemas	14,25 (4,94)	15,02 (5,57)	12,86 (5,61)	12,25 (6,54)***	11,50 (5,26)	13,21 (6,36)*	15,75 (3,77)	17,89 (2,92)
CI Total	95,00 (17,27)	92,09 (18,79)	83,67 (10,58)*	80,77 (14,66)***	81,50 (4,20)*	80,44 (15,47)***	106,25 (14,34)	103,53 (13,19)
S3: Respuestas correctas	77,14 (31,94)	86,42 (24,29)	64,48 (45,20)	76,10 (30,17)*	62,35 (41,24)	66,81 (38,27)*	92,22 (4,40)	90,11 (24,82)
S3: Tiempo de reacción (ms)	624,74 (115,94)	558,32 (86,70)	702,63 (123,52)	582,45 (67,19)*	645,46 (77,15)	599,72 (72,08)*	541,04 (9,50)	517,21 (57,04)
S3: N segmentos válidos	46,23 (25,94)	49,30 (23,59)	47,38 (27,51)	44,00 (18,99)	52,00 (26,43)	40,75 (17,94)*	54,00 (17,42)	57,79 (26,07)
Amplitud S1 Pz (µV)	0,099 (0,745)	0,043 (0,685)	0,338 (0,653)	0,092 (0,623)	0,452 (0,782)	0,140 (0,680)	0,060 (0,213)	0,042 (0,737)
Amplitud S2 Pz (P3a) (µV)	0,708 (1,019)	1,043 (1,212)	0,707 (1,052)	0,927 (1,167)	0,883 (1,278)	1,089 (1,245)	1,114 (0,691)	1,336 (1,043)
Amplitud S3 Pz (P3b) (µV)	0,858 (1,522)	1,311 (1,508)	0,623 (1,553)*	0,882 (1,628)*	0,754 (2,017)	1,313 (1,729)	1,915 (0,400)	1,939 (0,993)
Factor 1 (Frontal)	0,004 (0,849)	0,071 (1,291)	0,144 (1,043)	-0,027 (1,011)	0,038 (0,966)	0,050 (1,127)	-0,276 (0,438)	0,146 (1,725)
Factor 2 (RMD)	-0,117 (0,267)	-0,230 (0,390)	-0,015 (0,252)	-0,075 (0,363)**	0,010 (0,326)	-0,135 (0,327)*	-0,254 (0,246)	-0,394 (0,373)
Factor 3 (Occipital)	-0,381 (0,759)	-0,040 (1,018)	-0,023 (0,752)*	0,203 (0,973)	-0,085 (0,477)*	0,304 (1,007)	-0,891 (0,268)	-0,105 (1,187)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana; N.A.: no aplicable.

RMD: red modo por defecto.

^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 (tendencia: ^d p<0,1) portadores vs. no portadores; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 (tendencia: [#] p<0,1) pacientes vs. controles de genotipo correspondiente (prueba no paramétrica U de Mann-Whitney).

11.8 Estudio de posibles fuentes de error

11.8.1 Efecto del haloperidol en las medidas neurofisiológicas

El análisis de contraste del ruido cortical gamma en el seleccionado grupo de controles antes y después de la toma de una dosis de haloperidol con 24 horas de diferencias no evidenció prácticamente ninguna diferencia significativa a excepción de la magnitud recogida en el electrodo T5 ($Z=-2,023$; $p=0,043$). Sin embargo, esta última diferencia no alcanzó una significación corregida por método Bonferroni para los 17 electrodos ($p<0,003$). El registro de potencia ruido gamma post-haloperidol en dicho electrodo fue inferior al registro pre-haloperidol (i.e., 0,004 pre-haloperidol vs. 0,003 post-haloperidol) por lo que, en todo caso, su efecto sería de aumentar la magnitud del parámetro ruido cortical gamma. En cuanto a las amplitudes del potencial evocado P300 para las distintas condiciones estímulares, no se mostraron diferencias significativas pre- vs. post-haloperidol en este grupo de sujetos control sanos (Tabla 24).

Tabla 24. Ruido cortical gamma y amplitud P300 para las distintas condiciones estímulares en el subgrupo de controles sanos (n=5) antes y 24 horas después de recibir 2 mg de haloperidol. Las diferencias significativas entre ambas medidas pre- y post-haloperidol se presentan en la primera columna.

	Pre-haloperidol	Post-haloperidol	Z (p)
RCG Fp1 (μV^2)	0,004 (0,021)	0,004 (0,013)	-1,214 (0,225)
RCG Fp2 (μV^2)	0,005 (0,029)	0,004 (0,012)	-0,944 (0,345)
RCG F3 (μV^2)	0,003 (0,016)	0,003 (0,011)	-0,405 (0,686)
RCG F4 (μV^2)	0,003 (0,015)	0,003 (0,011)	-0,135 (0,893)
RCG C3 (μV^2)	0,002 (0,009)	0,002 (0,009)	-0,674 (0,500)
RCG C4 (μV^2)	0,002 (0,012)	0,003 (0,012)	-0,944 (0,345)
RCG P3 (μV^2)	0,002 (0,021)	0,002 (0,008)	-1,461 (0,144)
RCG P4 (μV^2)	0,003 (0,036)	0,002 (0,020)	-0,674 (0,500)
RCG O1 (μV^2)	0,004 (0,094)	0,004 (0,069)	-0,405 (0,686)
RCG O2 (μV^2)	0,003 (0,045)	0,004 (0,057)	-0,674 (0,500)
RCG F7 (μV^2)	0,007 (0,025)	0,008 (0,038)	-0,944 (0,345)
RCG F8 (μV^2)	0,005 (0,029)	0,005 (0,032)	-0,405 (0,686)
RCG T5 (μV^2)*	0,004 (0,034)	0,003 (0,018)	-2,023 (0,043)
RCG T6 (μV^2)	0,004 (0,055)	0,004 (0,058)	-0,365 (0,715)
RCG Fz (μV^2)	0,003 (0,016)	0,003 (0,011)	-0,135 (0,893)
RCG Pz (μV^2)	0,002 (0,041)	0,002 (0,023)	-0,674 (0,500)
RCG Cz (μV^2)	0,003 (0,015)	0,003 (0,011)	-0,405 (0,686)
Amplitud S1 Pz (μV)	-1,709 (0,282)	-0,662 (0,564)	-0,674 (0,500)
Amplitud S2 Pz (P3a) (μV)	0,076 (4,265)	-0,375 (2,726)	-0,405 (0,686)
Amplitud S3 Pz (P3b) (μV)	0,571 (5,554)	0,700 (4,516)	-0,674 (0,500)

S1: estímulo estándar; S2: estímulo distractor; S3: estímulo diana.

RCG: ruido cortical gamma.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ (Prueba no paramétrica Wilcoxon para medidas relacionadas).

11.8.2 Estudio del artefacto ocular en la banda gamma

El análisis diferenciado en los distintos grupos muestrales en dos distintas ventanas post-estimulares, temprana (100-300 ms) y tardía (350-550 ms), muestra que la magnitud de la potencia ruido gamma es superior a la par en pacientes con respecto a controles para los electrodos P3 (respectivamente $t=2,632$, $gl=84$, $p=0,010$ y $t=2,052$, $gl=84$, $p=0,043$), P4 (respectivamente $t=1,907$, $gl=84$, $p=0,060$ y $t=2,291$, $gl=84$, $p=0,024$) y Fz (respectivamente $t=3,347$, $gl=84$, $p=0,001$ y $t=2,817$, $gl=84$, $p=0,006$). Sólo para el electrodo Pz se evidenció una tendencia de ruido cortical gamma temprano ($t=1,928$, $gl=84$, $p=0,057$) pero no tardío ($t=1,592$, $gl=84$, $p=0,115$) frente a controles (Tabla 25). Estas parejas de diferencias significativas se validaron al repetir los análisis en pacientes con mínimo tratamiento, a excepción del electrodo P4 en el que los pacientes con mínimo tratamiento evidenciaron un mayor ruido cortical gamma tardío ($t=2,121$, $gl=55$, $p=0,038$) pero no temprano ($t=1,507$, $gl=55$, $p=0,138$) frente a controles. También en el electrodo Pz se confirmó en pacientes mínimamente tratados el mayor ruido cortical gamma temprano con respecto a controles ($t=2,016$, $gl=55$, $p=0,049$) (Tabla 25).

Cuando se compararon pacientes y familiares, el primer grupo mostró un mayor ruido cortical gamma en ambas ventanas post-estimulares para los electrodos P3 (respectivamente $t=2,579$, $gl=81$, $p=0,012$ y $t=3,073$, $gl=81$, $p=0,003$), P4 (respectivamente $t=2,488$, $gl=81$, $p=0,015$ y $t=3,490$, $gl=81$, $p=0,001$), O1 (respectivamente $t=2,015$, $gl=81$, $p=0,047$ y $t=2,135$, $gl=81$, $p=0,036$), O2 (respectivamente $t=1,915$, $gl=81$, $p=0,059$ y $t=2,034$, $gl=81$, $p=0,045$), Pz (respectivamente $t=1,939$, $gl=81$, $p=0,056$ y $t=2,985$, $gl=81$, $p=0,004$) y Cz (respectivamente $t=2,154$, $gl=81$, $p=0,034$ y $t=3,542$, $gl=81$, $p=0,001$). Sólo los electrodos F3 y Fz evidenciaron un mayor ruido cortical gamma en pacientes sólo en ventanas tardías (respectivamente $t=2,013$, $gl=81$, $p=0,047$ y $t=2,676$, $gl=81$, $p=0,009$), pero no tempranas (respectivamente $t=1,028$, $gl=81$, $p=0,307$ y $t=1,556$, $gl=81$, $p=0,123$). El reanálisis de contraste intergrupales en pacientes con mínimo tratamiento validó todas estas significaciones excepto para ruido cortical gamma F3 tardío ($t=1,782$, $gl=52$, $p=0,081$) y O1 temprano ($t=1,780$, $gl=52$, $p=0,081$) (Tabla 25).

Congruente con resultados anteriores, no se encontraron diferencias significativas entre familiares y controles en ruido cortical gamma en ninguno de los electrodos estudiados. La Tabla 25 muestra la totalidad de los contrastes intergrupales en todos los electrodos y para ambas ventanas temprana (100-300 ms) y tardía (350-550 ms).

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Tabla 25. Ruido cortical gamma en las ventanas post-estimular temprana (100-300 ms) y tardía (350-550 ms) para los grupos muestrales estudiados. Las diferencias significativas entre grupos se presentan en la columna correspondiente a pacientes o familiares de primer orden.

		Todos los pacientes (n=53)	Pacientes con mínimo tratamiento (n=30)	Familiares de primer orden (n=24)	Controles sanos (n=27)
RCG Fp1 (μV^2)	Temprana	0,083 (0,062)	0,070 (0,038)	0,064 (0,039)	0,067 (0,040)
	Tardía	0,058 (0,048)	0,049 (0,028)	0,040 (0,024)	0,046 (0,026)
RCG Fp2 (μV^2)	Temprana	0,092 (0,114)	0,064 (0,029)	0,074 (0,065)	0,066 (0,043)
	Tardía	0,058 (0,057)	0,044 (0,022)	0,051 (0,053)	0,047 (0,027)
RCG F3 (μV^2)	Temprana	0,054 (0,036)	0,054 (0,037)	0,046 (0,028)	0,051 (0,063)
	Tardía	0,038 (0,029) ^a	0,036 (0,026) ^a	0,026 (0,013)	0,036 (0,052)
RCG F4 (μV^2)	Temprana	0,056 (0,046)	0,059 (0,059)	0,050 (0,038)	0,044 (0,045)
	Tardía	0,040 (0,034)	0,042 (0,041)	0,032 (0,023)	0,035 (0,038)
RCG C3 (μV^2)	Temprana	0,049 (0,057)	0,055 (0,075)	0,039 (0,026)	0,067 (0,139)
	Tardía	0,035 (0,046)	0,037 (0,058)	0,022 (0,016)	0,041 (0,078)
RCG C4 (μV^2)	Temprana	0,052 (0,050)	0,054 (0,047)	0,044 (0,030)	0,052 (0,055)
	Tardía	0,032 (0,028)	0,032 (0,027)	0,026 (0,019)	0,039 (0,045)
RCG P3 (μV^2)	Temprana	0,059 (0,034) ^{**a}	0,061 (0,031) ^{**b}	0,039 (0,019)	0,039 (0,026)
	Tardía	0,039 (0,026) ^{#b}	0,040 (0,023) ^{*c}	0,022 (0,010)	0,027 (0,019)
RCG P4 (μV^2)	Temprana	0,061 (0,037) ^{#a}	0,056 (0,023) ^a	0,040 (0,024)	0,045 (0,032)
	Tardía	0,041 (0,026) ^{*c}	0,037 (0,016) ^{*c}	0,021 (0,012)	0,028 (0,016)
RCG O1 (μV^2)	Temprana	0,280 (0,345) ^a	0,279 (0,382)	0,134 (0,125)	0,169 (0,209)
	Tardía	0,193 (0,214) ^a	0,190 (0,227) ^d	0,096 (0,104)	0,122 (0,155)
RCG O2 (μV^2)	Temprana	0,251 (0,338) ^d	0,206 (0,221) ^d	0,117 (0,087)	0,165 (0,157)
	Tardía	0,179 (0,237) ^a	0,152 (0,164) ^a	0,079 (0,065)	0,120 (0,117)
RCG F7 (μV^2)	Temprana	0,164 (0,319)	0,106 (0,100)	0,090 (0,113)	0,133 (0,191)
	Tardía	0,112 (0,205)	0,077 (0,079)	0,057 (0,064)	0,090 (0,121)
RCG F8 (μV^2)	Temprana	0,139 (0,221)	0,142 (0,249)	0,103 (0,092)	0,102 (0,163)
	Tardía	0,102 (0,170)	0,102 (0,175)	0,068 (0,064)	0,071 (0,111)
RCG T5 (μV^2)	Temprana	0,140 (0,153)	0,140 (0,088) ^d	0,099 (0,056)	0,088 (0,074)
	Tardía	0,099 (0,133)	0,094 (0,058) ^{**a}	0,060 (0,034)	0,057 (0,039)
RCG T6 (μV^2)	Temprana	0,116 (0,085)	0,113 (0,083)	0,085 (0,044)	0,129 (0,138)
	Tardía	0,083 (0,076)	0,075 (0,048) ^d	0,054 (0,029)	0,082 (0,098)
RCG Fz (μV^2)	Temprana	0,044 (0,019) ^{***}	0,044 (0,019) ^{**}	0,036 (0,026)	0,030 (0,017)
	Tardía	0,029 (0,012) ^{**b}	0,029 (0,011) ^{*a}	0,021 (0,015)	0,021 (0,012)
RCG Pz (μV^2)	Temprana	0,045 (0,030) ^{#d}	0,047 (0,026) ^{*a}	0,032 (0,023)	0,032 (0,029)
	Tardía	0,027 (0,018) ^b	0,026 (0,013) ^b	0,016 (0,009)	0,021 (0,016)
RCG Cz (μV^2)	Temprana	0,035 (0,018) ^a	0,037 (0,020) ^a	0,027 (0,013)	0,029 (0,016)
	Tardía	0,022 (0,011) ^c	0,023 (0,012) ^b	0,014 (0,006) [*]	0,019 (0,010)

RCG: ruido cortical gamma.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (tendencia: # $p < 0,1$) respecto a controles sanos; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ (tendencia: ^d $p < 0,1$) respecto a familiares de primer orden (t de Student).

11.8.3 Estudio del artefacto muscular periférico en la banda gamma

El estudio del ruido cortical gamma en los electrodos periféricos evidenció una significativa (corregida) mayor magnitud en pacientes con esquizofrenia solamente para el electrodo T5 ($t=3,503$, $gl=84$, $p=0,001$). Este nivel de significación se mantuvo en el reanálisis con pacientes con mínimo tratamiento ($t=3,059$, $gl=55$, $p=0,003$) (Tabla 26). En ambos casos se alcanzó la significación corregida por método Bonferroni para todos los ocho electrodos periféricos ($p<0,006$).

Por otro lado, las comparaciones pacientes frente a familiares evidenciaron diferencias significativas para los electrodos occipitales O1 ($t=2,471$, $gl=81$, $p=0,016$) y O2 ($t=2,324$, $gl=81$, $p=0,023$) y los temporales T5 ($t=2,386$, $gl=81$, $p=0,019$) y T6 ($t=2,546$, $gl=81$, $p=0,013$), aunque sólo en T5 se mantuvo la diferencia significativa cuando se contrastaron pacientes con mínimo tratamiento y familiares ($t=2,018$, $gl=52$, $p=0,049$) para ninguno de los electrodos. Sin embargo, ninguna consiguió alcanzar la significación corregida por método Bonferroni para los ocho electrodos periféricos ($p<0,006$).

Como en otras ocasiones, familiares y controles no difirieron significativamente en ruido cortical gamma en ninguno de los electrodos.

Tabla 26. Ruido cortical gamma en los electrodos periféricos para los distintos grupos muestrales estudiados. Las diferencias significativas entre grupos se presentan en la columna correspondiente a pacientes o familiares de primer orden.

	Todos los pacientes (n=53)	Pacientes con mínimo tratamiento (n=30)	Familiares de primer orden (n=24)	Controles sanos (n=27)
RCG Fp1 (μV^2)	0,019 (0,017)	0,012 (0,007)	0,010 (0,006)	0,011 (0,006)
RCG Fp2 (μV^2)	0,018 (0,017)	0,011 (0,005)	0,015 (0,015)	0,012 (0,006)
RCG F3 (μV^2)	0,014 (0,011) ^b	0,011 (0,011)	0,008 (0,004)	0,009 (0,014)
RCG F4 (μV^2)	0,014 (0,012)	0,010 (0,011)	0,009 (0,007)	0,009 (0,009)
RCG C3 (μV^2)	0,012 (0,013) ^c	0,010 (0,015)	0,007 (0,005)	0,013 (0,030)
RCG C4 (μV^2)	0,013 (0,011)	0,010 (0,010)	0,009 (0,006)	0,011 (0,014)
RCG P3 (μV^2)	0,014 (0,009) ^{***a}	0,012 (0,009) ^{**b}	0,006 (0,003)	0,007 (0,004)
RCG P4 (μV^2)	0,013 (0,008) ^{***a}	0,011 (0,005) ^{*c}	0,006 (0,004)	0,007 (0,004)
RCG O1 (μV^2)	0,049 (0,045)^c	0,048 (0,053)	0,025 (0,026)	0,029 (0,038)
RCG O2 (μV^2)	0,045 (0,050)^c	0,037 (0,038)	0,021 (0,015)	0,029 (0,028)
RCG F7 (μV^2)	0,027 (0,026)	0,023 (0,023)	0,018 (0,020)	0,024 (0,032)
RCG F8 (μV^2)	0,024 (0,017)	0,021 (0,017)	0,020 (0,019)	0,019 (0,028)
RCG T5 (μV^2)	0,025 (0,014)^{***c}	0,024 (0,013)^{**b}	0,017 (0,010)	0,015 (0,009)
RCG T6 (μV^2)	0,022 (0,013)^c	0,020 (0,013)	0,015 (0,008)	0,021 (0,023)
RCG Fz (μV^2)	0,010 (0,006) ^{***a}	0,008 (0,003) ^{**}	0,005 (0,005)	0,005 (0,003)
RCG Pz (μV^2)	0,017 (0,026) ^{***a}	0,008 (0,005) ^{*b}	0,005 (0,003)	0,006 (0,004)
RCG Cz (μV^2)	0,014 (0,022) ^{***a}	0,006 (0,003) ^a	0,004 (0,002)	0,005 (0,003)

RCG: ruido cortical gamma.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ respecto a controles sanos; ^a $p<0,05$; ^b $p<0,01$; ^c $p<0,001$ respecto a familiares de primer orden (t de Student).

PARTE III

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

12. DISCUSIÓN

12.1 Alteraciones cognitivas y en el potencial evocado P300 en esquizofrenia

La caracterización inicial de nuestra muestra de pacientes y su contraste intergrupar confirmaron nuestra hipótesis de un déficit generalizado en la cognición, incluyendo una significativa reducción tanto del CIT como del rendimiento en todas las dimensiones cognitivas valoradas mediante la prueba BACS: memoria verbal, memoria de trabajo, habilidad motora, fluidez verbal, velocidad de procesamiento y resolución de problemas. Estos resultados han sido ampliamente corroborados en la literatura precedente, hasta el punto de que el déficit cognitivo ha sido considerado por una importante cantidad de autores como un rasgo central de la enfermedad (e.g., Barch & Ceaser, 2012; Heinrichs, 2005; Keefe & Fenton, 2007; Nuechterlein et al., 2012). Asimismo, estudios precedentes con la misma batería de pruebas que hemos empleado, la BACS (Keefe et al., 2004; Segarra et al., 2011) o la *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB; que comparte varias pruebas con la BACS) (Nuechterlein et al., 2008; Rodríguez-Jiménez et al., 2012), han confirmado su sensibilidad, fiabilidad y validez para la detección del déficit cognitivo multidimensional en esta enfermedad. Estos resultados de déficit cognitivo generalizado en esquizofrenia se mantuvieron significativos cuando se analizaron únicamente los pacientes con mínimo tratamiento frente a los sujetos control sanos. Aunque en este último caso las significaciones se redujeron ligeramente, se puede afirmar que el tratamiento farmacológico de larga duración puede ser descartado como origen del déficit cognitivo hallado en nuestra muestra de pacientes. Estos últimos resultados logran confirmar los propios de trabajos precedentes en cuanto a la alteración neuropsicológica en pacientes de primer episodio y libres de tratamiento farmacológico (Addington & Addington, 2002; Gonzalez-Blanch et al., 2006; Meshulam-Gately et al., 2009). Es importante apuntar a este respecto que nuestras muestras de pacientes, tanto total como de mínimo tratamiento, se mostraron correctamente balanceadas tanto en edad como en su nivel de estudios, lo que permite descartar un posible efecto de estas variables en los resultados de alteración cognitiva en los pacientes.

En cuanto al potencial evocado P300, sólo se logró obtener un significativo déficit de la amplitud en su variante P3b (evocado por el estímulo diana) para el grupo de pacientes con esquizofrenia en contraste a los sujetos control sanos. Sin embargo, este nivel de significación no se consiguió mantener cuando el análisis de contraste se repitió considerando sólo pacientes de mínimo tratamiento, lo cual puede también deberse a la consecuente disminución del tamaño muestral ante tal restricción. Estos resultados se asemejan a los presentados en el estudio de Devrim-Uçok et al. (2006) donde la alteración de la amplitud P3b era evidente tanto en pacientes crónicos como en aquellos de primer episodio, mientras que la amplitud P3a (evocada por el estímulo distractor) sólo se mostró significativamente disminuida en el subgrupo de pacientes crónicos. Otros trabajos también coinciden parcialmente con nuestros resultados en cuanto a la disminución en la amplitud del subcomponente P3b en pacientes crónicos tratados (Domjan et al., 2012; Olbrich et al., 2005; Ramos-Loyo et al., 2009) y de primer episodio (de Wilde et al., 2008; Valkonen-Korhonen et al., 2003). Asimismo, el patrón de resultados de una menor (respecto a la P3b) o nula alteración del potencial evocado P3a en pacientes con esquizofrenia ha sido encontrada en otros estudios (Haenschel et al., 2007; Schall et al., 1999; Sponheim, McGuire & Stanwyck, 2006). A este respecto, Fisher et al. (2010) dieron evidencia de que la significativa reducción del componente P3a se encontraba

en la subagrupación de pacientes con sintomatología alucinatoria predominante, pero no en aquellos sin esta característica clínica diferenciada.

Estos resultados en su conjunto sugieren que el componente P3b es el más afectado por la enfermedad, mientras que en la alteración del subcomponente P3a pueden intervenir otros mecanismos relacionados con la clínica productiva y que no se encuentran presentes en nuestra muestra de pacientes; probablemente por el proceso de selección en el que se cuidó la estabilización clínica de los mismos para su inclusión, especialmente de los pacientes libres de medicación mediante dosis mínimas de haloperidol (2 a 4 mg). El componente P3b involucra mecanismos básicos no sólo de procesamiento atencional, al igual que la P3a, sino adicionalmente de recuperación y control de la información mnésica a corto plazo para la confirmación y reacción de forma correcta ante el estímulo diana (Polich, 2007). La disfunción de tales mecanismos de procesamiento adicionales para la P3b podría explicar nuestros resultados de afectación en este componente pero no en la P3a.

Por último, es importante mencionar que el rendimiento en la tarea odd-ball es un factor a descartar como posible explicación de nuestros resultados dado que no se mostraron diferencias significativas intergrupales en el porcentaje de aciertos (detección del estímulo diana). Del mismo modo, el número de segmentos válidos para su inclusión en los cálculos (i.e., libres de artefacto) fue muy similar en los distintos grupos, por lo que una posible falta de calidad de nuestros registros puede también excluirse como causa de nuestros resultados. Sí se demostró un significativo superior tiempo de reacción en la detección de los estímulos diana para nuestro grupo de pacientes, lo cual probablemente sea una expresión de la propia afectación neurofisiológica que sufren en comparación a los sujetos control sanos.

12.2 Distribución espacial del ruido cortical gamma

De acuerdo a la literatura previa (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006), llamamos potencia ruido gamma a la actividad EEG en esta banda de frecuencia no relacionada con la tarea odd-ball que los participantes desempeñan durante el registro. Este tipo de actividad probablemente es el reflejo de una serie de procesos realizados por el cerebro en paralelo al procesamiento relacionado con la tarea y necesarios para el equilibrio de la actividad de las redes funcionales, pero que en condiciones normales no influyen perjudicialmente sobre la cognición (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 2004).

Según nuestros criterios de selección de factores, nuestro análisis factorial para la medida de ruido cortical gamma en todos los sujetos resultó en tres agrupaciones que, de acuerdo a la localización de sus electrodos componentes y ordenados de mayor a menor grado de explicación de la varianza de la medida, denominamos como: Frontal, RMD y Occipital. Cuando el análisis factorial fue repetido en la muestra de sujetos control sanos, el modelo resultante logró conservar de forma muy similar los dos principales factores (Frontal y RMD), lo cual sugiere que tal subdivisión factorial es independiente de una posible influencia de la enfermedad (expresada en pacientes y/o subyacente en familiares). Aunque esta última solución de comprobación en población sana difiere levemente de la solución global, es probable que las discrepancias se deban a las diferencias del tamaño de la muestra (104 participantes en total vs. 27 controles).

De acuerdo a nuestra hipótesis de distribución topográfica coherente con las redes neurales funcionales, nuestros resultados factoriales se caracterizaron principalmente por: 1) Un patrón frontal de actividad cortical ruido coherente anatómicamente con las áreas corticales frontales-laterales. La tarea odd-ball empleada para la evocación de los potenciales evocados P3a y P3b implican activación frontal-parietal relacionada o en fase con la tarea (Bledowski et al., 2004; Polich, 2007; Wronka, Kaiser & Coenen, 2012) y nuestro resultado podría ser coherente con un incremento anexo de la actividad variable en latencia (fuera de fase) en estas mismas estructuras durante la misma resolución de la tarea. 2) Un patrón de actividad ruido gamma reminiscente de la RMD, la cual podría ser evidente en nuestros análisis a consecuencia de la dinámica de cambio de la actividad entre el reposo y la tarea cognitiva (Raichle & Snyder, 2007). Esta localización de la actividad sería coherente con la tarea odd-ball que, entre una mayoría de estímulos estándar a ignorar, intercala estímulos distractores y diana ante los que respectivamente inhibir o emitir respuesta motora. 3) Un factor occipital de menor extensión y fuerza explicativa en el modelo, que podrían corresponder bien a otros procesos irrelevantes para la tarea, bien a un incremento del artefacto muscular en la misma banda gamma y que quedaría concentrado principalmente en tales electrodos periféricos (Pope et al., 2009).

Diversos trabajos (e.g., Raichle & Snyder, 2007; Spreng, Mar & Kim, 2009) sitúan a la RMD en regiones neuroanatómicas mediales-frontales, del cíngulo posterior, laterales-parietales e hipocampales. Estos datos, provenientes de estudios con RMf, han dado evidencias sólidas de que tales estructuras habitualmente están más activas en estado de reposo en sujetos sanos, al tiempo que disminuyen su actividad durante una tarea cognitiva para favorecer la activación de otras regiones o redes neurales directamente involucradas con dicha tarea y que en situación de reposo se mantienen menos activas (Broyd et al., 2009; Raichle & Snyder, 2007). Esta dinámica entre redes funcionales podría subyacer a nuestra estructura factorial que incluye dos componentes principales que corresponderían respectivamente a la RMD y a las estructuras involucradas en la resolución de la tarea odd-ball durante el registro (frontales dorsolaterales), en ambos casos reflejada a través de una actividad desordenada o fuera de fase con respecto a la resolución de la tarea (ruido cortical gamma).

Aunque la mayoría de los estudios sobre la RMD se han efectuado mediante RMf, esta técnica carece de la suficiente resolución temporal para captar de forma adecuada las interacciones neurales dinámicas que ocurren en el rango de milisegundos. Sin embargo, dado que la tasa de disparo neuronal se ha asociado directamente con la modulación de la potencia en banda gamma (Whittingstall & Logothetis, 2009) y que existe una alta asociación entre las oscilaciones en banda gamma y la perfusión cerebral (Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011), los factores resultantes de nuestro estudio sí serían capaces de captar los posibles correlatos electrofisiológicos provenientes de tales redes funcionales. Las técnicas EEG empleadas en nuestro trabajo no sólo son fiables y no invasivas, sino que ofrecen una resolución temporal óptima para el estudio complementario de los procesos oscilatorios cerebrales sanos y patológicos.

12.3 Alteraciones del ruido cortical gamma en esquizofrenia

Es probable que la descrita dinámica de la actividad cerebral entre los estados de reposo y activación se vea alterada de forma compleja en la esquizofrenia. Por este motivo, y dependiendo de las áreas cerebrales y tareas cognitivas involucradas, diversos estudios han descrito estados tanto de hipo como de hiperactivación cerebral (Barbalat et al., 2009; He et al., 2012). En particular, los datos provenientes de la neuroimagen por RMf han aportado sólida evidencia de que la RMD no disminuye su actividad en los pacientes con esquizofrenia en el grado en que lo hace en sujetos sanos durante la ejecución de una tarea cognitiva (Pomarol-Clotet et al., 2008). Adicionalmente, en los pacientes con esquizofrenia no se activarían convenientemente otras regiones que sí deberían incrementar su actividad durante la ejecución de una tarea cognitiva (Ongur et al., 2010; Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009), probablemente a consecuencia de la descrita hiperactividad de la RMD o en respuesta a mecanismos comunes como una hipotética disfunción en la transmisión inhibitoria, de cuya presencia en la esquizofrenia hay datos sólidos (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012). La literatura hasta el momento apoya una hiperactivación cortical en situación de reposo que se acompañaría de un decremento regional durante el procesamiento ligado a las tareas en ejecución (Hill et al., 2004). Este patrón de actividad cortical es coherente con los enfoques previos en pacientes con esquizofrenia que sugieren una disfunción amplia y compleja de la circuitería neural en lugar de una alteración singular y bien localizada, la cual podría explicar parcialmente la expresión clínica de la enfermedad (Manoach, 2003).

Así confirmando nuestra tercera hipótesis, nuestros resultados reflejaron una significativa mayor potencia ruido gamma para el factor RMD (frontal-medial y parietal-lateral) en los pacientes con esquizofrenia en comparación a los sujetos control. Asimismo, esta diferencia significativa se mantuvo cuando el análisis de contraste se realizó de nuevo con pacientes de mínimo tratamiento, lo cual sugiere una independencia del tratamiento farmacológico a largo plazo. Asimismo, el análisis estadístico controló las variables de edad y nivel educativo, por lo que podemos también excluir su posible contribución a los resultados.

Estos datos apoyan la existencia de un exceso de actividad ruido en esta enfermedad, tal como se ha demostrado anteriormente en bandas de alta frecuencia como beta y gamma (Gandal et al., 2012; Krishnan et al., 2005; Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en ruido cortical gamma en el factor frontal. Este último resultado sería coherente con que ambos grupos de participantes (pacientes y controles) obtuvieron un similar rendimiento en la tarea odd-ball, la cual podría depender de una similar eficacia en el empleo de la actividad electrofisiológica en las regiones frontales-laterales (Bledowski et al., 2004; Polich, 2007; Wronka, Kaiser & Coenen, 2012). Sin embargo, como discutiremos más adelante, las comparaciones entre pacientes con y sin déficit cognitivo sugieren que el aumento del ruido frontal sí estaría presente en un subgrupo de casos de esquizofrenia con significativas alteraciones en la funcionalidad frontal.

Como soporte a nuestro resultado de contraste, adicionalmente se realizó un análisis mediante curva COR de la capacidad predictiva de las distintas medida de ruido cortical (puntuaciones factoriales) para diferenciar entre ambos grupos (pacientes vs. controles). Este análisis demostró que la medida de potencia ruido gamma para el factor de la RMD poseía una alta capacidad predictiva del diagnóstico de esquizofrenia. Tal resultado no se vio replicado

para el factor frontal, lo que es coherente con los resultados anteriores del análisis de contraste mediante un modelo lineal general múltiple. Al igual que en otros análisis estadísticos, tal capacidad de diferenciación entre pacientes y controles por parte del ruido cortical gamma en la región RMD se vio validada en pacientes con mínimo tratamiento, por lo que podemos excluir la farmacología de larga duración como posible variable explicativa de los resultados.

Tal como se esperaba, nuestros resultados sugieren que los pacientes con esquizofrenia sufren principalmente de un exceso de actividad en aquellas estructuras que se esperan estén más inactivas durante la tarea de detección del estímulo diana en la tarea odd-ball, es decir, un posible déficit de desactivación en la RMD durante la tarea cognitiva. La elevación de la potencia ruido gamma puede reflejar un sustrato de hiperactivación cortical no ligada a la tarea en los pacientes en la superficie cortical que corresponde a las regiones de la RMD y que podrían dificultar la activación de las zonas frontales-laterales para la correcta resolución de una tarea cognitiva. Este posible defecto de activación en la zona frontal-lateral no se ve reflejado en nuestros contrastes pacientes vs. controles, coherente con el similar rendimiento en la tarea odd-ball. En este sentido, hay que tener en cuenta que sólo hemos valorado la parte de la actividad gamma desligada de la tarea (fuera de fase), la cual podría estar igualada en ambos grupos (pacientes y controles). Esta limitación de nuestro estudio sería un interesante punto de partida para futuros trabajos.

La respuesta en banda gamma típicamente aparece en relación a la estimulación sensorial y se puede subdividir en dos componentes principales (Roach & Mathalon, 2008): 1) la actividad evocada o en fase a la estimulación durante la tarea; y 2) la actividad inducida o fuera de fase respecto a dicha estimulación. La respuesta evocada se piensa que refleja de manera primaria el procesamiento sensorial inmediato, mientras que la respuesta inducida es probablemente de naturaleza más cognitiva (van der Stelt & Belger, 2007), pero que también resulta de la activación de agrupaciones neuronales adicionales relacionadas con otros procesos desvinculados de la tarea (Herrmann, Frund & Lenz, 2010). Las respuestas evocadas en fase tienden a sobrevivir al promediado mientras que las respuestas inducidas o fuera de fase se cancelan y tal actividad debe ser estimada por métodos de cálculo similares a los empleados en la obtención de nuestra medida de ruido cortical o potencia ruido (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006). Por lo tanto, nuestra magnitud de ruido (que representa la diferencia entre la potencia total y la potencia señal/evocada promediada para cada ventana individual) está probablemente relacionada con la parte no evocada de la respuesta, de modo que nuestra mayor potencia ruido en banda gamma sería compatible con la menor respuesta evocada gamma hallada en trabajos precedentes durante la realización de una tarea de control cognitivo equivalente a la nuestra (Gallinat et al., 2004; Haenschel et al., 2009). De hecho, la menor amplitud P3b en nuestros pacientes podría tener su origen en una menor respuesta evocada global (no restringida a la banda gamma), dado que ambos parámetros surgen de un promediado de la actividad post-estimular.

La medición EEG de la potencia ruido no es habitual en estudios de esquizofrenia, lo cual hace nuestros resultados difíciles de comparar directamente con otros. Sin embargo, hay algunos trabajos precedentes que sirven como referencia para el actual. Por ejemplo, varios estudios (Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006) encontraron evidencias de un exceso de ruido cortical en banda gamma, además de delta, theta, alfa y beta en pacientes con esquizofrenia

III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

durante una tarea odd-ball similar a la que nosotros empleamos. Por otro lado, nuestros resultados son también congruentes con otras evaluaciones electrofisiológicas. Por ejemplo, Singer et al. (1993) obtuvieron una alta actividad inducida (fuera de fase) y baja evocada (en fase) en banda gamma como respuesta a estimulación auditiva en pacientes con esquizofrenia. Asimismo, se ha demostrado un exceso de potencia inducida principalmente en regiones frontales durante el procesamiento de control ejecutivo y memoria de trabajo (Cho, Konecky & Carter, 2006; Haenschel et al., 2009; Teale et al., 2008).

La actividad oscilatoria se piensa que refleja una autoorganización de las respuestas neurales (Uhlhaas & Singer, 2006). Por lo tanto, un hipotético déficit inhibitorio subyacente, tal como el propuesto en la esquizofrenia (Lewis, Hashimoto & Volk, 2005), puede conducir a un estado patológico de desconexión o desorganizado (Bowins, 2011; Friston, 1999; Koenig et al., 2001; Lesh et al., 2011; Phillips & Silverstein, 2003; Schlosser et al., 2003), y verse reflejado tanto a una mayor activación oscilatoria de fondo como a una menor activación evocada (Singer, 1993). La elevada potencia ruido en banda gamma que presentan nuestros pacientes con esquizofrenia probablemente se relaciona con un déficit en la inhibición sináptica a través de la desregularización de las interneuronas de vía GABAérgica, especialmente de aquellas que expresan la parvalbúmina (Cunningham et al., 2006; Gonzalez-Burgos, Hashimoto & Lewis, 2010; Lewis et al., 2012; Lodge, Behrens & Grace, 2009). Partiendo de este contexto, y dado que las señales EEG probablemente están dominadas por corrientes sinápticas más que por potenciales de acción, la elevada potencia ruido de nuestros pacientes es compatible con un estado patológico de desinhibición que dificulta la adecuada coordinación y sincronización de la actividad neural. Las oscilaciones gamma pueden estar principalmente mediadas por conexiones cortico-corticales de corto rango (Singer, 1999), y el exceso de comunicación dentro de una misma área (compatible con tal exceso de ruido) puede limitar la necesaria segregación de los grupos neurales para lograr la adecuada construcción de perceptos y/o resolución de tareas. Consecuentemente, esta alteración de los procesos inhibitorios neurales es probable que se vinculen al desarrollo de la esquizofrenia y a la expresión de su fenotipo clínico (Haenschel et al., 2009; Uhlhaas & Singer, 2010).

Dado el mencionado acoplamiento entre las oscilaciones gamma y la señal en RMf (Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011), el exceso de potencia ruido gamma en nuestros pacientes puede ser secundario al mismo tipo de alteración subyacente a la falta de desactivación en la RMD y hallado mediante técnicas de RMf (Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Sin embargo, estas conclusiones han de tomarse con cautela por el motivo de que la RMD se caracteriza por oscilaciones de muy baja frecuencia (entre 0,1 y 1 Hz) de la señal BOLD (Broyd et al., 2009), por lo que es indispensable en futuros trabajos una más completa investigación respecto a esta correspondencia. Otra posible explicación para las mayores puntuaciones factoriales en los pacientes sería un menor nivel de involucración en la tarea odd-ball para la evocación del potencial P300. Sin embargo, esto parece poco probable dado que los grupos muestrales estudiados obtuvieron un similar rendimiento conductual en la tarea. Asimismo, Almeida et al. (2011) dieron evidencia de que la alteración en la actividad gamma en esquizofrenia se muestra independiente de las magnitudes de amplitud en el potencial P300. Por lo tanto, la falta de desactivación es compatible con los datos de estudios del estado de reposo mediante RMf que describen una mayor actividad en la RMD en los pacientes esquizofrénicos que en los controles sanos (Zhou et al., 2007).

12.4 Vínculo entre ruido cortical gamma y otros parámetros de expresión fenotípica: P300, cognición y sintomatología clínica

En la literatura actual podemos encontrar sólida evidencia de que la actividad oscilatoria juega un papel fundamental en los procesos de sincronización neural (Buzsaki & Draguhn, 2004), y que tal interacción es fundamental en la banda de frecuencia gamma para el correcto funcionamiento de las funciones cognitivas generales (Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Uhlhaas et al., 2009a), incluyendo la integración multisensorial (Lakatos et al., 2007), la atención selectiva (Doesburg et al., 2008) y la memoria de trabajo (Jensen, Kaiser & Lachaux, 2007). El exceso de potencia ruido gamma que hemos hallado en nuestra muestra de pacientes con esquizofrenia en un emplazamiento coherente con la RMD probablemente refleja un sustrato de hiperactividad cortical patológica por disfunción de los procesos básicos de inhibición neural. Dado que la actividad oscilatoria gamma puede jugar un papel importante en la formación de agrupaciones neurales subyacentes a la organización perceptiva (Buzsáki, 2006; Singer, 1993, 1999; Tallon-Baudry et al., 1998; Uhlhaas et al., 2009a), su desregulación podría repercutir negativamente sobre los procesos básicos de la cognición (Herrmann, Frund & Lenz, 2010) e incluso explicar parcialmente la sintomatología clínica de la enfermedad (Ford & Mathalon, 2005; Lee et al., 2003; Spencer et al., 2009). Por lo tanto, nuestros análisis: 1) fueron dirigidos al estudio de la posible relación lineal entre la medida de ruido cortical gamma y otros fenotipos tanto sanos como patológicos; y también 2) se centraron en la cognición y su alteración en la esquizofrenia mediante el análisis de una posible unidad fenotípica formada por una simultánea afectación neurofisiológica (ruido cortical gamma) y cognitiva.

12.4.1 Estudio de los correlatos cognitivos, neurofisiológicos y clínicos del ruido cortical gamma

En primer lugar, nuestros análisis de regresión revelaron en pacientes de esquizofrenia una relación negativa significativa entre el factor frontal y el rendimiento en la tarea en resolución de problemas. En este caso, la mayor actividad ruido gamma en la zona frontal-lateral podría dificultar el rendimiento en una tarea de procesamiento predominantemente frontal dorsolateral, esto es, el exceso de actividad ineficaz en este emplazamiento cortical podría corresponder a una alteración electrofisiológica patológica presente en los pacientes y que interferiría en su rendimiento cognitivo relacionado con la misma región. Asimismo, estos resultados son coherentes con trabajos precedentes que demuestran una menor actividad evocada o en fase en las regiones frontales y que dificultan el correcto procesamiento neural vinculado a tal emplazamiento (Ferrarelli et al., 2008; Gallinat et al., 2004). A este respecto, otros autores también han establecido una fuerte correlación lineal en humanos entre la potencia de las oscilaciones gamma evocadas y la carga de memoria de trabajo en la corteza prefrontal (Williams & Boksa, 2010). Estos resultados son compatibles parcialmente con los nuestros dado que sólo pudimos verificar esta asociación con el rendimiento en resolución de problemas, el cual probablemente también tenga un fuerte componente de memoria de trabajo. En este sentido, nuestra elevada actividad gamma de fondo (ruido cortical) puede dificultar la requerida flexibilidad para resolver de manera óptima unas altas demandas cognitivas. Esta relación puede ser análoga a la demostrada mediante RMf (Manoach, 2003), en particular si consideramos las cercanas asociaciones entre las oscilaciones gamma y la perfusión cortical (Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011).

III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Otros trabajos también apuntan a que la hiperactivación cortical, representada por un exceso de actividad ruido gamma, puede derivar en un exceso de carga en los procesos de la memoria de trabajo que sobrepase su capacidad. Por ejemplo, Haenschel et al. (2009) emplearon magnitudes espectrales para valorar los cambios de potencia en las diferentes bandas EEG durante la codificación, el mantenimiento y la recuperación de una tarea de memoria de trabajo, la cual probablemente activa regiones corticales similares a aquellas evocadas por nuestra tarea de resolución de problemas. Estos autores encontraron que durante el periodo tardío de mantenimiento de la información, los pacientes con esquizofrenia mostraban una mayor amplitud en banda gamma en la prueba N-back para la tarea de 2 elementos y que fallaban en sostener esa elevada actividad para la tarea de 3 elementos. Por el contrario, los controles sanos obtuvieron una amplitud en la banda de frecuencia gamma mayor en respuesta a la tarea 3-back (Haenschel et al., 2009). En esta misma dirección, un gradual incremento en las amplitudes gamma tras la aparición del estímulo se asoció con una mayor carga en memoria de trabajo en los controles sanos, pero la amplitud gamma se mantuvo constante a pesar de la dificultad de la tarea en los pacientes (Basar-Eroglu et al., 2007). Estos resultados sugieren una mayor potencia gamma en reposo y/o bajo bajas demandas cognitivas, y que no puede incrementarse como sería esperando en esquizofrenia bajo unas relativamente mayores demandas.

Como en otras ocasiones, estos estudios precedentes emplearon medidas de actividad en fase y su interpretación junto a nuestros resultados debe hacerse con cuidado. No obstante, sí existen algunos estudios precedentes que emplean un análisis relacional entre el ruido cortical y la actividad cognitiva. Por ejemplo, Winterer et al. (2004), obtuvieron una potencia ruido frontal en las bandas alfa y delta inversamente relacionadas con el rendimiento neuropsicológico en tareas de alto componente en memoria de trabajo: test N-back, medida de errores perseverativos del *Test de clasificación de cartas de Wisconsin* (Wisconsin Card Sorting Test; WCST) y puntuación de vigilancia del *Continuous Performance Test* (CPT); pero no en medidas de inteligencia general.

Por otro lado, ninguno de los parámetros de amplitud P300 se vio asociado al nivel de actividad ruido gamma en pacientes con esquizofrenia ni tampoco en sujetos control sanos. Sólo el tiempo de reacción se relacionó positivamente con la actividad ruido gamma en el factor frontal en pacientes. Esto se podría interpretar como que la hiperactividad en la región frontal-lateral (dorsolateral) no sólo se relaciona negativamente en el correcto rendimiento en la resolución de problemas sino que también lo hace con la velocidad de reacción ante la detección del estímulo diana en la tarea odd-ball. Sin embargo, es importante destacar que tal incremento del tiempo de reacción no afectó a la efectividad en la tarea dado que en ningún caso se encontraron diferencias en el número de estímulos diana detectados correctamente entre pacientes y controles sanos. Nuestros resultados coinciden parcialmente con los de Reinhart et al., (2011), que revelaron que la actividad gamma parietal se correlacionaba positivamente no sólo con la amplitud P300 sino también con el tiempo de reacción. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que estos autores valoraron una medida gamma evocada pre-estimular, mientras que nuestra medida es de actividad post-estimular fuera de fase.

Finalmente, no se encontró ninguna asociación entre ruido cortical gamma en ninguna de sus medidas y la sintomatología clínica, a pesar de la asociación que habitualmente la RMD tiene con el procesamiento emocional y la cognición social (Broyd et al., 2009). En resumen, según

nuestros resultados el factor frontal se asocia negativamente a la alteración cognitiva también frontal y al incremento en los tiempos de reacción en los pacientes de esquizofrenia, aunque no hubo relación con la sintomatología clínica en contra de lo esperable por estudios precedentes que emplearon otras técnicas diferentes a la nuestra (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). No obstante, hay que tener en cuenta que estos resultados no se vieron validados cuando los análisis se repitieron considerando sólo aquellos pacientes con mínimo tratamiento, lo que obliga a tomar con cautela cualquier conclusión. Por otra parte, no se encontraron relaciones significativas en el grupo de controles, lo que sugiere que la relación entre ruido cortical gamma y la cognición puede restringirse a valores patológicos en alguna de nuestras variables.

12.4.2 Estudio de pacientes con y sin déficit cognitivo

Nuestro estudio de los pacientes con esquizofrenia subdivididos en aquellos con y sin déficit en las distintas dimensiones cognitivas aportó diversos resultados significativos de interés respecto a este objetivo y confirmó nuestra hipótesis. En primer lugar, los pacientes con esquizofrenia caracterizados primariamente por un déficit cognitivo significativo en los dominios de mayor contribución de procesamiento frontal (memoria de trabajo y resolución de problemas) también se caracterizaron, como grupos independientes, por una anormal mayor actividad ruido en banda gamma en el factor frontal. Este exceso de potencia ruido también se encontró en el grupo de pacientes con mínimo tratamiento en las mismas categorías de déficit, lo que permite entender los resultados como independientes de un posible efecto de la farmacología a largo plazo. Al mismo tiempo, también se encontró que la amplitud en el potencial evocado P3b fue significativamente inferior en aquellos grupos con déficit cognitivo en estas dos dimensiones en comparación a sus respectivos grupos sin déficit cognitivo.

Es importante resaltar que este mismo patrón de resultados no se extendió a la misma subdivisión en las restantes dimensiones cognitivas. Asimismo, se podría afirmar que los resultados significativos obtenidos en estos análisis pueden restringirse exclusivamente al dominio unitario de la memoria de trabajo, dado que la versión de la Torre de Londres empleada para evaluar la resolución de problemas tiene un fuerte componente de esta dimensión cognitiva, esto es, los participantes deben retener mentalmente los cambios espaciales en las piezas para averiguar una solución compleja de hasta cinco movimientos independientes. Esto coincide con trabajos precedentes en pacientes con esquizofrenia que vinculan las alteraciones en la actividad oscilatoria gamma con una disfunción no sólo del procesamiento de las redes frontales (Ferrarelli et al., 2008; Gallinat et al., 2004) sino también de la memoria de trabajo (Barr et al., 2010; Haenschel et al., 2009). Finalmente, el nivel académico no logró explicar las diferencias entre los subgrupos de pacientes con y sin déficit en estas dos dimensiones cognitivas dado que no mostraron en ambos casos diferencias significativas entre sí en esta variable.

Es interesante que, a pesar de las similitudes del diagnóstico, sólo un subgrupo de pacientes mostrara un déficit cognitivo significativo junto a un exceso de potencia ruido gamma, y todo ello restringido a una región cortical específica como es la frontal-lateral. Esto sugiere una asociación entre ambos tipos de anomalías en un emplazamiento relativamente localizado. A esto hay que añadir la disminución en la amplitud del potencial evocado P3b en

III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

estos mismos subgrupos con déficit en cognición de tipo frontal. En la evocación del potencial P3b participan procesos neurales frontales (Polich, 2007; Soltani et al., 2000) y su alteración es un resultado habitual en los pacientes con esquizofrenia (Bramon et al., 2008; Bramon et al., 2004). Este tipo de resultados localizados en una región bien definida como la zona frontal, la cual está probablemente muy activa durante la resolución de la tarea odd-ball, apoyan nuestra hipótesis de la alta relevancia que el ruido cortical en banda gamma tiene sobre el rendimiento cognitivo. Nuestros resultados sugieren que la actividad oscilatoria en banda gamma está ineficientemente aprovechada en las regiones frontales-laterales para los pacientes con esquizofrenia con déficits clínicamente significativos en los dominios cognitivos de memoria de trabajo y resolución de problemas. Esta relación se vería asimismo reflejada en un déficit de activación del potencial evocado P3b, esto es, de la activación neural como respuesta a la aparición de un estímulo diana relevante para la resolución de la tarea odd-ball.

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el factor RMD entre los respectivos subgrupos con y sin déficit cognitivo en ambas dimensiones de procesamiento principalmente frontal. Esto sugiere una disfunción generalizada (en todos los pacientes con esquizofrenia) de la hiperactivación de estas regiones RMD, mientras que tal hiperactivación repercutiría de forma diferenciada en la zona frontal afectando a su rendimiento cognitivo. A esto último da soporte que en nuestros resultados los subgrupos de pacientes con déficit en memoria de trabajo y resolución de problemas, pero no los sin déficit, obtuvieron una mayor actividad ruido gamma frontal que el grupo de controles, aunque fue sólo como tendencia de significación (posiblemente a causa del pequeño tamaño de las muestras componentes en los subgrupos de pacientes tras la subdivisión) y por lo tanto hay que ser cauto con su interpretación. En el presente trabajo no hemos valorado la actividad señal o evocada (en fase) pero, tal como se ha demostrado en trabajos precedentes (Ferrarelli et al., 2008; Gallinat et al., 2004; Haenschel et al., 2009), su hipoactivación probablemente se relaciona con el peor rendimiento cognitivo, a la cual podría sumarse el exceso de ruido cortical en el subgrupo de pacientes con déficit cognitivo en la zona frontal-lateral.

En resumen, los presentes resultados en su conjunto apoyan la idea de que una significativamente mayor potencia ruido frontal puede estar restringida a un subgrupo de pacientes dentro del síndrome de la esquizofrenia, esto es, aquellos fenotípicamente definidos como poseedores de un déficit significativo en las funciones cognitivas más dependientes del lóbulo frontal y que podría ser la expresión de un déficit en el sistema GABAérgico de interneuronas inhibitorias positivas para la parvalbúmina (Volk et al., 2012). Sin embargo, también existiría una alteración generalizada a todos los fenotipos cognitivos de esquizofrenia que coincidiría con una hiperexcitación (exceso de ruido cortical gamma) en la RMD. Todos estos resultados son coherentes con una distribución dimensional de la alteración neurobiológica subyacente, la cual podría ser similar pero más extensa en pacientes con mayor ruido sobre los electrodos frontales-laterales y resultar en una expresión cognitiva deficitaria en aquellas tareas que demandan mayor procesamiento en tales regiones.

Como conclusión, el exceso de potencia ruido gamma en nuestros pacientes probablemente se relacione con un déficit sináptico inhibitorio dado el estrecho vínculo demostrado en pacientes con esquizofrenia entre la actividad en banda gamma y la desregulación de la vía de

neurotransmisión GABAérgica (Gonzalez-Burgos, Hashimoto & Lewis, 2010; Haenschel et al., 2009; Uhlhaas & Singer, 2010). Tal desregularización de la neurotransmisión GABA probablemente también contribuya a la demostrada asociación entre la alteración de la actividad oscilatoria gamma y los déficits en resolución de problemas y/o memoria de trabajo, quizás también involucrando mecanismos de la vía dopaminérgica (Andersson, Johnston & Fisahn, 2012; Ito & Schuman, 2007). En este sentido, la señalización dopaminérgica mediada por el receptor D1 es esencial para el rendimiento en la memoria de trabajo (Williams & Goldman-Rakic, 1995), así como en la activación de las interneuronas corticales (Seamans et al., 2001). De este modo, un déficit relativo en los receptores D1 podría originar, como consecuencia, tanto una menor inhibición como un más bajo rendimiento en las áreas de memoria de trabajo y resolución de problemas. En cualquier caso, nuestros resultados globales parecen coherentes con una hiperactivación de las regiones de la RMD generalizada en la esquizofrenia, así como una hiperexcitación de las regiones frontales-laterales pero sólo en una subpoblación de pacientes caracterizados por un peor rendimiento en las tareas de mayor carga de procesamiento frontal. Sin embargo, los presentes resultados no nos permiten discriminar entre respuestas evocadas e inducidas y limita su comparación con aquellos obtenidos en estudios previos (Basar-Eroglu et al., 2007; Lee et al., 2003; Symond et al., 2005).

A pesar de que no hemos conseguido obtener relaciones significativas entre la hiperactivación del ruido gamma en nuestros pacientes con esquizofrenia y su sintomatología clínica, este patrón de desregularización de la actividad cortical es coherente con algunas visiones fenomenológicas de la esquizofrenia que tienen en cuenta la integración cognitiva a niveles superiores tales como los que sustentan la consciencia. Por ejemplo, Fleck et al. (2008) sostienen que los sujetos sanos con mayor “translaminaridad” (i.e., el umbral al cual los procesos inconscientes entran en la consciencia) exhiben mayor potencia gamma en la línea media cuando se comparan con los participantes que se caracterizan por menor puntuación en este parámetro. Asimismo, también es compatible con la propuesta de que en esquizofrenia se produce una alteración central de la “ipseidad”, esto es, de las funciones que pueden aparecer de forma inesperada en el campo de la consciencia y, consecuentemente, perturbar la sensación del “sí mismo”. Esto último parece ser fruto de una conceptualización de la enfermedad desde la hiperexcitación cortical, tal como quedaría reflejado en una mayor potencia cortical gamma y que podría subyacer a algunas experiencias psicóticas básicas (Saas & Parnas, 2007).

12.5 Heredabilidad de las alteraciones neurofisiológicas, cognitivas y clínicas

En cuanto a la posible heredabilidad de las medidas neuropsicológicas y neurofisiológicas introducidas en el presente trabajo, nuestro grupo de familiares sólo logró dar evidencia de un peor rendimiento cognitivo respecto al grupo control en las dimensiones de memoria verbal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, incluso cuando este grupo muestral presentó una significativa mejor formación promedio (años de educación). Estos resultados, junto a la alteración generalizada de la cognición en nuestra muestra de pacientes, son coherentes con los de trabajos precedentes que dan evidencia de su posible valor como marcador endofenotípico de vulnerabilidad a la esquizofrenia (Glahn et al., 2007; Heydebrand, 2006; Sitskoorn et al., 2004; Snitz, Macdonald & Carter, 2006); esto es, posibles patrones neurobiológicos asociados a la enfermedad, heredables, independientes del estado, que dentro de las familias cosegregan con la enfermedad y que están presentes en los familiares

III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

no afectados en mayor proporción que en la población general (Gottesman & Gould, 2003; Gould & Gottesman, 2006).

Sin embargo, no ocurrió lo mismo con los patrones neurofisiológicos. En nuestro trabajo, las medidas P3a y P3b no se mostraron afectadas en los familiares sanos, en contra de las evidencias de otros estudios que otorgan al potencial evocado P300 un valor de posible endofenotipo para la esquizofrenia (Bestelmeyer et al., 2009; Bramon et al., 2008; Hall et al., 2007). No obstante, hay que apuntar el hecho de que los déficits en estos parámetros P300 sean muy débiles en nuestra muestra de pacientes (obtuvimos una única significación como tendencia para la P3b) y que dentro del marco endofenotípico las alteraciones en familiares serían más sutiles (i.e., menos significativas) que las correspondientes a los pacientes. Esto último, junto al nuestro limitado tamaño de muestra, podría explicar que una posible alteración de origen genético de los procesos neurofisiológicos relacionados con la ejecución de la tarea odd-ball no se vea reflejada en estos parámetros en el grupo de familiares sanos tal como los hemos definido y estudiado. Aunque sí encontramos algunas asociaciones significativas entre el incremento en ruido cortical gamma en familiares y un peor rendimiento en la tarea odd-ball junto a una menor amplitud P3a, nuestros resultados no apuntan a una alteración neurofisiológica en los familiares de pacientes con esquizofrenia, confirmando resultados negativos a este respecto de trabajos precedentes (de Wilde et al., 2008; Sevik et al., 2011; Sumich et al., 2008).

Por otro lado, a pesar de que la literatura ha dado algunas evidencias de alteración de la potencia gamma en los familiares sanos de pacientes con esquizofrenia (Hall et al., 2011b; Leicht et al., 2011), nuestros resultados no han conseguido corroborarlo en el parámetro ruido cortical gamma. En este sentido, Leicht et al. (2011) lograron demostrar una reducida potencia evocada en banda gamma al mismo tiempo que una disminución del ajuste de fase (PLF) para estas mismas respuestas en un grupo de familiares de pacientes con esquizofrenia. En la misma línea de resultados, Hall et al. (2011b) demostraron a través de un estudio de gemelos (parejas donde uno de los hermanos estaba afectado por la enfermedad pero no el otro) que los fenotipos caracterizados por unos reducidos valores de potencia evocada y PLF en banda gamma son rasgos heredables.

Sin embargo, los resultados de estos estudios precedentes no dejan de ser compatibles con nuestros resultados negativos respecto a la potencia ruido gamma. En la esquizofrenia, probablemente la organización y coordinación de la actividad cerebral se vea comprometida (Bowins, 2011; Friston, 1999; Koenig et al., 2001; Lesh et al., 2011; Phillips & Silverstein, 2003; Schlosser et al., 2003), lo cual pueda mostrarse reflejado en dos consecuencias neurofisiológicas: una reducción de la actividad en fase respecto a la tarea cognitiva en ejecución durante el registro (Gallinat et al., 2004; Haenschel et al., 2009), junto a un incremento de la actividad no ligada a dicha tarea y que dificultaría su correcto desempeño (Cho, Konecky & Carter, 2006; Haenschel et al., 2009; Teale et al., 2008); siendo esta última la que hemos medido en nuestro trabajo a través del parámetro de ruido cortical (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 2004). Los resultados hasta el momento, aunque obtenidos en un aún escaso número de trabajos científicos incluyendo el nuestro, apuntan a una heredabilidad del primero de estos componentes (disminución de la actividad evocada o en fase) de la desorganización de las redes neurales, pero no del segundo (incremento de la actividad inducida, ruido o fuera de fase). Estos resultados sugieren que la elevada potencia ruido

gamma presente en los pacientes con esquizofrenia podría no depender (al menos directamente) de factores genéticos compartidos en las familias afectadas y que otros factores podrían verse involucrados. Por lo tanto, no podemos apoyar el empleo de la medida de ruido cortical gamma como marcador endofenotipo para la esquizofrenia.

Sin embargo, estos resultados negativos respecto de la heredabilidad de la medida de ruido cortical gamma hay que tomarlos con precaución. Además de la limitación del pequeño tamaño de nuestra muestra de familiares sanos ($n=24$), hay que tener en cuenta la elevada edad de este grupo en comparación a las muestras de pacientes y controles, a pesar de que esta variable fue controlada como covariante en cada uno de los análisis estadísticos efectuados. A este respecto; al igual que en el desarrollo madurativo durante la infancia, la adolescencia y hasta los inicios de la adultez se produce un incremento progresivo de la actividad de alta frecuencia junto a una disminución de aquella de baja frecuencia (Feinberg & Campbell, 2010; Muller et al., 2009; Uhlhaas et al., 2009b; Uhlhaas & Singer, 2011); al avanzar la edad durante la adultez se produce un patrón inverso al juvenil a consecuencia del progresivo deterioro del sistema nervioso (Gaetz et al., 2012; Ho et al., 2012; Lu, Vreugdenhil & Toescu, 2012).

Esto último podría explicar el que no encontráramos un exceso de actividad ruido gamma en una población de edad más avanzada y que sí podría haber estado presente en sus tramos más tempranos de la adultez. Esta limitación que deriva de la inclusión de un alto número de padres de pacientes con esquizofrenia refleja la necesidad del control de la edad en esta población e incluso la restricción al estudio exclusivo de hermanos de pacientes en futura investigación.

12.6 Papel de la neuregulina en el fenotipo cognitivo, neurofisiológico y clínico

Un segundo enfoque para el estudio del posible sustrato genético de la actividad ruido gamma, es el análisis de variantes genéticas de riesgo para la esquizofrenia. En contra a nuestras hipótesis, no se ha logrado encontrar ninguna influencia significativa de ninguno de los tres SNPs de la neuregulina estudiados sobre el ruido cortical gamma, el rendimiento cognitivo y/o la sintomatología psicótica. Estos resultados negativos se repitieron tanto para el estudio de asociación genética en todos los participantes en conjunto como para el análisis de cada grupo muestral por separado, lo que sugiere que tales variantes de riesgo y la alteración neurofisiológica y/o cognitiva están desvinculadas, al menos de forma individualizada. Estos hallazgos negativos son coherentes con datos previos en la literatura que demuestran una falta de asociación entre la cognición o la sintomatología y tales variaciones genéticas de la neuregulina. Por ejemplo, Crowley et al. (2008) no lograron encontrar ningún vínculo entre la variante de riesgo del polimorfismo rs6994992 de la NRG1 y la alteración clínica o cognitiva en pacientes crónicos de esquizofrenia. Igualmente, otros trabajos no lograron encontrar asociación entre el polimorfismo rs3924999 de la NRG1 y la apertura de filtrado sensoriomotor o *sensory gating* (fundamental para la capacidad de filtrado atencional) en un grupo de controles sanos (Quednow et al., 2009), o entre esta variante genética y la sintomatología inducida por metanfetamina en un grupo de pacientes de esquizofrenia (Okochi et al., 2009).

A pesar de que no se encontró relación entre los SNPs estudiados y las alteraciones en la potencia ruido gamma o cognición, la variante de riesgo en estos loci cromosómicos sí podría tener un significativo efecto sobre otros parámetros funcionales distintos pero igualmente

III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

relevantes para la esquizofrenia y que no han sido valorados en el presente trabajo. Por ejemplo, el alelo T para el polimorfismo rs6994992 ha sido positivamente relacionado con un déficit en la *inhibición prepulso* (IPP) en pacientes con esquizofrenia (Roussos et al., 2011), que probablemente sea origen de un ineficiente filtrado estimular por sobrecarga de actividad cerebral (Geyer et al., 2001). Esta misma variante de la NRG1 ha sido asociada a una menor activación frontal y temporal, junto a un peor rendimiento cognitivo y un incremento de la sintomatología psicótica (Hall et al., 2006a), una deficiente reactividad emocional (Keri et al., 2009), y una reducción de la materia blanca (McIntosh et al., 2008) en la esquizofrenia. Por otro lado, el genotipo G/G para el polimorfismo rs3924999 de la NRG1 ha sido previamente asociado a una mayor latencia del potencial evocado P300 en una tarea odd-ball de similares características a la empleada en nuestro estudio (Kang et al., 2012). Desafortunadamente, la latencia P300 no estuvo disponible para su estudio en nuestro trabajo de investigación, dado que este potencial evocado se valoró exclusivamente por su amplitud (promedio en el intervalo 300-400). No obstante, en este mismo trabajo de Kang et al., (2012), la amplitud del potencial evocado P300 no se vio significativamente asociada con la variante genética de riesgo en este polimorfismo, lo cual es consistente con nuestros resultados. Finalmente, se ha logrado encontrar un vínculo significativo entre la variante rs3924999 de riesgo y una reducción en la IPP en pacientes con esquizofrenia (Roussos et al., 2011), pero sólo cuando se combinó en el análisis con el genotipo rs2439272; así como con una ganancia de amplitud en el movimiento antisacádico ocular en sujetos control sanos (Schmechtig et al., 2010).

Las diferencias en la tarea de evocación del potencial P300 pueden ser la explicación a las discrepancias de nuestros resultados con respecto a los de otros estudios similares, como el de Hall et al. (2006a). En este estudio los participantes debían ejecutar una tarea de completar frases, la cual activaba regiones frontales y temporales; mientras que en nuestro trabajo se realizó una tarea odd-ball que puede involucrar un diferente conjunto de regiones (Soltani et al., 2000). Además, mientras que Hall et al., (2006a) compararon las diferencias en la activación relacionadas con la propia tarea, nuestro objetivo fue comparar la cantidad de actividad gamma no relacionada con la realización de la tarea (el ruido cortical). Por lo tanto, parece posible que la variación en rs6994992 pueda tener un efecto en la activación relacionada con la tarea pero no en la actividad de fondo durante la misma. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra de nuestro trabajo también es muy probable que contribuya a la falta de resultados significativos, aunque las direcciones de las diferencias fueron muy similares para pacientes con cualquier genotipo en comparación al subgrupo correspondiente de controles sanos. Asimismo, no hemos estudiado el modo en que el genotipo regula las proteínas clave para los procesos de inhibición neural sino simplemente la posesión o no del alelo de riesgo correspondiente. En este sentido, podría ser que la variedad en la regulación de la neuregulina contribuyera de forma diferencial al ruido cortical gamma, lo cual no sería evidenciado por el estudio de las distintas secuencias de ADN.

Por otro lado, el alto número de funciones supeditadas a la expresión de la neuregulina en el desarrollo cerebral sugiere la posibilidad de que otros SNPs o haplotipos relacionados con los sistemas de señalización NRG1-ErbB4 o NRG3-ErbB4 sean los más fuertemente asociados con el déficit cognitivo y/o la actividad cortical desorganizada en la esquizofrenia. A favor de esta posibilidad, por ejemplo, el polimorfismo rs35753505 (SNP8NRG221533), no incluido en el presente trabajo y que se ha demostrado incrementar el riesgo a padecer esquizofrenia (Prata

et al., 2009), se ha relacionado a una mayor latencia del potencial evocado P300 (Bramon et al., 2008) y un menor rendimiento en memoria verbal semántica (Kircher et al., 2009) en pacientes con esquizofrenia. Además, Kircher et al. (2009) demostraron en participantes sanos el vínculo de esta variante genética con una menor activación de las áreas frontal inferior izquierda y temporal medial derecha al mismo tiempo que obtenían un peor rendimiento en una tarea de fluidez verbal. También en participantes sanos, el número de alelos de riesgo de esta última variable genética se ha demostrado correlacionada con la hiperactivación del giro frontal superior durante un test de memoria de trabajo (Krug et al., 2008), además de otras regiones (giros cingulado, frontal medial izquierdo, fusiforme bilateral y occipital medial izquierdo) durante la codificación mnésica (Krug et al., 2010). Otras variantes diferentes a las empleadas en nuestro trabajo, como los polimorfismos rs4560751 y rs3802160 de la NRG1 se han demostrado interactuar con la esquizofrenia al mismo tiempo que contribuyen a la ineficiente activación cortical durante una tarea de memoria de trabajo en controles sanos (Nicodemus et al., 2010). Finalmente, se ha dado también evidencia de que los polimorfismos rs6584400 y rs10883866 de la NRG3 se vinculan a un incremento de la sintomatología delirante y a un mejor rendimiento en la prueba CPT en pacientes con esquizofrenia, pero un peor rendimiento en sujetos control. Esto último sugiere que tales variantes de la NRG3 podrían tener un papel modulador en los procesos de atención temprana para la sensibilidad perceptiva y la vigilancia, con efectos opuestos en sujetos afectados o no por la enfermedad (Morar et al., 2011). A estas alternativas hay que sumar el posible incremento de complejidad a través de la intermediación de otros sistemas de neurotransmisión, tales como la vía de señalización de los receptores tipo NMDA (Banerjee et al., 2010; Chen et al., 2009; Schmitt et al., 2010) o dopaminérgicos (Andersson, Johnston & Fisahn, 2012; Andersson et al., 2012).

Otra posible contribución de complejidad genética que puede explicar la falta de resultados significativos para nuestros polimorfismos seleccionados sobre los rasgos fenotípicos complejos son los efectos epistáticos (Andreasen et al., 2012; de Visser, Cooper & Elena, 2011). Hallazgos en trabajos previos han sugerido una epístasis entre la NRG1 (polimorfismo rs10503929; Thr286/289/294Met) y el gen de su receptor ERBB4 (polimorfismo rs1026882), así como una interacción a tres entre estos dos polimorfismos y el gen AKT1 (polimorfismo rs2494734) (Nicodemus et al., 2010). Este y otros posibles efectos epistáticos pueden ser especialmente importantes entre la variación genética de la NRG1 y los receptores de distintas vías de neurotransmisión, tales como el ErbB4 y/o NMDA, por parejas o los tres en sistema conjunto (Banerjee et al., 2010). En este sentido, e importante a remarcar al respecto de una hipotética disfunción en las vías GABAérgicas de inhibición, Ting et al., (2011) han demostrado en modelos animales el rol crucial que tienen para la plasticidad sináptica los receptores ErbB4 en las interneuronas positivas para la parvalbúmina, pero no en las neuronas piramidales. Este trabajo dio evidencia de que mientras que la NRG1 incrementaba tanto las corrientes sinápticas mediadas por los receptores GABA(A) en las células piramidales como la supresión de la PLP, al mismo tiempo no lograba incrementar las corrientes post-sinápticas inhibitorias y suprimir esa PLP cuando los receptores ErbB4 eran específicamente eliminados en las interneuronas positivas para la parvalbúmina (Ting et al., 2011). Asimismo, se ha dado evidencia de que la expresión de ErbB4 en las interneuronas GABAérgicas indican una regulación de la formación de sinapsis excitatorias sobre las dendritas de estas mismas células (Fazzari et al., 2010).

Obviamente, este tipo de interacción que involucra a la neuregulina puede ir más allá e incluir muchas otras variantes genéticas demostradas de riesgo para la esquizofrenia. Por ejemplo, el polimorfismo rs6994992 de la NRG1 junto al rs2793092 en el gen DISC1 han mostrado efectos aditivos en el agrandamiento ventricular en la esquizofrenia (Mata et al., 2010). Asimismo, variantes estructurales raras en los cromosomas y contribuyentes al incremento de riesgo a padecer la esquizofrenia, pueden también tener un efecto particular sobre las vías de la neuregulina (Walsh et al., 2008), lo que muy probablemente derivaría en efectos interactivos de alta complejidad para la modulación de la expresión fenotípica de tal variación genética.

En conclusión, son muchas las variantes genéticas que han demostrado diversos vínculos con la expresión neurobiológica y clínica de la esquizofrenia. Futura investigación sobre esta enfermedad debería considerar un marco teórico de interacción multigénica, el cual puede incorporar las variables de riesgo estudiadas en nuestro trabajo (rs6994992 y rs3924999 de la NRG1, y rs10748842 de la NRG3) y que por sí solas no se han demostrado asociadas con la actividad oscilatoria ruido en banda gamma.

12.7 Estudio de posibles fuentes de artefacto en la banda gamma

Dada la potencial influencia a largo plazo que los antipsicóticos han demostrado tener sobre los sistemas de neurotransmisión y, por ende, sobre la electrofisiología cerebral (Miyamoto et al., 2005; Polich & Criado, 2006; Schwieler et al., 2008), un posible origen de artefacto en la banda de frecuencia gamma podría ser la medicación antipsicótica que una parte de los pacientes de nuestro estudio toma de forma habitual. Aunque se ha dado evidencia de que el efecto sobre la banda gamma no es tanto de incremento sino de reducción de la actividad evocada (Jones et al., 2012), el empleo de un parámetro menos habitual como la potencia ruido en esta banda de frecuencia obliga a ser cautos con nuestras conclusiones. En este sentido, sería interesante comprobar nuestros resultados en una muestra de pacientes sin historia previa de consumo de neurolépticos. Sin embargo, la realidad clínica en cuanto a la necesidad de estabilización de los pacientes de primer episodio o aquellos que han abandonado temporalmente la medicación obliga a proporcionarles un tratamiento farmacológico mínimo, como es nuestro caso de administración de haloperidol previamente a su valoración. Esta posible fuente de error fue parcialmente controlada mediante la evaluación de los cambios en la medida de ruido gamma antes y después de la administración de una dosis mínima de haloperidol y un periodo de lavado de 24h en un grupo de controles sanos voluntarios, reproduciendo las condiciones de los pacientes agudos. A través de este estudio pudimos comprobar que el tratamiento agudo con haloperidol en nuestros pacientes en el momento de su inclusión en el estudio no es una posible explicación de nuestros hallazgos por el motivo de que no detectamos significativamente mayores magnitudes en el parámetro de ruido cortical gamma en la mencionada muestra de controles sanos. Incluso, de tener algún efecto, el haloperidol sobre la medida de ruido cortical sería el de disminuir su magnitud en el corto plazo, tal como se desprende de pequeñas diferencias de escasa significación en nuestros resultados. De este modo, se hace improbable la justificación de nuestros resultados de mayor potencia ruido en los pacientes a partir del factor farmacológico.

Por otro lado, también en el presente trabajo se ha intentado anticipar otra posible explicación de nuestros resultados como es la contribución del artefacto muscular y/u ocular de alta

frecuencia, el cual pudiera ser más relevante en la muestra de pacientes con esquizofrenia (Keren, Yuval-Greenberg & Deouell, 2010; McMenamin et al., 2011). Sin embargo, esto parece improbable de acuerdo a los resultados de dos de nuestros estudios complementarios.

En primer lugar, las microsacadas son movimientos espontáneos del ojo con un ritmo de aproximadamente 60 veces por segundo (por encima de nuestro rango de frecuencia gamma: 35-45 Hz) y que participan en los procesos de fijación ocular (Martinez-Conde, 2006; Martinez-Conde et al., 2009). De este modo, las microsacadas serían menos esperables y/o con menor intensidad con los párpados cerrados, que es precisamente el modo en que fue recogido nuestro registro EEG en nuestros participantes. Los artefactos relacionados con los movimientos microsacádicos de los ojos se encuentran principalmente en la banda gamma del registro EEG en épocas tempranas de hasta 300 ms tras la aparición del estímulo relevante en la tarea odd-ball (Yuval-Greenberg & Deouell, 2011), por lo que la potencia ruido gamma debida primariamente a la actividad ocular muscular sería esperable en una ventana temporal temprana y no en una más allá de los 300 ms (i.e., 100-300 vs 350-500 ms). Sin embargo, nuestros datos en el estudio independiente de estas dos ventanas temporales diferenciadas en los 17 electrodos de registro muestran que los incrementos de la medida de ruido cortical gamma en los pacientes de esquizofrenia es muy similar (i.e., igualmente significativos) para ambos periodos temprano y tardío. Asimismo, estos resultados se mostraron independientes del estatus farmacológico de los pacientes al verse reproducidos en el contraste entre el subgrupo de pacientes con mínimo tratamiento y los controles sanos.

En segundo lugar, se consideró una posible influencia del artefacto electromiográfico en las medidas de potencia ruido gamma en los electrodos más sensibles, esto es, los más periféricos (Fp1, Fp2, F7, F8, T5, T6, O1 y O2) (Pope et al., 2009). Nuestros resultados no consiguieron encontrar diferencias significativas en la potencia ruido en tales emplazamientos circundantes entre los pacientes y los controles, con la única excepción del electrodo T5. Sin embargo, este caso aislado, que no se expande a electrodos adyacentes y típicamente susceptibles de artefacto como el O1, podría corresponder a un simple error tipo I a causa del amplio número de variables incluidas en los análisis para electrodos singulares. Estos resultados también permiten rechazar la hipótesis de que el origen del exceso de ruido cortical gamma en los pacientes con esquizofrenia se encuentra en un artefacto de alta frecuencia con origen en los grupos musculares circundantes.

En todo caso, la significativa contribución de un artefacto gamma de cualquier origen a nuestros resultados parece improbable dado que no justificaría fácilmente nuestros resultados que vinculan de forma muy específica las alteraciones de potencia ruido gamma frontal (factor frontal) y el déficit cognitivo en aquellas dimensiones que requieren mayor carga de procesamiento frontal (memoria de trabajo y resolución de problemas).

12.8 Limitaciones y futura investigación

Una primera limitación que ha podido influir en la no confirmación de nuestra hipótesis de heredabilidad de las alteraciones neurofisiológicas fue la mayor edad de nuestra muestra de familiares frente al resto de grupo muestrales (los cuales estaban bien balanceados entre sí en esta variable). Esto fue debido principalmente a la inclusión en este grupo no sólo de

III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

hermanos (n=6) sino también, y principalmente, de padres (n=18) de pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, la influencia de la edad en los resultados fue parcialmente controlada a través de su introducción en los análisis como factores covariantes. A pesar de este inconveniente, el perfil cognitivo de los familiares fue ligeramente inferior a la población normal sin alcanzar el nivel de déficit cognitivo que alcanzan los pacientes, lo que es consistente con estudios previos (Heydebrand, 2006; Sitskoorn et al., 2004; Snitz, Macdonald & Carter, 2006), y su rendimiento en la tarea odd-ball fue al mismo nivel que los sujetos control. Sin embargo, sería aconsejable en futuros estudios mejorar el balanceo de la edad de la muestra de familiares con respecto a los demás grupos limitando el número y la edad de los padres participantes o incluso restringiendo la muestra de familiares a únicamente hermanos de pacientes.

Otro resultado negativo que hemos encontrado es la falta de diferencias significativas en las medidas neuropsicológicas y neurofisiológicas entre sujetos portadores y no portadores del alelo de riesgo para la esquizofrenia en los distintos SNPs estudiados. El tamaño muestral podría ser una posible explicación de tal ausencia de resultados significativos. A este respecto, no se consiguió el genotipado de todos los participantes por diversos motivos (falta de consentimiento, la muestra se mostró corrupta en alguno de los procesos, etc.) por lo que el tamaño muestral para los distintos grupos se vio significativamente disminuido, especialmente tras su subdivisión por variante genotípica. Por este motivo, es probable que el número de errores tipo II se incrementara en nuestros hallazgos. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que esto sería contradictorio con la tendencia de los resultados obtenidos, los cuales evidencian una similar dirección de las diferencias en ruido cortical gamma entre los subgrupos de pacientes frente al correspondiente grupo control para cualquiera de las variantes genéticas consideradas. Sin duda, sería óptimo para futuras investigaciones un más amplio tamaño muestral con genotipado válido que incrementara el poder de los análisis de asociación genética.

Desde un punto de vista más técnico, una posible crítica a nuestro trabajo sería la intrínseca limitación espacial del registro EEG para el estudio de la distribución espacial de la actividad neurofisiológica, así como que esta técnica se restringe a la actividad neural más superficial y no a la de estructuras profundas subcorticales. Ante tales limitaciones, la RMf podría ser una técnica más ajustada, tal como se ha hecho en otros trabajos de investigación (Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009) para el estudio de la dinámica de la RMD, cuya alteración podría subyacer a la mayor actividad ruido de nuestra muestra de pacientes. Sin embargo, la RMf carece de suficiente resolución temporal, dado que las interacciones neurales dinámicas ocurren en el rango de milisegundos. Las técnicas EEG y MEG son herramientas más apropiadas para la evaluación de las anomalías en la dinámica oscilatoria, y varios grupos han demostrado la fiabilidad de este enfoque. Sin embargo, sería conveniente que subsiguientes trabajos de investigación en este campo complementaran los registros y análisis EEG básicos con técnicas de localización de la fuente. Avances recientes en estas técnicas, tales como la *tomografía electromagnética de baja resolución* (low resolution electromagnetic tomography; LORETA) (Itoh et al., 2011; Lee et al., 2006) o el *modelado causal dinámico* (dynamic causal modelling; DCM) (Kiebel et al., 2009; Schoffelen & Gross, 2009), han permitido mejorar sustancialmente las posibilidades de análisis hacia estructuras encefálicas más profundas. Asimismo, futuros estudios sobre desorganización de la actividad cortical en

general o sobre la actividad ruido cortical en particular deberían incluir otras técnicas de neuroimagen de más alta resolución espacial, tales como la RMf, idealmente en un registro simultáneo con las técnicas EEG de alta resolución temporal (Mobascher et al., 2012; Wacker, Dillon & Pizzagalli, 2009). Este tipo de técnica simultánea puede ofrecer un más completo entendimiento de la actividad cerebral y se ha convertido en una técnica clave en la actualidad (Mulert, Pogarell & Hegerl, 2008).

Por otro lado, es necesario apuntar que, al contrario de lo que ocurre con los trabajos con técnicas de neuroimagen por RMf, en nuestro estudio la actividad EEG no se recogió de forma directa durante la propia ejecución de las tareas cognitivas con las cuales se han realizado los análisis de asociación (pruebas componentes de la BACS). Seguramente serían muy distintos los patrones de actividad cerebral esperados ante otras tareas distintas de la odd-ball para la evocación de los subcomponentes P3a y P3b. Más bien, nuestros resultados, junto a los de los trabajos que anteriormente han abordado el parámetro de ruido cortical (Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006), pueden ser interpretados como representativos de un incremento inespecífico en los pacientes con esquizofrenia en la potencia ruido gamma que es detectable incluso durante una tarea relativamente simple como es la odd-ball y, consecuentemente, es de suponer que tal actividad estaría presente durante el procesamiento cognitivo más complejo que requiere la resolución de las tareas que componen la BACS en sus distintos dominios cognitivos. Sin embargo, sería interesante que futuros trabajos en el estudio de la desorganización cortical y el parámetro de ruido cortical incluya nuevos paradigmas cognitivos durante el registro EEG y/o de otras técnicas de neuroimagen de más alta resolución espacial como la RMf.

Otra posible limitación metodológica de nuestro trabajo sería el empleo de la referencia promedio en el registro EEG final. Este tipo de referencia ha sido previamente criticada como un posible origen de distorsión sobre las magnitudes de algunos de los electrodos, especialmente cuando el número de electrodos es bajo (Dien, 1998). Sin embargo, el sistema internacional 10/20, empleado en nuestros análisis y que se distribuye de forma estandarizada a lo largo de toda la superficie cefálica, creemos que es suficiente garantía de una correcta estimación de la actividad promedio como referencia. Además, un registro de alta densidad no parece obligatorio para el propósito de nuestro estudio, que no es el estudio de las magnitudes de ruido cortical en posiciones discretas de la superficie cefálica o la localización espacial de las fuentes de la señal dentro de las distintas áreas corticales, sino un análisis de agrupaciones factoriales amplias y difusas en sus resultantes áreas diferenciadas. Igualmente, el número de electrodos podría dificultar la localización del origen de la actividad, pero parece improbable que la presencia de diferencias en potencia ruido esté limitada a una región de pequeño tamaño. De hecho, la disfunción en la vía de neurotransmisión GABA en la esquizofrenia, la cual probablemente subyace a la desregulación de la actividad en banda gamma, estaría presente a lo largo de toda la corteza (Hashimoto et al., 2008). Futuros trabajos en este campo podrían conservar este tipo de referencia, aunque sería óptimo incrementar el número de electrodos componentes para mejorar su fiabilidad (Bledowski et al., 2004; Dien, 1998).

Otra posible fuente de crítica metodológica sería ser la alta tasa de rechazo de épocas post-estimulares, a pesar de que éste fue proporcionado (sin diferencias significativas) entre los distintos grupos. La causa deriva de un proceso de selección de segmentos altamente estricto

III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

con el objetivo de la retención de la mayor cantidad posible de datos libres de artefacto para el cálculo de las principales magnitudes neurofisiológicas. Este abordaje conservador fue posible gracias al alto número de repeticiones estimulares que se empleó en la tarea odd-ball (360 estímulos S1, 120 S2 y 120 S3). Aunque hubiera sido deseable una menor tasa de rechazos, el número mínimo de épocas mantenidas para los análisis fue suficientemente alto de acuerdo las recomendaciones de Cohen & Polich (1997) que lo sitúa en 20 épocas útiles (tras limpieza de artefacto y corrección) para cada categoría estimular. A esto debemos añadir que aquellas épocas mantenidas libres de artefacto se distribuyeron de forma aleatoria a lo largo de todo el periodo de registro, así aportando la suficiente garantía de que se trata de datos suficientemente representativos y válidos. Sería conveniente que futuros trabajos en este campo incluyeran un registro electromiográfico para la neutralización del artefacto ocular, lo cual incrementaría notablemente el número de segmentos válidos. Asimismo, ciertas técnicas estadísticas como el *análisis de componentes independientes* (independent component analysis; ICA) también permitirían controlar este tipo de artefacto e incrementar la muestra de épocas válidas.

Otra limitación de nuestro trabajo es respecto a la no consideración de otros estados o parámetros de activación cerebral. En primer lugar, no se consideró un estado de reposo como base de comparación, a pesar de su amplio uso en trabajos precedentes sobre la actividad oscilatoria gamma en esquizofrenia (Rutter et al., 2009; Venables, Bernat & Sponheim, 2009). Sin embargo, se podría considerar que por sí sola la medición de la magnitud de ruido cortical gamma ya está registrando una actividad de fondo y no relacionada con la tarea (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 2004). En segundo lugar, tampoco se tuvo en cuenta la actividad señal (evocada o en fase) lo cual conformaría un enfoque complementario al problema aquí estudiado y que podría aportar una buena cantidad de información útil (Barr et al., 2010; Hong et al., 2004; Lenz et al., 2011). En tercer lugar, aunque el rango de banda gamma seleccionado (35-45 Hz) coincide con el de estudios previos sobre el ruido cortical (Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006; Winterer & Weinberger, 2004), la más reciente literatura considera más amplios rangos, comenzando desde los 30 Hz y llegando hasta los 150 Hz (e.g., Rutter et al., 2009), lo cual podría ser también importante para su consideración en futuros estudios. Por último, otras bandas de frecuencia son igualmente interesantes en el estudio de las alteraciones electrofisiológicas en esquizofrenia y su relación con su expresión clínica, especialmente la banda theta (Rutishauser et al., 2010; Schmiedt et al., 2005), sobretodo en cuanto a su posible interacción con la propia banda gamma (Basar-Eroglu et al., 2009; Kirihara et al., 2012). En este sentido, se han obtenido datos relevantes de alteración en el ruido cortical en otros rangos de frecuencia como delta, theta, alfa o beta (Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006), aunque más investigación en este campo se hace necesario en el futuro. En definitiva, estos factores no fueron abordados en el presente trabajo por motivos tanto de ceñimiento a las hipótesis marcadas a priori como para establecer una limitación a la extensión y la complejidad de un trabajo de investigación de estas características. Sin embargo, estos parámetros sí se deberían tener en consideración para la conformación de un plan de avance en la investigación y comprensión de la desorganización de la actividad oscilatoria y el parámetro de ruido cortical que incorporaran: 1) un estado basal de reposo; 2) un análisis independiente de las alteraciones en potencia evocada (señal o en fase); y/o 3) el estudio de otras bandas de frecuencia distintas a la gamma empleada en el presente trabajo (35-45 Hz), incluyendo las otras bandas clásicas (delta, theta, alfa, beta1 y beta2) así como la banda

gamma ultrarrápida (hasta 150 Hz). La profundización en el estudio de uno o varios de estos aspectos permitirían el análisis más completo de la (des)organización de la actividad oscilatoria sana y patológica.

Nuestro estudio se centró sólo en tres SNPs de riesgo para la esquizofrenia (rs6994992 y rs3924999 de la NRG1, y rs10748842 de la NRG3), lo cual es ciertamente limitado dado el demostrado carácter multigénico de esta enfermedad (Owen, Craddock & O'Donovan, 2005; Stefansson et al., 2009; Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008). Además de estos tres, existen muchos otros SNPs de la neuregulina interesantes para su estudio en su relación a la enfermedad y la actividad inhibitoria (e.g., rs4560751 y rs3802160 de la NRG1; rs6584400 y rs10883866 de la NRG3) (Morar et al., 2011; Nicodemus et al., 2010). También el estudio de muchas otras variantes de riesgo relacionadas con otras vías de neurotransmisión, tales como la señalización NMDA (Banerjee et al., 2010; Chen et al., 2009; Schmitt et al., 2010) o la dopaminérgica (Andersson, Johnston & Fisahn, 2012; Andersson et al., 2012), podrían conducir a una mejor comprensión de los procesos de organización de la actividad cortical. Asimismo, nuestro trabajo tampoco evaluó las posibles interacciones epistáticas entre los genotipos para explicar la variabilidad cognitiva y electrofisiológica (Banerjee et al., 2010; Nicodemus et al., 2010), lo cual podría tener una gran importancia en la determinación de la expresión fenotípica de la esquizofrenia. Todos estos aspectos sería conveniente tenerlo en consideración para futuros estudios del sustrato genético de los procesos oscilatorios patológicos desorganizados en esquizofrenia. Los *análisis genéticos pathway o de ruta* (Khatri, Sirota & Butte, 2012) pueden aportar una interesante alternativa al análisis de gen candidato para el estudio de las relaciones multigénicas interactivas vinculadas a una misma funcionalidad neurobiológica.

Nuestro trabajo tiene un diseño transversal, sin embargo, dado que la esquizofrenia es una enfermedad con origen en el neurodesarrollo (Feinberg, 1982; Lewis & Levitt, 2002; Rapoport, Giedd & Gogtay, 2012) y que la actividad oscilatoria es ampliamente variable en los procesos de maduración (Benasich et al., 2008) y declinación del sistema nervioso (Gaetz et al., 2012; Ho et al., 2012), futura investigación debería abordar los cambios longitudinales no sólo durante una etapa estable de la adultez sino especialmente en edades más tempranas con el objetivo de explorar la expresión e implicación del ruido cortical sobre los procesos del neurodesarrollo sanos y patológicos. Asimismo, también sería interesante el estudio de los cambios que el tratamiento clínico (farmacéutico, cognitivo y/o psicoterapéutico) tiene sobre las dinámicas cerebrales en pacientes de esquizofrenia (e.g., Popov et al., 2012; Weiss et al., 2011), lo que podría aportar valiosa información no sólo para la comprensión de las alteraciones neurofisiológicas, sino también para potenciales aplicaciones para el avance terapéutico de la enfermedad.

Por último, la desorganización de las redes funcionales, y en especial la alteración en la actividad oscilatoria en banda gamma, probablemente esté presente en otras alteraciones del sistema nervioso tales como el trastorno bipolar, la epilepsia, el autismo, el *trastorno por déficit de atención con hiperactividad* (TDAH), la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson (Barry et al., 2010; Hall et al., 2011a; Uhlhaas & Singer, 2006). Sería, por tanto, interesante profundizar en el futuro en el estudio de medidas de desorganización de la actividad oscilatoria, tales como el ruido cortical, en estas otras poblaciones clínicas, así como

III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

su comparación con los patrones de desorganización neural con la esquizofrenia en busca de factores de especificidad de la enfermedad.

En la Tabla 27 se puede observar una relación de las mencionadas limitaciones de nuestro estudio, así como posibles medidas para solventarlas y propuestas para futuros trabajos de investigación en relación a la desorganización de la actividad oscilatoria, el ruido cortical y su alteración en la esquizofrenia y en otras entidades clínicas.

Tabla 27. Limitaciones del presente trabajo de investigación, sugerencias para solventar dichas limitaciones y propuestas para futuros estudios en relación a la desorganización de la actividad y la alteración del ruido cortical en la enfermedad mental.

Limitación	Futura investigación
<ul style="list-style-type: none"> • Elevada edad de los familiares. • Exceso de padres en la muestra. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar el balanceo de la edad en este grupo. • Limitar el número de padres o restringir la composición del grupo a sólo hermanos de pacientes.
<ul style="list-style-type: none"> • Bajo número de participantes con genotipado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementar el número de participantes con genotipado para estudios de asociación genética más potentes.
<ul style="list-style-type: none"> • El EEG registra únicamente la actividad cortical superficial. • Limitada resolución espacial de la técnica EEG. 	<ul style="list-style-type: none"> • Emplear técnicas de estudio de la fuente de la señal EEG, tales como LORETA o DCM. • Complementar el estudio EEG con técnicas de neuroimagen de más alta resolución espacial, preferentemente RMf en registro simultáneo.
<ul style="list-style-type: none"> • La tarea odd-ball durante el registro EEG es distinta a aquellas cognitivas sobre las que se basan los subsiguientes análisis (BACS). 	<ul style="list-style-type: none"> • Incorporar nuevos paradigmas cognitivos durante el registro EEG (y/u otras técnicas como RMf), los cuales aborden diferentes procesos neurales subyacentes.
<ul style="list-style-type: none"> • Críticas a la referencia promedio en el registro EEG. 	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementar el número de electrodos de registro EEG, lo cual incrementaría la fiabilidad del sistema de referencia.
<ul style="list-style-type: none"> • Alta tasa de rechazo de épocas post-estimulares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Emplear un registro EMG para el control del artefacto ocular. • Emplear técnicas como ICA.
<ul style="list-style-type: none"> • No se consideró un estado basal de reposo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Recoger y analizar un registro EEG de reposo absoluto que permita el contraste de la actividad ruido para un mejor análisis de las dinámicas oscilatorias.
<ul style="list-style-type: none"> • No se estudió la potencia señal o evocada (en fase con la tarea) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incorporar análisis de la potencia señal tanto independientes como en relación a la actividad ruido o la actividad de reposo.
<ul style="list-style-type: none"> • Sólo se estudió la banda gamma definida en el rango de frecuencia 35-45 Hz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudiar bandas gamma de más amplio rango (hasta 150 Hz). • Incorporar otras bandas de frecuencia clásicas como delta, theta, alfa y beta.
<ul style="list-style-type: none"> • Sólo fueron estudiadas tres variantes genéticas. • No se analizaron posibles efectos epistáticos de interacción genética. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de otros marcadores genéticos de vulnerabilidad para la esquizofrenia, relacionados tanto con la vía GABAérgica inhibitoria como con otras vías de neurotransmisión. • Incorporar técnicas de análisis de interacción genética compleja tales como los análisis genéticos pathway o de ruta.
<ul style="list-style-type: none"> • Análisis exclusivo transversal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio del comportamiento longitudinal del parámetro ruido cortical en sujetos sanos y en esquizofrenia. • Estudio especialmente en etapas tempranas del neurodesarrollo y a lo largo del tratamiento terapéutico de la enfermedad (farmacológico, cognitivo y/o psicoterapéutico)
<ul style="list-style-type: none"> • Estudio restringido a esquizofrenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de otras entidades neuropsiquiátricas. • Análisis de especificidad de las alteraciones en esquizofrenia.

13. CONCLUSIONES

De acuerdo a los objetivos e hipótesis propuestos para la presente investigación, y una vez completado el estudio y su discusión, podemos destacar las siguientes conclusiones:

- C1. En primer lugar, nuestros pacientes de esquizofrenia presentaron un déficit cognitivo generalizado (en todas las dimensiones), así como una disminución de la amplitud P3b tal como esperábamos en nuestras hipótesis. Las diferencias en estas medidas no fueron explicadas por variables tales como la edad o el nivel educativo de los participantes al hallarse suficientemente balanceadas.
- C2. La medida de ruido cortical gamma se distribuyó en la superficie cefálica de forma coherente con las redes cerebrales funcionales, en especial sugiriendo la distribución de la RMD (regiones frontales-mediales y parietales-laterales de mayor activación durante el estado de reposo y que se relajan durante la ejecución de una tarea cognitiva favoreciendo el incremento de actividad en otras regiones corticales implicadas en la tarea). Asimismo, se obtuvo un segundo factor de ruido cortical gamma de localización frontal-lateral coherente con las áreas probablemente más activas en la resolución de la tarea odd-ball durante el registro EEG (i.e., corteza prefrontal dorsolateral de control cognitivo), las cuales podrían estar incrementadas en actividad no eficiente (fuera de fase). Un tercer factor de ruido cortical de emplazamiento occipital y de baja capacidad explicativa puede corresponder a otros procesos neurales desvinculados de la tarea.
- C3. Los pacientes de esquizofrenia se caracterizaron por un significativo mayor ruido cortical gamma en el factor RMD en comparación al grupo de controles sanos. Este resultado sugiere una hiperactivación anormal en esquizofrenia en aquellas regiones corticales que deberían disminuir su actividad durante la realización de una tarea cognitiva, tal como estudios precedentes han demostrado que ocurre en sujetos sanos.
- C4. El ruido cortical gamma medido en los emplazamientos del factor RMD se comportó como el mejor predictor del diagnóstico de esquizofrenia respecto a la condición de control sano. Esto demuestra la especificidad de la alteración del ruido cortical gamma en estas regiones de la RMD para en el síndrome de la esquizofrenia.
- C5. El ruido cortical gamma medido en los emplazamientos del factor frontal-lateral en pacientes con esquizofrenia se demostró asociado de forma significativa y negativa con su rendimiento en resolución de problemas (dimensión cognitiva con una alta carga de procesamiento frontal), así como con un incremento en su tiempo de reacción para detectar el estímulo diana en la tarea odd-ball. Estos resultados confirman que el ruido cortical gamma puede estar alterando el correcto funcionamiento de las redes neurales frontales para un eficiente desempeño cognitivo dependiente de las mismas.
- C6. Aparte del generalizado mayor ruido cortical gamma en el factor RMD para todos los pacientes de esquizofrenia, nuestros resultados dieron evidencia de una expresión fenotípica diferencial de la enfermedad caracterizada 1) por un déficit en aquellas dimensiones cognitivas con mayor carga frontal (memoria de trabajo y resolución de problemas), al mismo tiempo que 2) un significativo mayor ruido cortical gamma medido en los electrodos componentes del factor frontal-lateral. Estos resultados demuestran nuevamente que la alteración del ruido cortical gamma puede estar afectando el correcto

desempeño cognitivo, al mismo tiempo que esta relación logra distinguir entre dos patrones diferenciales dentro del síndrome común de la esquizofrenia.

- C7. El estudio de familiares sanos de pacientes con esquizofrenia confirmó su peor rendimiento cognitivo en dimensiones tales como la memoria verbal, la memoria de trabajo o la velocidad de procesamiento. Sin embargo, no logró demostrar su alteración en las medidas neurofisiológicas. Estos resultados confirmarían el posible valor como endofenotipo de la cognición pero no del potencial evocado P300 o del ruido cortical gamma. Sin embargo, las limitaciones de la elevada edad de la muestra de familiares y el bajo número de participantes en esta categoría obligan a ser cautos con estas conclusiones.
- C8. Las condiciones de riesgo para la esquizofrenia en los SNPs rs6994992 y rs3924999 de la NRG1 y el rs10748842 de la NRG3, también relacionados con el sistema neural inhibitorio, no se confirmaron relacionadas con un peor rendimiento cognitivo o un menor potencial evocado P300 en ninguna de las poblaciones estudiadas. Sin embargo, el tamaño muestral para cada subgrupo de estudio (condiciones de riesgo y no de riesgo), muy limitado para un estudio de asociación genética de candidato único, no permiten descartar su posible relación.
- C9. Por último, los estudios adicionales de posibles fuentes de artefacto en banda gamma que pudieran explicar nuestros resultados descartan, de acuerdo a nuestras hipótesis, el efecto tanto de la medicación a largo plazo en pacientes crónicos, como de la dosis mínima de haloperidol en pacientes libres de medicación para su estabilización sintomatológica antes de su inclusión en el estudio. Asimismo, el posible efecto de la actividad gamma de las microsacadas oculares y de la musculatura cefálica periférica quedaron también excluidos como posibles explicaciones de nuestros resultados.
- C10. Nuestro estudio tiene varias limitaciones, las cuales sugieren nuevas medidas a adoptar y alternativas vías de estudio para futuros trabajos de investigación: 1) mejorar el balanceo de la edad en el grupo de familiares y limitar el empleo de padres; 2) aumentar el número de participantes con genotipado para incrementar la potencia de los análisis de asociación genética; 3) mejorar los parámetros neurofisiológicos con técnicas de estudio de la fuente o la incorporación simultánea de neuroimagen de alta resolución espacial (RMf); 4) incorporar nuevos paradigmas cognitivos durante el registro de la actividad EEG para el estudio de alternativos procesos neurales; 5) incrementar el número de electrodos del registro EEG para dotar de mayor fiabilidad al sistema de referencia promedio; 6) emplear sistemas de registro de la actividad ocular (EOG) o técnicas como ICA para mejorar la cantidad y calidad de datos EEG; 7) mejorar el estudio de la desorganización de la actividad cortical sana y patológica a través de registros de la actividad reposo, la actividad señal o evocada (en fase) y/u otras bandas de frecuencia que podrían interactuar entre sí; 8) estudiar nuevas variantes genéticas de riesgo para la esquizofrenia y emplear análisis de interacción génica; 9) estudiar el comportamiento longitudinal del parámetro ruido cortical, tanto sano como patológico, durante el tratamiento terapéutico farmacológico, cognitivo o psicoterapéutico; y 10) analizar la desorganización cortical en otras entidades psiquiátricas y neurológicas, así como sus puntos comunes con la propia en esquizofrenia.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

(ENGLISH LANGUAGE)

ABSTRACT

Despite great efforts in acquiring knowledge in the schizophrenia field during the last few decades, today several questions about this illness neurobiological substrates still remain, which complicate the full comprehension of its subjacent neurophysiology. In particular, several recent advances point towards a more generalized and widely distributed brain dysfunction instead of a localized neural problem. In this sense, the correct balance of oscillatory brain activity and its synchronization, especially in fast bands such as gamma, probably have much to say about cortical networks distribution and, subsequently, superior cognitive functioning. The lack of neural high frequency activity coordination is compatible with several etiopathogenic models of schizophrenia: 1) a disconnection syndrome with origins in early neurodevelopment; 2) neuroanatomical and neurotransmission alterations, especially in the GABAergic pathway of inhibitory interneurons; and 3) a prominent neural integration dysfunction which could partially underlie the cognitive deficit and clinical expression observed in this disease.

A way to measure oscillatory neural activity disorganization is through *noise power* or *cortical noise* parameter. This measure basically refers to out-of-phase *electroencephalographic* (EEG) activity (un-locked to external stimulation), and it includes activity from other neural processes, which are independent to the task being performed. Therefore, we could expect patients with schizophrenia to present a generalized gamma activity excess that should be related to worst cognitive outcome and psychotic symptomatology. Owing to the likely high genetic contribution to both neural oscillatory activity and the illness development, we could expect these alterations to also be present in healthy first-degree relatives of patients with schizophrenia and related to genetic risk variants, such as certain neuregulin polymorphisms, which also have been previously related to inhibitory transmission development and modulation.

In the present work we recruited a sample of 53 patients with schizophrenia, from which 30 received only a minimal treatment (drug free patients at recruitment, including first episodes, but immediately stabilized through a small dose of haloperidol for neurophysiological and neuropsychological assessment). Also, 24 healthy first-degree relatives of patients with schizophrenia and 27 healthy controls were included. Clinical symptomatology (*Positive and Negative Syndrome Scale*; PANSS), cognition (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*; BACS) and diverse neurophysiological parameters (P3a, P3b and gamma band cortical noise obtained through an odd-ball paradigm) were assessed. Diverse inter-group contrast, linear regression and diagnostic prediction analyses were performed.

Our results indicate that gamma cortical noise: 1) is distributed throughout the scalp in a factor coherent with the *default mode network* (DMN), and it also arranges into a frontal activity factor; 2) is higher in patients with schizophrenia in the DMN factor; 3) is higher in the frontal factor for those patients with a significant cognitive deficit in those dimensions with more frontal processing load (working memory and problem solving); 4) in the frontal factor is inversely related to problem solving outcome; and 5) in the DMN factor is the best predictor of schizophrenia vs. control condition. The study of healthy relatives and the three neuregulin genotypes offered negative results in all cases. Also, there was no significant evidence for our

patient's gamma cortical noise elevation to be originated by other determinants such as anti-psychotic medication or muscular/ocular artifacts.

In conclusion, our patients with schizophrenia seem to have a cortical hyperactivation that could correspond to the DMN given its topographic distribution. Likewise, an excess of activation over the frontal-lateral region, but not over the DMN, would characterize those patients with cognitive deficit in those dimensions which require more frontal processing load. These results could be interpreted as a state of cortical hyperexcitation common to all the patients with schizophrenia in frontal-medial and parietal-lateral regions. In addition, a possible extension of such a hyperactivation to frontal-lateral regions characterized only those patients with worst frontal cognitive outcome, which could constitute a differential etiological base within the traditional schizophrenia syndrome. These results are compatible with previous models that interpret this illness in terms of inefficient cortical activity or a high variability in its neurobiological substrates. The study of healthy relatives and the neuregulin genotypes did not demonstrate a genetic link between gamma cortical noise measures and schizophrenia. These results did not confirm gamma cortical noise excess as a possible endophenotype for schizophrenia. However, we cannot discard this possibility given our limited sample size for the relatives and genotyped participants.

STATE OF THE ART

Gamma oscillatory activity in schizophrenia

Schizophrenia is a severe and disabling mental illness with a significant genetic-hereditary component (Brundtland, 2001; Cardno et al., 1999; World Health Organization, 1992) and an estimated prevalence between 0.5 and 1% (Murray et al., 2003). This syndrome is characterized not only by positive (delusions or hallucinations) and negative (blunted affect or social withdrawal) symptoms; but also sensorial, cognitive and functional deficit (Bowie & Harvey, 2005; Green et al., 2000; Javitt, 2009). Cognitive deficit is already present in the earlier stages of schizophrenia and is prominent throughout its entire course, which suggests that this dysfunction may be in the basis of the disease (Gonzalez-Blanch et al., 2006; Heinrichs, 2005). Despite last decade's advances, our current knowledge about the neurobiological sources of symptoms, cognitive deficit and neurophysiology dysfunctions in schizophrenia is still limited (Herrmann & Demiralp, 2005; Tandon, Nasrallah & Keshavan, 2009; Uhlhaas & Singer, 2006). Studies like the one here described are fundamental for disentangling this syndrome's complex aetiology as well as providing a more effective diagnosis and treatment tools in the future.

Traditionally, schizophrenia pathophysiology has been studied by searching for abnormalities in certain cortical regions that have been related to symptoms. However, nowadays there is solid evidence that the psychotic phenomenology and the cognitive deficit described in this disease are consequence of a disconnection syndrome or the alteration of neural dynamic coordination (Bowins, 2011; Friston, 1999; Koenig et al., 2001; Lesh et al., 2011; Phillips & Silverstein, 2003; Schlosser et al., 2003), that is, a dynamic and extended alteration of different functional networks' interconnectivity and balance. Neural synchrony in the cortical networks has become a preferential candidate for understanding the neurobiological alterations in schizophrenia (Ford, Krystal & Mathalon, 2007; Gandal et al., 2012; Roach & Mathalon, 2008; Uhlhaas & Singer, 2010).

High frequency oscillations, such as the ones represented in the gamma band, seem to dominate the fine precision synchronization in local cortical networks (Gray et al., 1989; Womelsdorf et al., 2007). Gamma oscillations have been proved to be altered in schizophrenia as well as involved in basic sensorimotor and superior cognitive processes, mainly through the GABAergic system of inhibitory interneurons (Gonzalez-Burgos, Fish & Lewis, 2011; Hashimoto et al., 2003), but also with the probable intermediation of other neurotransmission pathways (Andersson, Johnston & Fisahn, 2012; Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012). The alteration of the inhibitory oscillatory activity, possibly involving altered gamma oscillations, may partially explain the clinical expression of this syndrome (Lee et al., 2003; Spencer et al., 2009; Uhlhaas & Singer, 2006).

Current schizophrenia models (e.g., Bowins, 2011; Friston, 1999; Lesh et al., 2011; Phillips & Silverstein, 2003; Stephan, Friston & Frith, 2009) support that its neurophysiopathology is not only due to well localized cerebral dysfunction but also in the coordination of more distributed processes, which would include multiple cortical regions, including those related to cognitive deficits that characterize the disease. Neural oscillatory activity alterations in schizophrenia have been proved in the high frequency bands, both as an excess (Barr et al., 2010; Gattaz et al., 1992; Krishnan et al., 2005; Lee et al., 2006) and a reduction (Gallinat et al., 2004; Haig et al., 2000; Koenig et al., 2001; Kwon et al., 1999; Rutter et al., 2009) of activity, and/or a lack of

phase synchronization (Lee et al., 2003; Light et al., 2006; Minzenberg et al., 2010; Roach & Mathalon, 2008; Spencer et al., 2009; Spencer et al., 2008a). This apparent contradiction gives notion of the involved neural mechanisms complexity and suggests considering other key factors as the activity phase. From this point of view, recent research distinguishes between two complementary types of oscillatory activity: evoked (in phase or locked to stimuli presentation), which has been found lower in schizophrenia patients (Gallinat et al., 2004; Haenschel et al., 2009; Hirano et al., 2008; Johannesen et al., 2008; Spencer et al., 2003; Spencer et al., 2004; Spencer et al., 2008a; Wynn et al., 2005); and induced (out of phase or unlocked to stimuli presentation), which has been found higher in this syndrome (Cho, Konecky & Carter, 2006; Haenschel et al., 2009; Lee et al., 2006; Teale et al., 2008), in both cases also related to a worst cognitive performance and/or the psychotic symptoms.

Gamma cortical noise in schizophrenia

One possible framework to assess in vivo the neural activity (dis)organization is the cortical noise or noise power parameter (Möcks et al., 1988). This measure is quite similar to induced activity with the exception that the latter is continuously measured while cortical noise is averaged in the post-stimulus window. Cortical noise represents the *electroencephalographic* (EEG) signal portion not linked to the stimuli and probably provides important physiological and psychological significance in relation to other parallel neurobiological processes (Callaway & Halliday, 1973). This term refers to the amount of scalp-recorded power not temporally locked to stimuli, quantified as the power difference in each band between the mean of single trials (i.e., trials total signal) and the magnitude of the averaged signals of all trials (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 1999; Winterer et al., 2000). In other words, noise power is the electrical power difference in each EEG band (delta, theta, alpha, beta and/or gamma) resulting from subtracting the power of the averaged signal (which is related to the task being performed) from the corresponding power in the total signal (which is composed of the background EEG activity, unrelated to task processing, and the task-related signal) (Winterer et al., 2004). In this way, noise power, which can be determined with high reliability (Winterer et al., 1999), is equivalent to spontaneous background activity and jittering of the event-related signal, considering signals with different latencies across epochs would not survive averaging (Winterer et al., 2004).

Noise power assessment may distinguish between task-related oscillations and oscillations underlying functions other than those related to the task being performed, that is, functions likely to be active in the resting state that persist during the performance of a given task. Therefore, higher noise power may be expected in schizophrenia, at least in the faster frequencies of the EEG, as sustained by previous findings (Winterer et al., 2004). Also, it has been well documented in schizophrenia through *functional magnetic resonance imaging* (fMRI) techniques, probably reflecting its cortical activity disorganization, a hyperactivity pattern over brain regions not involved in the task (i.e., the *default mode network*; DMN), while other areas that should be functional during the task appear hypoactivated (Manoach, 2003; Ongur et al., 2010; Pomarol-Clotet et al., 2008; Uhlhaas & Singer, 2010; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). During the EEG recording, the described activity excess not linked to the task would be represented by high values of cortical noise magnitudes. In contrast to other techniques such as fMRI, EEG has the advantage of its intrinsic high temporal resolution, which makes possible the assessment of wide ranges of fast oscillations like the gamma band.

Neuregulin and gamma oscillatory activity in schizophrenia

There is solid evidence that schizophrenia is highly heritable within families (DeLisi et al., 2002; Kety, 1983; Kety et al., 1994; Sullivan, Kendler & Neale, 2003) and the probability to suffer the disease increases with the genetic proximity to the affected member (Cardno et al., 1999; Kendler et al., 1993). Heritability has been established in some cases up to 80% (Cannon et al., 1998; Cardno et al., 1999; Kendler et al., 1993; Sullivan, Kendler & Neale, 2003). Several genes have been associated to schizophrenia: *neuregulin 1 and 3* (NRG1 y NRG3); dysbindin (DTNBP1); interleukin-1 beta (IL1B); the dopaminergic receptors genes D1-D4 (DRD1-4); disrupted in schizophrenia 1 (DISC1); catechol-*O*-methyl-transferase (COMT) or the metabotropic glutamate receptor gene (GRM3) (Banerjee et al., 2010; Cheryn et al., 2010; Fanous & Kendler, 2008; Sanchez-Pulido & Ponting, 2011; Watanabe, Someya & Nawa, 2010; Williams, Owen & O'Donovan, 2007). However, recent *Genome-Wide Analyses* (GWAS) have demonstrated that schizophrenia has a multi-genetic origin with highly variable effect sizes (Bergen & Petryshen, 2012; Hosak, Silhan & Hosakova, 2012; Ripke et al., 2011). Although a complete genetic definition of schizophrenia, if possible, is still distant, candidate gene association studies are still useful to determine the possible neuropathological mechanisms subjacent to schizophrenia (Bray, 2008; Gottesman, McGuffin & Farmer, 1987; Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008).

Genetic vulnerability to schizophrenia has been proposed to be mediated by neural oscillatory activity alterations (Demiralp et al., 2007; Fisahn et al., 2009). In this sense, there are some genes that have been related to schizophrenia as well as to GABAergic, cholinergic and glutamatergic neurotransmission regulation (Lisman et al., 2008; O'Tuathaigh et al., 2012; Subburaju & Benes, 2012), which probably are related to interneuron inhibitory control and high frequency neural activity (Gonzalez-Burgos, Fish & Lewis, 2011; Kinney et al., 2006; Lisman et al., 2008; Lodge, Behrens & Grace, 2009). Also, alterations in the gamma oscillatory activity have been reported in first-degree relatives of patients with schizophrenia (Hall et al., 2011b; Leicht et al., 2011).

Neuregulins are a family of signaling proteins containing an *Epidermal Growth Factor* (EGF)-like domain that activates ErbB receptor-tyrosine kinases, which orchestrate a broad range of cellular responses (Buonanno & Fischbach, 2001; Burden & Yarden, 1997; Falls, 2003). Among them, NRG1 has a significant impact upon differentiation, migration and maturation of *gamma-Aminobutyric acid* (GABA) interneurons (Flames et al., 2004). NRG1-ErbB4 signaling network influence may have relevant consequences on information processing in the brain, as suggested by the enhancing effect that NRG1 displayed on gamma oscillations (Fisahn et al., 2009), relevant in coordinating local neural circuits underlying higher cerebral functions (Singer, 1993; Tallon-Baudry et al., 1998).

NRG1 gene variation was associated to an increased risk for schizophrenia in an original report in Icelandic population of a haplotype of risk in this gene (HAP_{ICE}) (Stefansson et al., 2002). Among the several markers included in the HAP_{ICE}, the *single nucleotide polymorphism* (SNP) rs6994992 (SNP8NRG243177) in the promoter region is particularly interesting because of its effect on the expression levels of type-IV NRG1 in human post-mortem brain samples and in luciferase in vitro assays (Law et al., 2006; Tan et al., 2007). Other genetic variants related to NRG1 have been associated to schizophrenia, such as the nonsynonymous (Arg/Gln) SNP

SUMMARY AND CONCLUSIONS

rs3924999 (Yang et al., 2003). This SNP, which maps to exon E344/E178 (Ig domain), has been associated to higher latency of the P300 potential (Kang et al., 2012).

Less information is available on the biological functions and possible relevance of NRG3 for mental illness. However, it is well established that NRG3 is specific ligand for ErbB4 (Benzel et al., 2007) and plays an outstanding role in embryonic cerebral cortex development (Assimacopoulos, Grove & Ragsdale, 2003). Four main classes of NRG3 are generated by alternative splicing (Kao et al., 2010). Genetic variation at NRG3 (1.1Mb, chr.10q23.1), rs10748842 at intron 1, has also been reported to increase the risk for schizophrenia and to exert a functional effect on the expression of class II and III NRG3 isoforms (Kao et al., 2010).

RESEARCH JUSTIFICATION

Considering current evidence on electrophysiological alterations in schizophrenia as well as its association with other neurobiological aspects and clinical expression, studying gamma band oscillatory activity seems highly relevant. However, it would be essential in this disease to consider the disconnection syndrome, characterized by an inefficient and aberrant oscillatory activity (Friston, 1999; Lesh et al., 2011; Stephan, Friston & Frith, 2009). In this sense, the majority of previous EEG studies about schizophrenia do not discriminate between the activity locked and not locked to the task (e.g., Ford et al., 2008; Light et al., 2006; Rutter, 2009; Spencer et al., 2009; Venables, Bernat & Sponheim, 2009). For this reason, researching on parameters reflecting (un)balanced patterns of oscillatory activity, especially those referred to the inefficient background activity, is fundamental for the comprehension of this disease's neurobiological substrates.

Taking into account relevant findings from studies in schizophrenia with different neuroimaging techniques such as EEG, *magnetoencephalography* (MEG) and fMRI (e.g., Pomarol-Clotet et al., 2008; Rutter et al., 2009; Winterer et al., 2004), finding higher background activity that could correspond to neural processes and mechanisms not related to a single cognitive task performance is expected; consequently, that could configure an inefficient outcome pattern. In other words, in schizophrenia higher values of cortical noise or noise power would be expected, like it has been defined previously. The possible existence of gamma noise excess in schizophrenia is additionally sustained by previous reports on inhibitory transmission reduction mediated by the GABAergic system's interneurons and the role that these control mechanisms have on gamma band oscillations modulation (Gonzalez-Burgos, Fish & Lewis, 2011), which at the same time could hamper cognitive performance and contribute to this disease's clinical symptomatology.

Cortical activity organization is fundamental for the effective neural networks conformation and coordination, which is probably altered in schizophrenia in structure and/or dynamic functioning (Bertrand & Tallon-Baudry, 2000; Uhlhaas et al., 2009a; Uhlhaas & Singer, 2006). For this reason it would be interesting to study noise activity in this syndrome with regard to its topographical and functional distribution through a factor analysis of the EEG data. This way, we could also diminish the risk of making type I errors (false positives) in the analysis due to an elevated number of variables (one for each electrode). Moreover, this kind of approach also allows a partial compensation for the loss of spatial resolution due to EEG use instead of other neuroimaging techniques.

On this matter, cortical activity (dys)organization patterns have been previously studied both in healthy and pathological populations with fMRI techniques, giving emphasis on spatial activity organization. The use of techniques such as EEG offers a complementary window to that end given its noteworthy temporal resolution, non-invasive nature and relatively easier equipment requirements. In short, the information offered by fMRI about schizophrenia's neurophysiopathological mechanisms may be better registered with EEG for two reasons: 1) the high frequency alteration reported in this disease and its relation with neural processes subjacent to cognition (Bertrand & Tallon-Baudry, 2000; Fries, 2009; Fries et al., 2001); and 2) the demonstrated stronger association between cerebral perfusion and gamma band activity,

than between the former and other frequency bands (Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011).

On the other hand, it is coherent to think that gamma cortical noise excess, such as the expected in schizophrenia patients, would interrupt the basic mechanisms of cognition and contribute to the clinical manifestation of the illness. Precedent studies (Winterer & Weinberger, 2004) have given evidence of this association, but it would be appropriate to contribute in deciphering the biological bases of phenotypic and cognitive expression of schizophrenia, confirming and extending the study of this pathological pattern. During precedent years, main evidence in schizophrenia research has consolidated the idea that its phenotype is highly variable regarding its neurobiological substrates (Honea et al., 2005) and cognitive profile (Dickinson, Ramsey & Gold, 2007). This has led different authors to propose different pathobiological pathways within the syndrome (Tandon, Nasrallah & Keshavan, 2009), suggesting the possible existence of a discrete phenotype within the syndrome that would be characterized by parallel neurophysiological and cognitive alterations. Hence, it would be interesting to study noise activity alterations in subgroups of patients with schizophrenia differentially characterized by the cognitive profile, which could also differentiate physiological mechanisms within the disease and give light to the particular relation between neurophysiological disorganization and cognitive deficit in this illness.

Another important issue is the evidence of genetic participation in schizophrenia pathobiological processes. The evidenced heritability of both this clinical syndrome (Lichtenstein et al., 2009) and the evoked related potentials (Hall et al., 2006b) supports the use of genetic association studies. Likewise, healthy twins (Linkenkaer-Hansen et al., 2007) and genetic association studies (Hong et al., 2004; Hong et al., 2008; Leicht et al., 2011) have proven the existence of a genetic substrate in the oscillatory activity and its temporal synchronization. Although these works studied only evoked (in-phase) activity, oscillatory noise activity (out-of-phase) also probably has a hereditary nature (Winterer et al., 2004; Winterer & Weinberger, 2004). Therefore, it is coherent to use neural oscillations in schizophrenia genetic research, as well as its alteration may be a possible endophenotype for the disease. For this reason, in this kind of study it is interesting to include not only risk genotypes previously associated to oscillatory activity control systems, but also neurophysiological and cognitive measures of a group of healthy relatives of patients with schizophrenia.

Consistent with a probable genetic substrate of high frequency noise activity, the link between certain neuregulin genetic variants and the risk to suffer schizophrenia (Fisahn et al., 2009) may be a possible mediation of key polymorphisms in the fine neural regulation, which would interfere in the efficient coordination of distributed networks activity. Lower P300 amplitude in schizophrenia linked to neuregulin risk variants is a replicated finding (Bramon et al., 2008; Bramon et al., 2004). In this context, we could consider P300 amplitude and the gamma band oscillatory activity not locked to the task (cortical noise or noise power) as possible electrophysiological correlates of interest. This would justify the study in patients, relatives and healthy subjects of risk polymorphisms for schizophrenia such as NRG1 rs6994992 and rs3924999, and NRG3 rs10748842.

In summary, the research on cortical noise possible alterations both in patients with schizophrenia and healthy relatives is relevant due to: 1) the role that candidate genes for schizophrenia such as the NRGs (Fisahn et al., 2009) have in the inhibitory interneurons development; 2) the implication of interneurons in the gamma response (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012); and 3) the possible alteration, at least in a subgroup of patients with schizophrenia, of the inhibitory transmission (Lewis & Sweet, 2009) and its association to the cognitive deficit and clinical expression of the disease (Uhlhaas & Singer, 2010). According to the present literature on this matter, we expect to find: 1) an excess of gamma noise power in patients with schizophrenia as a correlate of an excessive cortical activity extension, at the expense of an adequate cognitive performance, and independent of the patients medication state (i.e., also present in patients without previous history of pharmacological treatment, which includes first episode patients); 2) a noise activity distribution coherent with the cortical inhibition neural networks; 3) a singular phenotype within the schizophrenia syndrome characterized by a higher cortical noise activation and a worst cognitive outcome; 4) an association between gamma cortical noise anomalies, and worst cognitive performance and higher clinical symptomatology; and 5) the confirmation of cortical noise alterations, and the related cognitive deficit, as possible endophenotypes for schizophrenia, that is, the finding of neuropsychological and neurophysiological alterations in the subgroups of healthy relatives and participants with the risk genotype for the illness.

AIMS

The aims of our study were:

- O1. To study cognitive performance and the possible neurophysiological alterations in P300 event-related potential in a group of patients with schizophrenia and a group of healthy first-degree relatives.
- O2. To define the topographic distribution of gamma cortical noise electrophysiological parameter.
- O3. To analyse the possible gamma cortical noise alteration in patients with schizophrenia and in healthy first-degree relatives.
- O4. To check the association between gamma cortical noise alterations, on the one hand; and the clinical symptoms, cognitive profile and P300 event-related potential amplitude magnitudes on the other.
- O5. To study the possible existence of a differential phenotypic expression within the schizophrenia syndrome characterized by an alteration both cognitive and neurophysiological (gamma cortical noise).
- O6. To determine the relation between the possible gamma cortical noise alterations and three risk polymorphisms for schizophrenia also related to inhibitory transmission: rs6994992 and rs3924999 neuregulin 1 promoters, and rs10748842 neuregulin 3 promoter.
- O7. To discard possible error sources able to explain gamma cortical noise origin: pharmacological treatment, ocular microsaccades and peripheral muscular activity.

HYPOTHESES

To reach our proposed study aims we established the following hypotheses:

- H1. Patients with schizophrenia will obtain a worst cognitive outcome as well as neurophysiological alterations in the P300 event-related potential (diminished amplitude) in comparison to control participants.
- H2. Factorial distribution of gamma cortical noise will adopt a topography coherent with the functional brain networks.
- H3. During a simple attention task performance (odd-ball paradigm), patients with schizophrenia will show higher values of gamma cortical noise than controls in those cortical areas usually more active in unspecific or resting conditions.
- H4. Gamma cortical noise will be a good predictor for schizophrenia diagnosis.
- H5. Gamma cortical noise alterations will be related to more clinical symptoms, worst cognitive outcome and greater P3a and P3b alterations (lower amplitude levels).
- H6. Patients with a significant cognitive deficit will have higher gamma cortical noise magnitudes than patients without cognitive deficit.
- H7. Schizophrenia patients' alterations will be replicated, although to a lesser degree (i.e., with lower statistical significance), in the group of healthy first-degree relatives.
- H8. There will be a significant relation between being a risk allele carrier for each of the three studied polymorphism, and the gamma cortical noise alterations.
- H9. There will be no evidence of alternative gamma cortical noise sources such as the pharmacology, ocular microsaccades or peripheral muscular activity effects.

METHODS

Sample

Final sample groups included 53 patients with schizophrenia, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th Edition Revised (DSM-IV-TR) criteria (American Psychiatric Association, 2000), 24 healthy first order relatives and 27 controls; including 23 stable patients (treated in the long-term) and 30 untreated cases who received a minimal treatment prior to the EEG examination (minimally-treated patients), of the latter 17 first episodes.

During the preceding year the stable patients had been treated with atypical antipsychotics: risperidone (n=12; 2 to 6 mg/d), olanzapine (n=8; 5 to 20 mg/d), quetiapine (n=4; 300 to 600 mg/d), aripiprazol (n=2; 10 to 15 mg/d) and clozapine (n=7; 100 to 350 mg/d). Ten cases received two different antipsychotics in their treatment. Doses and drugs were unchanged during the 3 months preceding EEG recordings. Table 1 (in Spanish) shows the inclusion criteria. Prior to their inclusion, minimally-treated patients had not received any previous treatment (first episode patients) or they had dropped their medications for longer than 1 month. Owing to an acute psychotic state of these patients we administered a small amount of haloperidol (2 to 4 mg) 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. Significant haloperidol effects on gamma noise power were discarded in five controls.

Healthy first-degree relatives included parents or siblings with at least one family member diagnosed with schizophrenia. At the time of inclusion the first-degree relatives had not received any psychiatric axis I diagnosis or psychiatric treatment. Controls were recruited through newspaper advertisements and they were remunerated for their cooperation. They were previously assessed by a semi-structured psychiatric interview to discard major psychiatric antecedents and treatments.

The exclusion criteria included total *intelligence quotient* (IQ) below 70; a history of any neurological illness; cranial trauma with loss of consciousness; past or present substance abuse, except nicotine or caffeine; any other psychiatric process or treatment and treatment with drugs known to act on the central nervous system. Toxic use was discarded in all participants with the information gathered in the interview and a urinalysis. See Table 2 (in Spanish) for exclusion criteria.

Written informed consent was obtained from all participants 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) (World Medical Association, 2008).

Instruments and procedure

The clinical status of the patients was scored by the Spanish version of *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay, Fiszbein & Opler, 1987; Peralta & Cuesta, 1994). 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.

Cognitive assessment

Cognitive assessment was acquired by the direct scores from the following subscales of the Spanish version of the *Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale* (BACS) (Keefe et al., 2004; Segarra et al., 2011): 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). The Spanish version of the Wechsler Adult Intelligence Scale - 3rd Edition (WAIS-III) (TEA Ediciones, 1999; Wechsler, 1997) was used to assess IQ.

EEG recording

The EEG was recorded by Brain Vision® (Brain Products GmbH; Munich, Germany) equipment from 17 tin electrodes mounted in an electrode cap (Electro-Cap International, Inc.; Eaton, Ohio, 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 (Figure 1 in Spanish). The on-line register was referenced over Cz electrode and off-line re-referenced to electrodes average activity (Bledowski et al., 2004). The impedance was kept under 5 k Ω . The sampling rate was 250 Hz and the signal was recorded continuously.

Essentially, EEG recordings were performed during an odd-ball task in which P3a and P3b were elicited. 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 (500 Hz), distracter (1000 Hz) and standard (2000 Hz) tones with probabilities of 0.20, 0.20 and 0.60, respectively (see Table 3 in Spanish). Participants were asked to press a button whenever they detected the target tones, to close their eyes and avoid eye movements and muscle artifacts.

EEG pre-processing

The continuous recording was divided into 650 ms epochs starting 50 ms before stimulus onset. An off-line 0.5 to 70 Hz filter was used. 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 any epoch that still presented artifacts was eliminated. Individual data were included in the analysis if 50 or more useful epochs were available. Overall, the mean rate of rejected segments was of 49.2%, in an effort to retain the most artifact-free data. Baseline was defined as the available 50 ms prestimulus EEG.

P3a and P3b calculation

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

Noise power calculation

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 μ V². Gamma frequency band partition was 35 to 45 Hz.

Noise magnitude, which is subsequently denoted as *noise power*, was calculated following the recommendations of Möcks et al. (1988) and Winterer et al. (2004). This calculation was based on *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® software (Brain Products GmbH; Munich, Germany) (2006) for the time window from -50 to 600 ms for the target stimuli.

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

$$\text{Avg Noise Power} = \frac{\text{Avg Total Power}}{\text{SNR} + 1}$$

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.

Signal to Noise Ratio calculation by the Brain Vision® software package

The SNR provides a measure of the quality of the EEG signal. Since neither the signal nor the noise in the EEG are 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:

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

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) (see Figure 2 in Spanish):

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

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 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:

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

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

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

DNA extraction

High molecular weight DNA was obtained from peripheral leukocytes blood that was isolated by standard procedures with proteinase K and phenol-chloroform purification.

Buccal cells were extracted using simple and sterile swabs, without medium (Aptaca, Canelli, Italy). The procedure for the DNA extraction was similar to the protocol for obtaining DNA from peripheral blood, except the proteinase K incubation, which was longer in this case.

Some of the samples extracted from buccal cells have shown a very low DNA concentration. In these cases we amplified genomic DNA with DNA IllustratTM Amplification GenomiPhi V2 Kit (GE Healthcare, Buckinghamshire, United Kingdom).

Allelic discrimination by real time PCR

The analysis of NRG1 rs6994992, NRG1 rs3924999 and NRG3 rs10748842 promoter polymorphisms was carried out by allelic discrimination with real time *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (see Table 4 and Figure 3 in Spanish). The final volume of the reaction consisted of 10 µl and we used commercial mixtures of primers and TaqMan MGB[®] probes (C_22019_10, C_359159_10 and C_1266043_10 respectively) with the sequences VIC: AAGCACCATGCAGGGTTCAAGTGAACGTATACTGGAGGCCAGACCTGCCCA and FAM: AAGCACCATGCAGGGTTCAAGTGAATGTATACTGGAGGCCAGACCTGCCCA for the first polymorphism; VIC: TTTCTTCTTTAGCCTTGCCTCCCCAATTGAAAGAGATGAAAAGCCAGGAA and FAM: TTTCTTCTTTAGCCTTGCCTCCCCGATTGAAAGAGATGAAAAGCCAGGAA for the second one; and VIC: TTGCATTGTGAGAGGCTCTGAGTAACTTATGATAAATAATGAAATGCTGTT and FAM: TTGCATTGTGAGAGGCTCTGAGTAAATTATGATAAATAATGAAATGCTGTT for the third (Applied Biosystems, Foster City, California, USA) (see Table 5 in Spanish). We used TaqMan[®] Universal PCR Master Mix No AmpErase[®] UNG (Applied Biosystems, Foster City, California, USA) containing the DNA polymerase. The amplification program had a denaturing temperature of 94°C, annealing of 60°C and extension of 72°C for one minute each during 40 cycles (see Figure 3 in Spanish).

Statistical analysis

Table 6 and 7 (both in Spanish) summarizes respectively the variables (including ranges and average values for all participants) and the statistical analyses considered in the study.

Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological (P300 parameters and odd-ball task main behavioural measures) data were contrasted (objective 1) between the different sample groups using *analysis of variance* (ANOVA), Student t or χ^2 test when appropriate. ANOVA was followed by a post-hoc Tamhane test.

In a second step, to define gamma cortical noise parameter distribution throughout the scalp (objective 2) a factorial approach was used through a *principal component analysis* (PCA) with Varimax rotation. Those components reaching an eigenvalue higher than the unit were selected as significant and a screeplot was used to corroborate the solution taking into account the “elbow rule” in the diagram (Cattell, 1966), excluding any factor not reaching the relevance required. Factorial scores were kept as independent factors (regression method) for their use in the next statistical analyses. The PCA was repeated only considering the control group to corroborate the solution independently of the illness influence.

To contrast the cortical noise magnitudes (factor scores) between the different samples (objective 3), a *multiple analysis of variance* (MANOVA) (followed by a post-hoc analysis) was performed. Age and Education were controlled as covariates in the analysis. The predictive ability of gamma cortical noise (factor scores) for differentiate patients from controls (objective 3 from another approach) was analysed through a *receiver operating characteristic* (ROC) curve. Only the most relevant result was considered as the best predictor measure. These analyses were repeated considering only minimally treated patients to confirm the results independently of pharmacological treatment. Significance level was established at $p < 0.05$, although $p < 0.1$ was also considered as a statistical tendency level.

To assess the relationship between clinical, cognitive and P300 variables on the one hand (dependent variable), and gamma cortical noise (factor scores) on the other (independent variable) (Objective 4), a linear regression analysis was used. Residuals' normal distribution and homoscedasticity was also checked. These analyses were performed independently for every group. This analysis was repeated considering only minimally treated patients to confirm the results independently of pharmacological treatment. Significance level was established at $p < 0.05$.

To study the possible existence of a differential phenotypic expression within the schizophrenia syndrome characterized by cognitive and gamma cortical noise alteration (objective 5), patients sample was subdivided in those patients with and without cognitive deficit separately for the six cognitive dimensions assessed. The deficit criterion was defined as at least 2 standard deviations below the mean average of the control group, obtained from the scores of each individual cognitive domain. Both subgroups of patients were contrasted in gamma cortical noise (factor scores) through a Mann-Whitney U test. For those cases in which a significant difference was obtained, and this difference was corroborated in the minimally treated group alone, the corresponding cognitive deficit subgroup was also contrasted with the control group, also using a Mann-Whitney U test, in order to determine if that significant alteration was abnormally high. The significance level was also established at $p < 0.05$ and the tendency at $p < 0.1$.

To determine the possible influence of neuregulin genotype in gamma cortical noise alterations (objective 6), participants were subdivided in those with and without the risk allele independently for the three studied polymorphisms. Both subgroups of patients were contrasted in their gamma cortical noise factor scores through a Mann-Whitney U test. This analysis was performed with all participants and also independently for patients and controls samples. For those cases in which a significant difference was obtained, and this difference was corroborated in the minimally treated group alone, the significantly different patient subgroups were contrasted to the corresponding control subgroups (divided according to genotype) also using a Mann-Whitney U test, in order to determine if that significant alteration was abnormally high. The significance level was also established at $p < 0.05$ and the tendency at $p < 0.1$.

Finally, three independent analyses were carried out to study the possibility of alternative gamma band activity sources that could explain previous results (objective 7): 1) haloperidol effect over minimally-treated patients was studied using a Wilcoxon test for repeated measures in those controls assessed before and 24 hours after an equivalent dose of this drug;

2) since microsaccadic gamma activity is more likely between 100 and 300 ms after stimulus onset (Yuval-Greenberg & Deouell, 2011), a new post-stimulus window subdivision, early (100-300 ms) and late (350-550 ms), was studied independently (patients vs. controls) using a t test; and 3) since peripheral electrodes are more likely to be contaminated by muscular artifacts (Pope et al., 2009), a peripheral electrodes (Fp1, Fp2, F7, F8, T5, T6, O1 and O2) analysis was performed (t Test, Bonferroni correction). Significance level was also established at $p < 0.05$.

RESULTS

There were no significant differences between patients and controls for age, sex and educative level. However, patients had a higher percentage of single ($\chi^2=10.358$; $df=1$; $p=0.001$) and unemployed ($\chi^2=12.417$; $df=1$; $p<0.001$) individuals in comparison to controls. Relatives were significantly older ($F=20.467$; $df=2$; $p<0.001$; mean difference=20.588; 95% CI=10.680 to 30.490; $p<0.001$) and had more years of education ($F=17.566$; $df=2$; $p<0.001$; mean difference=7.911; 95% CI=3.170 to 12.650; $p=0.002$) than controls (Table 28). Minimally treated patients were significantly younger ($sd=9.79$; $t=3.247$; $df=51$; $p=0.002$), had more years of education ($sd=3.47$; $t=5.092$, $df=25$, $p<0.001$) and presented lower negative symptoms ($t=3.911$; $df=39$; $p<0.001$) than chronic stable patients (Table 28).

Patients showed a generalized cognitive deficit (significant lower outcomes for all cognitive dimensions) in comparison to controls: verbal memory (mean difference=-15.755; 95% CI=-21.140 to -10.370; $p<0.001$), working memory (mean difference=-4.637; 95% CI=-7.180 to -2.100; $p<0.001$), motor ability (mean difference=-12.363; 95% CI=-19.830 to -4.890; $p<0.001$), verbal fluency (mean difference=-7.759; 95% CI=-10.590 to -4.930; $p<0.001$), processing speed (mean difference =-17.608; 95% CI=-24.990 to -10.220; $p<0.001$) and problem solving (mean difference=-3.246; 95% CI=-5.690 to -0.800; $p=0.005$). These results were also significant for the minimally-treated patients considered alone. Relatives showed significant lower cognitive scores only for verbal memory (mean difference=-12.798; 95% CI=-21.210 to -4.380; $p=0.002$), working memory (mean difference=-3.796; 95% CI=-6.270 to -1.320; $p=0.001$) and processing speed (mean difference=-17.750; 95% CI=-27.540 to -7.960; $p<0.001$), in comparison to controls (Table 28).

P3b amplitude (related to target stimulus) was significantly lower in patients in comparison to controls (mean difference=-0.709; 95% CI=-1.429 to 0.011; $p=0.055$), but this difference was not displayed in the minimally treated patients group considered alone. Figures 4 and 5 (in Spanish) show the averaged activity wave forms for every group and their comparison to controls, respectively for distractor (P3a) and target (P3b) stimuli. Patients displayed a significant lower percentage of correct responses (target detection) (mean difference=-14.043; 95% CI=-33.152 to 5.066; $p=0.207$) and higher reaction times (mean difference=90.274; 95% CI=33.977 to 146.571; $p=0.001$) when compared to controls (Table 28).

The factor analysis resulted in a four components solution: Frontal (F3, F4, C3, C4, F7 and F8; 23.01% of variance explained), DMN (P3, P4, Fz, Pz and Cz; 18.43% of variance explained), Occipital (O1 and O2; 15.40% of variance explained) and Frontopolar (Fp1 and Fp2; 14.94% of variance explained) (Table 29; see also Table 10 and Figure 6 in Spanish). The second factor was called DMN because of its distribution, which recalled the DMN cerebral regions studied with fMRI (mainly medial-frontal and lateral-parietal) (Spreng, Mar & Kim, 2009). The frontopolar factor was discarded for further analyses since it does not comply with the “elbow rule” in the scree plot (Cattell, 1966) (see Figure 7 in Spanish). This rule implies that this last factor does not add explicative value to this model. This analysis was repeated using only the control group and it resulted in a model with a similar components distribution, especially for the two main factors: frontal (F3, F4, F7 and F8; 29.62% of variance explained), DMN (P3, P4, T5, T6, Fz, Cz and Pz; 22.00% of variance explained), frontopolar (Fp1 and Fp2; 17.95% of

variance explained) and central (C3 and C4; 15.68% of variance explained) (see Table 11 and Figure 8 in Spanish)

The MANOVA (cortical noise factors as dependent variables) showed a significant effect for group (Wilks' $\lambda=0.732$; $F=4.047$; $p<0.001$), but not for the covariates age and education level. Inter-group analysis showed a significant difference for the second (DMN; Type III Sum of Squares=1.500, $df=2$; $F=4.920$; $p=0.009$) and third (occipital; Type III Sum of Squares=10.602, $df=2$; $F=5.301$; $p=0.005$) factors. Between-pairs post-hoc analysis showed a significantly higher gamma cortical noise for patients in the second factor (DMN) in comparison to controls (estimated marginal mean difference=0.289; 95% CI=0.063 to 0.516; $p=0.007$), and in the third factor (occipital) in comparison to relatives (estimated marginal mean difference=0.806; 95% CI=0.141 to 1.470; $p=0.012$). The MANOVA repetition including only minimally treated patients, replicated the significant results for the second factor (DMN) (estimated marginal mean difference=0.240; 95% CI=0.034 to 0.445; $p=0.017$) but not for the third factor (Table 30; see also Figures 9 and 10 in Spanish).

The ROC curve analysis demonstrated that gamma cortical noise in the second factor (DMN) was the better predictor for the patient condition in comparison to the healthy control condition (area under the curve=0.756; asymptotic significance $p<0.001$; 95% CI: 0.656 to 0.857). These results were also significant for the minimally-treated patients considered (area under the curve=0.728; asymptotic significance $p=0.003$; 95% CI: 0.599 to 0.858) (Table 31; see also Figure 11 in Spanish).

Linear regression analyses showed that gamma cortical noise at the first factor (frontal) was significantly and negatively related to BACS problem solving score ($R^2=0.085$, $F=4.190$, $p=0.047$; $\beta=-0.292$; $t=-2.047$); and at the third factor (occipital) with BACS working memory score ($R^2=0.104$; $F=5.332$; $p=0.025$; $\beta=-0.322$; $t=-2.309$). Third factor (occipital) was positively related with reaction time for correct responses (target detected) in the odd-ball task ($R^2=0.199$; $F=5.213$; $p=0.033$; $\beta=0.446$; $t=2.283$). All of these results were also significant for the minimally-treated patients considered alone. Relatives showed a positive relation between gamma cortical noise in the second factor (DMN) and BACS motor ability score ($R^2=0.216$; $F=4.694$; $p=0.045$; $\beta=0.465$; $t=2.167$); and a negative relation between the first factor (frontal) and the percentage of correct responses ($R^2=0.481$; $F=16.681$; $p=0.001$; $\beta=-0.694$; $t=-4.084$) and P3a amplitude ($R^2=0.168$; $F=4.436$; $p=0.047$; $\beta=-0.410$; $t=-2.106$). There were no significant relations for the control group (Table 32; see also Figure 12 in Spanish).

The study of patients with cognitive deficit (separately for every cognitive dimension and in contrast to patients without the corresponding cognitive deficit) showed a significant elevation in gamma cortical noise in the first factor (frontal) only for working memory ($U=144.000$; $Z=-2.645$; $p=0.008$) (Table 33; see also Figures 13 and 14 in Spanish) and problem solving ($U=140.000$; $Z=-2.282$; $p=0.022$) (Table 28; see also Figures 15 and 16 in Spanish). These results were also significant for the minimally-treated patients considered alone. In both cases, patients with cognitive deficit showed significantly higher gamma cortical noise in the first factor (frontal) in comparison to controls at a tendency level (respectively $U=171.000$; $Z=-1.907$; $p=0.056$ and $U=131.000$; $Z=-1.877$; $p=0.061$). We could not find significant differences between deficit and non-deficit for the other cognitive domains (see Table 15, 17, 18 and 19 in Spanish).

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The study of neuregulin risk conditions did not show any significant differences in clinical, cognitive and neurophysiological factors between carriers and non-carriers of the risk allele (Tables 35 to 37).

The neurophysiological analysis in controls before and after a dose of haloperidol did not display any significantly lower P300 amplitude or higher gamma cortical noise over any of the 17 electrodes (Table 38). The study of early and late post-stimuli windows show similar differences between patients vs. controls (Table 39). Finally, in the study of peripheral electrodes, only T5 showed a significant elevation in gamma cortical noise in patients in comparison to controls ($t=3.503$, $df=84$, $p=0.001$), which was also present in minimally treated patients considered alone ($t=3.059$, $df=55$, $p=0.003$) (Table 40).

Table 28. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data for patients, relatives and control groups. Inter-group significant differences are displayed in the first column. Significant differences for pairwise comparisons are displayed in the different groups' columns.

	All patients (n=53)	Minimally-treated patients (n=30)	First-degree relatives (n=24)	Healthy controls (n=27)
Age (years)***	36.75 (10.55) ^c	32.97 (9.64) ^c	53.63 (15.15)***	33.04 (13.16)
Gender (M:F)	33:20	18:12	9:15	17:10
Education (completed courses)***	10.30 (4.16) ^c	12.53 (2.65) ^c	19.11 (3.48)**	11.20 (2.68)
Marital status (% singles)***	93.33*** ^c	95.65* ^c	36.36	62.50
Labour status (% employed)***	30.23*** ^b	36.00** ^a	68.18	75.00
Illness duration (months)	76.64 (109.55)	63.33 (109.02)	N.A.	N.A.
Number of episodes	2.35 (2.15)	1.72 (1.51)	N.A.	N.A.
PANSS Positive	19.98 (4.61)	20.83 (4.01)	N.A.	N.A.
PANSS Negative	19.22 (5.50)	16.79 (4.77)	N.A.	N.A.
PANSS Total	76.07 (13.78)	75.96 (11.78)	N.A.	N.A.
BACS Verbal memory***	38.15 (11.36)***	36.75 (11.84)***	41.11 (12.74)**	53.90 (8.75)
BACS Working memory***	17.69 (5.84)***	17.71 (5.72)**	18.53 (3.20)***	22.32 (3.75)
BACS Motor ability***	51.93 (14.44)***	53.31 (16.22)*	56.95 (11.48)	64.29 (13.61)
BACS Verbal fluency***	17.56 (5.13)*** ^a	16.52 (5.02)*** ^b	21.95 (6.14)	25.32 (5.15)
BACS Processing speed***	41.04 (14.10)***	40.39 (13.68)***	40.89 (13.71)***	58.65 (12.95)
BACS Problem resolution*	13.53 (5.46)**	13.59 (5.32)*	14.94 (4.39)	16.77 (3.80)
Total IQ***	84.21 (15.88)*** ^b	82.19 (16.76)*** ^a	102.17 (18.90)	101.94 (12.44)
S3: % Correct responses*	76.04 (27.73) ^a	72.57 (32.08)	94.93 (6.50)	90.09 (21.95)
S3: Reaction time (ms)**	614.70 (90.29)*** ^a	616.06 (86.87)* ^d	527.96 (111.19)	524.43 (53.73)
S3: N valid segments	46.34 (23.02)	45.63 (20.59)	58.08 (31.11)	56.96 (25.59)
S1 amplitude Pz (μV)	0.186 (0.845)	0.220 (0.658)	0.210 (0.983)	0.075 (0.635)
S2 amplitude Pz (P3a) (μV)	0.946 (1.099)	0.970 (1.175)	0.903 (1.503)	1.182 (1.179)
S3 amplitude Pz (P3b) (μV)	1.109 (1.548) [#]	1.280 (1.637)	1.071 (2.264)	1.818 (1.058)

S1: standard stimuli; S2: distractor stimuli; S3: target stimuli; N.A.; non applicable.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (tendency: [#] $p < 0.1$) with respect to controls; ^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.001$ (tendency: ^d $p < 0.1$) with respect to relatives (ANOVA and Tamhane post-hoc, or χ^2 analysis).

Table 29. Rotated components matrix (Varimax method) for gamma noise power measures, according to the Eigenvalue higher than the unit criterion and considering all participants in the study. Components are highlighted for every single electrode as the higher factorial load values.

Gamma cortical noise principal components. All participants (n=104)				
	Factor 1 (Frontal)	Factor 2 (DMN)	Factor 3 (Occipital)	Factor 4 (Frontopolar)
Electrode Fp1	0.185	0.205	0.178	0.843
Electrode Fp2	0.180	0.143	0.133	0.865
Electrode F3	0.768	0.261	0.104	0.411
Electrode F4	0.588	0.235	0.281	0.478
Electrode C3	0.722	0.059	0.200	-0.070
Electrode C4	0.823	0.119	0.255	0.027
Electrode P3	0.304	0.525	0.521	0.260
Electrode P4	0.314	0.593	0.534	0.171
Electrode O1	0.024	0.193	0.640	0.025
Electrode O2	0.041	0.137	0.725	0.050
Electrode F7	0.833	0.168	-0.034	0.232
Electrode F8	0.794	0.126	0.014	0.312
Electrode T5	0.207	0.255	0.530	0.443
Electrode T6	0.187	-0.052	0.639	0.218
Electrode Fz	0.280	0.624	0.404	0.381
Electrode Pz	0.101	0.947	0.130	0.116
Electrode Cz	0.166	0.923	0.090	0.154

DMN: default mode network.

Table 30. Mean gamma noise power factor scores (standard errors in parenthesis) for the different groups. Intergroup significant differences are displayed in the first column. Significant differences for the pairwise comparisons are displayed in the different groups' columns.

Factor	All patients (n=53)	Minimally-treated patients (n=30)	First-degree relatives (n=24)	Healthy controls (n=27)
GCN. Factor 1 (Frontal)	-0.002 (0.874)	-0.023 (0.936)	-0.156 (0.569)	0.083 (1.472)
GCN. Factor 2 (DMN)**	-0.092 (0.445)**	-0.120 (0.299)**	-0.322 (0.330)	-0.361 (0.339)
GCN. Factor 3 (Occipital)**	0.314 (1.051) ^a	0.274 (0.954)	-0.459 (0.489)	-0.214 (1.071)

DMN: default mode network.

*p=0.05; **p<0.01; ***p<0.001 with respect to healthy controls; ^a p<0.05; ^b p<0.01; ^c p<0.001 with respect to first-degree relatives (MANOVA, age and education as covariates, and pairwise comparison Bonferroni corrected for multiple comparisons).

Table 31. Areas below the curve and asymptotic significance in the receiver operating characteristic (ROC) curve. Gamma cortical noise factorial measures are used for the prediction of patient condition with respect to control condition.

	All patients (n=53) vs. healthy controls (n=27)	Minimally treated patients (n=30) vs. healthy controls (n=27)
Factor 1 (Frontal)	0.580	0.537
Factor 2 (DMN)	0.756***	0.728**
Factor 3 (Occipital)	0.660*	0.664*

DMN: default mode network.

*p=0.05; **p<0.01; ***p<0.001

Table 32. Coefficient of determination (R^2) and standardized beta coefficient (β) for the significant linear regression models. The analyses were performed independently for each group included in the study. Values are presented as R^2 (β). Significant differences correspond to the prediction of the dependent variable (clinical, cognitive and neurophysiological measures) from the factorial values.

	All patients (n=53)	Minimally treated patients (n=30)	First-degree relatives (n=24)	Healthy controls (n=27)
<i>Cognition</i>				
Factor 1–Problem solving	0.085 (-0.292)*	N.S.	N.S.	N.S.
Factor 2–Motor ability	N.S.	N.S.	0.216 (0.465)*	N.S.
Factor 3–Working memory	0.104 (-0.322)*	N.S.	N.S.	N.S.
<i>P300 parameters</i>				
Factor 1–% correct responses	N.S.	N.S.	0.481 (-0.694)***	N.S.
Factor 1–Reaction time	0.199 (0.446)*	N.S.	N.S.	N.S.
Factor 1–P3a amplitude	N.S.	N.S.	0.168 (-0.410)*	N.S.

Factor 1: Frontal; Factor 2: DMN; Factor 3: Occipital.

*p=0.05; **p<0.01; ***p<0.001; N.S.: non-significant.

Table 33. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data for the subgroups of patients with and without working memory deficit. Significant differences between both subgroups are displayed in the first column. Significant differences with respect to the control group are displayed in each patient's subgroup column. Standard deviation is displayed in parenthesis.

	Patients with working memory deficit (n=19)	Patients without working memory deficit (n=28)	Healthy controls (n=27)
Age (years)	38.26 (12.17)	34.86 (7.59)	33.04 (13.16)
Education (completed courses)	10.43 (3.55)	9.59 (4.50)	11.20 (2.68)
PANSS Positive	20.06 (4.15)	19.00 (5.04)	N.A.
PANSS Negative	20.00 (5.77)	18.95 (5.61)	N.A.
PANSS Total	76.75 (15.52)	74.80 (13.80)	N.A.
BACS Verbal memory***	31.83 (8.33)***	44.14 (9.30)***	53.90 (8.75)
BACS Working memory***	12.42 (1.84)***	21.36 (3.78)	22.32 (3.75)
BACS Motor ability	50.11 (16.98)**	53.79 (12.23)**	64.29 (13.61)
BACS Verbal fluency**	15.58 (4.97)***	19.75 (4.41)***	25.32 (5.15)
BACS Processing speed**	33.50 (12.25)***	45.89 (12.40)***	58.65 (12.95)
BACS Problem solving**	10.12 (5.85)***	15.61 (4.45)	16.77 (3.80)
Total IQ***	77.26 (11.53)***	92.00 (14.62)*	101.94 (12.44)
S3: % Correct responses [#]	63.06 (34.78)***	86.03 (15.93)	90.09 (21.95)
S3: Reaction time (ms) [#]	658.26 (110.10)***	581.20 (55.30)**	524.43 (53.73)
S3: N valid segments	44.42 (18.30) [#]	50.57 (26.85)	56.96 (25.59)
Pz S1 amplitude (µV)	0.347 (0.682)	0.066 (0.999)	0.075 (0.635)
Pz S2 (P3a) amplitude (µV)	0.898 (1.097)	1.096 (1.106)	1.182 (1.179)
Pz S3 (P3b) amplitude (µV)*	0.617 (1.540)**	1.644 (1.501)	1.818 (1.058)
Factor 1 (Frontal)**	0.209 (0.862) [#]	-0.244 (0.806)	0.084 (1.472)
Factor 2 (DMN)	-0.237 (0.450)	-0.064 (0.416)***	-0.361 (0.339)
Factor 3 (Occipital)*	0.627 (1.202)**	-0.083 (0.752)	-0.214 (1.071)

S1: standard stimuli; S2: distractor stimuli; S3: target stimuli; N.A.; non applicable.

DMN: default mode network.

Deficit criterion: Score ≤ -2 sd from the control group average.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (tendency: [#] $p < 0.1$) with respect to healthy controls (χ^2 or Mann-Whitney U test).

Table 34. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data for the subgroups of patients with and without problem solving deficit. Significant differences between both subgroups are displayed in the first column. Significant differences with respect to the control group are displayed in each patient's subgroup column. Standard deviation is displayed in parenthesis.

	Patients with problem solving deficit (n=15)	Patients without problem solving deficit (n=32)	Healthy controls (n=27)
Age (years)	39.33 (13.48)	34.16 (7.27)	33.04 (13.16)
Education (complete courses)	10.00 (3.79)	10.24 (4.67)	11.20 (2.68)
PANSS Positive	20.08 (4.41)	19.35 (4.97)	N.A.
PANSS Negative	20.69 (4.31)	18.61 (6.30)	N.A.
PANSS Total	76.08 (17.72)	74.87 (12.48)	N.A.
BACS Verbal memory*	33.00 (11.54)***	41.25 (10.76)***	53.90 (8.75)
BACS Working memory***	13.29 (4.91)***	19.72 (5.01)*	22.32 (3.75)
BACS Motor ability	47.40 (12.64)***	53.50 (14.59)**	64.29 (13.61)
BACS Verbal fluency**	14.73 (4.08)***	19.38 (5.05)***	25.32 (5.15)
BACS Processing speed***	30.67 (11.39)***	45.28 (12.45)***	58.65 (12.95)
BACS Problem solving***	6.60 (3.85)***	16.47 (2.85)	16.77 (3.80)
Total IQ**	73.93 (14.55)***	91.03 (13.48)**	101.94 (12.44)
S3: % Correct responses	60.53 (36.83)**	86.02 (13.89)	90.09 (21.95)
S3: Reaction time (ms)	624.70 (131.41)*	608.27 (55.28)***	524.43 (53.73)
S3: N valid segments	42.80 (19.17)*	49.44 (26.02)	56.96 (25.59)
Pz S1 amplitude (μ V)	0.165 (0.784)	0.202 (0.942)	0.075 (0.635)
Pz S2 (P3a) amplitude (μ V)	0.862 (0.969)	1.149 (1.123)	1.182 (1.179)
Pz S3 (P3b) amplitude (μ V)*	0.604 (1.366)**	1.559 (1.502)	1.818 (1.058)
Factor 1 (Frontal)*	0.369 (1.031) [#]	-0.208 (0.775)	0.084 (1.472)
Factor 2 (DMN)	-0.305 (0.411)	-0.040 (0.429)***	-0.361 (0.339)
Factor 3 (Occipital)	0.505 (1.382) [#]	0.133 (0.798) [#]	-0.214 (1.071)

S1: standard stimuli; S2: distractor stimuli; S3: target stimuli; N.A.; non applicable.

DMN: default mode network.

Deficit criterion: Score \leq -2 sd from the control group average.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (tendency: [#] $p < 0.1$) with respect to healthy controls (χ^2 or Mann-Whitney U test).

Table 35. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data in patients and healthy controls grouped according to genotype (carriers and non-carriers of the T risk allele for the NRG1 rs6994992 polymorphism; NRG1a). Differences between carriers and non-carriers for each studied group are displayed in the carrier's column. Differences with respect to the correspondent control group (i.e., the control group with the same genotypic condition) are displayed in every patient's column.

	All participants		All patients		Minimally treated patients		Healthy controls	
	NRG1a T+ (n=40)	NRG1a T- (n=23)	NRG1a T+ (n=21)	NRG1a T- (n=10)	NRG1a T+ (n=13)	NRG1a T- (n=8)	NRG1a T+ (n=12)	NRG1a T- (n=11)
Age (years)	38.92 (15.65)	34.35 (12.86)	36.24 (12.26)	36.80 (12.33)	30.38 (9.42)	36.00 (12.27)	33.92 (14.86)	29.73 (11.25)
Education (complete courses)	11.08 (4.50)	11.00 (2.00)	10.91 (4.83)	11.00 (1.53)	13.25 (3.01)	10.50 (0.84)	12.00 (2.83)	11.00 (4.24)
PANSS Positive	N.A.	N.A.	20.05 (3.56)	20.75 (6.14)	20.83 (3.16)	21.67 (4.80)	N.A.	N.A.
PANSS Negative	N.A.	N.A.	20.10 (5.77)	18.63 (5.13)	17.17 (4.41)	18.17 (5.85)	N.A.	N.A.
PANSS Total	N.A.	N.A.	75.75 (11.00)	74.75 (15.37)	75.83 (11.68)	78.67 (12.93)	N.A.	N.A.
BACS Verbal memory	42.38 (14.44)	47.87 (12.17)	35.44 (14.14)**	37.50 (8.90)***	32.45 (15.18)**	38.38 (4.93)***	51.75 (8.71) ^d	58.27 (4.69)
BACS Working memory	18.68 (5.71)	19.43 (5.63)	16.22 (5.83)**	16.30 (6.60)**	15.64 (6.64)*	17.75 (3.54)*	22.17 (4.34)	22.18 (3.25)
BACS Motor ability	55.54 (17.29)	58.74 (13.75)	47.89 (16.54)**	53.30 (12.37)	49.42 (19.48)*	54.13 (13.51)	65.33 (15.69)	63.82 (14.60)
BACS Verbal fluency	20.03 (6.91)	21.43 (6.01)	16.11 (5.04)***	16.60 (3.53)***	15.92 (5.65)***	17.25 (3.01)***	25.17 (5.37)	25.82 (4.42)
BACS Processing speed	45.79 (17.18)	47.43 (16.24)	37.00 (16.27)***	35.50 (8.25)***	38.36 (15.88)**	37.38 (7.76)***	57.17 (11.47)	60.09 (13.42)
BACS Solving problem	15.27 (4.75)	14.26 (6.29)	13.53 (5.62)	10.50 (7.00)*	13.40 (5.72)	12.13 (6.73)*	16.92 (3.06)	18.18 (3.16)
Total IQ	92.14 (18.30)	93.45 (18.95)	81.74 (15.28)***	80.67 (10.62)**	79.00 (16.78)**	83.13 (8.17)**	101.92 (11.91)	106.27 (14.50)
S3: % Correct responses	82.13 (26.26) ^a	90.70 (23.35)	75.05 (29.75)	68.00 (47.48)	60.38 (40.95)	52.91 (56.06)*	84.13 (31.40)	97.37 (1.86)
S3: Reaction time (ms)	578.70 (89.11)	548.22 (101.50)	603.44 (61.98)**	632.66 (184.31)	596.02 (82.68)	719.95 (149.11)*	521.36 (64.04)	518.50 (44.40)
S3: N valid segments	45.28 (21.86)	54.57 (26.59)	45.76 (18.53)	43.00 (26.62)	44.92 (18.23)	41.00 (24.02) [#]	53.25 (25.03)	61.36 (24.33)
S1 Pz amplitude (µV)	-0.010 (0.701)	0.168 (0.676)	0.208 (0.497)	0.046 (0.867)	0.215 (0.604)	0.213 (0.876)	-0.119 (0.770)	0.223 (0.522)
S2 Pz (P3a) amplitude (µV)	0.944 (1.180)	1.024 (1.193)	0.968 (1.127)	0.666 (1.154)	1.280 (1.161)	0.649 (1.298)	1.485 (0.762)	1.093 (1.179)
S3 Pz (P3b) amplitude (µV)	1.085 (1.537)	1.448 (1.466)	0.735 (1.509)**	0.983 (1.814)	1.183 (1.696)	1.175 (1.991)	2.033 (0.680)	1.827 (1.136)
Factor 1 (Frontal)	-0.023 (0.856)	0.196 (1.666)	0.006 (1.016)	0.041 (1.035)	0.154 (1.180)	-0.127 (0.902)	-0.289 (0.439)	0.467 (2.221)
Factor 2 (DMN)	-0.155 (0.300)	-0.297 (0.459)	-0.055 (0.299)*	-0.069 (0.419)**	-0.114 (0.211)	-0.079 (0.474)*	-0.246 (0.165)	-0.504 (0.455)
Factor 3 (Occipital)	-0.207 (0.738)	0.057 (1.290)	0.019 (0.751)	0.407 (1.193)	0.083 (0.702)	0.419 (1.209)	-0.383 (0.774)	-0.088 (1.433)

S1: standard stimuli; S2: distractor stimuli; S3: target stimuli; N.A.; non applicable.

DMN: default mode network.

^a p<0.05; ^b p<0.01; ^c p<0.001 (tendency: ^d p<0.1) carriers vs. non-carriers; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (tendency: [#] p<0.1) patients vs. controls with the correspondent genotype (non-parametric Mann-Whitney U test).

Table 36. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data in patients and healthy controls grouped according to genotype (carriers and non-carriers of the A risk allele for the NRG1 rs3924999 polymorphism; NRG1b). Differences between carriers and non-carriers for each studied group are displayed in the carrier's column. Differences with respect to the correspondent control group (i.e., the control group with the same genotypic condition) are displayed in every patient's column.

	All participants		All patients		Minimally treated patients		Healthy controls	
	NRG1b A+ (n=39)	NRG1b A- (n=24)	NRG1b A+ (n=18)	NRG1b A- (n=13)	NRG1b A+ (n=12)	NRG A- (n=9)	NRG1b A+ (n=16)	NRG1b A- (n=7)
Age (years)	36.97 (14.93)	37.71 (14.78)	35.50 (14.02)	37.69 (9.10)*	30.50 (11.14)	35.22 (9.97)	33.69 (13.42)	27.86 (12.44)
Education (complete courses)	11.85 (3.18)	9.89 (4.08)	12.20 (3.29)	9.38 (4.03)	12.63 (3.07)	11.33 (2.07)	10.67 (3.06)	10.23 (2.32)
PANSS Positive	N.A.	N.A.	20.94 (4.48)	19.33 (4.14)	21.40 (3.92)	20.75 (3.54)	N.A.	N.A.
PANSS Negative	N.A.	N.A.	17.69 (5.10) ^a	22.33 (5.14)	15.00 (3.33) ^a	20.63 (4.60)	N.A.	N.A.
PANSS Total	N.A.	N.A.	71.88 (11.62)	80.25 (11.48)	71.10 (8.48) ^a	83.88 (11.93)	N.A.	N.A.
BACS Verbal memory	46.06 (13.44)	42.10 (14.19)	37.53 (13.30)***	34.09 (11.09)*	36.50 (12.93)***	32.29 (10.95)**	55.50 (6.61)	53.43 (10.18)
BACS Working memory	19.11 (5.80)	18.77 (5.49)	16.06 (6.57)**	16.50 (5.40)	16.18 (5.02)***	17.00 (6.48)	22.50 (3.18)	21.43 (5.09)
BACS Motor ability	56.97 (14.45)	56.55 (18.47)	52.18 (14.63)	46.33 (16.02)**	54.50 (16.41)	46.50 (18.07)**	60.75 (14.23) ^a	73.43 (13.10)
BACS Verbal fluency	21.33 (7.02)	19.36 (5.64)	16.12 (5.13)***	16.50 (3.68)*	16.67 (5.43)***	16.13 (3.72)*	27.13 (3.38) ^a	21.71 (5.79)
BACS Processing speed	48.67 (17.97)	42.67 (13.79)	38.24 (16.74)***	33.73 (7.10)***	40.33 (15.02)***	33.86 (6.87)**	60.13 (13.02)	55.00 (10.21)
BACS Solving problem	14.49 (5.58)	15.48 (5.17)	11.50 (6.20)**	13.73 (6.29)	12.55 (5.73)*	13.29 (6.92)	17.25 (3.32)	18.14 (2.67)
Total IQ	92.34 (19.09)	93.14 (17.66)	81.13 (14.74)***	81.75 (12.97)**	80.50 (14.53)***	80.88 (13.75)**	104.19 (14.10)	103.57 (11.47)
S3: % Correct responses	89.29 (18.55)	78.10 (33.11)	81.75 (28.33) ^a	54.68 (37.14)	68.95 (33.82)*	61.34 (33.82)	96.28 (4.09)	81.90 (35.71)
S3: Reaction time (ms)	577.58 (91.78)	554.07 (96.85)	614.39 (100.41)**	600.72 (88.15)	665.99 (98.19)**	620.33 (88.70)	527.92 (28.95)	508.72 (79.15)
S3: N valid segments	47.54 (24.55)	50.50 (23.24)	43.00 (21.01)	47.46 (21.68)	43.75 (20.10)	43.00 (21.38)	54.94 (25.72)	62.14 (22.41)
S1 Pz amplitude (µV)	0.045 (0.664)	0.070 (0.750)	0.105 (0.598)	0.227 (0.689)	0.178 (0.643)	0.263 (0.804)	0.166 (0.684)	-0.232 (0.594)
S2 Pz (P3a) amplitude (µV)	1.000 (1.202)	0.931 (1.154)	0.929 (1.193)	0.789 (1.066)	1.076 (1.290)	0.992 (1.204)	1.210 (0.982)	1.497 (1.025)
S3 Pz (P3b) amplitude (µV)	1.136 (1.408)	1.350 (1.685)	0.769 (1.449)*	0.878 (1.821)*	1.166 (1.574)	1.197 (2.092)	1.623 (0.873) ^b	2.647 (0.532)
Factor 1 (Frontal)	0.091 (1.161)	0.001 (1.303)	0.198 (1.151)	-0.233 (0.728)	0.177 (1.220)	-0.126 (0.862)	-0.105 (1.277)	0.479 (2.185)
Factor 2 (DMN)	-0.234 (0.420)	-0.162 (0.269)	-0.030 (0.379)**	-0.101 (0.271)	-0.118 (0.345)*	-0.078 (0.315)	-0.389 (0.419)	-0.325 (0.130)
Factor 3 (Occipital)	0.024 (1.034)	-0.329 (0.844)	0.296 (0.977)	-0.065 (0.811)	0.311 (0.973)	0.077 (0.867)	-0.107 (1.173)	-0.550 (1.004)

S1: standard stimuli; S2: distractor stimuli; S3: target stimuli; N.A.; non applicable.

DMN: default mode network.

^a p<0.05; ^b p<0.01; ^c p<0.001 (tendency: ^d p<0.1) carriers vs. non-carriers; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (tendency: [#] p<0.1) patients vs. controls with the correspondent genotype (non-parametric Mann-Whitney U test).

Table 37. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data in patients and healthy controls grouped according to genotype (carriers and non-carriers of the C risk allele for the NRG3 rs10748842 polymorphism). Differences between carriers and non-carriers for each studied group are displayed in the carrier's column. Differences with respect to the correspondent control group (i.e., the control group with the same genotypic condition) are displayed in every patient's column.

	All participants		All patients		Minimally treated patients		Healthy controls	
	NRG3 C+ (n=13)	NRG3 C- (n=50)	NRG3 C+ (n=8)	NRG C- (n=23)	NRG C+ (n=5)	NRG C- (n=16)	NRG3 C+ (n=4)	NRG3 C- (n=19)
Age (years)	38.77 (14.13)	36.86 (15.03)	35.38 (8.40)	36.78 (13.26)	31.40 (3.91)	32.88 (12.13)	40.25 (21.22)	30.16 (10.82)
Education (complete courses)	12.14 (2.73)	10.53 (3.94)	11.40 (2.97)	10.77 (4.19)	12.00 (2.00)	12.09 (2.91)	14.00 (0.00)	9.00 (1.41)
PANSS Positive	N.A.	N.A.	19.86 (5.11)	20.38 (4.18)	19.25 (3.59)	21.64 (3.63)	N.A.	N.A.
PANSS Negative	N.A.	N.A.	20.29 (7.89)	19.48 (4.75)	16.75 (7.27)	17.71 (4.18)	N.A.	N.A.
PANSS Total	N.A.	N.A.	75.00 (11.66)	75.62 (12.53)	76.25 (14.61)	76.93 (11.53)	N.A.	N.A.
BACS Verbal memory	42.25 (15.09)	45.22 (13.45)	34.86 (14.04)	36.62 (12.12)***	37.50 (6.56)	34.27 (13.30)***	50.25 (9.91)	55.84 (7.07)
BACS Working memory	18.08 (7.24)	19.22 (5.20)	14.43 (7.59)*	16.86 (5.44)**	16.50 (3.70)*	16.53 (6.02)**	23.00 (1.41)	22.00 (4.11)
BACS Motor ability	54.42 (16.78)	57.43 (15.83)	50.43 (13.76)	49.55 (15.96)**	56.75 (14.82)	49.94 (17.79)**	59.50 (23.74)	65.68 (12.98)
BACS Verbal fluency	22.00 (6.70)	20.22 (6.53)	17.43 (3.60)**	15.91 (4.79)***	18.25 (1.89)*	16.00 (5.14)***	27.75 (4.35)	25.00 (4.91)
BACS Processing speed	44.33 (14.51)	47.02 (17.32)	37.86 (14.46)	36.00 (13.88)**	38.50 (5.00)*	37.80 (14.32)***	49.75 (5.44)	60.42 (12.54)
BACS Solving problem	14.25 (4.94)	15.02 (5.57)	12.86 (5.61)	12.25 (6.54)***	11.50 (5.26)	13.21 (6.36)*	15.75 (3.77)	17.89 (2.92)
Total IQ	95.00 (17.27)	92.09 (18.79)	83.67 (10.58)*	80.77 (14.66)***	81.50 (4.20)*	80.44 (15.47)***	106.25 (14.34)	103.53 (13.19)
S3: % Correct responses	77.14 (31.94)	86.42 (24.29)	64.48 (45.20)	76.10 (30.17)*	62.35 (41.24)	66.81 (38.27)*	92.22 (4.40)	90.11 (24.82)
S3: Reaction time (ms)	624.74 (115.94)	558.32 (86.70)	702.63 (123.52)	582.45 (67.19)*	645.46 (77.15)	599.72 (72.08)*	541.04 (9.50)	517.21 (57.04)
S3: N valid segments	46.23 (25.94)	49.30 (23.59)	47.38 (27.51)	44.00 (18.99)	52.00 (26.43)	40.75 (17.94)*	54.00 (17.42)	57.79 (26.07)
S1 Pz amplitude (µV)	0.099 (0.745)	0.043 (0.685)	0.338 (0.653)	0.092 (0.623)	0.452 (0.782)	0.140 (0.680)	0.060 (0.213)	0.042 (0.737)
S2 Pz (P3a) amplitude (µV)	0.708 (1.019)	1.043 (1.212)	0.707 (1.052)	0.927 (1.167)	0.883 (1.278)	1.089 (1.245)	1.114 (0.691)	1.336 (1.043)
S3 Pz (P3b) amplitude (µV)	0.858 (1.522)	1.311 (1.508)	0.623 (1.553)*	0.882 (1.628)*	0.754 (2.017)	1.313 (1.729)	1.915 (0.400)	1.939 (0.993)
Factor 1 (Frontal)	0.004 (0.849)	0.071 (1.291)	0.144 (1.043)	-0.027 (1.011)	0.038 (0.966)	0.050 (1.127)	-0.276 (0.438)	0.146 (1.725)
Factor 2 (DMN)	-0.117 (0.267)	-0.230 (0.390)	-0.015 (0.252)	-0.075 (0.363)**	0.010 (0.326)	-0.135 (0.327)*	-0.254 (0.246)	-0.394 (0.373)
Factor 3 (Occipital)	-0.381 (0.759)	-0.040 (1.018)	-0.023 (0.752)*	0.203 (0.973)	-0.085 (0.477)*	0.304 (1.007)	-0.891 (0.268)	-0.105 (1.187)

S1: standard stimuli; S2: distractor stimuli; S3: target stimuli; N.A.; non applicable.

DMN: default mode network.

^a p<0.05; ^b p<0.01; ^c p<0.001 (tendency: ^d p<0.1) carriers vs. non-carriers; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (tendency: [#] p<0.1) patients vs. controls with the correspondent genotype (non-parametric Mann-Whitney U test).

Table 38. Gamma cortical noise and P300 amplitude for the different stimulus conditions in the healthy controls group (n=5) before and 24 hours after receiving 2 mg of haloperidol. Significant differences between pre- and post-haloperidol measures are displayed in the first column.

	Pre-haloperidol	Post-haloperidol	Z (p)
GCN Fp1 (μV^2)	0.004 (0.021)	0.004 (0.013)	-1.214 (0.225)
GCN Fp2 (μV^2)	0.005 (0.029)	0.004 (0.012)	-0.944 (0.345)
GCN F3 (μV^2)	0.003 (0.016)	0.003 (0.011)	-0.405 (0.686)
GCN F4 (μV^2)	0.003 (0.015)	0.003 (0.011)	-0.135 (0.893)
GCN C3 (μV^2)	0.002 (0.009)	0.002 (0.009)	-0.674 (0.500)
GCN C4 (μV^2)	0.002 (0.012)	0.003 (0.012)	-0.944 (0.345)
GCN P3 (μV^2)	0.002 (0.021)	0.002 (0.008)	-1.461 (0.144)
GCN P4 (μV^2)	0.003 (0.036)	0.002 (0.020)	-0.674 (0.500)
GCN O1 (μV^2)	0.004 (0.094)	0.004 (0.069)	-0.405 (0.686)
GCN O2 (μV^2)	0.003 (0.045)	0.004 (0.057)	-0.674 (0.500)
GCN F7 (μV^2)	0.007 (0.025)	0.008 (0.038)	-0.944 (0.345)
GCN F8 (μV^2)	0.005 (0.029)	0.005 (0.032)	-0.405 (0.686)
GCN T5 (μV^2)*	0.004 (0.034)	0.003 (0.018)	-2.023 (0.043)
GCN T6 (μV^2)	0.004 (0.055)	0.004 (0.058)	-0.365 (0.715)
GCN Fz (μV^2)	0.003 (0.016)	0.003 (0.011)	-0.135 (0.893)
GCN Pz (μV^2)	0.002 (0.041)	0.002 (0.023)	-0.674 (0.500)
GCN Cz (μV^2)	0.003 (0.015)	0.003 (0.011)	-0.405 (0.686)
S1 Pz amplitude (μV)	-1.709 (0.282)	-0.662 (0.564)	-0.674 (0.500)
S2 Pz (P3a) amplitude (μV)	0.076 (4.265)	-0.375 (2.726)	-0.405 (0.686)
S3 Pz (P3b) amplitude (μV)	0.571 (5.554)	0.700 (4.516)	-0.674 (0.500)

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

GCN: gamma cortical noise.

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 (Wilcoxon non-parametric test for repeated measures).

Table 39. Gamma cortical noise in the early (100-300 ms) and late (350-550 ms) post-stimuli windows for the different studied groups. Inter-group significant differences are displayed in every group's column.

		All patients (n=53)	Minimally-treated patients (n=30)	First-degree relatives (n=24)	Healthy controls (n=27)
GCN Fp1 (μV^2)	Early	0.083 (0.062)	0.070 (0.038)	0.064 (0.039)	0.067 (0.040)
	Late	0.058 (0.048)	0.049 (0.028)	0.040 (0.024)	0.046 (0.026)
GCN Fp2 (μV^2)	Early	0.092 (0.114)	0.064 (0.029)	0.074 (0.065)	0.066 (0.043)
	Late	0.058 (0.057)	0.044 (0.022)	0.051 (0.053)	0.047 (0.027)
GCN F3 (μV^2)	Early	0.054 (0.036)	0.054 (0.037)	0.046 (0.028)	0.051 (0.063)
	Late	0.038 (0.029) ^a	0.036 (0.026) ^a	0.026 (0.013)	0.036 (0.052)
GCN F4 (μV^2)	Early	0.056 (0.046)	0.059 (0.059)	0.050 (0.038)	0.044 (0.045)
	Late	0.040 (0.034)	0.042 (0.041)	0.032 (0.023)	0.035 (0.038)
GCN C3 (μV^2)	Early	0.049 (0.057)	0.055 (0.075)	0.039 (0.026)	0.067 (0.139)
	Late	0.035 (0.046)	0.037 (0.058)	0.022 (0.016)	0.041 (0.078)
GCN C4 (μV^2)	Early	0.052 (0.050)	0.054 (0.047)	0.044 (0.030)	0.052 (0.055)
	Late	0.032 (0.028)	0.032 (0.027)	0.026 (0.019)	0.039 (0.045)
GCN P3 (μV^2)	Early	0.059 (0.034) ^{**a}	0.061 (0.031) ^{**b}	0.039 (0.019)	0.039 (0.026)
	Late	0.039 (0.026) ^{*b}	0.040 (0.023) ^{*c}	0.022 (0.010)	0.027 (0.019)
GCN P4 (μV^2)	Early	0.061 (0.037) ^{#a}	0.056 (0.023) ^a	0.040 (0.024)	0.045 (0.032)
	Late	0.041 (0.026) ^{*c}	0.037 (0.016) ^{*c}	0.021 (0.012)	0.028 (0.016)
GCN O1 (μV^2)	Early	0.280 (0.345) ^a	0.279 (0.382)	0.134 (0.125)	0.169 (0.209)
	Late	0.193 (0.214) ^a	0.190 (0.227) ^d	0.096 (0.104)	0.122 (0.155)
GCN O2 (μV^2)	Early	0.251 (0.338) ^d	0.206 (0.221) ^d	0.117 (0.087)	0.165 (0.157)
	Late	0.179 (0.237) ^a	0.152 (0.164) ^a	0.079 (0.065)	0.120 (0.117)
GCN F7 (μV^2)	Early	0.164 (0.319)	0.106 (0.100)	0.090 (0.113)	0.133 (0.191)
	Late	0.112 (0.205)	0.077 (0.079)	0.057 (0.064)	0.090 (0.121)
GCN F8 (μV^2)	Early	0.139 (0.221)	0.142 (0.249)	0.103 (0.092)	0.102 (0.163)
	Late	0.102 (0.170)	0.102 (0.175)	0.068 (0.064)	0.071 (0.111)
GCN T5 (μV^2)	Early	0.140 (0.153)	0.140 (0.088) ^{*d}	0.099 (0.056)	0.088 (0.074)
	Late	0.099 (0.133)	0.094 (0.058) ^{**a}	0.060 (0.034)	0.057 (0.039)
GCN T6 (μV^2)	Early	0.116 (0.085)	0.113 (0.083)	0.085 (0.044)	0.129 (0.138)
	Late	0.083 (0.076)	0.075 (0.048) ^d	0.054 (0.029)	0.082 (0.098)
GCN Fz (μV^2)	Early	0.044 (0.019) ^{***}	0.044 (0.019) ^{**}	0.036 (0.026)	0.030 (0.017)
	Late	0.029 (0.012) ^{**b}	0.029 (0.011) ^{*a}	0.021 (0.015)	0.021 (0.012)
GCN Pz (μV^2)	Early	0.045 (0.030) ^{#d}	0.047 (0.026) ^{*a}	0.032 (0.023)	0.032 (0.029)
	Late	0.027 (0.018) ^b	0.026 (0.013) ^b	0.016 (0.009)	0.021 (0.016)
GCN Cz (μV^2)	Early	0.035 (0.018) ^a	0.037 (0.020) ^a	0.027 (0.013)	0.029 (0.016)
	Late	0.022 (0.011) ^c	0.023 (0.012) ^b	0.014 (0.006) [*]	0.019 (0.010)

GCN: gamma cortical noise.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (tendency: # $p < 0.1$) with respect to healthy controls; ^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.001$ (tendency: ^d $p < 0.1$) with respect to first-degree relatives (Student t test).

Table 40. Gamma cortical noise in the peripheral electrodes for the different studied groups. Inter-group significant differences are displayed in every group's column.

	All patients (n=53)	Minimally treated patients (n=30)	First-degree relatives (n=24)	Healthy controls (n=27)
GCN Fp1 (μV^2)	0.019 (0.017)	0.012 (0.007)	0.010 (0.006)	0.011 (0.006)
GCN Fp2 (μV^2)	0.018 (0.017)	0.011 (0.005)	0.015 (0.015)	0.012 (0.006)
GCN F3 (μV^2)	0.014 (0.011) ^b	0.011 (0.011)	0.008 (0.004)	0.009 (0.014)
GCN F4 (μV^2)	0.014 (0.012)	0.010 (0.011)	0.009 (0.007)	0.009 (0.009)
GCN C3 (μV^2)	0.012 (0.013) ^c	0.010 (0.015)	0.007 (0.005)	0.013 (0.030)
GCN C4 (μV^2)	0.013 (0.011)	0.010 (0.010)	0.009 (0.006)	0.011 (0.014)
GCN P3 (μV^2)	0.014 (0.009) ^{***a}	0.012 (0.009) ^{**b}	0.006 (0.003)	0.007 (0.004)
GCN P4 (μV^2)	0.013 (0.008) ^{***a}	0.011 (0.005) ^{*c}	0.006 (0.004)	0.007 (0.004)
GCN O1 (μV^2)	0.049 (0.045)^c	0.048 (0.053)	0.025 (0.026)	0.029 (0.038)
GCN O2 (μV^2)	0.045 (0.050)^c	0.037 (0.038)	0.021 (0.015)	0.029 (0.028)
GCN F7 (μV^2)	0.027 (0.026)	0.023 (0.023)	0.018 (0.020)	0.024 (0.032)
GCN F8 (μV^2)	0.024 (0.017)	0.021 (0.017)	0.020 (0.019)	0.019 (0.028)
GCN T5 (μV^2)	0.025 (0.014)^{***c}	0.024 (0.013)^{**b}	0.017 (0.010)	0.015 (0.009)
GCN T6 (μV^2)	0.022 (0.013)^c	0.020 (0.013)	0.015 (0.008)	0.021 (0.023)
GCN Fz (μV^2)	0.010 (0.006) ^{***a}	0.008 (0.003) ^{**}	0.005 (0.005)	0.005 (0.003)
GCN Pz (μV^2)	0.017 (0.026) ^{**a}	0.008 (0.005) ^{*b}	0.005 (0.003)	0.006 (0.004)
GCN Cz (μV^2)	0.014 (0.022) ^{**a}	0.006 (0.003) ^a	0.004 (0.002)	0.005 (0.003)

GCN: gamma cortical noise.

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 with respect to healthy controls; ^a p<0.05; ^b p<0.01; ^c p<0.001 with respect to first-degree relatives (Student t test).

DISCUSSION

Cognitive and P300 Event-Related Potential alterations in schizophrenia

Inter-group contrasts confirmed a generalized cognitive deficit in schizophrenia (i.e., in all the domains) in accordance to precedent literature (e.g., Barch & Ceaser, 2012; Heinrichs, 2005; Keefe & Fenton, 2007; Nuechterlein et al., 2012). These results were also present when considering minimally treated patients alone, which suggests independence from pharmacological effects, in the line of precedent studies with drug-free first episode patients (Addington & Addington, 2002; Gonzalez-Blanch et al., 2006; Mesholam-Gately et al., 2009).

Patients with schizophrenia showed P3b, but not P3a, alterations. However, this was not maintained when only considering minimally treated patients, which could be caused by the consequent sample size reduction. These results were similar to those presented by Devrim-Uçok et al. (2006) in which significantly lower P3b amplitude in chronic and first episode patients was found, while P3a deficit was only present in chronic patients. Other works partially match ours showing diminished P3b amplitude in pharmacologically-treated chronic patients (Domjan et al., 2012; Olbrich et al., 2005; Ramos-Loyo et al., 2009) and in first episode patients (de Wilde et al., 2008; Valkonen-Korhonen et al., 2003). The pattern of a minor (compared to P3b) or null P3a alteration in patients with schizophrenia is usual in precedent studies (Haenschel et al., 2007; Schall et al., 1999; Sponheim, McGuire & Stanwyck, 2006).

These results as a whole suggest that P3b component is more affected by the disease, while other possible processes related to productive symptoms may intervene in the P3a alteration. Moreover, P3b component involves not only attention processing mechanisms (such as P3a) but also memory maintenance and retrieval processes (Polich, 2007). This more demanding processing may be altered in our patients and may explain our results.

We can discard age, sex and education level influence since they were correctly balanced in our patients and controls samples. Also, odd-ball task performance and the number of valid epochs (which reflects EEG data quality) included in the analysis were similar for both groups.

Gamma cortical noise spatial distribution

From our factor analysis we finally obtained a 3 significant components solution: Frontal, DMN and Occipital. When the analysis was repeated only for healthy controls the resulting model maintained both main components (Frontal and DMN), which suggests independence from illness condition.

The resulting distribution is characterized by: 1) a frontal gamma cortical noise pattern, coherent with the odd-ball task cognitive control processing demands (Bledowski et al., 2004; Polich, 2007; Wronka, Kaiser & Coenen, 2012), which could be enclosed to a non-efficient out-of-phase activity excess in the same regions; 2) a DMN pattern, which could be consequence of the dynamic changes between resting (irrelevant stimuli) and task (relevant stimuli) cognitive states (Raichle & Snyder, 2007); and 3) an occipital factor with a lower explicative level which could be related to other irrelevant processes not locked to the task or the possible muscular gamma artifact usually present in peripheral electrodes (Pope et al., 2009).

Previous works using fMRI (Raichle & Snyder, 2007; Spreng, Mar & Kim, 2009) locate DMN in medial-frontal, posterior cingulate, lateral-parietal and hippocampus neuroanatomical regions.

According to these works, in healthy subjects this network is more active in the resting state, but decrease its activity during a cognitive task performance to favour the activation of other regions directly involved in the task (Broyd et al., 2009; Raichle & Snyder, 2007). This dynamic interrelation may underlie our factorial structure since it includes DMN and frontal-lateral components; in this case of background activity not locked to the task stimuli.

Although most of DMN studies use fMRI, this technique does not have enough temporal resolution to adequately capture the dynamic neural interactions that occur in the milliseconds range. However, considering that neuronal firing rate has been directly related to gamma power modulation (Whittingstall & Logothetis, 2009) and that gamma oscillatory activity is associated to cerebral perfusion (Niessing et al., 2005; Scheeringa et al., 2011), our resulting factors would be able to capture the electrophysiological correlates of functional networks. EEG techniques are not only reliable and non-invasive, but also offer enough temporal resolution to complement fMRI studies of healthy and pathological brain functional processes.

Gamma cortical noise alterations in schizophrenia

The DMN does not reduce its activity in patients with schizophrenia during simple cognitive tasks as it does in healthy controls (Pomarol-Clotet et al., 2008); probably as a dysfunction of the inhibitory transmission observed in this illness (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012). Also, other regions usually more active during task performance do not activate properly in schizophrenia (Ongur et al., 2010; Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Accordingly, our patients obtained a significantly higher magnitude in gamma cortical noise in the DMN factor (mainly frontal-medial and parietal-lateral). These results were also significant for the minimally-treated patients considered alone, which suggests independence from pharmacological treatment.

Our data support an excess of cortical noise in schizophrenia, like the excess previously observed in high frequency bands (Gandal et al., 2012; Krishnan et al., 2005; Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006). This was delimited to DMN-related areas, while we could not find significant differences between patients and controls in the frontal factor. However, we will later discuss that frontal hyperactivation was also present in a subgroup of patients with predominant frontal-processing cognitive deficit.

Also supporting contrast analyses results, the ROC curve evidenced that the DMN gamma cortical noise measure (i.e., DMN factor) was the better predictor of the schizophrenia condition in contrast to control condition, and this was also observed in the minimally treated patients considered alone. Coherent with our previous results, frontal factor prediction was not significant.

Results suggest that patients with schizophrenia have an excess of gamma cortical noise power in those areas expected to reduce their activity during a basic cognitive task, that is, a possible deactivation deficit in the DMN during cognitive performance. This may reflect a cortical hyperactivation not linked to the task in patients, which also could hamper the frontal-lateral activation for the correct resolution of a simple cognitive task. However, the latter was not present in our results, coherent with the similar oddball task performance. In this sense, it is necessary to take into account that only activity unlocked to the task stimuli was assessed in this study, which is a limitation.

Gamma band is usually related to sensory stimulation and may be subdivided in evoked (in-phase activity) and induced (background out-of-phase activity) subcomponents (Roach & Mathalon, 2008). Our noise magnitude is likely to relate to the non-evoked part of the response, thus our higher gamma noise power is compatible with the lower evoked response in schizophrenia reported by other studies in the same band during a cognitive task similar to ours (Gallinat et al., 2004; Haenschel et al., 2009). Indeed, the lessened P3b amplitude (that results from averaging and may relate more directly to the evoked response) in our patients may result from lower global (not restricted to gamma band) evoked response since both parameters are calculated from post-stimuli activity averaging.

EEG assessment of cortical noise is not usual in schizophrenia studies, which makes our results difficult to contrast with others. However, there are some previous works that may be a reference. For instance, some studies (Winterer et al., 2004; Winterer et al., 2006) have found evidences of cortical noise excess not only in the gamma band, but also in delta, theta, alpha and beta in patients with schizophrenia during an oddball task. Our results are also congruent with other electrophysiological assessments. For instance, Singer et al. (1993) obtained a higher induced activity and lower evoked in the gamma band in response to auditory stimulation in patients with schizophrenia. Moreover, an excess of induced power has been demonstrated in frontal regions during executive control and working memory processing (Cho, Konecky & Carter, 2006; Haenschel et al., 2009; Teale et al., 2008).

Oscillatory activity is thought to reflect neural responses auto-organization (Uhlhaas & Singer, 2006). Hence, a hypothetical subjacent inhibitory deficit, such as the one proposed in schizophrenia (Lewis, Hashimoto & Volk, 2005), may lead to a pathological disconnection and disorganization state (Bowins, 2011; Friston, 1999; Koenig et al., 2001; Lesh et al., 2011; Phillips & Silverstein, 2003; Schlosser et al., 2003), which would be reflected both in a higher background oscillatory activation and a minor evoked activation (Singer, 1993). The elevated gamma noise power found in our patients is probably related to GABAergic pathway interneurons, especially those parvalbumin-positive (Cunningham et al., 2006; Gonzalez-Burgos, Hashimoto & Lewis, 2010; Lewis et al., 2012; Lodge, Behrens & Grace, 2009). EEG signals are thought to be more dominated by synaptic currents than for action potentials, so the higher noise power in our patients is compatible with a pathological disinhibited state which hampers the adequate coordination and synchronization of neural activity. Gamma oscillations may mainly be mediated by short-range cortico-cortical connections (Singer, 1999), and the excess of intra-areal communication (compatible with that elevated noise) can restrict the necessary segregation of neural groups to focus on task or perceptions. Consequently, this alteration in the neural inhibitory processes is probably linked to psychotic symptoms onset (Haenschel et al., 2009; Uhlhaas & Singer, 2010).

Since 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 excess of gamma noise power in our patients may accompany the DMN alteration found through fMRI techniques (Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). However, this should be taken cautiously, since DMN is characterized by very slow oscillations (0.1 to 1 Hz) of the *blood oxygen level-dependent* (BOLD) signal (Broyd et al., 2009), and further study of this correspondence is necessary in future work. Another possible explanation for the higher factor scores in the patients is a lower level of engagement in the odd-ball task, but this seems

unlikely given that our studied groups had similar behavioural outcome in the task. Nevertheless, Almeida et al. (2011) proved that significant gamma band activity increase in schizophrenia is independent from P300 amplitude magnitudes. Thus, that lack of deactivation is compatible with data from other studies of resting state fMRI that describe more DMN activity in schizophrenia patients than in healthy controls (Zhou et al., 2007).

Link between gamma cortical noise and other phenotypic parameters: P300, cognition and clinical symptoms

Oscillatory activity plays an important role in the neural synchronization processes (Buzsáki & Draguhn, 2004), and crucial in the gamma band for general cognitive functioning (Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Uhlhaas et al., 2009a), including multisensorial integration (Lakatos et al., 2007), selective attention (Doesburg et al., 2008) and working memory (Jensen, Kaiser & Lachaux, 2007). The gamma noise power excess we found in our patients with schizophrenia, distributed coherently with the DMN, probably reflects a pathological cortical hyperactivity caused by a dysfunction of basic neural inhibitory processes. Since gamma activity may play an important role in perceptive organization (Buzsáki, 2006; Singer, 1993, 1999; Tallon-Baudry et al., 1998; Uhlhaas et al., 2009a), its deregularization may have a negative effect over the basic cognitive processes (Herrmann, Frund & Lenz, 2010), and even partially explain psychotic symptoms onset (Ford & Mathalon, 2005; Lee et al., 2003; Spencer et al., 2009).

Cognitive, neurophysiological and clinical correlates of gamma cortical noise

Regression analyses revealed a significant negative relation between frontal factor and problem solving task in patients with schizophrenia, so the higher gamma cortical noise magnitudes (i.e., inefficient activity) in frontal-lateral regions the more hampered the performance in a cognitive task with predominant frontal processing. Precedent studies have also established a strong linear correlation between the power of evoked gamma oscillations and working memory load in the prefrontal cortex (Williams & Boksa, 2010). This result is partially compatible with ours since we could only verify this association with the problem solving scores, which also have a strong working memory component. Nevertheless, the background noise activity excess in our patients may hamper the required cognitive flexibility to optimally solve the cognitive demands. This relation may be similar to the one evidenced by fMRI (Manoach, 2003).

Other works reported that cortical hyperactivation, represented in our results as an excess of gamma cortical noise, may provide an inefficient overload in working memory. For example, Haenschel et al. (2009) used time-frequency analysis to assess the power changes in the different EEG bands during encoding, maintenance and retrieval of a working memory task. The authors found that during the late maintenance period, patients with schizophrenia showed higher gamma band amplitude in response to an N-back test for the 2 elements task and failed to sustain that elevated gamma band activity for its 3 elements task. In contrast, controls displayed higher gamma band amplitude in response to N-back for 3 elements (Haenschel et al., 2009). In this same direction, a gradual increase in gamma amplitudes after stimulus onset was associated with a higher working memory load in healthy controls, but gamma amplitudes remained constant regardless of task difficulty in patients (Basar-Eroglu et al., 2007). These results suggest a higher gamma power at rest and/or under low cognitive demands that cannot increase as expected under relatively greater demands in schizophrenia.

These previously mentioned studies use in-phase activity measures and the interpretation together with our results should be taken cautiously. Nevertheless, there are some studies relating cortical noise and cognitive performance. For instance, Winterer et al. (2004), obtained an inverse relation between frontal noise in alpha and delta bands and cognitive outcome in several working memory tasks: N-back test, perseverative errors in the *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) and vigilance score in the *Continuous Performance Test* (CPT).

P300 parameters were not associated to gamma activity in patients with schizophrenia or healthy controls. Only reaction time was positively related to gamma noise activity in the frontal factor for patients. Our results partially coincide with those of Reinhart et al., (2011), which reported that parietal gamma activity was positively correlated with P300 amplitude and negatively with reaction time. However, we have to take into consideration that these authors assessed a pre-stimuli evoked activity.

Finally, we could not find any significant association between gamma cortical noise and psychotic symptoms, despite the association DMN activity has with emotional processing and social cognition (Broyd et al., 2009). In summary, our frontal factor was associated to worst frontal-processing cognitive deficit and to longer reaction times in patients with schizophrenia, although there was no relation with psychotic symptoms contrary to precedent studies (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). We have to consider that these last results were not significant for the minimally-treated patients considered alone, so we have to be cautious with our interpretation.

Study of patients with and without cognitive deficit

Our data show that patients with schizophrenia primarily characterized by significant cognitive deficit in domains with greater frontal processing load (working memory and problem solving) are also characterized by higher gamma cortical noise over the frontal region. These results are also present in the corresponding minimally treated patients group, which corroborate the results independence from pharmacological effect due to treatment.

It is important to highlight that these significant results (deficit vs. non-deficit patients) did not extend to the other remaining cognitive dimensions. Moreover, we can consider that these results are related to the unitary dimension of working memory, since the Tower of London task used to assess problem solving has a strong component of this cognitive function (patients have to mentally retain and manipulate visual information in order to solve different items). This is coherent with precedent studies in patients with schizophrenia that associate gamma oscillatory alteration not only to frontal networks dysfunction (Ferrarelli et al., 2008; Gallinat et al., 2004) but also to working memory performance (Barr et al., 2010; Haenschel et al., 2009). The academic level did not explain the differences since it was similar for both subgroups of patients.

It is interesting that despite the similar diagnosis, only a subgroup of patients showed a significant cognitive deficit together with significantly higher gamma noise power magnitudes, and all of this restricted to the frontal-lateral region. This possibly suggests a specific association between both types of abnormalities in a well localized area. Also P3b amplitude was significantly lower in patients with frontal cognitive deficit than those without this deficit. P3b evocation is partly mediated by frontal processes (Polich, 2007; Soltani et al., 2000) and its alteration is common in patients with schizophrenia (Bramon et al., 2008; Bramon et al., 2004).

These results localized in a specific region such as the frontal one, which is probably active during the odd-ball task, supports the relevance of the association that gamma cortical noise has with cognitive performance. Our results suggest that gamma band oscillatory activity is inefficiently used in frontal-lateral regions by patients with schizophrenia with significant deficits in working memory and problem solving domains. This relation is also reflected in the evoked P3b potential dysfunction, that is, in the neural activation locked to a relevant stimulus onset.

We did not find significant differences in the DMN factor between deficit and non-deficit subgroups. This suggests a generalized hyperactivation dysfunction (present in all our patients) in the DMN region in schizophrenia. Such hyperactivation would expand to the frontal-lateral area exclusively in those patients with affected frontal cognitive performance. This is also supported by the fact that our patients with cognitive deficit in working memory and problem solving, but not those without deficit, obtained a higher gamma cortical noise activity than the control group. However, we should be cautious since the latter differences were only tendencies, possibly due to the effect of the consequent sample reduction after the cognitive deficit subdivision.

In summary, present results as a whole support that a significantly higher frontal gamma noise power could be restricted to a subgroup of patients within the schizophrenia syndrome, that is, those phenotypically defined as suffering cognitive deficit in those functions more related to frontal lobe processing. However, restricted to the DMN regions, an alteration in the gamma cortical noise is also present common to all schizophrenia cognitive phenotypes. These results suggest a dimensional neurobiological subjacent alteration, which could be similar but more extensive in patients with higher noise magnitudes over the frontal-lateral electrodes and result in a worst cognitive performance in these tasks demanding for more frontal load.

The excess of gamma noise power in our patients is probably related to a deficit in the inhibitory synaptic mechanisms given the close link between gamma band activity alterations and GABAergic neural transmission dysfunction in schizophrenia (Gonzalez-Burgos, Hashimoto & Lewis, 2010; Haenschel et al., 2009; Uhlhaas & Singer, 2010). Such deregularization probably contributes to the worst working memory and problem solving performance in our patients, perhaps involving also cholinergic and/or dopaminergic modulation mechanisms (Andersson, Johnston & Fisahn, 2012; Ito & Schuman, 2007; Lisman et al., 2008). In any case, our global results seem coherent with a generalized hyperactivation in the DMN regions in schizophrenia, as well as a hyperexcitation in the frontal-lateral regions only in those patients characterized by a worst outcome in those cognitive tasks more dependent of frontal processing. However, present study does not differentiate between evoked and induced responses and the comparison with prior works is consequently limited (Basar-Eroglu et al., 2007; Lee et al., 2003; Symond et al., 2005).

Heritability of the neurophysiological, cognitive and clinical alterations

Compared to controls, our group of relatives showed a significantly worst cognitive outcome in verbal memory, working memory and processing speed, even when this group had a higher educational level. These results, put together with patients' cognitive deficits, are coherent with previous works that consider cognitive performance as a possible endophenotype for

schizophrenia (Glahn et al., 2007; Heydebrand, 2006; Sitskoorn et al., 2004; Snitz, Macdonald & Carter, 2006), that is, a neurobiological measure associated to the disease, heritable, state independent, that cosegregate within families and that are present in the unaffected relatives in higher proportion than in general population (Gottesman & Gould, 2003; Gould & Gottesman, 2006).

However, P3a and P3b amplitudes were not altered in our relatives, against evidences in previous studies considering P300 parameters as possible endophenotypes for schizophrenia (Bestelmeyer et al., 2009; Bramon et al., 2008; Hall et al., 2007). Nevertheless, we have to consider that our patients' P300 alteration was weak and that within the endophenotypic framework alterations in relatives are expected to be milder (i.e., less significant).

Previous literature has evidenced alterations in the gamma power in healthy relatives of patients with schizophrenia. For instance, Leicht et al. (2011) proved their reduced evoked power in gamma band and a lower *phase locking factor* (PLF). Also, Hall et al. (2011b) demonstrated through a twin study (one of them affected with schizophrenia) that the reduced gamma evoked power and the PLF are heritable features. However, we could not corroborate these results, although we have to take into account that our measure was not evoked (in-phase) but cortical noise (out-of-phase) activity. Heritability could be restricted to the former but not the latter, thus we cannot support the employment of gamma cortical noise measure as an endophenotypic marker for schizophrenia.

However, our negative results should be taken with caution. To our limitation of relatives sample size (n=24) we can add the significantly higher average age of this group in comparison to patients and controls, although this variable was controlled in the statistical analyses. Future works should limit the number of parents and favour the inclusion of siblings to avoid such limitation.

Neuregulin's role in cognition, neurophysiological and clinical phenotypes

We could not detect any significant influence of variation at three NRG1 and NRG3 polymorphisms on the cognitive performance of patients with schizophrenia, contrary to our hypothesis. This negative finding is coherent with previous data not showing an association between cognition and NRG genetic variation in schizophrenia (Crowley et al., 2008).

The variety of functions subserved by NRG in the brain's development suggests that other SNP or haplotypes related to NRG1 and/or ERBB4 may be associated to cognitive deficit and/or disorganized cortical activity in schizophrenia (Banerjee et al., 2010; Chen et al., 2009). Supporting this possibility, SNP8NRG221533 (rs35753505) status (not included in our analyses) influenced the speech production and the corresponding activation of left inferior frontal and middle temporal areas during a verbal fluency task in healthy participants (Kircher et al., 2009).

We also failed to detect an influence of the three NRG polymorphisms on gamma noise power values, but variation at these loci may have a significant effect on other relevant functional parameters in schizophrenia not assessed in our study. For example, the T allele for rs6994992 has been associated to prepulse inhibition deficits in schizophrenia (Roussos et al., 2011), likely resulting in an inefficient stimuli filtering that may overload the schizophrenic brain (Geyer et al., 2001). The same NRG variation has been associated to frontal and temporal activation and cognitive deficits (Hall et al., 2006a) as well as to white matter integrity (McIntosh et al., 2008)

in schizophrenia. Moreover, the GG genotype for rs3924999 of NRG1 has been associated to longer P300 latency (Kang et al., 2012), which was not measured in our patients, since we measured P300 amplitude as the average rather than the peak amplitude in an interval 300-400 ms post-stimulus. In that study, P300 amplitude was not associated to genetic variation, which is consistent with our data.

We did not find any association between electrophysiological parameters of activation (P3b amplitude or gamma noise power) and any of the NRG-related genetic variation explored, in spite of previous evidence in that direction obtained with fMRI in relation to rs6994992 variation (Hall et al., 2006a). Differences in the task being performed by the corresponding participants may contribute to explain that discrepancy: in that study (Hall et al., 2006a) the participants were performing a sentence completing task, which activates frontal and temporal regions; our patients were performing an odd-ball task that may involve a different set of regions (Soltani et al., 2000). Moreover, while Hall et al. (2006a) compared differences in task-related activation, our aim was to compare the amount of gamma activity unrelated to task performance. Therefore, it seems possible that variation at rs6994992 may have an effect on task-related activation but not on basal activity. Finally, our study's sample size also contributed to this lack of positive results, although the differences directions were similar for patients with any genotype in comparison to healthy controls.

Other NRG variants not included in our study may have an influence on relevant activation patterns in schizophrenia. For example, SNP8NRG221533 (rs35753505) was associated to a longer latency (Bramon et al., 2008) of the P300 potential in that illness. In healthy participants the number of risk alleles of the latter variant correlated with hyperactivation of frontal gyrus during a working memory test (Krug et al., 2008) and other regions during memory encoding (Krug et al., 2010). Finally, NRG1 5' and 3' SNPs rs4560751 and rs3802160 polymorphisms (likelihood ratio test $P = 0.00020$) interacted with schizophrenia, and contributed to inefficient cortical activation during a working memory task in healthy controls (Nicodemus et al., 2010). It could be interesting to investigate in future works if these polymorphisms have an effect on EEG variables such as the ones here used.

Epistatic effects may contribute to explain the lack of influence on the polymorphisms selected in our study on complex phenotypic features, such as cortical activation and cognition. Previous findings suggest epistasis between NRG1 (rs10503929; Thr286/289/294Met) and its receptor ERBB4 (rs1026882) as well as a 3-way interaction with these 2 SNPs and AKT1 (rs2494734) (Nicodemus et al., 2010). Epistatic effects may be especially important between genetic variation concerning NRG1 and, on the other hand, ErbB4 receptors and/or N-Methyl-D-aspartic acid (NMDA) transmission (Banerjee et al., 2010). While NRG1 increased in the mouse GABA(A) receptor-mediated synaptic currents in Carbonic anhydrase 1 (CA1) pyramidal cells and suppressed long-term potentiation (LTP), NRG1 was no longer able to increase those inhibitory postsynaptic currents and to suppress *long term potentiation* (LTP) when ErbB4 was specifically ablated in parvalbumin-positive interneurons (Ting et al., 2011) showing a critical role of ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons but not in pyramidal neurons in synaptic plasticity. Moreover, ErbB4 expression in GABA-containing interneurons indicated regulation of excitatory synapses formation onto the dendrites of these cells (Fazzari et al., 2010). Obviously, that kind of interaction may go further and include many more genetic variants. As an example, rs6994992 and rs2793092 SNP in the DISC1 gene showed additive effects on

ventricular size in schizophrenia (Mata et al., 2010). Rare structural chromosomal variants contributing to the risk to schizophrenia may also have a particular effect on NRG pathways (Walsh et al., 2008), resulting in even more complex possible interactive effects modulating the phenotypic consequences of NRG variation.

The present study has a sample size limitation. Therefore, the absence of differences depending on the genotypes might be due to type II errors, but this would be contradictory with the similar direction of the exhibited differences between our patients with any variant for each genotype and the corresponding healthy controls. We did not assess possible interactions between genotypes and cognitive and electrophysiological parameters.

The study of other possible gamma artifact sources

Given the known effect of antipsychotics over neurotransmission and, consequently, over cerebral electrophysiology (Miyamoto et al., 2005; Polich & Criado, 2006; Schwieler et al., 2008), it is necessary to discard this factor as a possible error source. Although we validated our results in a subgroup of minimally-treated patients, they were administered with a minimum dose of haloperidol to stabilize their symptomatology prior to the assessment. We controlled the possible effect of this drug by studying a group of healthy controls before and after an equivalent dose. We did not detect higher noise power magnitudes after haloperidol dose. If any, the effect of haloperidol over gamma noise power was to lessen the magnitude of gamma noise power in the short term, as reported by previous works (Jones et al., 2012), and thus is unlikely to justify its elevation in the patients.

On the other hand, we cannot completely discard a muscular and/or ocular gamma band artefact contribution to the noise power of our patients (Keren, Yuval-Greenberg & Deouell, 2010; McMenamin et al., 2011). Artefacts related to eye microsaccades are found in the gamma band of the EEG up to 300 ms after stimulus onset (Martinez-Conde, 2006). Our data showed that noise power elevations were found in the early and later periods (i.e. 100-300 vs. 350-550 ms) in patients with schizophrenia. Microsaccades are spontaneous movements subserving ocular fixation (Dien, 1998; Martinez-Conde et al., 2009), hence expectedly less frequent and/or intense with eyelids closed, which was how the EEG of our participants was recorded. Besides, no significant noise power differences at the most peripheral electrodes, where the maximum electromyographic artefacts contribution is expected (Pope et al., 2009), were found between patients defined according to their cognitive profile; with the exception of T5 site in the patients with working memory deficit. However, this unique case, which did not expand to adjacent electrodes typically susceptible to artifact as O1, could only correspond to a simple Type I error caused by the high number of included variables (17 singular electrodes).

Nevertheless, these possible error sources would not easily justify the specific relation between gamma noise over frontal electrodes (frontal factor) and the performance in tasks with greater frontal load (working memory and problem solving).

Limitations and future research

There are some limitations in our work that suggest new and alternative steps for future research:

- 1) The relative's age was significantly higher than other participants. To better balance their age we could limit the number of parents and favour siblings' participation.
- 2) Sample sizes for different allelic conditions were small. We could increase the number of genotyped participants, including relatives, in order to increase the power of the genetic association analysis.
- 3) It is possible to improve the neurophysiological parameters with higher spatial resolution techniques such as fMRI, even simultaneously (Mobascher et al., 2012; Wacker, Dillon & Pizzagalli, 2009) and/or source analysis techniques such as *Low Resolution Electromagnetic Tomography* (LORETA) (Itoh et al., 2011; Lee et al., 2006) or *Dynamic Causal Modelling* (DCM) (Kiebel et al., 2009; Schoffelen & Gross, 2009).
- 4) It is possible to study alternative neural processes and the direct association between cognition and gamma power by using different paradigms during the EEG recording.
- 5) Since average reference method may receive some minor critics about its reliability (Dien, 1998), it would be interesting to increase the number of electrodes for EEG recording and/or alternative reference methods.
- 6) Although we used a highly conservative criterion for artifact rejection and achieved enough clean epochs for a reliable analyses (Cohen & Polich, 1997; Duncan et al., 2009), in future works we should include ocular activity recording systems or techniques such as *independent component analysis* (ICA) to improve EEG data quantity and quality.
- 7) Since other important parameters and factors could be involved in cortical disorganization in schizophrenia, we could include resting state and/or evoked (in-phase) activity, as well as other frequency bands.
- 8) Since we have only studied three risk polymorphisms and schizophrenia expression probably depends on multigenetic interrelations (Owen, Craddock & O'Donovan, 2005; Stefansson et al., 2009; Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008), we could study other genotypes and use genetic interaction methods such as Pathway Analysis (Khatri, Sirota & Butte, 2012).
- 9) Cortical disorganization in schizophrenia is probably related to neurodevelopmental factors (Feinberg, 1982; Lewis & Levitt, 2002; Rapoport, Giedd & Gogtay, 2012), so future research should include longitudinal analysis including different ages and the probable effect of different therapeutic interventions (e.g., Popov et al., 2012; Weiss et al., 2011).
- 10) Finally, cortical disorganization is probably present in other neuropsychiatric entities such as bipolar disease, epilepsy, autism, *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), Alzheimer's disease and Parkinson's disease (Barry et al., 2010; Hall et al., 2011a; Uhlhaas & Singer, 2006), which are highly interesting to study and contrast with resulting models in schizophrenia.

CONCLUSIONS

According to the objectives and hypotheses proposed in this research, and once our study has been completed and discussed, we could highlight the following conclusions:

- C1. First, our patients with schizophrenia presented a generalized (in all dimensions) neurocognitive deficit and lower P3b amplitude than healthy controls, as expected in our hypothesis. Differences in these measures were not explained by other factors such as participants' age or educational level.
- C2. Gamma cortical noise was distributed throughout the scalp's surface in a pattern coherent with functional cerebral networks, suggesting specially the DMN distribution (frontal-medial and parietal-lateral regions more active during resting state but less active during cognitive task performance, in this way favouring the activity elevation in other cortical regions related to the task). We also obtained a second gamma cortical noise factor with a frontal-lateral localization, coherent with those regions probably more active during oddball task execution during the EEG register, which could also be elevated during inefficient activity (out of phase). A third gamma cortical noise factor had an occipital placement but with a small explicative load, which could correspond to other neural processes unrelated to the task.
- C3. Patients with schizophrenia were characterized by a significant elevation in the DMN factor of gamma cortical noise in contrast to the healthy controls group. This result suggests an abnormal hyperactivation in schizophrenia in those regions that should diminish their activity during a cognitive tasks performance.
- C4. Gamma cortical noise measured as a DMN factor was the best predictor of the schizophrenia diagnosis compared to the healthy control condition. This result shows the specificity of such gamma cortical noise alteration in this DMN region for the schizophrenia syndrome.
- C5. Gamma cortical noise measured in the frontal-lateral sites in patients with schizophrenia was significantly and negatively associated with their problem solving outcome (a cognitive dimension with high frontal processing loading), as well as an increase in their reaction time for the detection of the target stimulus in the oddball task. These results confirm that gamma cortical noise may be disturbing the correct frontal network functioning and, in consequence, cognitive performance efficiency.
- C6. Besides the generalized gamma cortical noise elevation in the DMN for all patients with schizophrenia, our results evidenced a differential phenotypic expression in the disease characterized by a deficit in those cognitive dimensions with higher frontal load (working memory and problem solving), hand in hand with a significant higher gamma cortical noise in the frontal-lateral regions factor. These results prove again that an alteration in gamma cortical noise may be affecting cognitive performance, whilst this relation was able to distinguish between two differential patterns inside the common schizophrenia syndrome.
- C7. The study of the healthy relatives of patients with schizophrenia confirmed a worst cognitive performance in dimensions such as verbal memory, working memory and processing speed. However, we could not find any alteration in the neurophysiological

measures. These results confirmed the possible value of neurocognition as an endophenotype, but were not applicable for P300 evoked potential or gamma cortical noise. Nonetheless, we have to take into account our limitations, such as the older age of our relatives sample and the low number of participants in this category, which require caution when interpreting these conclusions.

- C8. Risk condition for schizophrenia in the studied SNPs: rs6994992 and rs3924999 for NRG1 and rs10748842 for NRG3, also previously linked to inhibitory GABAergic system, did not confirm the hypothesized relations with a worst cognitive outcome or the lower P300 evoked potential for any of the studied populations. However, the sample size for all studied subgroups (risk and non-risk conditions in every studied population) was very limited for a candidate gene association study, which does not allow us to reject this possible association.
- C9. Finally, additional studies on possible artefact sources in the gamma band that could explain our results discard, according to our hypothesis, the possible effect of long term medication in chronic patients, and the drug free patients' minimum dose of haloperidol for their stabilization before their inclusion in the study. Likewise, the possible effects of gamma activity coming from ocular microsaccades or peripheral cephalic muscles were also excluded as possible explanations of our results.
- C10. Our study has several limitations, which suggest new and alternative steps to take in future research: 1) to better balance relatives' age and limit the number of parents; 2) to increase the number of genotyped participants in order to increase the genetic association analysis power; 3) to improve the neurophysiological parameters with source analysis techniques or the simultaneous incorporation of high spatial resolution neuroimaging (e.g., fMRI); 4) to add new cognitive paradigms during the EEG recording for alternative neural processes study; 5) to increase the number of electrodes in the EEG recording to give better reliability to our average reference method; 6) to use ocular activity recording systems or techniques such as ICA to improve EEG data quantity and quality; 7) to improve our EEG studies with resting state and/or evoked (in phase) activity, as well as with other frequency bands, since this analysis could improve the understanding of healthy and pathological activity organization; 8) to study other genetic variants related to schizophrenia and use genetic interaction analysis methods; 9) to study the cortical noise parameters longitudinal performance, both healthy and pathological, during the pharmacological, cognitive or psychotherapeutic treatment; and 10) to study cortical disorganization in other psychiatric and neurological entities, as well as their relation to schizophrenia.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Para facilitar la lectura del trabajo de investigación al lector con cualquier nivel o campo de formación, en este apartado se proporciona no solo un índice de diversos términos y conceptos técnicos mencionados en el texto, sino también una breve descripción o definición de los mismos:

Actividad oscilatoria en banda gamma. Patrón de actividad neural alrededor de los 40 Hz de frecuencia, pero que puede llegar a definirse hasta los 150 Hz. Esta banda de frecuencia está probablemente ligada a la sincronización de alta precisión de los circuitos neurales locales que subyacen a las funciones cerebrales (Gray et al., 1989; Womelsdorf et al., 2007), esencialmente facilitando y delimitando la formación de agrupaciones funcionales transitorias para la construcción de perceptos neurales coherentes (Buzsáki, 2006; Singer, 1993, 1999; Tallon-Baudry et al., 1998; Uhlhaas et al., 2009a). Para ello, probablemente requiere una sincronizada inhibición de las redes de neuronas piramidales a través del sistema de interneuronas GABAérgicas, aunque otras vías de neurotransmisión podrían también estar involucradas (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2008, 2012). La banda gamma se ha comprobado alterada en la esquizofrenia e involucrada en los déficits sensoriomotores, cognitivos y clínicos que caracterizan a la enfermedad (Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Herrmann & Kaiser, 2011; Minzenberg et al., 2010; Reinhart et al., 2011; Uhlhaas & Singer, 2006).

[apartado 1; páginas 21-24]

Actividad oscilatoria evocada. Actividad que muestra una relación constante de fase y latencia con respecto a la presentación de un evento externo y, por lo tanto, puede ser recuperada desde el promediado habitual para la obtención de los potenciales evocados. Las oscilaciones evocadas suelen mostrarse de forma temprana con una latencia inferior a los 200 ms post-estimulares (Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Roach & Mathalon, 2008).

[apartado 1.2.1; páginas 22-23]

Actividad oscilatoria inducida. Actividad no anclada temporalmente a la presentación de un estímulo externo o que ocurre con una demora o latencia variable entre ensayos. Para la extracción de las oscilaciones inducidas, los análisis necesitan ser realizados en base a ensayos singulares dado que su promediado cancelaría cualquier patrón oscilatorio inducido (Herrmann, Frund & Lenz, 2010; Roach & Mathalon, 2008).

[apartado 1.2.2; página 23]

Análisis de componentes independientes (Independent component analysis; ICA). Método estadístico multivariante empleado para detectar fuentes ocultas a partir de registros multicanal (e.g., electrodos, micrófonos, imágenes), partiendo de que estas fuentes tengan una máxima independencia. Habitualmente, se parte de un modelo explicativo en el que se asume que las observaciones son mezclas lineales de fuentes estadísticamente independientes (Eichele, Calhoun & Debener, 2009; Eichele et al., 2011).

[apartado 12.8; páginas 136 y 139]

Análisis de componentes principales (Principal component analysis; PCA). Técnica multivariante que permite la transformación de un grupo de variables relacionadas (correlacionadas) en otro set de variables no relacionadas (no correlacionadas) para la

reducción de las proporciones de la variación de las observaciones originales. Este método consiste en un intento de reducción de la complejidad de la información mediante la disminución del número de variables en el diseño de investigación. Si el reducido número de variables resultantes (los componentes principales) logra explicar una amplia proporción de la varianza total de las variables observadas, entonces estas se pueden usar tanto como sumario de los datos, como para simplificación de subsecuentes análisis (Landau & Everitt, 2004).

[apartado 10.4.2; páginas 62, 63 y 75]

Análisis de la varianza (Analysis of variance; ANOVA). Prueba estadística que, en su variable de una vía, se aplica cuando sólo una variable de agrupamiento se presenta en la base de datos, esto es, se tienen N muestras independientes que corresponden a N categorías o niveles de un efecto y se quiere valorar si se rechaza o no la hipótesis nula de igualdad de medias entre los grupos. Se trata de una generalización de la prueba t para más de dos agrupaciones independientes de modo que permite solventar el incremento en la probabilidad de cometer error tipo I resultado de aplicar N-1 pruebas t para cada pareja (ver Marques de Sa, 2003; Morgan, 2007).

[apartados 10.4.1 y 11.1; páginas 62, 69-74]

Análisis espectral o descomposición tiempo-frecuencia. Transformación de la señal electrofisiológica temporal al dominio de la frecuencia, además de primer paso para la medición de la potencia y la sincronía de la actividad oscilatoria. Existen varias técnicas de análisis espectral, pero es habitual el empleo del análisis de Fourier, el cual descompone las series temporales en funciones sinusoidales y por lo tanto permite la estimación de la señal en una frecuencia dada (Uhlhaas et al., 2010; van Vugt, Sederberg & Kahana, 2007).

[páginas 22, 23, 30, 53, 82 y 124]

Análisis genético pathway o de ruta (Genetic pathway analysis). Método de análisis genético que permite valorar patrones de expresión diferencial de grupos de genes en lugar de genes individuales (i.e., análisis de gen candidato). Este enfoque estudia específicamente agrupaciones de genes cuyos constituyentes singulares muestran sutiles cambios en la expresión pero de forma coordinada, los cuales pueden no ser detectados por los habituales métodos de análisis genético individualizado. Este método ha demostrado éxito en la obtención de nueva información desde amplios datos de expresión, de modo que en los últimos años se han desarrollado numerosas herramientas especializadas (Nam & Kim, 2008; Ramanan et al., 2012).

[apartado 12.8; páginas 137 y 139]

Análisis multivariado de la varianza (Multivariate analysis of variance; MANOVA). Forma generalizada de ANOVA que permite estudiar diferencias intergrupales en aquellos diseños de investigación donde hay dos o más variables dependientes. Permite, en primer lugar, valorar si la variación en una o varias variables independientes tiene efectos significativos en las variables dependientes. En segundo lugar, también permite estudiar cuales son las interacciones entre las variables dependientes y entre las variables independientes. Finalmente, permite el control de posibles variables contaminantes mediante el estudio de su covariación en el modelo (ver Huberty & Olejnik, 2006; Stevens, 2009).

[apartados 10.4.3 y 11.3; páginas 63 y 80-82]

Análisis post-hoc Tamhane. Prueba post-hoc (de análisis entre pares posterior a un ANOVA) para aquellos casos en que las varianzas observadas no son iguales (no cumplen criterio de homocedasticidad) al menos en algunos casos (SPSS Inc., 2007).

[apartados 10.4.1 y 11.1; páginas 62, 69-74]

Apoptosis. Forma de muerte celular programada regulada por un complejo de cascadas proteínicas pro- y anti-apoptóticas. La activación de estos mecanismos puede conducir a una rápida muerte neuronal. Sin embargo, datos actuales sugieren la existencia de una forma limitada de apoptosis en neuritas individuales que derivaría en una eliminación sináptica sin muerte celular. Estudios recientes indican que proteínas reguladoras de la apoptosis están alteradas en varias regiones corticales en pacientes con esquizofrenia (Glantz et al., 2006; Jarskog et al., 2005).

[página 28]

Autovalor (valor propio o característico). Suma de los cuadrados de los pesos (i.e., de las proporciones de la varianza explicada por un factor en una variable particular) de cualquier columna de la matriz factorial. Indican la cantidad total de la varianza que explica ese factor para las variables consideradas como grupo. Por lo tanto, se trata de una medida de la cantidad de información explicada por el modelo (ver Marques de Sa, 2003).

[apartados 10.4.2 y 11.2; páginas 62 y 75-79]

Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). Instrumento para la evaluación de los aspectos de la cognición más frecuentemente alterados y correlacionados con el rendimiento funcional en pacientes de esquizofrenia (Keefe et al., 2004; Keefe et al., 2008).

[apartado 10.2.2; página 51]

Catechol-O-methyl-transferasa/COMT. Enzima involucrada en la degradación de catecolaminas tales como la dopamina, la epinefrina o la noradrenalina, que en humanos es codificada por el gen COMT. Se han descrito desregulaciones de las catecolaminas en numerosas condiciones clínicas, incluyendo la esquizofrenia; siendo la actividad COMT una diana habitual en psicofarmacología. Las alteraciones en esta enzima se han vinculado con la regulación del sueño y el déficit cognitivo (O'Tuathaigh et al., 2012; Tucci, Lassi & Kas, 2012).

[página 36]

Código Ético de la Asociación Médica Mundial - Declaración de Helsinki. Conjunto de principios éticos relacionados con la experimentación en seres humanos y desarrollado por la Asociación Médica Mundial. Está considerado un documento de referencia en el campo de la ética en investigación humana (World Medical Association, 2008).

[página 48]

Complejo mayor de histocompatibilidad (Major histocompatibility complex; MHC). Región del genoma humano en el cromosoma 6 caracterizada por ser la de más alta densidad de genes, rica en SNPs, con un amplio número de haplotipos complejos y ampliamente estudiada tanto como paradigma de estudio del genoma humano, como por sus importantes implicaciones sobre la susceptibilidad autoinmune (Allcock, 2012; Stefansson et al., 2009).

[página 36]

Continuous Performance Test (CPT). Prueba empleada en neuropsicología y neurociencia cognitiva para la evaluación de la atención selectiva y la impulsividad. Existen diversas variantes, siendo la más común aquella (Conners' CPT-II) en que se debe responder o inhibir la respuesta de presionar un botón en función de si respectivamente aparece cualquier letra distinta a la X o aparece la propia X (Conners, 1985; Conners et al., 2003; Lezak, Howieson & Loring, 2004).

[páginas 124 y 131]

Curva característica operativa del receptor (COR) (Receiver operating characteristic; ROC). Herramienta de análisis estadístico útil para evaluar esquemas de clasificación en los que existe una variable con dos categorías, especialmente en situaciones donde se quiere detectar casos que ocurren con poca frecuencia (e.g., una señal especial, una enfermedad, etc.) y basado en la elección de umbrales de rasgo (ver Marques de Sa, 2003).

[apartados 10.4.4 y 11.4; páginas 63, 83 y 84]

Densidad de la fuente de corriente (Current source density; CSD). Método que permite reemplazar los niveles de voltaje en los electrodos por nuevas coordenadas válidas empleando “densidad de fuentes de corriente” en esos puntos. Esta transformación se realiza aplicando el operador Laplaciano de coordenadas esféricas a la distribución de voltaje en un momento fijado (e.g., 300-400 ms). Dado que la distribución de frecuencia sólo se conoce en los electrodos, se usa interpolación esférica para calcular la distribución total del voltaje (ver Brain Products GmbH, 2006; Perrin et al., 1989; Tenke & Kayser, 2005).

[páginas 53, 73 y 74]

Descarga corolaria. Procesos de retroalimentación sensorial que permiten la distinción de los perceptos autogenerados de aquellos externamente generados. En el sistema auditivo se expresaría como la señalización motora del habla preparando a la corteza auditiva para el habla autogenerada, fuente del pensamiento interno. En esquizofrenia se ha postulado que, junto con una pérdida de coherencia dorsolateral de la banda gamma, se produce una disfunción de la descarga corolaria, lo que dificultaría la distinción entre la experiencia real y mental y, por lo tanto, sería un posible mecanismo subyacente para cierta sintomatología positiva tal como las alucinaciones o los delirios (Ford & Mathalon, 2005; Ford et al., 2008).

[página 32]

Disbindina (Dysbindin)/DTNBP1. Proteína codificada por el gen DTNBP1 constituyente del complejo proteínico asociado a la distrofina de las células musculares esqueléticas. También se ha encontrado en el tejido neural del cerebro en las agrupaciones axonales y sus terminaciones en el cerebelo y el hipocampo. En los últimos años se ha convertido en una importante diana de investigación debido a su posible papel en la patogénesis de la esquizofrenia (Carlson et al., 2011; Ghiani & Dell'Angelica, 2011).

[páginas 36 y 37]

Disrupted-in-schizophrenia 1/DISC1. Proteína codificada por el gen DISC1 en humanos que interviene en la regulación de la proliferación, diferenciación y migración celular, así como en el desarrollo axonal y dendrítico. Numerosos estudios han demostrado que la expresión

desregularizada o la estructura proteínica alterada ligada a este gen puede predisponer al desarrollo de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia (Sanchez-Pulido & Ponting, 2011; Tomppo et al., 2009).

[páginas 36 y 132]

Electroencefalografía (EEG). Método de neuroimagen para el registro en μV de la actividad eléctrica de la corteza cerebral reflejada sobre el cuero cabelludo y que necesita de una capacidad de amplificación en un factor de un millón. La mayor parte de tal actividad registrada tiene su origen en las neuronas, especialmente en los *potenciales post-sinápticos* (PPS), aunque también podrían contribuir mecanismos neuronales tales como los potenciales de acción o la despolarización neuronal crónica en tejido lesionado. Entre sus ventajas destacan, frente a otras técnicas de neuroimagen; ser relativamente simple, compacta, accesible y económica. Asimismo, ha aportado el mayor cuerpo de evidencia replicada de concomitantes neurofisiopatológicos en los trastornos psiquiátricos del desarrollo, tales como la esquizofrenia (Hughes & John, 1999; Rowan & Tolunsky, 2003).

[apartado 10.2.3; páginas 51-55]

Endofenotipo o fenotipo intermedio. Patrones neurobiológicos (neuroanatómicos, neurofisiológicos, neuropsicológicos, etc.) asociados a la enfermedad, heredables, independientes del estado, que dentro de las familias cosegregan con la enfermedad y que están presentes en los familiares no afectados en mayor proporción que en la población general. En comparación al fenotipo clínico tradicional, mejora la demarcación del síndrome y potencia la investigación hacia los sustratos genéticos de la enfermedad (Gottesman & Gould, 2003; Gould & Gottesman, 2006).

[páginas 37, 41, 42, 127-129 y 141]

Enmascaramiento hacia atrás (Backward masking). En psicología y ciencia cognitiva, fenómeno que consiste en un fallo de la percepción consciente de un estímulo diana que se presenta de modo inmediatamente posterior a otro estímulo de enmascaramiento. Diversos paradigmas, basados en este fenómeno, y que varían en las características de los estímulos y su presentación, permiten explorar las etapas tempranas del procesamiento sensorial (Tucci, Lassi & Kas, 2012; Wynn et al., 2005).

[página 22]

Epistasia. Fenómeno a través del cual el efecto de una variante genética está alterado por el de otra variante también genética. El término puede ser empleado indistintamente en cualquier dirección de la interacción génica e incluye todas aquellas desviaciones en el fenotipo que provienen de efectos independientes desde alelos situados en loci diferentes (Andreasen et al., 2012; de Visser, Cooper & Elena, 2011).

[páginas 22, 131, 137 y 139]

Equilibrio neural (excitatorio/inhibitorio). El equilibrio dinámico entre excitación e inhibición permite a la actividad propagarse a través de las redes corticales locales evitando su extinción o incremento descontrolado. Este equilibrio se mantiene ante cualquier perturbación de la actividad a través, al menos parcialmente, de ajustes sostenidos y recíprocos en los niveles de transmisión excitatoria e inhibitoria mediante cambios escalares en el contenido

neurotransmisor de las vesículas sinápticas y en la densidad de los receptores post-sinápticos (plasticidad sináptica homeostática) (Lewis et al., 2012; Pozo & Goda, 2010).

[apartado 1.1; páginas 21, 40 y 118]

Escala para la Valoración del Síndrome Positivo y Negativo en Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS). Instrumento desarrollado para la evaluación de la gravedad de la sintomatología y el síndrome en sus vertientes positiva y negativa en los pacientes de esquizofrenia (Kay, Fiszbein & Opler, 1987; Peralta & Cuesta, 1994).

[apartado 10.2.1; página 51]

Escala Wechsler para la Evaluación de la Inteligencia en Adultos 3ª edición (Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd Edition; WAIS-III). Herramienta desarrollada para la evaluación de la inteligencia en adultos y en la tardía adolescencia (TEA Ediciones, 1999; Wechsler, 1997). Actualmente se ha comenzado la comercialización en España de su cuarta edición, aunque la tercera edición ha sido la más extendida y aplicada en los años de desarrollo de nuestro trabajo de investigación.

[apartado 10.2.2; página 51]

Esquizofrenia. Trastorno mental grave con una prevalencia estimada entre el 0,5 y el 1% (Murray et al., 2003), de significativo componente genético-hereditario (Cardno et al., 1999) y caracterizado por una expresión psicótica productiva-positiva y/o no productiva-negativa. A la sintomatología clínica se añade, al menos en algunos casos, una alteración de la cognición que algunos autores han considerado central en la enfermedad (Heinrichs, 2005; Keefe & Fenton, 2007) y cuya expresión última es una disminución sustancial del rendimiento funcional y la calidad de vida (Green, 1996).

[apartado introducción; páginas 19 y 20]

Estado de reposo. Paradigma empleado en EEG (Resting state EEG) y RMf (Resting state fMRI) que permite valorar las interacciones de actividad cerebral cuando un sujeto no está realizando ninguna tarea, dado que la actividad cerebral no se detiene en ausencia de estimulación externa o interna (e.g., RMD). Es un paradigma muy útil para explorar la organización funcional cerebral y para examinar si está alterada en trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia (Barry et al., 2010; Raichle & Snyder, 2007).

[páginas 22, 33, 34, 46, 119-122, 136 y 139]

Estimulación magnética transcraneal (EMT) (Transcranial magnetic stimulation; TMS). Técnica no invasiva empleada en neurociencia para la alteración *in-vivo* de la polarización de las neuronas corticales en una localización específica a través de inducción electromagnética (inducción neural de pequeñas corrientes eléctricas a través de la aplicación de un campo magnético de rápida variación). Permite el estudio de las interconexiones neurales y su funcionalidad sin apenas malestar para el sujeto. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) permite la investigación y tratamiento de diversos trastornos neuropsiquiátricos como la actividad alucinatoria en esquizofrenia (Ferrarelli et al., 2008; Montagne-Larmurier et al., 2011).

[página 21]

Exón/Intrón. Los exones son secuencias de nucleótidos, presentes tanto en el ADN como en la correspondiente secuencia del ARN transferente, que contienen la información para producir la proteína codificada por un determinado gen, esto es, los diversos conjuntos de exones conforman la región codificante del gen. Los exones están separados en el ADN por conjuntos de intrones o secuencias de nucleótidos que deben ser eliminadas en los procesos de ensamblaje del ARN para la generación de proteínas desde un determinado gen (Lodish, 2003; Watson, 2004).

[página 38]

Factor de ajuste de fase (Phase-locking factor; PLF). Parámetro de estimación del nivel de sincronización de las oscilaciones cerebrales con independencia de su amplitud. Las relaciones de fase pueden ser examinadas evaluando la estabilidad de las mismas a través de los ensayos sobre un electrodo simple o entre dos pares de electrodos. Estos dos enfoques permiten estimar la precisión de la sincronía local y en el amplio rango, respectivamente. (Roach & Mathalon, 2008; Uhlhaas et al., 2010; Uhlhaas & Singer, 2010).

[apartado 1.2.3; página 23]

Factor de crecimiento epidérmico (Epidermal growth factor; EGF). Familia de polipéptidos de bajo peso molecular que activan los receptores tirosina quinasa ErbB y que favorece la proliferación, diferenciación y supervivencia celular a través de diversas vías de señalización intracelular (Herbst, 2004).

[página 37]

Familiar de primer orden. Aquellos a los que separa un solo grado de parentesco respecto al sujeto de referencia: padres, hijos y hermanos.

[apartado 10.1.2; páginas 47 y 48]

Fármacos antipsicóticos. Medicación fundamentalmente para el tratamiento de la psicosis y en especial de su sintomatología productiva o positiva (delirios, alucinaciones y trastornos del pensamiento). Actualmente se diferencian dos tipos de antipsicóticos; los típicos o de primera generación y los atípicos o de segunda generación. Ambos se diferencian en que el segundo tipo, de descubrimiento más actual, se dirigen a un más amplio grupo de vías de neurotransmisión (principalmente de la dopamina pero también otras como la serotonina) y producen una menor cantidad de efectos secundarios indeseables, tales como: efectos extrapiramidales (acatisia, temblor, disquinesia, debilidad muscular), aumento de peso, diabetes, disfunción sexual, ginecomastia en hombres o galactorrea (Miyamoto et al., 2005).

[apartado 10.1.1; página 47]

Filtrado sensorial (Sensory gating). Proceso neurológico importante para el filtrado de la información. Suele evaluarse mediante la presentación de estímulos repetidos y la medición del correspondiente grado de inhibición neural. Su función es prevenir de la sobrecarga de información irrelevante en los sistemas de procesamiento complejos. Se ha encontrado una alteración del filtrado sensoriomotor en numerosos trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo la esquizofrenia (Cromwell et al., 2008; Vogels & Abbott, 2007).

[página 129]

Genome-wide association study (GWAS). Técnica de análisis genético que ofrece una valoración no sesgada de su variación a lo largo de todo el genoma y con capacidad para implicar variantes específicas de riesgo para una enfermedad. El empleo de esta técnica en pacientes con esquizofrenia ha incrementado de forma consistente y con gran confianza estadística el número de factores de riesgo genético. Estos análisis se realizan con grandes muestras, lo cual aporta mayor potencia a la comprobación de contribuciones epistáticas en la enfermedad, así facilitando el descubrimiento de relaciones genéticas tras la variabilidad clínica y consolidando los resultados de los análisis genéticos pathway o de ruta (Bergen & Petryshen, 2012; Hosak, Silhan & Hosakova, 2012).

[página 36]

Glutamato descarboxilasa 1 (GAD₆₇)/GAD1. Enzima responsable de la síntesis del GABA a partir del ácido L-glutámico y codificada por el gen GAD1. Esta isoforma del GAD se expresa de forma alterada en cerebros post-mortem de sujetos diagnosticados con esquizofrenia y otros trastornos neuropsiquiátricos (Akbarian & Huang, 2006; Vierling-Claassen et al., 2008).

[páginas 26 y 37]

Haloperidol. Uno de los psicofármacos antipsicóticos típicos o de primera generación más antiguos para el tratamiento de los estados psicóticos agudos y el delirio. Se trata de un antagonista de la dopamina derivado de la butirofenonas (Ghiani & Dell'Angelica, 2011; Tarazi, Zhang & Baldessarini, 2004).

[apartados 10.1.3, 10.4.8.1, 11.8.1 y 12.7; páginas 48, 66, 110 y 132]

HAP_{ICE}. Haplotipo de riesgo para la esquizofrenia situado en el gen de la NRG1 identificado por primera vez en población islandesa. Se ha replicado en dos estudios caso-control independientes con población escocesa e irlandesa (Stefansson et al., 2003; Stefansson et al., 2002; Williams et al., 2003).

[página 38]

Haplotipo. Agrupación de alelos adyacentes transmitidos de forma conjunta y situados en múltiples loci para un mismo cromosoma. Se trata de un grupo de SNPs en una pareja de cromosomas estadísticamente asociados. La identificación de tales bloques haplotípicos es muy valiosa para la investigación genética (Lodish, 2003; Watson, 2004).

[páginas 36, 38 y 130]

Hipótesis del neurodesarrollo en esquizofrenia. De acuerdo con esta hipótesis, la etiología de la esquizofrenia involucraría procesos patológicos causados por factores tanto genéticos como ambientales. Estas anormalidades comenzarían a desarrollarse en el útero de forma temprana (final del primer o comienzo del segundo trimestre) y se expresaría antes de que el cerebro alcanzase su estado biológico maduro durante la adolescencia. Se han sugerido diversos procesos patológicos de la actividad neural como precursores de la enfermedad, los cual puede ser potenciados por situaciones de fuerte estrés (Fatemi & Folsom, 2009; Rapoport, Giedd & Gogtay, 2012).

[apartado 2.2.2; página 28]

Inhibición prepulso (IPP) (Prepulse inhibition; PPI). Paradigma de investigación en neurociencia y fenómeno neurológico de atenuación del reflejo de sorpresa. Consiste en que un estímulo débil precedente (prepulso) inhibe la reacción de un organismo ante un estímulo intenso inmediatamente posterior (pulso) (García-Sánchez et al., 2011; Roussos et al., 2011).

[páginas 130]

Interleucina-1 β /IL1B. Proteína citoquina, codificada en humanos mediante el gen IL1B, involucrada tanto en los procesos del neurodesarrollo como en la neurodegeneración asociada a trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia (Papiol et al., 2007; Papiol et al., 2004).

[página 36]

Interneuronas inhibitorias. Tipo de neurona que forma una conexión entre otras neuronas. Aunque también existen las interneuronas excitatorias (glutamatérgicas), en el sistema nervioso central son normalmente de tipo inhibitorio y emplean el neurotransmisor GABA o la glicina. Se cree que juegan un importante papel en la generación de las oscilaciones neurales, especialmente de aquellas de alta frecuencia como gamma. La alteración en las interneuronas positivas para la parvalbúmina se ha asociado con la esquizofrenia, la desorganización de la actividad cortical y el déficit cognitivo (González-Burgos, Fish & Lewis, 2011; Lewis et al., 2012).

[apartados 2, 6 y 12.6; páginas 25-28, 36-39 y 129-132]

Ipseidad. En filosofía, condición de ser uno mismo o identidad personal. Desde un marco fenomenológico, se ha propuesto que en esquizofrenia se produce una alteración central en la que pueden surgir funciones de forma inesperada en el campo de la consciencia que consecuentemente perturbarían la sensación del “sí mismo” (Saas & Parnas, 2007).

[página 127]

Lambda (λ) de Wilks. Proporción de la varianza total en las puntuaciones discriminantes no explicadas por las diferencias entre los grupos. Permite valorar la hipótesis nula de igualdad de medias en casos de diversas variables dependientes (MANOVA) (ver Landau & Everitt, 2004; Marques de Sa, 2003).

[página 80]

Magnetoencefalografía (MEG). Técnica de neuroimagen que permite mapear la actividad cerebral mediante la recogida de los campos magnéticos que producen las corrientes cerebrales. En la actualidad, esta técnica se considera muy valiosa en la investigación de los procesos cognitivos y de su localización funcional en sujetos tanto sanos como con alguna alteración neuropsiquiátrica como la esquizofrenia (David, Kilner & Friston, 2006; Muthukumaraswamy & Singh, 2008).

[páginas 40 y 134]

Método Varimax. Método de rotación del modelo factorial resultante que permite simplificar su descripción e interpretación. Esta transformación maximiza la suma de varianzas de las puntuaciones factoriales, incrementando sus valores en al menos un factor (ver Landau & Everitt, 2004; Marques de Sa, 2003).

[apartados 10.4.2 y 11.2; páginas 62 y 75-79]

Microsacadas oculares. Movimientos rápidos oculares que se producen de forma involuntaria durante el intento de fijación. Se encargan de favorecer la conformación de la imagen en la retina a través de amplias extensiones de fotorreceptores (Martinez-Conde, 2006; Martinez-Conde et al., 2009).

[apartados 10.4.8.2, 11.8.2 y 12.7; páginas 66, 111 y 132]

Modelado causal dinámico (Dynamic causal modelling; DCM). Técnica de estimación estadística con base en el modelado espaciotemporal, donde el componente temporal se formula en términos de dinámicas neurobiológicas plausibles. Emplea comparación de modelos Bayesianos para resolver, de forma formal y basada en principios, el nivel de ajuste de modelos igualmente plausibles a los datos empíricos. Esta técnica es de gran utilidad en investigación con EEG y MEG, donde las correlaciones entre estimadores de parámetros de modelos espaciales y neurales pueden causar incertidumbre sobre qué modelo explica mejor los datos (Chen, Kiebel & Friston, 2008; Kiebel et al., 2009; Penny et al., 2009).

[apartado 12.8; páginas 134 y 139]

Movimiento antisacádico ocular. Un antisacádico es un movimiento en dirección opuesta al lugar de aparición de un estímulo visual. Para ello requiere la inhibición del movimiento sacádico (movimiento rápido de ojos de forma simultánea hacia la misma dirección) que se produce de forma refleja hacia un estímulo presentado. Hay evidencia de que en esquizofrenia se produce un mayor número de errores y una mayor latencia en los movimientos antisacádicos (Calkins, Iacono & Curtis, 2003; Schmechtig et al., 2010).

[página 130]

nAChR alfa-7 (subunidad alfa-7 del receptor nicotínico neuronal de la acetilcolina)/CHRNA7. Proteína miembro de una familia de canales iónicos dependientes de ligandos, y codificada en humanos por el gen CHRNA7, que median en la transmisión sináptica de señalización rápida (beta y gamma). Su distribución y sobre-expresión dentro del sistema límbico, incluyendo las regiones del hipocampo y de la corteza prefrontal, explica su asociación con varias funciones cognitivas y su alteración se ha vinculado a la esquizofrenia (O'Tuathaigh et al., 2012).

[página 37]

Neuregulina/NRG. Familia de proteínas de señalización, con cuatro variantes estructurales (Neuregulina 1-4), que pertenecen al *factor de crecimiento epidérmico* (EGF) y activan los receptores tirosina quinasa ErbB. Conducen a la activación de diversas vías de señalización intracelular y a la coordinación de un amplio rango de respuestas celulares. Juegan un importante papel en la embriogénesis en vertebrados, incluyendo diversas funciones sobre el desarrollo del sistema nervioso, la diferenciación de las células de Schwann y los oligodendrocitos y la formación sináptica neuromuscular (Buonanno & Fischbach, 2001; Burden & Yarden, 1997; Falls, 2003).

[apartados 6.3, 11.7 y 12.6; páginas 37-39, 104-109 y 129-132]

Neuronas piramidales. Tipo de neurona que recibe su nombre de la forma piramidal de su soma. Son las neuronas excitatorias más numerosas y se encuentran principalmente en la corteza cerebral frontal, el hipocampo o la amígdala. Juegan un importante papel en las funciones cognitivas superiores (Kandel, Schwartz & Jessell, 2000).

[páginas 26 y 131]

P300. Potencial evocado que habitualmente se obtiene empleando un paradigma odd-ball en el cual un estímulo diana de baja probabilidad se mezcla con estímulos estándar de alta frecuencia de aparición. Durante el registro EEG, el potencial P300 se presenta como una desviación de la onda de voltaje positivo y con una latencia de 250 a 500 ms. Su registro es óptimo en los electrodos parietales. Se considera un índice de actividad cerebral cuando la representación mental de los estímulos ambientales se actualiza. Se emplea como medida de la función cognitiva en los procesos de toma de decisión (Polich, 2007; Polich & Criado, 2006).

[apartados 10.2.3.2, 11.1.4 y 12.1; páginas 53, 70, 117 y 118]

P3a/P3b. Cuando el potencial P300 es evocado mediante el paradigma odd-ball de tres estímulos (estímulos diana y distractor de baja probabilidad junto a un estímulo estándar frecuente), se pueden distinguir dos variedades. El potencial P3b es análogo al clásico P300 evocado por la tarea odd-ball de dos estímulos. Por su parte, la variante P3a es evocada por el estímulo distractor, se relaciona con tareas atencionales de control motor y se expresa con más fuerza en electrodos frontales-centrales (Polich, 2007; Polich & Criado, 2006).

[apartados 10.2.3.2, 11.1.4 y 12.1; páginas 53, 70, 117 y 118]

Pacientes con mínimo tratamiento. Aquellos pacientes libres de medicación antipsicótica en el momento de su inclusión en el estudio (por abandono al menos durante un mes del tratamiento habitual o por ser primer episodio y no haber sido nunca tratado), pero que por la necesidad de estabilización de su estado psicótico agudo tomaron una dosis mínima de haloperidol (2 a 4 mg) seguido por un periodo de lavado de aproximadamente 24 horas antes de su valoración clínica, neuropsicológica y neurofisiológica.

[apartado 10.1.1; página 47]

Pacientes de primer episodio. Aquellos que han sufrido una primera evidencia aguda de la enfermedad, habitualmente expresada a través de alucinaciones auditivas y/o delirios. Suele ocurrir en los últimos años de la adolescencia o los inicios de la década de los 20 años. En el cuadro clínico precedente dominan los rasgos neuróticos (ansiedad social, ataques de pánico e ideas obsesivas), la conducta antisocial o el abuso de sustancias; factores que oscurecen el diagnóstico. El reconocimiento temprano de la enfermedad también está habitualmente dificultado por la propia naturaleza insidiosa de la enfermedad, pero pueden existir manifestaciones precedentes de aplanamiento afectivo, retraimiento social, así como problemas cognitivos y conductuales (Frangou & Byrne, 2000; Loebel et al., 1992).

[apartado 10.1.1; página 47]

Paradigma odd-ball o de estímulo inesperado. Técnica empleada en investigación con potenciales evocados, especialmente para la evocación de la P300. Consiste en una serie de estímulos (habitualmente auditivos o visuales) para la valoración de las reacciones neurales ante eventos impredecibles. En la versión de dos estímulos, el sujeto debe reaccionar ante un estímulo diana poco frecuente contando su número de aparición o presionando un botón, al mismo tiempo que debe ignorar los restantes estímulos estándar de alta frecuencia de aparición. La versión de tres estímulos introduce un estímulo distractor de baja frecuencia de aparición ante el que tampoco se debe reaccionar. Esta última variante del paradigma

pretende diferenciar entre los potenciales P3a (respecto al distractor) y P3b (respecto al target) y que pueden relacionarse con distintos procesos neurales y funcionales (Polich, 2007; Polich & Criado, 2006).

[apartado 10.2.3.1; página 53]

Parvalbúmina. Proteína albúmina de bajo peso molecular ligante del calcio que en varias regiones cerebrales posee un amplio grado de co-localización con el neurotransmisor inhibitorio GABA, lo que sugiere su involucración en la alta velocidad de disparo que presentan las células inhibitorias. En esquizofrenia se ha encontrado una baja expresión de parvalbúmina, en comparación a sujetos sanos, en aquellas interneuronas positivas para la misma (Celio, 1986; Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012; Lewis et al., 2012).

[páginas 26, 28, 37, 122, 126 y 131]

Plasticidad neural o neuroplasticidad. Modificación en las vías neurales y las sinapsis debida al fortalecimiento y/o debilitamiento de las interconexiones neuronales como respuesta a cambios en la conducta, el ambiente y los mismos procesos neurales. Se trata de una propiedad que emerge de la misma naturaleza y funcionamiento de las neuronas en su intercomunicación y permite la modulación de los procesos sensoriales y motores con respecto al medio externo, así como los procesos cognitivos. Anormalidades en la plasticidad sináptica durante el neurodesarrollo pueden estar en el origen del síndrome de desconexión en esquizofrenia (Martin, Grimwood & Morris, 2000; Stephan, Friston & Frith, 2009).

[páginas 20, 21, 27, 28 y 131]

Poda sináptica o neuronal. Proceso neural regulatorio, que comienza en etapas cercanas al nacimiento, que permite el cambio estructural neural a través de la reducción del número excesivo de neuronas y sinapsis que predomina durante las primeras etapas del desarrollo. El objetivo de esta reducción neuronal es la composición de una configuración sináptica más eficiente para la etapa de madurez. En esquizofrenia se ha propuesto que una alteración en la poda sináptica puede tener un papel fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad (Boksa, 2012; Keshavan, Anderson & Pettegrew, 1994).

[páginas 21, 27 y 28]

Polimorfismo de nucleótido simple (Single nucleotide polymorphism; SNP). Variación de un nucleótido simple (Adenina, Timina, Citosina o Guanina) en la secuencia genómica y que difiere en las parejas de cromosomas humanos. La menor frecuencia de combinación de alelos en un locus determinado para una determinada población recibe el nombre de frecuencia de alelo minoritario (minor allele frequency). El SNP comprende el factor de variación genética más abundante y es la principal fuente de información cruda en estudios y bases de datos genéticos. Aunque existen otros tipos de variación genética que pueden impactar en una enfermedad de origen génico (indels, microsatélites, variación en el número de copias y marcadores epigenéticos), el SNP es de más fácil manejo, utilidad y frecuencia en los actuales estudios. Los polimorfismos que se localicen dentro de una secuencia codificante pueden modificar (SNP no sinónimos) o no (SNP sinónimos) la cadena de aminoácidos que producen (Dutt & Beroukhim, 2007; Johnson, 2009).

[apartado 10.2.4; páginas 56-59]

Potencia ruido o ruido cortical. Suma de potencia recogida en el cuero cabelludo no temporalmente ligada al estímulo y cuantificada como la diferencia en cada banda de frecuencia entre la potencia media de los ensayos singulares (i.e., la señal total promedio de cada ensayo) y la magnitud de la potencia de la señal promediada para todos los ensayos. En otras palabras, esta medida de actividad ruido sería la diferencia de potencia eléctrica en cada banda EEG (delta, theta, alfa, beta y/o gamma) resultante de la sustracción de la potencia de la señal promedio (la cual está vinculada a la tarea que está siendo ejecutada) de la correspondiente potencia oscilatoria total (la cual está compuesta por la actividad EEG de fondo o no relacionada con la tarea, y la propia señal sí vinculada con el procesamiento de la tarea) (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 1999; Winterer et al., 2000).

[apartados 5, 10.2.3.3 y 10.2.3.4; páginas 33-35 y 53-56]

Potencia señal. Potencia recogida en el cuero cabelludo temporalmente ligada al estímulo y calculada a partir del promediado de las distintas repeticiones estimulares (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 1999; Winterer et al., 2000).

[apartados 5, 10.2.3.3 y 10.2.3.4; páginas 33-35 y 53-56]

Potencia total. Suma de las potencias señal y ruido presente en cada época post-estimular antes del promediado (Möcks et al., 1988; Winterer et al., 1999; Winterer et al., 2000).

[apartados 5, 10.2.3.3 y 10.2.3.4; páginas 33-35 y 53-56]

Potenciación a largo plazo (PLP) (Long term potentiation; LTP). Proceso que subyace al fenómeno de plasticidad neural y que consiste en el incremento a largo plazo de la interconexión de dos neuronas a causa de una creciente estimulación sincrónica mutua. Se considera un proceso fundamental para la modificación de la fuerza sináptica que subyace a los procesos de aprendizaje y memoria (ver Kandel, Schwartz & Jessell, 2000).

[páginas 27, 38 y 131]

Potencial de acción (PA). Evento de corta duración en el que el potencial de membrana de una célula rápidamente se incrementa y decae al mismo tiempo que se desplaza a lo largo de toda la membrana celular modificando la distribución de la carga eléctrica y, por lo tanto, provocando un desplazamiento del impulso eléctrico. Su origen está en los cambios de potencial generados por mecanismos de apertura en los canales iónicos dependientes de voltaje emplazados en la membrana plasmática celular (bomba Na/K). En las neuronas, juega un papel central en la comunicación intercelular junto al proceso de sinapsis (ver Kandel, Schwartz & Jessell, 2000).

[páginas 21, 28 y 122]

Potencial post-sináptico (PPS) (excitatorio/inhibitorio). Cambios del potencial de membrana de los terminales post-sinápticos en las sinapsis químicas cuya función es iniciar los potenciales de acción en la membrana neuronal post-sináptica. Se inicia cuando la neurona pre-sináptica libera neurotransmisores desde su terminal axonal hacia el espacio inter-sináptico. Los neurotransmisores se unen a los receptores del terminal post-sináptico favoreciendo (potencial post-sináptico excitatorio; PPE) o reduciendo (potencial post-sináptico inhibitorio; PPI) el potencial de acción de la neurona post-sináptica (Kandel, Schwartz & Jessell, 2000).

[página 26]

Potenciales evocados (PE) (Event-related potentials; ERP). Uno de los métodos más informativos y dinámicos de monitorización del flujo de información en el cerebro en vivo. Las desviaciones que lo componen reflejan la recepción y el procesamiento de información sensorial, así como del procesamiento de más alto nivel que habitualmente involucra funciones cognitivas tales como la atención selectiva, la actualización mnésica o la comprensión semántica. Están vinculados temporalmente a los eventos físicos o mentales y habitualmente se extraen del registro EEG en cuero cabelludo mediante el promediado de la señal (Duncan et al., 2009).

[apartado 10.2.3; páginas 51-56]

Potenciales evocados de estado estable (PEee) (Steady state evoked potentials; SSEP). Técnica no invasiva que permite valorar respuestas electrofisiológicas entrenadas para una frecuencia y fase determinadas. Estas respuestas se generan por la actividad sincrónica de una amplia población de neuronas a una estimulación temporalmente modulada. Permite la valoración de la integridad de las vías sensoriales y las respuestas oscilatorias con mínimas demandas de tarea. En esquizofrenia, estudios que han empleado esta metodología han dado evidencia de una alteración en la sincronización neural de alta frecuencia (Brenner et al., 2009; Hong et al., 2004; Krishnan et al., 2005).

[página 21]

Proteína tirosina quinasa receptora (ErbB4)/ERBB4. El ErbB4 es una enzima que en humanos se codifica por el gen ERBB4, miembro de la subfamilia receptora del factor de crecimiento epidérmico. Su interacción con la neuregulina 1 (Complejo Neuregulina 1-ErbB4) se piensa que tiene un papel importante en los mecanismos patológicos de la esquizofrenia (Banerjee et al., 2010; Buonanno & Fischbach, 2001).

[páginas 37-39, 130 y 131]

Prueba χ^2 de independencia. Prueba estadística basada en tablas de contingencia para el contraste de la independencia de dos o más variables pertenecientes a una misma población. La distribución del estadístico es la distribución χ^2 (ver Marques de Sa, 2003; Morgan, 2007).

[apartados 10.4.1, 10.4.6, 10.4.7, 11.1, 11.6 y 11.7; páginas 62, 64, 65, 69-74, 88-103 y 104-109]

Prueba t para muestras independientes. Prueba para el contraste de la hipótesis nula de igualdad de medias entre dos grupos de casos en el que el estadístico se supone sigue una distribución t de Student en caso de cumplirse la hipótesis nula. Idealmente se emplea para la comparación de muestras independientes que se suponen provienen de una población normalmente distribuida e igual varianza (ver Landau & Everitt, 2004; SPSS Inc., 2007).

[apartados 10.4.1, 10.4.8.2, 10.4.8.3, 11.1.2, 11.8.2 y 11.8.3 páginas 62, 66, 69 y 111-113]

Prueba U de Mann-Whitney. Prueba no paramétrica para el contraste de la hipótesis nula de igualdad de medias entre dos grupos de casos independientes. Alternativa a la prueba t para muestras independientes pero para aquellos casos en que el tamaño de muestra es muy pequeño o se supone que no se cumplen los criterios de normalidad y/o homocedasticidad en la población (ver Landau & Everitt, 2004; SPSS Inc., 2007).

[apartados 10.4.6, 10.4.7, 11.6 y 11.7; páginas 64, 65, 68 y 88-109]

Prueba W de suma de rangos de Wilcoxon para medidas repetidas. Prueba no paramétrica para el contraste de la hipótesis nula de igualdad de medianas entre dos muestras relacionadas. Alternativa a la prueba t para muestras relacionadas pero para casos en que el tamaño de muestra es pequeño o se supone incumplimiento de los criterios de normalidad y/o homocedasticidad en la población (ver Landau & Everitt, 2004; SPSS Inc., 2007).

[apartados 10.4.8.1 y 11.8.1; páginas 66 y 110]

RAC-alfa serina-treonina-proteína kinasa/AKT1. El AKT1 es un gen que codifica para la enzima RAC-alfa serina/treonina-proteína kinasa. La proteína Akt1 es una isoforma que se ha demostrado involucrada en diversas rutas de supervivencia celular mediante inhibición de los procesos de apoptosis. Asimismo, esta isoforma se ha relacionado con el complejo neuregulina 1-ErbB4 en su contribución a la hipofunción de los receptores NMDA en esquizofrenia (Hahn et al., 2006; Hanada, Feng & Hemmings, 2004; Nicodemus et al., 2010).

[página 131]

Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase chain reaction; PCR). Técnica empleada en biología molecular basada en la capacidad de la polimerasa del ADN para sintetizar fragmentos de ADN complementarios a un patrón de partida. Permite producir millones de copias de una secuencia particular de ADN por amplificación de una copia simple o un pequeño grupo de copias (Whalley et al., 2012).

[apartado 10.2.4; páginas 56-59]

Receptor dopaminérgico D₄ (Dopamine receptor D₄)/DRD4. El D₄ es un receptor para la dopamina acoplado a proteínas G y codificado por el gen DRD4 que media en un amplio rango de cascadas de transducción de la señal neural. La disfunción en estos mecanismos puede contribuir a la patofisiología de trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia y su modificación subyace a la acción de muchos psicofármacos (Demiralp et al., 2007; Tarazi, Zhang & Baldessarini, 2004).

[páginas 36 y 37]

Receptor glutamatérgico metabotrópico (mGluR3)/GRM3. Receptor ligado a proteína G asociado a la inhibición de la cascada AMP cíclica que en humanos se codifica a través del gen GRM3. El mGluR3 se expresa a través de la glía y las neuronas en muchas regiones cerebrales y tiene una distribución primordialmente pre-sináptica, consistente con su papel como receptor inhibitorio. Algunos estudios de asociación genética han relacionado polimorfismos del gen GRM3 con la predisposición a la esquizofrenia, el déficit cognitivo y alteraciones en la activación cortical (Cherlyn et al., 2010; Harrison et al., 2008).

[página 36]

Receptor NMDA (NR2A y NR2B). Receptor ionotrópico del glutamato predominante para los procesos de control del neurodesarrollo, la plasticidad neural y la formación de redes neurales. Las subunidades NR2A y NR2B son biofísicamente distintas y se expresan de forma diferencial durante el desarrollo. Aunque la funcionalidad de estas dos subunidades está aún poco clara, se les atribuye un papel en la modulación de la vía inhibitoria GABAérgica dado que las interneuronas positivas para la parvalbúmina parecen recibir entradas excitatorias a través de

receptores NR2A y NR2B (Geddes, Huang & Newell, 2011; Kinney et al., 2006; Loftis & Janowsky, 2003).

[páginas 26, 131 y 137]

Red neural/cortical/funcional. En neurociencia, conjunto de neuronas interconectadas o funcionalmente relacionadas en el sistema nervioso y que configuran redes o circuitos biológicos con una función fisiológica específica. La actividad oscilatoria parece jugar un importante papel en la conformación, coordinación y modulación de las redes neurales y su alteración puede desembocar en expresiones funcionales patológicas tal como se ha propuesto que ocurre en trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia (Buzsáki, 2006; Engel, Fries & Singer, 2001; Lesh et al., 2011; Singer, 1993).

[apartados 1, 2 y 4; páginas 21-28, 30-32]

Red modo por defecto (RMD) (Default mode network; DMN). Red funcional emplazada en estructuras mediales-frontales y parietales-laterales que habitualmente está más activa en estado de reposo en sujetos sanos, al mismo tiempo que disminuye su actividad durante una tarea cognitiva para favorecer la activación de otras regiones o redes neurales directamente involucradas con dicha tarea y que en situación de reposo se mantenían menos activas (Broyd et al., 2009; Raichle & Snyder, 2007).

[apartados 11.2, 12.2 y 12.3; páginas 75-79 y 118-122]

Regla del codo. Regla intuitiva para la selección de los factores más significativos en un modelo de componentes principales obtenido mediante análisis factorial. Consiste en la selección de aquellos factores cuyo autovalor quede en la parte anterior al pliegue (codo) que forma la línea de unión de los autovalores de los principales componentes del modelo (Cattell, 1966).

[apartados 10.4.2 y 11.2; páginas 62 y 75-79]

Regresión lineal por pasos (stepwise). Método automatizado para la conformación de un modelo de regresión lineal ajustado a los datos que consiste en que, como en el método “hacia adelante”, en cada paso se introduce la variable independiente que no se encuentre ya en la ecuación y que más alto correlacione con la variable dependiente. Las variables ya introducidas en la ecuación de regresión se eliminan de ella si en los sucesivos pasos cumplen un criterio de salida como en el método “hacia atrás”. El método termina cuando ya no hay más variables candidatas a ser incluidas o eliminadas (SPSS Inc., 2007).

[apartados 10.4.5 y 11.5; páginas 63-64 y 85-87]

Relación señal/ruido (Signal-to-noise ratio; SNR). Parámetro empleado en teoría de señales y neurofisiología que representa la relación entre la actividad que sufre el reinicio de fase tras cada aparición estimular (señal) y la actividad desvinculada temporalmente de tal presentación estimular (ruido) (Russ, 2002; Winterer et al., 2004; Winterer et al., 1999).

[apartados 10.2.3.3 y 10.2.3.4; páginas 53-55]

Resonancia magnética funcional (RMf) (Functional magnetic resonance imaging; fMRI). Procedimiento de resonancia magnética, empleado en el ámbito tanto clínico como de investigación, que mide la actividad en regiones cerebrales particulares a través de la detección de cambios magnéticos asociados al flujo sanguíneo. Para ello aprovecha el efecto

magnético de la desoxihemoglobina, por lo que no necesita incorporar ningún tipo de sustancia de contraste en el flujo sanguíneo. Se caracteriza por una alta resonancia espacial y una más modesta resonancia temporal (que se va incrementando con cada desarrollo tecnológico) que en la actualidad aun no alcanza los niveles de la EEG. Actualmente existen técnicas que permiten la sincronización de registros con ambas técnicas (RMf y EEG) (Mulert, Pogarell & Hegerl, 2008; Whalley et al., 2012).

[páginas 24, 31, 34, 35, 40, 41, 119-123, 134, 135 y 139]

Síndrome de desconectividad. Modelo que entiende la esquizofrenia, en términos cognitivos y psicopatológicos, como un fallo en la integración funcional cerebral, esto es, referida a las interacciones de los sistemas funcionales especializados requeridos para la integración sensoriomotora, la síntesis perceptiva y la cognición. La integración funcional estaría mediada por la interconexiones de los sistemas neurales y tal patrón de conectividad estaría subordinado tanto a la actividad epigenética como a la plasticidad neural dependiente de la experiencia (Friston, 2002; Friston & Frith, 1995).

[página 24]

Síndrome metabólico. Conjunto de disfunciones metabólicas interrelacionadas que son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Resultados de estudios clínicos sugieren que cierta medicación antipsicótica tienen significativos efectos tales como: ganancia de peso, resistencia a la insulina, dislipidemia, diabetes tipo II e hipertensión (Meyer, Koro & L'Italien, 2005; Meyer & Stahl, 2009).

[página 19]

Sintomatología negativa. Rango de síntomas que consiste en la ausencia patológica de la conducta; caracterizada por afectividad y emoción aplanada, pobreza de discurso (alogia), incapacidad de experimentar placer (anhedonia) y falta de motivación (abulia).

[apartados 4.2, 10.2.1 y 11.1.2; páginas 19, 22, 31, 32, 51 y 69]

Sintomatología positiva. Rango de síntomas psicóticos productivos caracterizados principalmente por alucinaciones en varias modalidades sensoriales (auditivas, visuales y táctiles), delirios (paranoides y de referencia) y diversos trastornos del pensamiento y el lenguaje.

[apartados 4.2, 10.2.1 y 11.1.2; páginas 19, 22, 31, 32, 51 y 69]

Sistema colinérgico/Acetilcolina (ACh). La acetilcolina es un neurotransmisor presente no sólo en el sistema nervioso central, sino también en el sistema nervioso periférico; específico para la subdivisión motora del sistema nervioso somático, por lo que juega un papel principal en el movimiento muscular (ver Kandel, Schwartz & Jessell, 2000; Meyer & Quenzer, 2005).

[páginas 26, 27 y 37]

Sistema dopaminérgico/Dopamina (D). La dopamina es un neurotransmisor monoamina de la familia de las catecolaminas. Su origen está en numerosas áreas del sistema nervioso, entre las que destaca la sustancia negra y la región tegmental ventral. Sus funciones son también numerosas, con un papel fundamental en los procesos de aprendizaje relacionados con los sistemas de recompensa. Numerosas enfermedades neurológicas como la enfermedad de

Parkinson muestran una alteración en la dopamina. En la esquizofrenia se ha dado evidencia de un exceso de dopamina en las áreas prefrontales (ver Kandel, Schwartz & Jessell, 2000; Meyer & Quenzer, 2005).

[páginas 26, 27, 36-38, 127, 131 y 137]

Sistema GABAérgico/Ácido γ -aminobutírico (GABA). El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso, actuando sobre las sinapsis inhibitorias cerebrales uniéndose a receptores específicos en las neuronas tanto pre- como post-sinápticas. Su función está muy vinculada a la regulación de la transmisión neural excitatoria y, por lo tanto, es probable que esté muy relacionada con la modulación de las funciones cognitivas superiores. Su alteración se ha relacionado con un buen número de enfermedades neuropsiquiátricas, entre ellas la esquizofrenia (ver Kandel, Schwartz & Jessell, 2000; Meyer & Quenzer, 2005).

[apartados 2.1.2, 6 y 12.6; páginas 26-27, 36-39 y 129-132]

Sistema glutamatérgico/Glutamato (Glu). El glutamato es un importante neurotransmisor excitatorio que juega un papel en la PLP y, por lo tanto, se considera fundamental para los procesos de aprendizaje y memoria (ver Kandel, Schwartz & Jessell, 2000; Meyer & Quenzer, 2005).

[páginas 26, 36 y 37]

Tarea N-back. Prueba de rendimiento continuo de amplio uso en neuropsicología y neurociencia cognitiva para medir la memoria de trabajo. El sujeto debe indicar el momento en que un elemento de una secuencia coincide o encaja de forma lógica con el que apareció N pasos anteriormente en la secuencia. La dificultad de la tarea se incrementa con el valor de N (Haenschel et al., 2009; Lezak, Howieson & Loring, 2004).

[página 124]

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test; WCST). Prueba de extenso empleo en neuropsicología y neurociencia cognitiva para la valoración de la capacidad de inhibición de la conducta, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva. Consiste en un conjunto de cartas, que difieren en diversas características, ante las que se debe responder correctamente bajo el desconocimiento de sus reglas. Tales reglas deben ser inducidas y pueden cambiar en el transcurso de la prueba (Heaton, 1993; Lezak, Howieson & Loring, 2004).

[página 124]

Tomografía electromagnética de baja resolución (Low resolution electromagnetic tomography; LORETA). Técnica desarrollada para implementar tomografía funcional de la actividad eléctrica cerebral en 3D a partir de la información proveniente del registro EEG de alta resolución temporal, partiendo de su análisis en diferentes rangos de frecuencia por separado. Esta técnica se ha empleado previamente para la comparación estadística entre distribuciones de densidad de corriente intracraneal entre sujetos control y pacientes con trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia (Itoh et al., 2011; Lee et al., 2006).

[páginas 134 y 139]

Transformada rápida de Fourier (Fast Fourier transform; FFT). Algoritmo variante del análisis clásico de Fourier que permite la descomposición de series temporales discretas de un registro EEG en funciones sinusoidales y, por lo tanto, la estimación de la señal en un rango de frecuencia determinado. La transformada de Fourier rompe la señal original en el dominio del tiempo para ofrecer una resultante de descomposición en distintos rangos de frecuencia o espectral. Los sistemas matemáticos de transformación que conforman este análisis son necesarios para interpretar aquellos datos que provienen de series temporales de sistemas no lineales tales como la actividad EEG, casos en los que el contenido en la dimensión de la frecuencia puede ser incluso más informativo que la forma original de la onda. La aplicación de esta técnica se acompaña habitualmente de segmentación y promediado de la señal con el fin de reducir los artefactos en el espectro de la potencia resultante y, de este modo, incrementar sus propiedades estadísticas (Brigham, 1988; Mager & Abernethy, 2007).

[página 53]

Translaminabilidad. Umbral al cual los procesos inconscientes entran en el campo de la consciencia. Las personas con alta translaminabilidad se han sugerido como propensas a la ideación mágica, las creencias en lo paranormal y rasgos de personalidad creativa, así como una mayor tendencia a describir ocurrencias de experiencias maníacas/místicas. Asimismo, se ha dado evidencia de que estas personas con mayores índices de translaminabilidad muestran una mayor potencia gamma en la línea media en reposo en comparación a los participantes con bajos índices en este parámetro (Fleck et al., 2008).

[página 127]

Transportador GABA 1 (GABA transporter 1; GAT-1) /SLC6A1. Proteína, codificada por el gen SLC6A1, cuya función es la recaptación del GABA en el espacio intersináptico. En esquizofrenia se ha dado evidencia de una expresión disminuida del GAT1 (Vierling-Claassen et al., 2008; Volk & Lewis, 2002).

[páginas 26 y 37]

Transportador para la dopamina (Dopamine transporter; DAT)/DAT1 o SLC6A3. Proteína de membrana, codificada por el gen DAT1 o SLC6A3, que favorece la recaptación de la dopamina por parte de las neuronas pre-sinápticas. Hay evidencia de su implicación en trastornos neuropsiquiátricos, como la esquizofrenia, que se relacionan con la alteración de la dopamina (Demiralp et al., 2007; Joober et al., 2000).

[página 37]

REFERENCIAS

- Addington, J., & Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27(3), 188-192.
- Akbarian, S., & Huang, H. S. (2006). Molecular and cellular mechanisms of altered GAD1/GAD67 expression in schizophrenia and related disorders. *Brain Research Review*, 52(2), 293-304.
- Allcock, R. J. (2012). The major histocompatibility complex: a paradigm for studies of the human genome. *Methods in Molecular Biology*, 882, 1-7.
- Almeida, P. R., Vieira, J. B., Silveira, C., Ferreira-Santos, F., Chaves, P. L., Barbosa, F., & Marques-Teixeira, J. (2011). Exploring the dynamics of P300 amplitude in patients with schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 81(3), 159-168.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andersson, R., Johnston, A., & Fisahn, A. (2012). Dopamine D4 receptor activation increases hippocampal gamma oscillations by enhancing synchronization of fast-spiking interneurons. *PLoS One*, 7(7), e40906.
- Andersson, R. H., Johnston, A., Herman, P. A., Winzer-Serhan, U. H., Karavanova, I., Vullhorst, D., Fisahn, A., & Buonanno, A. (2012). Neuregulin and dopamine modulation of hippocampal gamma oscillations is dependent on dopamine D4 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 109(32), 13118-13123.
- Andreasen, N. C., Wilcox, M. A., Ho, B. C., Epping, E., Ziebell, S., Zeien, E., Weiss, B., & Wassink, T. (2012). Statistical epistasis and progressive brain change in schizophrenia: an approach for examining the relationships between multiple genes. *Molecular Psychiatry*, 17(11), 1093-1102.
- Ashtari, M., Cervellione, K. L., Hasan, K. M., Wu, J., McIlree, C., Kester, H., Ardekani, B. A., Roofeh, D., Szeszko, P. R., & Kumra, S. (2007). White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Neuroimage*, 35(2), 501-510.
- Assimacopoulos, S., Grove, E. A., & Ragsdale, C. W. (2003). Identification of a Pax6-dependent epidermal growth factor family signaling source at the lateral edge of the embryonic cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, 23(16), 6399-6403.
- Banerjee, A., Macdonald, M. L., Borgmann-Winter, K. E., & Hahn, C. G. (2010). Neuregulin 1-erbB4 pathway in schizophrenia: From genes to an interactome. *Brain Research Bulletin*, 83(3-4), 132-139.
- Barbalat, G., Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E., & Farrer, C. (2009). Organization of cognitive control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(4), 377-386.
- Barch, D. M., & Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 27-34.
- 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(1-3), 146-152.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., Hajos, M., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Dupuy, F. E. (2010). Resting-state EEG gamma activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 121(11), 1871-1877.

REFERENCIAS

- Bartos, M., Vida, I., & Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(1), 45-56.
- Basar-Eroglu, C., Brand, A., Hildebrandt, H., Karolina Kedzior, K., Mathes, B., & Schmiedt, C. (2007). Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. *International Journal of Psychophysiology*, 64(1), 39-45.
- Basar-Eroglu, C., Schmiedt-Fehr, C., Mathes, B., Zimmermann, J., & Brand, A. (2009). Are oscillatory brain responses generally reduced in schizophrenia during long sustained attentional processing? *International Journal of Psychophysiology*, 71(1), 75-83.
- Ben-Ari, Y. (2001). Developing networks play a similar melody. *Trends in Neurosciences*, 24(6), 353-360.
- Benasich, A. A., Gou, Z., Choudhury, N., & Harris, K. D. (2008). Early cognitive and language skills are linked to resting frontal gamma power across the first 3 years. *Behavioural Brain Research*, 195(2), 215-222.
- Benzel, I., Bansal, A., Browning, B. L., Galwey, N. W., Maycox, P. R., McGinnis, R., Smart, D., St Clair, D., Yates, P., & Purvis, I. (2007). Interactions among genes in the ErbB-Neuregulin signalling network are associated with increased susceptibility to schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions*, 3, 31.
- Bergen, S. E., & Petryshen, T. L. (2012). Genome-wide association studies of schizophrenia: does bigger lead to better results? *Current Opinion in Psychiatry*, 25(2), 76-82.
- Bertrand, O., & Tallon-Baudry, C. (2000). Oscillatory gamma activity in humans: a possible role for object representation. *International Journal of Psychophysiology*, 38(3), 211-223.
- Best, J. R., & Miller, P. H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child Development*, 81(6), 1641-1660.
- Bestelmeyer, P. E., Phillips, L. H., Crombie, C., Benson, P., & St Clair, D. (2009). The P300 as a possible endophenotype for schizophrenia and bipolar disorder: Evidence from twin and patient studies. *Psychiatry Research*, 169(3), 212-219.
- Bilder, R. M., Howe, A., Novak, N., Sabb, F. W., & Parker, D. S. (2011). The genetics of cognitive impairment in schizophrenia: a phenomic perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 428-435.
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoehstetter, 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. *The Journal of Neuroscience*, 24(42), 9353-9360.
- Boksa, P. (2012). Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: Urban myth or reality? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 37(2), 75-77.
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2005). Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatric Clinics of North America*, 28(3), 613-633, 626.
- Bowins, B. (2011). A cognitive regulatory control model of schizophrenia. *Brain Research Bulletin*, 85(1-2), 36-41.
- Brain Products GmbH. (2006). *Brain Vision Analyzer: User Manual*. Munich, Germany: Brain Products GmbH.
- Bramon, E., Dempster, E., Frangou, S., Shaikh, M., Walshe, M., Filbey, F. M., McDonald, C., Sham, P., Collier, D. A., & Murray, R. (2008). Neuregulin-1 and the P300 waveform--a

- preliminary association study using a psychosis endophenotype. *Schizophrenia Research*, 103(1-3), 178-185.
- Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M., & Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 315-329.
- Bray, N. J. (2008). Gene expression in the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 412-418.
- Brenner, C. A., Krishnan, G. P., Vohs, J. L., Ahn, W. Y., Hetrick, W. P., Morzorati, S. L., & O'Donnell, B. F. (2009). Steady state responses: electrophysiological assessment of sensory function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1065-1077.
- Brigham, E. O. (1988). *The fast Fourier transform and its applications*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall International.
- Brown, J. T., Davies, C. H., & Randall, A. D. (2007). Synaptic activation of GABA(B) receptors regulates neuronal network activity and entrainment. *European Journal of Neuroscience*, 25(10), 2982-2990.
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(3), 279-296.
- Brundtland, G. H. (2001). From the World Health Organization. Mental health: new understanding, new hope. *Journal of American Medical Association*, 286(19), 2391.
- Bucci, P., Mucci, A., Merlotti, E., Volpe, U., & Galderisi, S. (2007). Induced gamma activity and event-related coherence in schizophrenia. *Clinical EEG & Neuroscience*, 38(2), 96-104.
- Buonanno, A. (2010). The neuregulin signaling pathway and schizophrenia: from genes to synapses and neural circuits. *Brain Research Bulletin*, 83(3-4), 122-131.
- Buonanno, A., & Fischbach, G. D. (2001). Neuregulin and ErbB receptor signaling pathways in the nervous system. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(3), 287-296.
- Burden, S., & Yarden, Y. (1997). Neuregulins and their receptors: a versatile signaling module in organogenesis and oncogenesis. *Neuron*, 18(6), 847-855.
- Buzsáki, G. (2006). The Gamma Buzz: Gluing by Oscillations in the Waking brain. *Rhythms of the Brain* (pp. 231-261). New York: Oxford University Press.
- Buzsaki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), 1926-1929.
- Calaora, V., Rogister, B., Bismuth, K., Murray, K., Brandt, H., Leprince, P., Marchionni, M., & Dubois-Dalq, M. (2001). Neuregulin signaling regulates neural precursor growth and the generation of oligodendrocytes in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 21(13), 4740-4751.
- Calkins, M. E., Iacono, W. G., & Curtis, C. E. (2003). Smooth pursuit and antisaccade performance evidence trait stability in schizophrenia patients and their relatives. *International Journal of Psychophysiology*, 49(2), 139-146.
- Callaway, E., & Halliday, R. A. (1973). Evoked potential variability: effects of age, amplitude and methods of measurement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 34(2), 125-133.

REFERENCIAS

- Cang, J., Renteria, R. C., Kaneko, M., Liu, X., Copenhagen, D. R., & Stryker, M. P. (2005). Development of precise maps in visual cortex requires patterned spontaneous activity in the retina. *Neuron*, *48*(5), 797-809.
- Cannon, T. D., Kaprio, J., Lonnqvist, J., Huttunen, M., & Koskenvuo, M. (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Archives of General Psychiatry*, *55*(1), 67-74.
- Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., Venturi, P., Jones, L. A., Lewis, S. W., Sham, P. C., Gottesman, I, Farmer, A. E., McGuffin, P., Reveley, A. M., & Murray, R. M. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Archives of General Psychiatry*, *56*(2), 162-168.
- Carlson, G. C., Talbot, K., Halene, T. B., Gandal, M. J., Kazi, H. A., Schlosser, L., Phung, Q. H., Gur, R. E., Arnold, S. E., & Siegel, S. J. (2011). Dysbindin-1 mutant mice implicate reduced fast-phasic inhibition as a final common disease mechanism in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, *108*(43), E962-970.
- Cattell, R. B. (1966). The scree test for the number of factors. *Multivariate Behavioral Research*, *1*(2), 245-276.
- Celio, M. R. (1986). Parvalbumin in most gamma-aminobutyric acid-containing neurons of the rat cerebral cortex. *Science*, *231*(4741), 995-997.
- Chang, C. K., Hayes, R. D., Perera, G., Broadbent, M. T., Fernandes, A. C., Lee, W. E., Hotopf, M., & Stewart, R. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*, *6*(5), e19590.
- Chen, C. C., Kiebel, S. J., & Friston, K. J. (2008). Dynamic causal modelling of induced responses. *Neuroimage*, *41*(4), 1293-1312.
- Chen, P. L., Avramopoulos, D., Lasseter, V. K., McGrath, J. A., Fallin, M. D., Liang, K. Y., Nestadt, G., Feng, N., Steel, G., Cutting, A. S., Wolyniec, P., Pulver, A. E., & Valle, D. (2009). Fine mapping on chromosome 10q22-q23 implicates Neuregulin 3 in schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, *84*(1), 21-34.
- Cherlyn, S. Y., Woon, P. S., Liu, J. J., Ong, W. Y., Tsai, G. C., & Sim, K. (2010). Genetic association studies of glutamate, GABA and related genes in schizophrenia and bipolar disorder: a decade of advance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(6), 958-977.
- Chiu, C., & Weliky, M. (2001). Spontaneous activity in developing ferret visual cortex in vivo. *The Journal of Neuroscience*, *21*(22), 8906-8914.
- 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 U.S.A.*, *103*(52), 19878-19883.
- Cobb, S. R., Buhl, E. H., Halasy, K., Paulsen, O., & Somogyi, P. (1995). Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature*, *378*(6552), 75-78.
- Cohen, J., & Polich, J. (1997). On the number of trials needed for P300. *International Journal of Psychophysiology*, *25*(3), 249-255.
- Conners, C. K. (1985). The computerized continuous performance test. *Psychopharmacology Bulletin*, *21*(4), 891-892.

- Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A., & Klaric, J. (2003). Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *31*(5), 555-562.
- Coyle, J. T., Balu, D., Benneyworth, M., Basu, A., & Roseman, A. (2010). Beyond the dopamine receptor: novel therapeutic targets for treating schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *12*(3), 359-382.
- Crespo-Facorro, B., Barbadillo, L., Pelayo-Teran, J. M., & Rodriguez-Sanchez, J. M. (2007). Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, *19*(4), 325-336.
- Cromwell, H. C., Mears, R. P., Wan, L., & Boutros, N. N. (2008). Sensory gating: a translational effort from basic to clinical science. *Clinical EEG & Neuroscience*, *39*(2), 69-72.
- Crone, E. A., Wendelken, C., Donohue, S., van Leijenhorst, L., & Bunge, S. A. (2006). Neurocognitive development of the ability to manipulate information in working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, *103*(24), 9315-9320.
- Crowley, J. J., Keefe, R. S., Perkins, D. O., Stroup, T. S., Lieberman, J. A., & Sullivan, P. F. (2008). The neuregulin 1 promoter polymorphism rs6994992 is not associated with chronic schizophrenia or neurocognition. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *147B*(7), 1298-1300.
- Csibra, G., Davis, G., Spratling, M. W., & Johnson, M. H. (2000). Gamma oscillations and object processing in the infant brain. *Science*, *290*(5496), 1582-1585.
- Cull-Candy, S., Brickley, S., & Farrant, M. (2001). NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, *11*(3), 327-335.
- Cunningham, M. O., Hunt, J., Middleton, S., LeBeau, F. E., Gillies, M. J., Davies, C. H., Maycox, P. R., Whittington, M. A., & Racca, C. (2006). Region-specific reduction in entorhinal gamma oscillations and parvalbumin-immunoreactive neurons in animal models of psychiatric illness. *The Journal of Neuroscience*, *26*(10), 2767-2776.
- David, O., Kilner, J. M., & Friston, K. J. (2006). Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *Neuroimage*, *31*(4), 1580-1591.
- de Visser, J. A., Cooper, T. F., & Elena, S. F. (2011). The causes of epistasis. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *278*(1725), 3617-3624.
- de Wilde, O. M., Bour, L. J., Dingemans, P. M., Koelman, J. H., Boeree, T., & Linszen, D. H. (2008). P300 deficits are present in young first-episode patients with schizophrenia and not in their healthy young siblings. *Clinical Neurophysiology*, *119*(12), 2721-2726.
- Debener, S., Herrmann, C. S., Kranczoch, C., Gembris, D., & Engel, A. K. (2003). Top-down attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. *Neuroreport*, *14*(5), 683-686.
- DeLisi, L. E. (2000). Critical overview of current approaches to genetic mechanisms in schizophrenia research. *Brain Research Reviews*, *31*(2-3), 187-192.
- DeLisi, L. E., Shaw, S. H., Crow, T. J., Shields, G., Smith, A. B., Larach, V. W., Wellman, N., Loftus, J., Nanthakumar, B., Razi, K., Stewart, J., Comazzi, M., Vita, A., Heffner, T., & Sherrington, R. (2002). A genome-wide scan for linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(5), 803-812.

REFERENCIAS

- Demiralp, T., Herrmann, C. S., Erdal, M. E., Ergenoglu, T., Keskin, Y. H., Ergen, M., & Beydagi, H. (2007). DRD4 and DAT1 polymorphisms modulate human gamma band responses. *Cerebral Cortex*, *17*(5), 1007-1019.
- Devrim-Ucok, M., Keskin-Ergen, H. Y., & Ucok, A. (2006). Novelty P3 and P3b in first-episode schizophrenia and chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *30*(8), 1426-1434.
- Dickinson, D., Bellack, A. S., & Gold, J. M. (2007). Social/communication skills, cognition, and vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(5), 1213-1220.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 532-542.
- Dien, J. (1998). Addressing misallocation of variance in principal components analysis of event-related potentials. *Brain Topography*, *11*(1), 43-55.
- Doesburg, S. M., Roggeveen, A. B., Kitajo, K., & Ward, L. M. (2008). Large-scale gamma-band phase synchronization and selective attention. *Cerebral Cortex*, *18*(2), 386-396.
- Doischer, D., Hosp, J. A., Yanagawa, Y., Obata, K., Jonas, P., Vida, I., & Bartos, M. (2008). Postnatal differentiation of basket cells from slow to fast signaling devices. *The Journal of Neuroscience*, *28*(48), 12956-12968.
- Domjan, N., Csifcsak, G., Drotos, G., Janka, Z., & Szendi, I. (2012). Different patterns of auditory information processing deficits in chronic schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Schizophrenia Research*, *139*(1-3), 253-259.
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Naatanen, R., Polich, J., Reinvang, I., & Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, *120*(11), 1883-1908.
- Dutt, A., & Beroukhim, R. (2007). Single nucleotide polymorphism array analysis of cancer. *Current Opinion in Oncology*, *19*(1), 43-49.
- Eichele, T., Calhoun, V. D., & Debener, S. (2009). Mining EEG-fMRI using independent component analysis. *International Journal of Psychophysiology*, *73*(1), 53-61.
- Eichele, T., Rachakonda, S., Brakedal, B., Eikeland, R., & Calhoun, V. D. (2011). EEGIFT: group independent component analysis for event-related EEG data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2011*, 129365.
- Elvevag, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology*, *14*(1), 1-21.
- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(10), 704-716.
- Engel, A. K., Konig, P., Kreiter, A. K., & Singer, W. (1991). Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science*, *252*(5010), 1177-1179.
- Falls, D. L. (2003). Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Experimental Cell Research*, *284*(1), 14-30.
- Fanou, A. H., & Kendler, K. S. (2008). Genetics of clinical features and subtypes of schizophrenia: a review of the recent literature. *Current Psychiatry Reports*, *10*(2), 164-170.

- 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*(Pt 5), 1505-1514.
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 528-548.
- Fazzari, P., Paternain, A. V., Valiente, M., Pla, R., Lujan, R., Lloyd, K., Lerma, J., Marin, O., & Rico, B. (2010). Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. *Nature*, *464*(7293), 1376-1380.
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research*, *17*(4), 319-334.
- Feinberg, I., & Campbell, I. G. (2010). Sleep EEG changes during adolescence: an index of a fundamental brain reorganization. *Brain and Cognition*, *72*(1), 56-65.
- Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J., Riedner, B. A., Lazar, M., Murphy, M. J., Huber, R., Rosanova, M., Alexander, A. L., Kalin, N., & Tononi, G. (2008). Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a TMS/EEG study. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(8), 996-1005.
- Fisahn, A., Neddens, J., Yan, L., & Buonanno, A. (2009). Neuregulin-1 modulates hippocampal gamma oscillations: implications for schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *19*(3), 612-618.
- Fisher, D. J., Labelle, A., & Knott, V. J. (2010). Auditory hallucinations and the P3a: attention-switching to speech in schizophrenia. *Biological Psychology*, *85*(3), 417-423.
- Flames, N., Long, J. E., Garratt, A. N., Fischer, T. M., Gassmann, M., Birchmeier, C., Lai, C., Rubenstein, J. L., & Marin, O. (2004). Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1. *Neuron*, *44*(2), 251-261.
- Fleck, J. I., Green, D. L., Stevenson, J. L., Payne, L., Bowden, E. M., Jung-Beeman, M., & Kounios, J. (2008). The transliminal brain at rest: baseline EEG, unusual experiences, and access to unconscious mental activity. *Cortex*, *44*(10), 1353-1363.
- Ford, J. M., Krystal, J. H., & Mathalon, D. H. (2007). Neural synchrony in schizophrenia: from networks to new treatments. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(4), 848-852.
- Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2005). Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations? *International Journal of Psychophysiology*, *58*(2-3), 179-189.
- Ford, J. M., Roach, B. J., Faustman, W. O., & Mathalon, D. H. (2008). Out-of-synch and out-of-sorts: dysfunction of motor-sensory communication in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *63*(8), 736-743.
- Frangou, S., & Byrne, P. (2000). How to manage the first episode of schizophrenia. *British Medical Journal*, *321*(7260), 522-523.
- Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual Review of Neuroscience*, *32*, 209-224.
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., & Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, *291*(5508), 1560-1563.
- Friston, K. J. (1999). Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *395*, 68-79.
- Friston, K. J. (2002). Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry*, *1*(2), 66-71.

REFERENCIAS

- Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Journal of Clinical Neuroscience*, 3(2), 89-97.
- Frith, C. D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. East Sussex, UK: Lawrence Erlbaum.
- Gaetz, W., Roberts, T. P., Singh, K. D., & Muthukumaraswamy, S. D. (2012). Functional and structural correlates of the aging brain: relating visual cortex (V1) gamma band responses to age-related structural change. *Human Brain Mapping*, 33(9), 2035-2046.
- 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(8), 1863-1874.
- Gandal, M. J., Edgar, J. C., Klook, K., & Siegel, S. J. (2012). Gamma synchrony: towards a translational biomarker for the treatment-resistant symptoms of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62(3), 1504-1518.
- Garcia-Sanchez, F., Martinez-Gras, I., Rodriguez-Jimenez, R., & Rubio, G. (2011). Prepulse inhibition of the startle response/reflex in neuropsychiatric disorders. *Revista de Neurología*, 53(7), 422-432.
- Gattaz, W. F., Mayer, S., Ziegler, P., Platz, M., & Gasser, T. (1992). Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia. Correlations with neuropsychological and psychopathological parameters. *European Archives of Psychiatry and Clinical*, 241(6), 328-332.
- Geddes, A. E., Huang, X. F., & Newell, K. A. (2011). Reciprocal signalling between NR2 subunits of the NMDA receptor and neuregulin1 and their role in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(4), 896-904.
- Geier, C., & Luna, B. (2009). The maturation of incentive processing and cognitive control. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3), 212-221.
- Geyer, M. A., Krebs-Thomson, K., Braff, D. L., & Swerdlow, N. R. (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berlin)*, 156(2-3), 117-154.
- Ghiani, C. A., & Dell'Angelica, E. C. (2011). Dysbindin-containing complexes and their proposed functions in brain: from zero to (too) many in a decade. *ASN Neuro*, 3(2), e00058.
- Glahn, D. C., Almasy, L., Blangero, J., Burk, G. M., Estrada, J., Peralta, J. M., Meyenberg, N., Castro, M. P., Barrett, J., Nicolini, H., Raventos, H., & Escamilla, M. A. (2007). Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B(2), 242-249.
- Glantz, L. A., Gilmore, J. H., Lieberman, J. A., & Jarskog, L. F. (2006). Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81(1), 47-63.
- Gold, J. M., & Harvey, P. D. (1993). Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 16(2), 295-312.
- Gong, Y. G., Wu, C. N., Xing, Q. H., Zhao, X. Z., Zhu, J., & He, L. (2009). A two-method meta-analysis of Neuregulin 1(NRG1) association and heterogeneity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 111(1-3), 109-114.
- Gonzalez-Blanch, C., Alvarez-Jimenez, M., Rodriguez-Sanchez, J. M., Perez-Iglesias, R., Vazquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2006). Cognitive functioning in the early course of first-episode schizophrenia spectrum disorders: timing and patterns. *European Archives of Psychiatry and Clinical*, 256(6), 364-371.

- Gonzalez-Burgos, G., Fish, K. N., & Lewis, D. A. (2011). GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia. *Neural Plasticity*, 2011, 723184.
- Gonzalez-Burgos, G., Hashimoto, T., & Lewis, D. A. (2010). Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 12(4), 335-344.
- Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2008). GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 944-961.
- Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2012). NMDA Receptor Hypofunction, Parvalbumin-Positive Neurons, and Cortical Gamma Oscillations in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 950-957.
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Gottesman, II, McGuffin, P., & Farmer, A. E. (1987). Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophrenia Bulletin*, 13(1), 23-47.
- Gould, T. D., & Gottesman, II. (2006). Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes, Brain and Behavior*, 5(2), 113-119.
- Gray, C. M., Konig, P., Engel, A. K., & Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338(6213), 334-337.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321-330.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136.
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., & Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biology*, 5(5), e133.
- Gruber, T., Trujillo-Barreto, N. J., Giabbiconi, C. M., Valdes-Sosa, P. A., & Muller, M. M. (2006). Brain electrical tomography (BET) analysis of induced gamma band responses during a simple object recognition task. *Neuroimage*, 29(3), 888-900.
- Haenschel, C., Bittner, R. A., Haertling, F., Rotarska-Jagiela, A., Maurer, K., Singer, W., & Linden, D. E. (2007). Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia: a study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 64(11), 1229-1240.
- 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(30), 9481-9489.
- Hahn, C. G., Wang, H. Y., Cho, D. S., Talbot, K., Gur, R. E., Berrettini, W. H., Bakshi, K., Kamins, J., Borgmann-Winter, K. E., Siegel, S. J., Gallop, R. J., & Arnold, S. E. (2006). Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nature Medicine*, 12(7), 824-828.

REFERENCIAS

- Haig, A. R., Gordon, E., De Pascalis, V., Meares, R. A., Bahramali, H., & Harris, A. (2000). Gamma activity in schizophrenia: evidence of impaired network binding? *Clinical Neurophysiology*, *111*(8), 1461-1468.
- Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2012). Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophrenia Bulletin*(in press).
- Hall, J., Whalley, H. C., Job, D. E., Baig, B. J., McIntosh, A. M., Evans, K. L., Thomson, P. A., Porteous, D. J., Cunningham-Owens, D. G., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2006a). A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nature Neuroscience*, *9*(12), 1477-1478.
- Hall, M. H., Rijdsdijk, F., Picchioni, M., Schulze, K., Ettinger, U., Touloupoulou, T., Bramon, E., Murray, R. M., & Sham, P. (2007). Substantial shared genetic influences on schizophrenia and event-related potentials. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(5), 804-812.
- Hall, M. H., Schulze, K., Rijdsdijk, F., Picchioni, M., Ettinger, U., Bramon, E., Freedman, R., Murray, R. M., & Sham, P. (2006b). Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behavior Genetics*, *36*(6), 845-857.
- Hall, M. H., Spencer, K. M., Schulze, K., McDonald, C., Kalidindi, S., Kravariti, E., Kane, F., Murray, R. M., Bramon, E., Sham, P., & Rijdsdijk, F. (2011a). The genetic and environmental influences of event-related gamma oscillations on bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *13*(3), 260-271.
- Hall, M. H., Taylor, G., Sham, P., Schulze, K., Rijdsdijk, F., Picchioni, M., Touloupoulou, T., Ettinger, U., Bramon, E., Murray, R. M., & Salisbury, D. F. (2011b). The early auditory gamma-band response is heritable and a putative endophenotype of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(4), 778-787.
- Hanada, M., Feng, J., & Hemmings, B. A. (2004). Structure, regulation and function of PKB/AKT-a major therapeutic target. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1697*(1-2), 3-16.
- Hanganu, I. L., Ben-Ari, Y., & Khazipov, R. (2006). Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, *26*(25), 6728-6736.
- Harrison, P. J., Lyon, L., Sartorius, L. J., Burnet, P. W., & Lane, T. A. (2008). The group II metabotropic glutamate receptor 3 (mGluR3, mGlu3, GRM3): expression, function and involvement in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, *22*(3), 308-322.
- Harvey, P. D., Bowie, C. R., & Friedman, J. I. (2001). Cognition in schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, *3*(5), 423-428.
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophrenia Bulletin*, *32*(2), 250-258.
- Harvey, P. D., & McClure, M. M. (2006). Pharmacological approaches to the management of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Drugs*, *66*(11), 1465-1473.
- Hashimoto, T., Bazmi, H. H., Mirnics, K., Wu, Q., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2008). Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(4), 479-489.
- Hashimoto, T., Nguyen, Q. L., Rotaru, D., Keenan, T., Arion, D., Beneyto, M., Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2009). Protracted developmental trajectories of GABAA receptor

- alpha1 and alpha2 subunit expression in primate prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, 65(12), 1015-1023.
- Hashimoto, T., Volk, D. W., Eggan, S. M., Mirnics, K., Pierri, J. N., Sun, Z., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2003). Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 23(15), 6315-6326.
- He, Z., Deng, W., Li, M., Chen, Z., Jiang, L., Wang, Q., Huang, C., Collier, D. A., Gong, Q., Ma, X., Zhang, N., & Li, T. (2012). Aberrant intrinsic brain activity and cognitive deficit in first-episode treatment-naive patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 1-12.
- Heaton, R. K. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test manual* (Rev. and expanded. ed.). Odessa, Fla.: Psychological Assessment Resources.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. New York: Wiley.
- Heinrichs, R. W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *American Psychologist*, 60(3), 229-242.
- Herbst, R. S. (2004). Review of epidermal growth factor receptor biology. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 59(2 Suppl), 21-26.
- Herrmann, C. S., & Demiralp, T. (2005). Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*, 116(12), 2719-2733.
- Herrmann, C. S., Frund, I., & Lenz, D. (2010). Human gamma-band activity: a review on cognitive and behavioral correlates and network models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(7), 981-992.
- Herrmann, C. S., & Kaiser, J. (2011). EEG gamma-band responses reflect human behavior: an overview. *International Journal of Psychophysiology*, 79(1), 1-2.
- Herrmann, C. S., Munk, M. H., & Engel, A. K. (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(8), 347-355.
- Heston, L. L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *The British Journal of Psychiatry*, 112(489), 819-825.
- Heydebrand, G. (2006). Cognitive deficits in the families of patients with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(3), 277-281.
- Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M., Nimmo-Smith, I., & McKenna, P. J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(4), 243-256.
- Hirano, S., Hirano, Y., Maekawa, T., Obayashi, C., Oribe, N., Kuroki, T., Kanba, S., & Onitsuka, T. (2008). Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *The Journal of Neuroscience*, 28(19), 4897-4903.
- Ho, M. C., Chou, C. Y., Huang, C. F., Lin, Y. T., Shih, C. S., Han, S. Y., Shen, M. H., Chen, T. C., Liang, C. L., Lu, M. C., & Liu, C. J. (2012). Age-related changes of task-specific brain activity in normal aging. *Neuroscience Letters*, 507(1), 78-83.
- Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., & Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *The American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2233-2245.

REFERENCIAS

- Honey, G. D., Pomarol-Clotet, E., Corlett, P. R., Honey, R. A., McKenna, P. J., Bullmore, E. T., & Fletcher, P. C. (2005). Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain*, *128*(Pt 11), 2597-2611.
- Hong, L. E., Summerfelt, A., McMahon, R., Adami, H., Francis, G., Elliott, A., Buchanan, R. W., & Thaker, G. K. (2004). Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *70*(2-3), 293-302.
- Hong, L. E., Summerfelt, A., Mitchell, B. D., McMahon, R. P., Wonodi, I., Buchanan, R. W., & Thaker, G. K. (2008). Sensory gating endophenotype based on its neural oscillatory pattern and heritability estimate. *Archives of General Psychiatry*, *65*(9), 1008-1016.
- Hoogenboom, N., Schoffelen, J. M., Oostenveld, R., Parkes, L. M., & Fries, P. (2006). Localizing human visual gamma-band activity in frequency, time and space. *Neuroimage*, *29*(3), 764-773.
- Hosak, L., Silhan, P., & Hosakova, J. (2012). Genome-wide association studies in schizophrenia, and potential etiological and functional implications of their results. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, *55*(1), 3-11.
- Huberty, C. J., & Olejnik, S. (2006). *Applied MANOVA and discriminant analysis* (2nd ed.). Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience.
- Huerta, P. T., & Lisman, J. E. (1993). Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature*, *364*(6439), 723-725.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., O'Neil, S., Mathew, V., & Sharma, T. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *59*(2-3), 137-146.
- Hughes, J. R., & John, E. R. (1999). Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, *11*(2), 190-208.
- Ito, H. T., & Schuman, E. M. (2007). Frequency-dependent gating of synaptic transmission and plasticity by dopamine. *Frontiers in Neural Circuits*, *1*, 1.
- Itoh, T., Sumiyoshi, T., Higuchi, Y., Suzuki, M., & Kawasaki, Y. (2011). LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta band activity in schizophrenia: relation to negative symptoms. *Neuroscience Research*, *70*(4), 442-448.
- Jaaro-Peled, H., Hayashi-Takagi, A., Seshadri, S., Kamiya, A., Brandon, N. J., & Sawa, A. (2009). Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends in Neurosciences*, *32*(9), 485-495.
- James, L. M., Halliday, D. M., Stephens, J. A., & Farmer, S. F. (2008). On the development of human corticospinal oscillations: age-related changes in EEG-EMG coherence and cumulant. *European Journal of Neuroscience*, *27*(12), 3369-3379.
- Jarskog, L. F., Glantz, L. A., Gilmore, J. H., & Lieberman, J. A. (2005). Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *29*(5), 846-858.
- Javitt, D. C. (2009). Sensory processing in schizophrenia: neither simple nor intact. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(6), 1059-1064.
- Jensen, O., Kaiser, J., & Lachaux, J. P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in Neurosciences*, *30*(7), 317-324.

- Johannesen, J. K., Bodkins, M., O'Donnell, B. F., Shekhar, A., & Hetrick, W. P. (2008). Perceptual anomalies in schizophrenia co-occur with selective impairments in the gamma frequency component of midlatency auditory ERPs. *Journal of Abnormal Psychology, 117*(1), 106-118.
- Johnson, A. D. (2009). Single-nucleotide polymorphism bioinformatics: a comprehensive review of resources. *Circulation: Cardiovascular Genetics, 2*(5), 530-536.
- Jones, N. C., Reddy, M., Anderson, P., Salzberg, M. R., O'Brien, T. J., & Pinault, D. (2012). Acute administration of typical and atypical antipsychotics reduces EEG gamma power, but only the preclinical compound LY379268 reduces the ketamine-induced rise in gamma power. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 15*(5), 657-668.
- Joober, R., Toulouse, A., Benkelfat, C., Lal, S., Bloom, D., Labelle, A., Lalonde, P., Turecki, G., & Rouleau, G. A. (2000). DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study. *Journal of Psychiatric Research, 34*(4-5), 285-291.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). *Principles of neural science* (4th ed. ed.). New York ; London: McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Kang, C., Yang, X., Xu, X., Liu, H., Su, P., & Yang, J. (2012). Association study of neuregulin 1 gene polymorphisms with auditory P300 in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 159B*(4), 422-428.
- Kantrowitz, J. T., & Javitt, D. C. (2010). Thinking glutamatergically: changing concepts of schizophrenia based upon changing neurochemical models. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses, 4*(3), 189-200.
- Kao, W. T., Wang, Y., Kleinman, J. E., Lipska, B. K., Hyde, T. M., Weinberger, D. R., & Law, A. J. (2010). Common genetic variation in Neuregulin 3 (NRG3) influences risk for schizophrenia and impacts NRG3 expression in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A., 107*(35), 15619-15624.
- Karbowski, J. (2012). Approximate invariance of metabolic energy per synapse during development in mammalian brains. *PLoS One, 7*(3), e33425.
- Katz, L. C., & Shatz, C. J. (1996). Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science, 274*(5290), 1133-1138.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 13*(2), 261-276.
- Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin, 33*(4), 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*(2-3), 283-297.
- Keefe, R. S., Harvey, P. D., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Walker, T. M., Kennel, C., & Hawkins, K. (2008). Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophrenia Research, 102*(1-3), 108-115.
- Keefe, R. S., Poe, M., Walker, T. M., Kang, J. W., & Harvey, P. D. (2006). The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *The American Journal of Psychiatry, 163*(3), 426-432.

REFERENCIAS

- Kendler, K. S., McGuire, M., Gruenberg, A. M., O'Hare, A., Spellman, M., & Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Archives of General Psychiatry*, *50*(7), 527-540.
- Keren, A. S., Yuval-Greenberg, S., & Deouell, L. Y. (2010). Saccadic spike potentials in gamma-band EEG: characterization, detection and suppression. *Neuroimage*, *49*(3), 2248-2263.
- Keri, S., Kiss, I., Seres, I., & Kelemen, O. (2009). A polymorphism of the neuregulin 1 gene (SNP8NRG243177/rs6994992) affects reactivity to expressed emotion in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *150B*(3), 418-420.
- Keshavan, M. S., Anderson, S., & Pettegrew, J. W. (1994). Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of Psychiatric Research*, *28*(3), 239-265.
- Kety, S. S. (1983). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: findings relevant to genetic and environmental factors in etiology. *The American Journal of Psychiatry*, *140*(6), 720-727.
- Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., Jansson, L., Faber, B., & Kinney, D. K. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry*, *51*(6), 442-455.
- Khatri, P., Sirota, M., & Butte, A. J. (2012). Ten years of pathway analysis: current approaches and outstanding challenges. *PLoS Computational Biology*, *8*(2), e1002375.
- Khazipov, R., & Luhmann, H. J. (2006). Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends in Neurosciences*, *29*(7), 414-418.
- Khazipov, R., Sirota, A., Leinekugel, X., Holmes, G. L., Ben-Ari, Y., & Buzsaki, G. (2004). Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex. *Nature*, *432*(7018), 758-761.
- Kiebel, S. J., Garrido, M. I., Moran, R., Chen, C. C., & Friston, K. J. (2009). Dynamic causal modeling for EEG and MEG. *Human Brain Mapping*, *30*(6), 1866-1876.
- Kinney, J. W., Davis, C. N., Tabarean, I., Conti, B., Bartfai, T., & Behrens, M. M. (2006). A specific role for NR2A-containing NMDA receptors in the maintenance of parvalbumin and GAD67 immunoreactivity in cultured interneurons. *The Journal of Neuroscience*, *26*(5), 1604-1615.
- Kircher, T., Krug, A., Markov, V., Whitney, C., Krach, S., Zerres, K., Eggermann, T., Stocker, T., Shah, N. J., Treutlein, J., Nothen, M. M., Becker, T., & Rietschel, M. (2009). Genetic variation in the schizophrenia-risk gene neuregulin 1 correlates with brain activation and impaired speech production in a verbal fluency task in healthy individuals. *Human Brain Mapping*, *30*(10), 3406-3416.
- 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*(10), 873-880.
- Klausberger, T., Roberts, J. D., & Somogyi, P. (2002). Cell type- and input-specific differences in the number and subtypes of synaptic GABA(A) receptors in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *22*(7), 2513-2521.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, *29*(2-3), 169-195.

- Knott, V., Shah, D., Millar, A., McIntosh, J., Fisher, D., Blais, C., & Ilivitsky, V. (2012). Nicotine, Auditory Sensory Memory, and sustained Attention in a Human Ketamine Model of Schizophrenia: Moderating Influence of a Hallucinatory Trait. *Frontiers in Pharmacology*, *3*, 172.
- Koenig, T., Lehmann, D., Saito, N., Kuginuki, T., Kinoshita, T., & Koukkou, M. (2001). Decreased functional connectivity of EEG theta-frequency activity in first-episode, neuroleptic-naive patients with schizophrenia: preliminary results. *Schizophrenia Research*, *50*(1-2), 55-60.
- Koenig, T., van Swam, C., Dierks, T., & Hubl, D. (2012). Is gamma band EEG synchronization reduced during auditory driving in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations? *Schizophrenia Research*, *141*(2-3), 266-270.
- Koychev, I., Deakin, J. F., Haenschel, C., & El-Deredy, W. (2011). Abnormal neural oscillations in schizotypy during a visual working memory task: support for a deficient top-down network? *Neuropsychologia*, *49*(10), 2866-2873.
- Krishnan, G. P., Vohs, J. L., Hetrick, W. P., Carroll, C. A., Shekhar, A., Bockbrader, M. A., & O'Donnell, B. F. (2005). Steady state visual evoked potential abnormalities in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, *116*(3), 614-624.
- Krug, A., Markov, V., Eggermann, T., Krach, S., Zerres, K., Stocker, T., Shah, N. J., Schneider, F., Nothen, M. M., Treutlein, J., Rietschel, M., & Kircher, T. (2008). Genetic variation in the schizophrenia-risk gene neuregulin1 correlates with differences in frontal brain activation in a working memory task in healthy individuals. *Neuroimage*, *42*(4), 1569-1576.
- Krug, A., Markov, V., Krach, S., Jansen, A., Zerres, K., Eggermann, T., Stocker, T., Shah, N. J., Nothen, M. M., Treutlein, J., Rietschel, M., & Kircher, T. (2010). The effect of Neuregulin 1 on neural correlates of episodic memory encoding and retrieval. *Neuroimage*, *53*(3), 985-991.
- Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., Heninger, G. R., Bowers, M. B., Jr., & Charney, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, *51*(3), 199-214.
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Shenton, M. E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(1-2), 15-30.
- Kwon, J. S., O'Donnell, B. F., Wallenstein, G. V., Greene, R. W., Hirayasu, Y., Nestor, P. G., Hasselmo, M. E., Potts, G. F., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (1999). Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *56*(11), 1001-1005.
- Kwon, O. B., Paredes, D., Gonzalez, C. M., Neddens, J., Hernandez, L., Vullhorst, D., & Buonanno, A. (2008). Neuregulin-1 regulates LTP at CA1 hippocampal synapses through activation of dopamine D4 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, *105*(40), 15587-15592.
- Lakatos, P., Chen, C. M., O'Connell, M. N., Mills, A., & Schroeder, C. E. (2007). Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron*, *53*(2), 279-292.

REFERENCIAS

- Landau, S., & Everitt, B. (2004). *A handbook of statistical analyses using SPSS*. Boca Raton, Fla. ; London: Chapman & Hall/CRC.
- Law, A. J., Lipska, B. K., Weickert, C. S., Hyde, T. M., Straub, R. E., Hashimoto, R., Harrison, P. J., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2006). Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, *103*(17), 6747-6752.
- Lee, K. H., Williams, L. M., Haig, A., & Gordon, E. (2003). "Gamma (40 Hz) phase synchronicity" and symptom dimensions in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, *8*(1), 57-71.
- Lee, S. H., Wynn, J. K., Green, M. F., Kim, H., Lee, K. J., Nam, M., Park, J. K., & Chung, Y. C. (2006). Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging of patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, *83*(2-3), 111-119.
- Lehmann, K., Steinecke, A., & Bolz, J. (2012). GABA through the ages: regulation of cortical function and plasticity by inhibitory interneurons. *Neural Plasticity*, *2012*, 892784.
- Leicht, G., Karch, S., Karamatskos, E., Giegling, I., Moller, H. J., Hegerl, U., Pogarell, O., Rujescu, D., & Mulert, C. (2011). Alterations of the early auditory evoked gamma-band response in first-degree relatives of patients with schizophrenia: hints to a new intermediate phenotype. *Journal of Psychiatric Research*, *45*(5), 699-705.
- Leicht, G., Kirsch, V., Giegling, I., Karch, S., Hantschk, I., Moller, H. J., Pogarell, O., Hegerl, U., Rujescu, D., & Mulert, C. (2010). Reduced early auditory evoked gamma-band response in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *67*(3), 224-231.
- Lenz, D., Fischer, S., Schadow, J., Bogerts, B., & Herrmann, C. S. (2011). Altered evoked gamma-band responses as a neurophysiological marker of schizophrenia? *International Journal of Psychophysiology*, *79*(1), 25-31.
- Lesh, T. A., Niendam, T. A., Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 316-338.
- Levitt, J. J., Bobrow, L., Lucia, D., & Srinivasan, P. (2010). A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *4*, 243-281.
- Lewis, D. A., Curley, A. A., Glausier, J. R., & Volk, D. W. (2012). Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, *35*(1), 57-67.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(4), 312-324.
- Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience*, *25*, 409-432.
- Lewis, D. A., & Sweet, R. A. (2009). Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies. *The Journal of Clinical Investigation*, *119*(4), 706-716.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed. / Muriel D. Lezak, Diane B. Howieson, David W. Loring with H. Julia Hannay and Jill S. Fischer. ed.). Oxford: Oxford University Press.

- Li, D., Collier, D. A., & He, L. (2006). Meta-analysis shows strong positive association of the neuregulin 1 (NRG1) gene with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, *15*(12), 1995-2002.
- 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*(9659), 234-239.
- 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*(11), 1231-1240.
- Lim, K. O., Hedehus, M., Moseley, M., de Crespigny, A., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (1999). Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Archives of General Psychiatry*, *56*(4), 367-374.
- Linkenkaer-Hansen, K., Smit, D. J., Barkil, A., van Beijsterveldt, T. E., Brussaard, A. B., Boomsma, D. I., van Ooyen, A., & de Geus, E. J. (2007). Genetic contributions to long-range temporal correlations in ongoing oscillations. *The Journal of Neuroscience*, *27*(50), 13882-13889.
- Lisman, J. E., Coyle, J. T., Green, R. W., Javitt, D. C., Benes, F. M., Heckers, S., & Grace, A. A. (2008). Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, *31*(5), 234-242.
- Llinas, R., Ribary, U., Contreras, D., & Pedroarena, C. (1998). The neuronal basis for consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *353*(1377), 1841-1849.
- Llinas, R. R., & Steriade, M. (2006). Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *Journal of Neurophysiology*, *95*(6), 3297-3308.
- Lodge, D. J., Behrens, M. M., & Grace, A. A. (2009). A loss of parvalbumin-containing interneurons is associated with diminished oscillatory activity in an animal model of schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, *29*(8), 2344-2354.
- Lodish, H. F. (2003). *Molecular cell biology* (5th ed. ed.). New York: W. H. Freeman; Basingstoke (Palgrave).
- Loebel, A. D., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D. I., Geisler, S. H., & Szymanski, S. R. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *149*(9), 1183-1188.
- Loftis, J. M., & Janowsky, A. (2003). The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacology & Therapeutics*, *97*(1), 55-85.
- Lowel, S., & Singer, W. (1992). Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science*, *255*(5041), 209-212.
- Lu, C. B., Vreugdenhil, M., & Toescu, E. C. (2012). The effect of aging-associated impaired mitochondrial status on kainate-evoked hippocampal gamma oscillations. *Neurobiology of Aging*, *33*(11), 2692-2703.
- Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A., & Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Development*, *75*(5), 1357-1372.

REFERENCIAS

- Luna, B., Padmanabhan, A., & O'Hearn, K. (2010). What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain and Cognition*, 72(1), 101-113.
- Luo, R., Schroeder, M. J., Partridge, J. G., & Vicini, S. (2012). Direct and GABA mediated indirect effects of nicotinic Ach receptor agonists on striatal neurones. *The Journal of Physiology*, 591(Pt 1), 203-217.
- Mager, D. E., & Abernethy, D. R. (2007). Use of wavelet and fast Fourier transforms in pharmacodynamics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 321(2), 423-430.
- Makeig, S. (1993). Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86(4), 283-293.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 285-298.
- Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M., & Sakmann, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275(5297), 213-215.
- Markram, H., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G., & Wu, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(10), 793-807.
- Marques de Sa, J. P. (2003). *Applied statistics using SPSS, STATISTICA and MATLAB*. Berlin ; London: Springer.
- Martin, L. F., & Freedman, R. (2007). Schizophrenia and the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *International Review of Neurobiology*, 78, 225-246.
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., & Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 649-711.
- Martinez-Conde, S. (2006). Fixational eye movements in normal and pathological vision. *Progress in Brain Research*, 154, 151-176.
- Martinez-Conde, S., Macknik, S. L., Troncoso, X. G., & Hubel, D. H. (2009). Microsaccades: a neurophysiological analysis. *Trends in Neurosciences*, 32(9), 463-475.
- Mata, I., Perez-Iglesias, R., Roiz-Santianez, R., Tordesillas-Gutierrez, D., Gonzalez-Mandly, A., Berja, A., Vazquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2010). Additive effect of NRG1 and DISC1 genes on lateral ventricle enlargement in first episode schizophrenia. *Neuroimage*, 53(3), 1016-1022.
- McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., Zarate, C., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Shenton, M. E. (2002). Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59(4), 321-331.
- McIntosh, A. M., Moorhead, T. W., Job, D., Lymer, G. K., Munoz Maniega, S., McKirdy, J., Sussmann, J. E., Baig, B. J., Bastin, M. E., Porteous, D., Evans, K. L., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., & Hall, J. (2008). The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. *Molecular Psychiatry*, 13(11), 1054-1059.
- McMenamin, B. W., Shackman, A. J., Greischar, L. L., & Davidson, R. J. (2011). Electromyogenic Artifacts and Electroencephalographic Inferences Revisited. *Neuroimage*, 54(1), 4-9.

- Mei, L., & Xiong, W. C. (2008). Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(6), 437-452.
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336.
- Meyer-Lindenberg, A. S., Olsen, R. K., Kohn, P. D., Brown, T., Egan, M. F., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (2005). Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62(4), 379-386.
- Meyer, J., Koro, C. E., & L'Italien, G. J. (2005). The metabolic syndrome and schizophrenia: a review. *International Review of Psychiatry*, 17(3), 173-180.
- Meyer, J. M., & Stahl, S. M. (2009). The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(1), 4-14.
- Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates; (Basingstoke: Palgrave)].
- 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(13), 2590-2599.
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., & Lieberman, J. A. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 79-104.
- Mobascher, A., Warbrick, T., Brinkmeyer, J., Musso, F., Stoecker, T., Jon Shah, N., & Winterer, G. (2012). Nicotine effects on anterior cingulate cortex in schizophrenia and healthy smokers as revealed by EEG-informed fMRI. *Psychiatry Research*, 204(2-3), 168-177.
- Möcks, J., Kohler, W., Gasser, T., & Pham, D. T. (1988). Novel approaches to the problem of latency jitter. *Psychophysiology*, 25(2), 217-226.
- Montagne-Larmurier, A., Etard, O., Maiza, O., & Dollfus, S. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory hallucinations in schizophrenic patients. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(6), 533-540.
- Morar, B., Dragovic, M., Waters, F. A., Chandler, D., Kalaydjieva, L., & Jablensky, A. (2011). Neuregulin 3 (NRG3) as a susceptibility gene in a schizophrenia subtype with florid delusions and relatively spared cognition. *Molecular Psychiatry*, 16(8), 860-866.
- Morgan, G. A. (2007). *SPSS for introductory statistics : use and interpretation* (3rd ed. ed.). Mahwah, N.J. ; London: Lawrence Erlbaum.
- Mulert, C., Pogarell, O., & Hegerl, U. (2008). Simultaneous EEG-fMRI: perspectives in psychiatry. *Clinical EEG & Neuroscience*, 39(2), 61-64.
- Muller, V., Gruber, W., Klimesch, W., & Lindenberger, U. (2009). Lifespan differences in cortical dynamics of auditory perception. *Developmental Science*, 12(6), 839-853.
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. (1996). *The global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Boston, Mass.: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank.

REFERENCIAS

- Murray, R. M., Jones, P. B., Susser, E., Van Os, J., & Cannon, M. (2003). *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Murthy, V. N., & Fetz, E. E. (1996). Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: synchronization of local field potentials and relation to behavior. *Journal of Neurophysiology*, *76*(6), 3949-3967.
- Muthukumaraswamy, S. D., & Singh, K. D. (2008). Spatiotemporal frequency tuning of BOLD and gamma band MEG responses compared in primary visual cortex. *Neuroimage*, *40*(4), 1552-1560.
- Nagai, T., Ibi, D., & Yamada, K. (2011). Animal model for schizophrenia that reflects gene-environment interactions. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, *34*(9), 1364-1368.
- Nam, D., & Kim, S. Y. (2008). Gene-set approach for expression pattern analysis. *Briefings in Bioinformatics*, *9*(3), 189-197.
- Nicodemus, K. K., Law, A. J., Radulescu, E., Luna, A., Kolachana, B., Vakkalanka, R., Rujescu, D., Giegling, I., Straub, R. E., McGee, K., Gold, B., Dean, M., Muglia, P., Callicott, J. H., Tan, H. Y., & Weinberger, D. R. (2010). Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls. *Archives of General Psychiatry*, *67*(10), 991-1001.
- 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*(5736), 948-951.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 29-39.
- 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. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(2), 203-213.
- Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Green, M. F., Ventura, J., Asarnow, R. F., Gitlin, M. J., Yee, C. M., Gretchen-Doorly, D., & Mintz, J. (2011). Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *37 Suppl 2*, S33-40.
- Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Ventura, J., Green, M. F., Gretchen-Doorly, D., & Asarnow, R. F. (2012). The puzzle of schizophrenia: tracking the core role of cognitive deficits. *Development and Psychopathology*, *24*(2), 529-536.
- O'Tuathaigh, C. M., Desbonnet, L., Lee, P., & Waddington, J. L. (2012). Catechol-O-methyl transferase as a drug target for schizophrenia. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, *11*(3), 282-291.
- Okochi, T., Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Okumura, T., Tsunoka, T., Inada, T., Yamada, M., Uchimura, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., Ujike, H., & Iwata, N. (2009). Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *33*(5), 903-905.
- Olbrich, H. M., Maes, H., Valerius, G., Langosch, J. M., & Feige, B. (2005). Event-related potential correlates selectively reflect cognitive dysfunction in schizophrenics. *Journal of Neural Transmission*, *112*(2), 283-295.

- 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*(1), 59-68.
- Onitsuka, T., Niznikiewicz, M. A., Spencer, K. M., Frumin, M., Kuroki, N., Lucia, L. C., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2006). Functional and structural deficits in brain regions subserving face perception in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry, 163*(3), 455-462.
- Owen, M. J., Craddock, N., & O'Donovan, M. C. (2005). Schizophrenia: genes at last? *Trends in Genetics, 21*(9), 518-525.
- Pantev, C. (1995). Evoked and induced gamma-band activity of the human cortex. *Brain Topography, 7*(4), 321-330.
- Papiol, S., Molina, V., Rosa, A., Sanz, J., Palomo, T., & Fananas, L. (2007). Effect of interleukin-1beta gene functional polymorphism on dorsolateral prefrontal cortex activity in schizophrenic patients. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 144B*(8), 1090-1093.
- Papiol, S., Rosa, A., Gutierrez, B., Martin, B., Salgado, P., Catalan, R., Arias, B., & Fananas, L. (2004). Interleukin-1 cluster is associated with genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics, 41*(3), 219-223.
- Penny, W. D., Litvak, V., Fuentemilla, L., Duzel, E., & Friston, K. (2009). Dynamic Causal Models for phase coupling. *Journal of Neuroscience Methods, 183*(1), 19-30.
- 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-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 22*(4), 171-177.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research, 53*(1), 31-40.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 72*(2), 184-187.
- Perrin, J. S., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Pitiot, A., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., & Paus, T. (2009). Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *Neuroimage, 45*(4), 1055-1066.
- Phillips, W. A., & Silverstein, S. M. (2003). Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences, 26*(1), 65-82; discussion 82-137.
- Pinault, D. (2008). N-methyl d-aspartate receptor antagonists ketamine and MK-801 induce wake-related aberrant gamma oscillations in the rat neocortex. *Biological Psychiatry, 63*(8), 730-735.
- Plourde, G., Baribeau, J., & Bonhomme, V. (1997). Ketamine increases the amplitude of the 40-Hz auditory steady-state response in humans. *British Journal of Anaesthesia, 78*(5), 524-529.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology, 118*(10), 2128-2148.
- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology, 60*(2), 172-185.

REFERENCIAS

- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J., Vila, F., Martinez, A., Guerrero, A., Ortiz-Gil, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Cebamanos, J. M., & McKenna, P. J. (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine*, *38*(8), 1185-1193.
- Pope, K. J., Fitzgibbon, S. P., Lewis, T. W., Whitham, E. M., & Willoughby, J. O. (2009). Relation of gamma oscillations in scalp recordings to muscular activity. *Brain Topography*, *22*(1), 13-17.
- Popov, T., Rockstroh, B., Weisz, N., Elbert, T., & Miller, G. A. (2012). Adjusting brain dynamics in schizophrenia by means of perceptual and cognitive training. *PLoS One*, *7*(7), e39051.
- Poulsen, C., Picton, T. W., & Paus, T. (2009). Age-related changes in transient and oscillatory brain responses to auditory stimulation during early adolescence. *Developmental Science*, *12*(2), 220-235.
- Pozo, K., & Goda, Y. (2010). Unraveling mechanisms of homeostatic synaptic plasticity. *Neuron*, *66*(3), 337-351.
- Prata, D. P., Breen, G., Osborne, S., Munro, J., St Clair, D., & Collier, D. A. (2009). An association study of the neuregulin 1 gene, bipolar affective disorder and psychosis. *Psychiatric Genetics*, *19*(3), 113-116.
- Quednow, B. B., Schmechtig, A., Ettinger, U., Petrovsky, N., Collier, D. A., Vollenweider, F. X., Wagner, M., & Kumari, V. (2009). Sensorimotor gating depends on polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase, but not on neuregulin-1 Arg38Gln genotype: a replication study. *Biological Psychiatry*, *66*(6), 614-620.
- Rabinowicz, E. F., Silipo, G., Goldman, R., & Javitt, D. C. (2000). Auditory sensory dysfunction in schizophrenia: imprecision or distractibility? *Archives of General Psychiatry*, *57*(12), 1149-1155.
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, *37*(4), 1083-1090; discussion 1097-1089.
- Ramanan, V. K., Shen, L., Moore, J. H., & Saykin, A. J. (2012). Pathway analysis of genomic data: concepts, methods, and prospects for future development. *Trends in Genetics*, *28*(7), 323-332.
- Ramos-Loyo, J., Gonzalez-Garrido, A. A., Sanchez-Loyo, L. M., Medina, V., & Basar-Eroglu, C. (2009). Event-related potentials and event-related oscillations during identity and facial emotional processing in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, *71*(1), 84-90.
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*, *17*(12), 1228-1238.
- Reinhart, R. M., Mathalon, D. H., Roach, B. J., & Ford, J. M. (2011). Relationships between pre-stimulus gamma power and subsequent P300 and reaction time breakdown in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, *79*(1), 16-24.
- Ribary, U. (2005). Dynamics of thalamo-cortical network oscillations and human perception. *Progress in Brain Research*, *150*, 127-142.
- Ripke, S., Sanders, A. R., Kendler, K. S., Levinson, D. F., Sklar, P., Holmans, P. A., Lin, D. Y., Duan, J., Ophoff, R. A., Andreassen, O. A., Scolnick, E., Cichon, S., St Clair, D., Corvin, A., Gurling, H., Werge, T., Rujescu, D., Blackwood, D. H., Pato, C. N., Malhotra, A. K., Purcell, S., Dudbridge, F., Neale, B. M., Rossin, L., Visscher, P. M., Posthuma, D.,

- Ruderfer, D. M., Fanous, A., Stefansson, H., Steinberg, S., Mowry, B. J., Golimbet, V., De Hert, M., Jonsson, E. G., Bitter, I., Pietilainen, O. P., Collier, D. A., Tosato, S., Agartz, I., Albus, M., Alexander, M., Amdur, R. L., Amin, F., Bass, N., Bergen, S. E., Black, D. W., Borglum, A. D., Brown, M. A., Bruggeman, R., Buccola, N. G., Byerley, W. F., Cahn, W., Cantor, R. M., Carr, V. J., Catts, S. V., Choudhury, K., Cloninger, C. R., Cormican, P., Craddock, N., Danoy, P. A., Datta, S., de Haan, L., Demontis, D., Dikeos, D., Djurovic, S., Donnelly, P., Donohoe, G., Duong, L., Dwyer, S., Fink-Jensen, A., Freedman, R., Freimer, N. B., Friedl, M., Georgieva, L., Giegling, I., Gill, M., Glenthøj, B., Godard, S., Hamshere, M., Hansen, M., Hansen, T., Hartmann, A. M., Henskens, F. A., Hougaard, D. M., Hultman, C. M., Ingason, A., Jablensky, A. V., Jakobsen, K. D., Jay, M., Jurgens, G., Kahn, R. S., Keller, M. C., Kenis, G., Kenny, E., Kim, Y., Kirov, G. K., Konnerth, H., Konte, B., Krabbendam, L., Krasucki, R., Lasseter, V. K., Laurent, C., Lawrence, J., Lencz, T., Lerer, F. B., Liang, K. Y., Lichtenstein, P., Lieberman, J. A., Linszen, D. H., Lonqvist, J., Loughland, C. M., Maclean, A. W., Maher, B. S., Maier, W., Mallet, J., Malloy, P., Mattheisen, M., Mattingsdal, M., McGhee, K. A., McGrath, J. J., McIntosh, A., McLean, D. E., McQuillin, A., Melle, I., Michie, P. T., Milanova, V., Morris, D. W., Mors, O., Mortensen, P. B., Moskvina, V., Muglia, P., Myin-Germeys, I., Nertney, D. A., Nestadt, G., Nielsen, J., Nikolov, I., Nordentoft, M., Norton, N., Nothen, M. M., O'Dushlaine, C. T., Olincy, A., Olsen, L., O'Neill, F. A., Orntoft, T. F., Owen, M. J., Pantelis, C., Papadimitriou, G., Pato, M. T., Peltonen, L., Petursson, H., Pickard, B., Pimm, J., Pulver, A. E., Puri, V., Quedsted, D., Quinn, E. M., Rasmussen, H. B., Rethelyi, J. M., Ribble, R., Rietschel, M., Riley, B. P., Ruggeri, M., Schall, U., Schulze, T. G., Schwab, S. G., Scott, R. J., Shi, J., Sigurdsson, E., Silverman, J. M., Spencer, C. C., Stefansson, K., Strange, A., Strengman, E., Stroup, T. S., Suvisaari, J., Terenius, L., Thirumalai, S., Thygesen, J. H., Timm, S., Toncheva, D., van den Oord, E., van Os, J., van Winkel, R., Veldink, J., Walsh, D., Wang, A. G., Wiersma, D., Wildenauer, D. B., Williams, H. J., Williams, N. M., Wormley, B., Zammit, S., Sullivan, P. F., O'Donovan, M. C., Daly, M. J., & Gejman, P. V. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature Genetics*, *43*(10), 969-976.
- Ritsner, M. S. (2007). Predicting quality of life impairment in chronic schizophrenia from cognitive variables. *Quality of Life Research*, *16*(6), 929-937.
- Roach, B. J., & Mathalon, D. H. (2008). Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(5), 907-926.
- Rockstroh, B. (1989). *Slow cortical potentials and behaviour* (2nd comp. re. ed. ed.): Urban & Schwarzenberg.
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Garcia-Navarro, C., Aparicio, A. I., Lopez-Anton, R., Moreno-Ortega, M., Jimenez-Arriero, M. A., Santos, J. L., Lobo, A., Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Palomo, T. (2012). The MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia Research*, *134*(2-3), 279-284.
- Rodriguez, R., Kallenbach, U., Singer, W., & Munk, M. H. (2004). Short- and long-term effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, *24*(46), 10369-10378.
- Rojas, D. C., Maharajh, K., Teale, P. D., Kleman, M. R., Benkers, T. L., Carlson, J. P., & Reite, M. L. (2006). Development of the 40Hz steady state auditory evoked magnetic field from ages 5 to 52. *Clinical Neurophysiology*, *117*(1), 110-117.

REFERENCIAS

- Roopun, A. K., Cunningham, M. O., Racca, C., Alter, K., Traub, R. D., & Whittington, M. A. (2008). Region-specific changes in gamma and beta2 rhythms in NMDA receptor dysfunction models of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(5), 962-973.
- Rotarska-Jagiela, A., Schonmeyer, R., Oertel, V., Haenschel, C., Vogeley, K., & Linden, D. E. (2008). The corpus callosum in schizophrenia-volume and connectivity changes affect specific regions. *Neuroimage*, *39*(4), 1522-1532.
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., Adamaki, E., & Bitsios, P. (2011). The influence of schizophrenia-related neuregulin-1 polymorphisms on sensorimotor gating in healthy males. *Biological Psychiatry*, *69*(5), 479-486.
- Rowan, A. J., & Tolunsky, E. (2003). *Primer of EEG: with a mini-atlas*. Philadelphia; Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T. K., Midboe, L. J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2004). Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(3), 466-472.
- Russ, J. C. (2002). *The image processing handbook* (4th ed. ed.). Boca Raton, Fla. ; London: CRC.
- Rutishauser, U., Ross, I. B., Mamelak, A. N., & Schuman, E. M. (2010). Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature*, *464*(7290), 903-907.
- Rutter, L., Carver, F. W., Holroyd, T., Nadar, S. R., Mitchell-Francis, J., Apud, J., Weinberger, D. R., & Coppola, R. (2009). Magnetoencephalographic gamma power reduction in patients with schizophrenia during resting condition. *Human Brain Mapping*, *30*(10), 3254-3264.
- Rutter, L. C., F. W.; Holroyd, T.; Nadar, S. R.; Mitchell-Francis, J.; Apud, J.; Weinberger, D.; Coppola, R. (2009). Magnetoencephalographic Gamma Power Reduction in Patients with Schizophrenia during Resting Condition. *Human Brain Mapping*, *30*(10), 3254-3264.
- Ryan, S. J., Ehrlich, D. E., Jasnow, A. M., Daftary, S., Madsen, T. E., & Rainnie, D. G. (2012). Spike-timing precision and neuronal synchrony are enhanced by an interaction between synaptic inhibition and membrane oscillations in the amygdala. *PLoS One*, *7*(4), e35320.
- Saas, L. A., & Parnas, J. (2007). Explaining schizophrenia: the relevance of phenomenology. In M. Cheung Chung, F. K.W.M. & G. Graham (Eds.), *Reconceiving Schizophrenia* (pp. 63-92). New York: Oxford Univ Press.
- Salami, M., Itami, C., Tsumoto, T., & Kimura, F. (2003). Change of conduction velocity by regional myelination yields constant latency irrespective of distance between thalamus and cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, *100*(10), 6174-6179.
- Salisbury, D. F., Kuroki, N., Kasai, K., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2007). Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 521-529.
- Sanchez-Pulido, L., & Ponting, C. P. (2011). Structure and evolutionary history of DISC1. *Human Molecular Genetics*, *20*(R2), R175-181.

- Sardi, S. P., Murtie, J., Koirala, S., Patten, B. A., & Corfas, G. (2006). Presenilin-dependent ErbB4 nuclear signaling regulates the timing of astrogenesis in the developing brain. *Cell*, *127*(1), 185-197.
- Saunders, J. A., Gandal, M. J., & Siegel, S. J. (2012). NMDA antagonists recreate signal-to-noise ratio and timing perturbations present in schizophrenia. *Neurobiology of Disease*, *46*(1), 93-100.
- Schall, U., Catts, S. V., Karayanidis, F., & Ward, P. B. (1999). Auditory event-related potential indices of fronto-temporal information processing in schizophrenia syndromes: valid outcome prediction of clozapine therapy in a three-year follow-up. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *2*(2), 83-93.
- 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*(3), 572-583.
- Schlosser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J., & Stoeter, P. (2003). Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage*, *19*(3), 751-763.
- Schmechtig, A., Vassos, E., Kumari, V., Hutton, S. B., Collier, D. A., Morris, R. G., Williams, S. C., & Ettinger, U. (2010). Association of Neuregulin 1 rs3924999 genotype with antisaccades and smooth pursuit eye movements. *Genes, Brain and Behavior*, *9*(6), 621-627.
- Schmidt, K. E., Kim, D. S., Singer, W., Bonhoeffer, T., & Lowel, S. (1997). Functional specificity of long-range intrinsic and interhemispheric connections in the visual cortex of strabismic cats. *The Journal of Neuroscience*, *17*(14), 5480-5492.
- 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. *Cognitive Brain Research*, *25*(3), 936-947.
- Schmitt, A., Koschel, J., Zink, M., Bauer, M., Sommer, C., Frank, J., Treutlein, J., Schulze, T., Schneider-Axmann, T., Parlapani, E., Rietschel, M., Falkai, P., & Henn, F. A. (2010). Gene expression of NMDA receptor subunits in the cerebellum of elderly patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *260*(2), 101-111.
- Schoffelen, J. M., & Gross, J. (2009). Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Human Brain Mapping*, *30*(6), 1857-1865.
- Schwieler, L., Linderholm, K. R., Nilsson-Todd, L. K., Erhardt, S., & Engberg, G. (2008). Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *Life Sciences*, *83*(5-6), 170-175.
- Seamans, J. K., Gorelova, N., Durstewitz, D., & Yang, C. R. (2001). Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *The Journal of Neuroscience*, *21*(10), 3628-3638.
- Segarra, N., Bernardo, M., Gutiérrez, F., Justicia, A., Fernández-Egea, E., Allas, M., Salfont, G., Contreras, F., Gascón, 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*, 69-79.

REFERENCIAS

- Selemon, L. D., & Goldman-Rakic, P. S. (1999). The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *45*(1), 17-25.
- Sevik, A. E., Anil Yagcioglu, A. E., Yagcioglu, S., Karahan, S., Gurses, N., & Yildiz, M. (2011). Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: a family study. *Schizophrenia Research*, *130*(1-3), 195-202.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *49*(1-2), 1-52.
- Singer, W. (1993). Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annual Review of Physiology*, *55*, 349-374.
- Singer, W. (1995). Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science*, *270*(5237), 758-764.
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*, *24*(1), 49-65,111-125.
- Singer, W., & Gray, C. M. (1995). Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, *18*, 555-586.
- 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*(2-3), 285-295.
- Snitz, B. E., Macdonald, A. W., 3rd, & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(1), 179-194.
- Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., & Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, *459*(7247), 698-702.
- Soltani, M., Knight, R. T., Yamaguchi, S., Chao, L. L., & Nielsen-Bohlman, L. (2000). Neural origins of the P300. *Critical Reviews in Neurobiology*, *14*(3-4), 199-224.
- Spencer, K. M., Nestor, P. G., Niznikiewicz, M. A., Salisbury, D. F., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2003). Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, *23*(19), 7407-7411.
- Spencer, K. M., Nestor, P. G., Perlmuter, R., Niznikiewicz, M. A., Klump, M. C., Frumin, M., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2004). Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, *101*(49), 17288-17293.
- Spencer, K. M., Niznikiewicz, M. A., Nestor, P. G., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2009). Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neuroscience*, *10*, 85.
- Spencer, K. M., Niznikiewicz, M. A., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2008a). Sensory-evoked gamma oscillations in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *63*(8), 744-747.
- Spencer, K. M., Salisbury, D. F., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2008b). Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biological Psychiatry*, *64*(5), 369-375.
- Sponheim, S. R., McGuire, K. A., & Stanwyck, J. J. (2006). Neural anomalies during sustained attention in first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, *60*(3), 242-252.

- Spreng, R. N., Mar, R. A., & Kim, A. S. (2009). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(3), 489-510.
- SPSS Inc. (2007). Manual del Usuario de SPSS Statistics Base 17.0 SPSS Inc. (Ed.)
- Stark, A. K., Uylings, H. B., Sanz-Arigitá, E., & Pakkenberg, B. (2004). Glial cell loss in the anterior cingulate cortex, a subregion of the prefrontal cortex, in subjects with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(5), 882-888.
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietilainen, O. P., Mors, O., Mortensen, P. B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., Borglum, A. D., Hartmann, A., Fink-Jensen, A., Nordentoft, M., Hougaard, D., Norgaard-Pedersen, B., Bottcher, Y., Olesen, J., Breuer, R., Moller, H. J., Giegling, I., Rasmussen, H. B., Timm, S., Mattheisen, M., Bitter, I., Rethelyi, J. M., Magnusdottir, B. B., Sigmundsson, T., Olason, P., Masson, G., Gulcher, J. R., Haraldsson, M., Fossdal, R., Thorgeirsson, T. E., Thorsteinsdottir, U., Ruggeri, M., Tosato, S., Franke, B., Strengman, E., Kiemeneý, L. A., Melle, I., Djurovic, S., Abramova, L., Kaleda, V., Sanjuan, J., de Frutos, R., Bramon, E., Vassos, E., Fraser, G., Ettinger, U., Picchioni, M., Walker, N., Touloupoulou, T., Need, A. C., Ge, D., Yoon, J. L., Shianna, K. V., Freimer, N. B., Cantor, R. M., Murray, R., Kong, A., Golimbet, V., Carracedo, A., Arango, C., Costas, J., Jonsson, E. G., Terenius, L., Agartz, I., Petursson, H., Nothen, M. M., Rietschel, M., Matthews, P. M., Muglia, P., Peltonen, L., St Clair, D., Goldstein, D. B., Stefansson, K., & Collier, D. A. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, *460*(7256), 744-747.
- Stefansson, H., Sarginson, J., Kong, A., Yates, P., Steinthorsdottir, V., Gudfinnsson, E., Gunnarsdottir, S., Walker, N., Petursson, H., Crombie, C., Ingason, A., Gulcher, J. R., Stefansson, K., & St Clair, D. (2003). Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *The American Journal of Human Genetics*, *72*(1), 83-87.
- Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., Brynjolfsson, J., Gunnarsdottir, S., Ivarsson, O., Chou, T. T., Hjaltason, O., Birgisdottir, B., Jonsson, H., Gudnadottir, V. G., Gudmundsdottir, E., Bjornsson, A., Ingvarsson, B., Ingason, A., Sigfusson, S., Hardardottir, H., Harvey, R. P., Lai, D., Zhou, M., Brunner, D., Mutel, V., Gonzalo, A., Lemke, G., Sainz, J., Johannesson, G., Andresson, T., Gudbjartsson, D., Manolescu, A., Frigge, M. L., Gurney, M. E., Kong, A., Gulcher, J. R., Petursson, H., & Stefansson, K. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, *71*(4), 877-892.
- Steinschneider, M., Fishman, Y. I., & Arezzo, J. C. (2008). Spectrotemporal analysis of evoked and induced electroencephalographic responses in primary auditory cortex (A1) of the awake monkey. *Cerebral Cortex*, *18*(3), 610-625.
- Stellwagen, D., & Shatz, C. J. (2002). An instructive role for retinal waves in the development of retinogeniculate connectivity. *Neuron*, *33*(3), 357-367.
- Stephan, K. E., Friston, K. J., & Frith, C. D. (2009). Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 509-527.
- Stevens, J. (2009). *Applied multivariate statistics for the social sciences* (5th ed. ed.). London: Routledge Academic.
- Subburaju, S., & Benes, F. M. (2012). Induction of the GABA cell phenotype: an in vitro model for studying neurodevelopmental disorders. *PLoS One*, *7*(3), e33352.

REFERENCIAS

- Sullivan, P. F. (2008). Schizophrenia genetics: the search for a hard lead. *Current Opinion in Psychiatry*, 21(2), 157-160.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187-1192.
- Sumich, A., Kumari, V., Dodd, P., Ettinger, U., Hughes, C., Zachariah, E., & Sharma, T. (2008). N100 and P300 amplitude to Go and No-Go variants of the auditory oddball in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 98(1-3), 265-277.
- Symond, M. P., Harris, A. W., Gordon, E., & Williams, L. M. (2005). "Gamma synchrony" in first-episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity? *The American Journal of Psychiatry*, 162(3), 459-465.
- Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gomez-Beneyto, M., & Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286-299.
- Takahashi, T., Wood, S. J., Yung, A. R., Soulsby, B., McGorry, P. D., Suzuki, M., Kawasaki, Y., Phillips, L. J., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2009). Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 66(4), 366-376.
- Takano, T., & Ogawa, T. (1998). Characterization of developmental changes in EEG-gamma band activity during childhood using the autoregressive model. *Acta Paediatrica Japonica*, 40(5), 446-452.
- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(4), 151-162.
- 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. *The Journal of Neuroscience*, 18(11), 4244-4254.
- Tan, W., Wang, Y., Gold, B., Chen, J., Dean, M., Harrison, P. J., Weinberger, D. R., & Law, A. J. (2007). Molecular cloning of a brain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(33), 24343-24351.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 1-18.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1-3), 1-23.
- Tarazi, F. I., Zhang, K., & Baldessarini, R. J. (2004). Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia. *Journal of Receptors and Signal Transduction Research*, 24(3), 131-147.
- Taylor, M. J., Donner, E. J., & Pang, E. W. (2012). fMRI and MEG in the study of typical and atypical cognitive development. *Neurophysiologie Clinique*, 42(1-2), 19-25.
- TEA Ediciones, S. A. (1999). Wechsler Adult Intelligence Scale – Tercera Edición. Madrid, España: TEA Ediciones, S.A.
- Teale, P., Collins, D., Maharajh, K., Rojas, D. C., Kronberg, E., & Reite, M. (2008). Cortical source estimates of gamma band amplitude and phase are different in schizophrenia. *Neuroimage*, 42(4), 1481-1489.

- Tenke, C. E., & Kayser, J. (2005). Reference-free quantification of EEG spectra: combining current source density (CSD) and frequency principal components analysis (fPCA). *Clinical Neurophysiology*, *116*(12), 2826-2846.
- Thatcher, R. W., North, D. M., & Biver, C. J. (2008). Development of cortical connections as measured by EEG coherence and phase delays. *Human Brain Mapping*, *29*(12), 1400-1415.
- 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*(6432), 59-60.
- Ting, A. K., Chen, Y., Wen, L., Yin, D. M., Shen, C., Tao, Y., Liu, X., Xiong, W. C., & Mei, L. (2011). Neuregulin 1 promotes excitatory synapse development and function in GABAergic interneurons. *The Journal of Neuroscience*, *31*(1), 15-25.
- Tomppo, L., Hennah, W., Miettunen, J., Jarvelin, M. R., Veijola, J., Ripatti, S., Lahermo, P., Lichtermann, D., Peltonen, L., & Ekelund, J. (2009). Association of variants in DISC1 with psychosis-related traits in a large population cohort. *Archives of General Psychiatry*, *66*(2), 134-141.
- Tononi, G., & Edelman, G. M. (2000). Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Research Reviews*, *31*(2-3), 391-400.
- Traub, R. D., Bibbig, A., LeBeau, F. E., Buhl, E. H., & Whittington, M. A. (2004). Cellular mechanisms of neuronal population oscillations in the hippocampus in vitro. *Annual Review of Neuroscience*, *27*, 247-278.
- Truccolo, W. A., Ding, M., Knuth, K. H., Nakamura, R., & Bressler, S. L. (2002). Trial-to-trial variability of cortical evoked responses: implications for the analysis of functional connectivity. *Clinical Neurophysiology*, *113*(2), 206-226.
- Tucci, V., Lassi, G., & Kas, M. J. (2012). Current understanding of the interplay between catechol-O-methyltransferase genetic variants, sleep, brain development and cognitive performance in schizophrenia. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, *11*(3), 292-298.
- Uhlhaas, P. J., Linden, D. E., Singer, W., Haenschel, C., Lindner, M., Maurer, K., & Rodriguez, E. (2006). Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, *26*(31), 8168-8175.
- Uhlhaas, P. J., Pipa, G., Lima, B., Melloni, L., Neuenschwander, S., Nikolic, D., & Singer, W. (2009a). Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *3*, 17.
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Rodriguez, E., Rotarska-Jagiela, A., & Singer, W. (2010). Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(2), 72-80.
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Singer, W., Haenschel, C., Sireteanu, R., & Rodriguez, E. (2009b). The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functional networks in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, *106*(24), 9866-9871.
- Uhlhaas, P. J., & Silverstein, S. M. (2005). Perceptual organization in schizophrenia spectrum disorders: empirical research and theoretical implications. *Psychological Bulletin*, *131*(4), 618-632.

REFERENCIAS

- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, *52*(1), 155-168.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 100-113.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2011). The development of neural synchrony and large-scale cortical networks during adolescence: relevance for the pathophysiology of schizophrenia and neurodevelopmental hypothesis. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(3), 514-523.
- Valkonen-Korhonen, M., Purhonen, M., Tarkka, I. M., Sipila, P., Partanen, J., Karhu, J., & Lehtonen, J. (2003). Altered auditory processing in acutely psychotic never-medicated first-episode patients. *Cognitive Brain Research*, *17*(3), 747-758.
- van der Stelt, O., & Belger, A. (2007). Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(4), 955-970.
- van Vugt, M. K., Sederberg, P. B., & Kahana, M. J. (2007). Comparison of spectral analysis methods for characterizing brain oscillations. *Journal of Neuroscience Methods*, *162*(1-2), 49-63.
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(4), 229-239.
- Venables, N. C., Bernat, E. M., & Sponheim, S. R. (2009). Genetic and disorder-specific aspects of resting state EEG abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(4), 826-839.
- Vereczkei, A., & Mirnics, K. (2011). Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold? *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, *13*(4), 205-210.
- Vidal, C. N., Rapoport, J. L., Hayashi, K. M., Geaga, J. A., Sui, Y., McLemore, L. E., Alaghband, Y., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Gogtay, N., Nicolson, R., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2006). Dynamically spreading frontal and cingulate deficits mapped in adolescents with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *63*(1), 25-34.
- Vierling-Claassen, D., Siekmeier, P., Stufflebeam, S., & Kopell, N. (2008). Modeling GABA alterations in schizophrenia: a link between impaired inhibition and altered gamma and beta range auditory entrainment. *Journal of Neurophysiology*, *99*(5), 2656-2671.
- Vogels, T. P., & Abbott, L. F. (2007). Gating deficits in model networks: a path to schizophrenia? *Pharmacopsychiatry*, *40 Suppl 1*, S73-77.
- Volk, D., Austin, M., Pierri, J., Sampson, A., & Lewis, D. (2001). GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a subset of neurons. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(2), 256-265.
- Volk, D. W., Austin, M. C., Pierri, J. N., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2000). Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *57*(3), 237-245.
- Volk, D. W., & Lewis, D. A. (2002). Impaired prefrontal inhibition in schizophrenia: relevance for cognitive dysfunction. *Physiology & Behavior*, *77*(4-5), 501-505.
- Volk, D. W., Matsubara, T., Li, S., Sengupta, E. J., Georgiev, D., Minabe, Y., Sampson, A., Hashimoto, T., & Lewis, D. A. (2012). Deficits in Transcriptional Regulators of Cortical

- Parvalbumin Neurons in Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 169(10), 1082-1091.
- von Stein, A., Chiang, C., & Konig, P. (2000). Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 97(26), 14748-14753.
- Vyas, N. S., Shamsi, S. A., Malhotra, A. K., Aitchison, K. J., & Kumari, V. (2012). Can genetics inform the management of cognitive deficits in schizophrenia? *Journal of Psychopharmacology*, 26(3), 334-348.
- Wacker, J., Dillon, D. G., & Pizzagalli, D. A. (2009). The role of the nucleus accumbens and rostral anterior cingulate cortex in anhedonia: integration of resting EEG, fMRI, and volumetric techniques. *Neuroimage*, 46(1), 327-337.
- Walker, E. F., Savoie, T., & Davis, D. (1994). Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(3), 441-451.
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., Nord, A. S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S. M., Rippey, C. F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R. L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., Gogtay, N., Butler, P., Eckstrand, K., Noory, L., Gochman, P., Long, R., Chen, Z., Davis, S., Baker, C., Eichler, E. E., Meltzer, P. S., Nelson, S. F., Singleton, A. B., Lee, M. K., Rapoport, J. L., King, M. C., & Sebat, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320(5875), 539-543.
- Wang, X. J., & Buzsaki, G. (1996). Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *The Journal of Neuroscience*, 16(20), 6402-6413.
- Watanabe, Y., Someya, T., & Nawa, H. (2010). Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(3), 217-230.
- Watson, J. D. (2004). *Molecular biology of the gene* (5th ed. ed.). San Francisco: Pearson/Benjamin Cummings.
- Wechsler, D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition. San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation.
- Weiss, S. A., Bassett, D. S., Rubinstein, D., Holroyd, T., Apud, J., Dickinson, D., & Coppola, R. (2011). Functional Brain Network Characterization and Adaptivity during Task Practice in Healthy Volunteers and People with Schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 81.
- Wespatat, V., Tennigkeit, F., & Singer, W. (2004). Phase sensitivity of synaptic modifications in oscillating cells of rat visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, 24(41), 9067-9075.
- Whalley, H. C., Pappmeyer, M., Sprooten, E., Lawrie, S. M., Sussmann, J. E., & McIntosh, A. M. (2012). Review of functional magnetic resonance imaging studies comparing bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders*, 14(4), 411-431.
- 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 U.S.A.*, 106(4), 1279-1284.

REFERENCIAS

- Whittingstall, K., & Logothetis, N. K. (2009). Frequency-band coupling in surface EEG reflects spiking activity in monkey visual cortex. *Neuron*, *64*(2), 281-289.
- Williams, G. V., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, *376*(6541), 572-575.
- Williams, H. J., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2007). Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, *33*(3), 635-641.
- Williams, N. M., Preece, A., Spurlock, G., Norton, N., Williams, H. J., Zammit, S., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2003). Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *8*(5), 485-487.
- Williams, S., & Boksa, P. (2010). Gamma oscillations and schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *35*(2), 75-77.
- 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. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(3), 490-500.
- Winterer, G., Egan, M. F., Kolachana, B. S., Goldberg, T. E., Coppola, R., & Weinberger, D. R. (2006). Prefrontal electrophysiologic "noise" and catechol-O-methyltransferase genotype in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *60*(6), 578-584.
- Winterer, G., & Weinberger, D. R. (2004). Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, *27*(11), 683-690.
- Winterer, G., Ziller, M., Dorn, H., Frick, K., Mulert, C., Dahhan, N., Herrmann, W. M., & Coppola, R. (1999). Cortical activation, signal-to-noise ratio and stochastic resonance during information processing in man. *Clinical Neurophysiology*, *110*(7), 1193-1203.
- Winterer, G., Ziller, M., Dorn, H., Frick, K., Mulert, C., Wuebben, Y., Herrmann, W. M., & Coppola, R. (2000). Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clinical Neurophysiology*, *111*(5), 837-849.
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J. M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K., & Fries, P. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science*, *316*(5831), 1609-1612.
- World Health Organization. (1992). *International statistical classification of diseases and related health problems* (10th revision. ed.): Geneva.
- World Medical Association. (2008). *Declaration of Helsinki : ethical principles for medical research involving human subjects, 2004*. Guildford: Canary.
- Wronka, E., Kaiser, J., & Coenen, A. M. (2012). Neural generators of the auditory evoked potential components P3a and P3b. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*, *72*(1), 51-64.
- Wynn, J. K., Light, G. A., Breitmeyer, B., Nuechterlein, K. H., & Green, M. F. (2005). Event-related gamma activity in schizophrenia patients during a visual backward-masking task. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(12), 2330-2336.
- Yang, J. W., Hanganu-Opatz, I. L., Sun, J. J., & Luhmann, H. J. (2009). Three patterns of oscillatory activity differentially synchronize developing neocortical networks in vivo. *The Journal of Neuroscience*, *29*(28), 9011-9025.
- Yang, J. Z., Si, T. M., Ruan, Y., Ling, Y. S., Han, Y. H., Wang, X. L., Zhou, M., Zhang, H. Y., Kong, Q. M., Liu, C., Zhang, D. R., Yu, Y. Q., Liu, S. Z., Ju, G. Z., Shu, L., Ma, D. L., & Zhang, D.

- (2003). Association study of neuregulin 1 gene with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 8(7), 706-709.
- Yin, D. M., Chen, Y. J., Sathyamurthy, A., Xiong, W. C., & Mei, L. (2012). Synaptic dysfunction in schizophrenia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 970, 493-516.
- Yuval-Greenberg, S., & Deouell, L. Y. (2011). Scalp-recorded induced gamma-band responses to auditory stimulation and its correlations with saccadic muscle-activity. *Brain Topography*, 24(1), 30-39.
- Zabala, A., Eguiluz, J. I., Segarra, R., Enjuto, S., Ezcurra, J., Elizagarate, E., Gonzalez Pinto, A. M., & Gutierrez, M. (2008). Course of cognitive functioning in first-episode psychosis: a comparison between schizophrenia and non schizophrenia psychosis. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 1(1), 18-25.
- Zhang, Y., Behrens, M. M., & Lisman, J. E. (2008). Prolonged exposure to NMDAR antagonist suppresses inhibitory synaptic transmission in prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 100(2), 959-965.
- Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., Wang, K., Hao, Y., Liu, H., Liu, Z., & Jiang, T. (2007). Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophrenia Research*, 97(1-3), 194-205.

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

En el texto del presente trabajo de investigación se ha respetado en la medida de lo posible la denominación en castellano de los términos técnicos, así como de sus abreviaturas, siglas y acrónimos. En algunas ocasiones, por no existir una traducción suficientemente extendida o corresponder a un producto comercial, se mantuvieron los términos, abreviaturas, siglas y acrónimos en el idioma de origen. En todo caso se incluye a continuación una traducción del término que facilite su comprensión y búsqueda en literatura científica en distintos idiomas:

95% IC. Intervalo de confianza al 95%.

ADHD. Attention deficit hyperactivity disorder (Trastorno por déficit de atención con hiperactividad).

ADN. Ácido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic acid; DNA).

ANOVA. Analysis of variance (Análisis de la varianza).

β . Coeficiente (beta) de regresión parcial estandarizado.

BACS. Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Valoración Breve de la Cognición en Esquizofrenia).

BOLD. Blood oxygen level-dependent (Dependiente del nivel de oxígeno en la sangre)

χ^2 (chi square). Valor en la distribución χ^2 .

CIAA. Cloroformo:alcohol isoamílico.

CIT. Cociente intelectual total.

COMT. Catechol-*O*-methyl-transferasa.

COR (curva COR). Curva característica operativa del receptor (Receiver operating characteristic curve; ROC curve).

CPT. Continuous Performance Test (Prueba de rendimiento continuo).

CSD. Current source density (Densidad de la fuente de corriente).

DCM. Dynamic causal modelling (Modelado causal dinámico).

ddH₂O. Agua doblemente destilada.

df. Degrees of freedom (Grados de libertad).

DISC1. Disrupted-in-schizophrenia 1.

DMN. Default mode network (Red modo por defecto).

DNA. Deoxyribonucleic acid (Ácido desoxirribonucleico).

DRD1-4. Genes para los receptores dopaminérgicos 1 a 4 (Dopamine receptors D1 to D4 genes).

DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th Edition Revised (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales - 4ª edición revisada).

dt. Desviación típica.

- DTNBP1.** Disbindina (Dysbindin).
- EDTA.** Ethylenediaminetetraacetic acid (Ácido etilendiaminotetraacético).
- EEG.** Electroencefalograma, electroencefalografía, etc.
- EGF.** Epidermal growth factor (Factor de crecimiento epidérmico).
- EMT.** Estimulación magnética transcraneal (Transcranial magnetic stimulation; TMS).
- ErbB4/ERBB4.** Proteína/Gen tirosina quinasa receptora.
- F.** Valor en la distribución F de Snedecor.
- FFT.** Fast Fourier transform (Transformada rápida de Fourier).
- fMRI.** Functional magnetic resonance imaging (Resonancia magnética funcional).
- GABA.** *Gamma*-Aminobutyric acid.
- GAD₆₇.** Isoforma de la enzima glutamato descarboxilasa.
- GAT-1.** GABA membrane transporter 1 (Transportador de membrana GABA 1).
- gl.** Grados de libertad.
- GRM3.** Gen para el receptor metabotrópico glutamatérgico (Metabotropic glutamate receptor 3 gene).
- GWAS.** Genome-wide association study (Estudios de asociación del genoma completo)
- ICA.** Independent component analysis (Análisis de componentes independientes).
- IL1B.** Interleucina-1 beta (Interleukin-1 beta)
- IPP.** Inhibición prepulso (Prepulse inhibition; PPI).
- IQ.** Intelligence quotient (Cociente intelectual).
- LORETA.** Low resolution electromagnetic tomography (Tomografía electromagnética de baja resolución).
- LTP.** Long term potentiation (Potenciación a largo plazo).
- MANOVA.** Multivariate analysis of variance (Análisis multivariante de la varianza).
- MATRICES.** Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (Investigación en Medición y Tratamiento para Mejorar la Cognición en Esquizofrenia).
- MCCB.** MATRICS Consensus Cognitive Battery (Batería Cognitiva Consensuada MATRICS).
- MEG.** Magnetoencefalograma, magnetoencefalografía, etc.
- MHC.** Major histocompatibility complex (Complejo mayor de histocompatibilidad).
- NMDA.** *N*-Methyl-D-aspartic acid (Ácido *N*-metílico-D-aspártico).
- NRG1-4.** Neuregulina en sus variantes de la 1 a la 4.
- p.** Valor de significación estadística.
- PA.** Potencial de acción (Action potential).

PANSS. Positive and Negative Syndrome Scale (Escala para la Valoración del Síndrome Positivo y Negativo en Esquizofrenia).

PCA. Principal component analysis (Análisis de componentes principales).

PCR. Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de la polimerasa).

PEee. Potenciales evocados de estado estable (Steady-state evoked potentials; SSEP)

PLF. Phase-locking factor (Factor de ajuste de fase)

PLP. Potenciación a largo plazo (Long-term potentiation; LTP).

PPS. Potencial post-sináptico (Post-synaptic potential; PSP).

R². Coeficiente de determinación para el modelo de regresión lineal.

RCG. Ruido cortical gamma.

RMD. Red modo por defecto (Default-mode network; DMN).

RMf. Resonancia magnética funcional (Functional magnetic resonance imaging; fMRI).

ROC (curve). Receiver operating characteristic curve (Curva característica operativa del receptor).

sd. Standard deviation (Desviación típica).

SDS. Sodium dodecyl sulfate (Dodecilsulfato sódico o NaDS).

SNP. Single nucleotide polymorphism (Polimorfismo de nucleótido simple).

SNR. Signal-to-noise ratio (Relación señal/ruido).

t. Valor en la distribución t de Student.

TDH. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Attention deficit hyperactivity disorder; ADHD).

U. Valor en la distribución U de Mann-Whitney.

WAIS-III. Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd Edition (Escala Wechsler para la Evaluación de la Inteligencia en Adultos 3^a Edición).

WCST. Wisconsin Card Sorting Test (Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin).

Z. Valor en la distribución en la prueba Wilcoxon para medidas repetidas.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusión para los distintos grupos muestrales de la investigación.	49
Tabla 2. Criterios de exclusión para los distintos grupos muestrales de la investigación.....	50
Tabla 3. Principales características del paradigma odd-ball empleado para evocar los componentes P3a (ligado al estímulo distractor) y P3b (ligado al estímulo diana) del potencial P300.	52
Tabla 4. Componentes de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real.	59
Tabla 5. Secuencia de las sondas VIC y FAM en dirección (5´-3´) utilizadas para el genotipado de los polimorfismos NRG1 rs6994992, NRG1 rs3924999 y NRG3 rs10748842 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real.	59
Tabla 6. Variables demográficas, clínicas, neuropsicológicas y neurofisiológicas empleadas en el estudio; así como los valores mínimos, máximos y promedios obtenidos para todos los participantes.	61
Tabla 7. Esquema de los principales objetivos y métodos estadísticos empleados, incluyendo los grupos muestrales y las variables estudiadas en cada caso.	68
Tabla 8. Datos demográficos, clínicos, cognitivos, parámetros P300 y rendimiento en la tarea odd-ball en los grupos de pacientes, familiares y controles. Las diferencias significativas para el análisis de la varianza (ANOVA) o el contraste χ^2 entre los tres grupos se muestran en la primera columna. Las diferencias significativas de cada grupo con respecto a controles o familiares (análisis post-hoc Tamhane o χ^2) se muestran en la columna correspondiente a cada grupo.	72
Tabla 9. Matriz de componentes rotados (método Varimax) para las medidas de ruido cortical gamma de acuerdo con el criterio de autovalor mayor a la unidad cuando se introdujeron en el modelo a todos los participantes en el estudio. Se marcan los componentes de mayor valor para cada electrodo como componente del correspondiente factor.....	76
Tabla 10. Matriz de correlación del análisis de componentes principales para las medidas de ruido cortical gamma en todos los electrodos cuando se introdujeron en el modelo factorial a todos los participantes en el estudio (n=104).....	78
Tabla 11. Matriz de componentes rotados (método Varimax) para medidas de ruido cortical gamma de acuerdo con el criterio de autovalor mayor a la unidad cuando se introdujeron en el modelo sólo a los controles sanos. Se marcan los componentes de mayor valor para cada electrodo como componente del correspondiente factor.....	79
Tabla 12. Puntuaciones factoriales medias y error estándar (entre paréntesis) para los factores de ruido cortical gamma en los distintos grupos muestrales. Los niveles de significación de las diferencias intergrupales en el modelo lineal general múltiple (MANOVA), incluyendo edad y nivel educativo como covariantes, se muestran en la primera columna. Las significaciones de cada grupo con respecto al grupo de controles o familiares se muestran en su columna correspondiente.	81
Tabla 13. Áreas bajo la curva y significación asintótica de los estudios de curva característica operativa del receptor (COR) empleando las medidas factoriales de ruido cortical gamma en los contrastes de predicción de la condición de paciente de esquizofrenia vs. control.	84
Tabla 14. Coeficientes de determinación R^2 y coeficientes estandarizados beta (β) para los análisis de regresión lineal significativos. Los análisis se realizaron separadamente para cada grupo muestral. Los valores se presentan como R^2 (β). Se indica el nivel de significación correspondiente a la predicción de la variable dependiente (medida clínica, cognitiva o neurofisiológica) a partir de la medida factorial.	86
Tabla 15. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en memoria verbal. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis.	89
Tabla 16. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en memoria de trabajo. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en	

la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis. 92

Tabla 17. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en habilidad motora. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis. 95

Tabla 18. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en fluidez verbal. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis. 97

Tabla 19. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en velocidad de procesamiento. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis. 99

Tabla 20. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en los subgrupos de pacientes con y sin déficit en resolución de problemas. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se muestran en la primera columna. Las diferencias con respecto al grupo control se muestran en las columnas correspondientes a cada subgrupo. Los datos se presentan acompañados por la desviación típica entre paréntesis. 102

Tabla 21. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en pacientes y controles sanos agrupados según genotipo (portadores y no portadores del alelo de riesgo T en el genotipo rs6994992 de la NRG1; NRG1a). Las diferencias entre portadores y no portadores del alelo de riesgo para cada grupo muestral se presenta en la columna correspondiente al subgrupo de portadores. Las diferencias con respecto al grupo control correspondiente (i.e., aquel subgrupo control que tenga la misma condición genotípica) se muestra en la columna del subgrupo de pacientes portadores del alelo de riesgo. 107

Tabla 22. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en pacientes y controles sanos agrupados según genotipo (portadores y no portadores del alelo de riesgo A en el genotipo rs3924999 de la NRG1; NRG1b). Las diferencias entre portadores y no portadores del alelo de riesgo para cada grupo muestral se presenta en la columna correspondiente al subgrupo de portadores. Las diferencias con respecto al grupo control correspondiente (i.e., aquel subgrupo control que tenga la misma condición genotípica) se muestra en la columna del subgrupo de pacientes portadores del alelo de riesgo. 108

Tabla 23. Datos demográficos, clínicos, cognitivos y neurofisiológicos en pacientes y controles sanos agrupados según genotipo (portadores y no portadores del alelo de riesgo C en el genotipo rs10748842 de la NRG3). Las diferencias entre portadores y no portadores del alelo de riesgo para cada grupo muestral se presenta en la columna correspondiente al subgrupo de portadores. Las diferencias con respecto al grupo control correspondiente (i.e., aquel subgrupo control que tenga la misma condición genotípica) se muestra en la columna del subgrupo de pacientes portadores del alelo de riesgo. 109

Tabla 24. Ruido cortical gamma y amplitud P300 para las distintas condiciones estímulares en el subgrupo de controles sanos (n=5) antes y 24 horas después de recibir 2 mg de haloperidol. Las diferencias significativas entre ambas medidas pre- y post-haloperidol se presentan en la primera columna. 110

Tabla 25. Ruido cortical gamma en las ventanas post-estimular temprana (100-300 ms) y tardía (350-550 ms) para los grupos muestrales estudiados. Las diferencias significativas entre grupos se presentan en la columna correspondiente a pacientes o familiares de primer orden. 112

Tabla 26. Ruido cortical gamma en los electrodos periféricos para los distintos grupos muestrales estudiados. Las diferencias significativas entre grupos se presentan en la columna correspondiente a pacientes o familiares de primer orden..... 113

Tabla 27. Limitaciones del presente trabajo de investigación, sugerencias para solventar dichas limitaciones y propuestas para futuros proyectos de investigación en relación a la desorganización de la actividad y la alteración del ruido cortical en enfermedad mental. 139

SUMMARY AND CONCLUSIONS (ENGLISH LANGUAGE)

Table 28. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data for patients, relatives and control groups. Inter-group significant differences are displayed in the first column. Significant differences for pairwise comparisons are displayed in the different groups' columns. 165

Table 29. Rotated components matrix (Varimax method) for gamma noise power measures, according to the Eigenvalue higher than the unit criterion and considering all participants in the study. Components are highlighted for every single electrode as the higher factorial load values. 166

Table 30. Mean gamma noise power factor scores (standard errors in parenthesis) for the different groups. Intergroup significant differences are displayed in the first column. Significant differences for the pairwise comparisons are displayed in the different groups' columns. 166

Table 31. Areas below the curve and asymptotic significance in the receiver operating characteristic (ROC) curve. Gamma cortical noise factorial measures are used for the prediction of patient condition with respect to control condition..... 167

Table 32. Coefficient of determination (R^2) and standardized beta coefficient (β) for the significant linear regression models. The analyses were performed independently for each group included in the study. Values are presented as R^2 (β). Significant differences correspond to the prediction of the dependent variable (clinical, cognitive and neurophysiological measures) from the factorial values..... 167

Table 33. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data for the subgroups of patients with and without working memory deficit. Significant differences between both subgroups are displayed in the first column. Significant differences with respect to the control group are displayed in each patient's subgroup column. Standard deviation is displayed in parenthesis..... 168

Table 34. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data for the subgroups of patients with and without problem solving deficit. Significant differences between both subgroups are displayed in the first column. Significant differences with respect to the control group are displayed in each patient's subgroup column. Standard deviation is displayed in parenthesis..... 169

Table 35. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data in patients and healthy controls grouped according to genotype (carriers and non-carriers of the T risk allele for the NRG1 rs6994992 polymorphism; NRG1a). Differences between carriers and non-carriers for each studied group are displayed in the carrier's column. Differences with respect to the correspondent control group (i.e., the control group with the same genotypic condition) are displayed in every patient's column. 170

Table 36. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data in patients and healthy controls grouped according to genotype (carriers and non-carriers of the A risk allele for the NRG1 rs3924999 polymorphism; NRG1b). Differences between carriers and non-carriers for each studied group are displayed in the carrier's column. Differences with respect to the correspondent control group (i.e., the control group with the same genotypic condition) are displayed in every patient's column. 171

Table 37. Demographic, clinical, cognitive and neurophysiological data in patients and healthy controls grouped according to genotype (carriers and non-carriers of the C risk allele for the NRG3 rs10748842 polymorphism). Differences between carriers and non-carriers for each studied group are displayed in the carrier's column. Differences with respect to the correspondent control group (i.e., the control group with the same genotypic condition) are displayed in every patient's column..... 172

Table 38. Gamma cortical noise and P300 amplitude for the different stimulus conditions in the healthy controls group (n=5) before and 24 hours after receiving 2 mg of haloperidol. Significant differences between pre- and post-haloperidol measures are displayed in the first column..... 173

ÍNDICE DE TABLAS

Table 39. Gamma cortical noise in the early (100-300 ms) and late (350-550 ms) post-stimuli windows for the different studied groups. Inter-group significant differences are displayed in every group's column..... 174

Table 40. Gamma cortical noise in the peripheral electrodes for the different studied groups. Inter-group significant differences are displayed in every group's column. 175

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Emplazamiento de los 17 electrodos estandarizados mas el electrodo de tierra (Gnd.) según el sistema internacional 10-20.....	52
Figura 2. Parámetros de la onda para el cálculo de las magnitudes electrofisiológicas relevantes (potencia total, potencia señal y potencia ruido).....	55
Figura 3. (A) Mecanismo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sondas TaqMan: 1. Componentes de la reacción, 2. Desnaturalización del ADN, molde y alineamiento de los componentes de la reacción, 3. Polimerización y generación de la señal. (B) Resultados del genotipado en el que cada nube de puntos representa a un genotipo: los dos tipos de homocigotos en los extremos y los heterocigotos en el centro. (C) Esquema representativo del programa del termociclador para el genotipado de los polimorfismos NRG1 rs6994992, NRG1 rs3924999 y NRG3 rs10748842 mediante PCR a tiempo real: 1. Tramo de pre-PCR, 2. Desnaturalización inicial, 3. Desnaturalización, 4. Anillamiento y elongación, 5. Elongación final.....	58
Figura 4. Representación de la onda promedio correspondiente al estímulo distractor (S2; 1000Hz) en la ventana desde los -50 hasta los 600 ms post-estimulares en el electrodo Pz, así como del mapa cerebral interpolado mediante densidad de la fuente de corriente (CSD) de la amplitud (μ V) a lo largo de toda la superficie cefálica. Se presenta el contraste frente al grupo control de todos los pacientes, pacientes con mínimo tratamiento y familiares (respectivamente de arriba abajo).....	73
Figura 5. Representación de la onda promedio correspondiente al estímulo diana (S3; 500Hz) en la ventana desde los -50 hasta los 600 ms post-estimulares en el electrodo Pz, así como del mapa cerebral interpolado mediante densidad de la fuente de corriente (CSD) de la amplitud (μ V) a lo largo de toda la superficie cefálica. Se presenta el contraste frente al grupo control de todos los pacientes, pacientes con mínimo tratamiento y familiares (respectivamente de arriba abajo).....	74
Figura 6. Distribución espacial de los principales factores de ruido cortical gamma tras el análisis de componentes principales y de acuerdo con el criterio de autovalor mayor a la unidad cuando se introdujeron en el modelo a todos los participantes en el estudio (n=104).	76
Figura 7. Gráfico de sedimentación de factores resultantes en el análisis de componentes principales para las medidas de ruido cortical gamma cuando se introdujeron en el modelo a todos los participantes en el estudio (n=104). Se confirman los tres primeros factores con un autovalor mayor a la unidad y de acuerdo a la regla del codo.	77
Figura 8. Distribución espacial de los principales factores de ruido cortical gamma tras el análisis de componentes principales y de acuerdo con el criterio de autovalor mayor a la unidad cuando se introdujeron en el modelo sólo a los controles sanos (n=27).	79
Figura 9. Representación gráfica (diagrama de barras) de las puntuaciones factoriales medias correspondientes a los principales factores resultantes de ruido cortical gamma y para cada grupo muestral. Los niveles de significación correspondientes a las diferencias de puntuación con respecto al grupo de controles o familiares se indican en las barras correspondientes a cada grupo muestral.	81
Figura 10. Representación de los valores espectrales de la potencia total gamma (condición diana S3 en la prueba odd-ball) correspondiente por separado a los electrodos componentes de los factores 1 (frontal) y 2 (RMD). Se presenta el contraste frente al grupo control de todos los pacientes, pacientes con mínimo tratamiento y familiares (respectivamente de izquierda a derecha).	82
Figura 11. Curva característica operativa del receptor (COR) resultante significativa para la predicción de la condición de paciente frente a la de control por parte de la puntuación de ruido cortical gamma en el factor 2 (RMD).....	84
Figura 12. Diagrama de puntos para las asociaciones significativas (grado de predicción de la variable dependiente clínica, cognitiva o neurofisiológica a partir de las medidas factoriales de ruido cortical gamma). Se indica el coeficiente de determinación R^2 . Las regresiones significativas para pacientes no se validaron (fueron no significativas) en el subgrupo de pacientes con mínimo tratamiento.	87
Figura 13. Diagramas de barras que representan las puntuaciones factoriales medias en los subgrupos con y sin déficit en memoria de trabajo, así como en el grupo control. Sobre cada columna se señalan las	

significaciones intergrupales con respecto al grupo control. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se representan en una línea horizontal que une las correspondientes barras.....91

Figura 14. Mapas de ruido cortical gamma por agrupaciones factoriales para los dos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en memoria de trabajo, y el grupo control. Se señalan aquellas zonas factoriales significativamente distintas entre grupos y su nivel de significación. Las flechas expresan la dirección de mayor a menor puntuación factorial promedio.93

Figura 15. Diagramas de barras que representan las puntuaciones factoriales medias en los subgrupos con y sin déficit en resolución de problemas, así como en el grupo control. Sobre cada columna se señalan las significaciones intergrupales con respecto al grupo control. Las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes se representan en una línea horizontal que une las correspondientes barras. 101

Figura 16. Mapas de ruido cortical gamma por agrupaciones factoriales para los dos subgrupos de pacientes, con y sin déficit en resolución de problemas, y el grupo control. Se señalan aquellas zonas factoriales significativamente distintas entre grupos y su nivel de significación. Las flechas expresan la dirección de mayor a menor puntuación factorial promedio. 103

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



A pesar de los grandes esfuerzos realizados durante las últimas décadas en la investigación de la esquizofrenia, aún hoy día existen numerosos interrogantes en cuanto a su sustrato neurobiológico, lo que impide la completa comprensión de su neurofisiopatología subyacente. Concretamente, muchos de los avances realizados en los últimos años apuntan no tanto hacia un problema neurológico bien localizado, sino hacia una disfunción cerebral más generalizada y ampliamente distribuida. En este sentido, el correcto equilibrio de la actividad neural oscilatoria y su sincronización, especialmente en bandas de alta frecuencia como gamma, tiene probablemente mucho que decir en cuanto a la organización de las redes corticales y, en última instancia, el funcionamiento cognitivo básico y superior. La descoordinación de la actividad neural de alta frecuencia es compatible con varios modelos etiopatológicos de la esquizofrenia: 1) un síndrome de desconexión que se remonta a etapas tempranas en los procesos del neurodesarrollo; 2) alteraciones neuroanatómicas y en varios sistemas de neurotransmisión, especialmente en las vías GABAérgicas de interneuronas inhibitorias; y 3) una prominente disfunción de la integración neural que podría parcialmente subyacer a su expresión clínica.

Una forma de medir la desorganización de la actividad neural oscilatoria es mediante el parámetro de *potencia ruido* o *ruido cortical*. Esta medida se refiere básicamente a la actividad *electroencefalográfica* (EEG) fuera de fase o no relacionada con la estimulación externa y comprendería la actividad procedente de otros procesos corticales independientes de la tarea. Según datos previos, la desorganización de la actividad neural en alta frecuencia en esquizofrenia se caracteriza por una falta de desactivación en aquellas áreas previamente activadas en reposo en detrimento de aquellas otras regiones vinculadas a la eficiente ejecución de la tarea. Por lo tanto, es esperable que los pacientes con esquizofrenia presenten un exceso generalizado de actividad gamma, que además estaría vinculado a un peor rendimiento cognitivo y a una mayor sintomatología psicótica. Dada la alta contribución génica tanto a la actividad oscilatoria como al desarrollo de la propia enfermedad, es de esperar que estas alteraciones estén presentes en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia y/o vinculadas a variaciones genéticas de riesgo, tales como aquellas en los genes de la neuregulina, que a su vez probablemente son clave para el desarrollo de la transmisión inhibitoria.

En el presente trabajo se reclutó una muestra de 53 pacientes con esquizofrenia, 30 de los cuales sólo habían recibido un mínimo tratamiento farmacológico (primeros episodios o pacientes libres de medicación en su reclutamiento que fueron clínicamente estabilizados a corto plazo mediante una dosis mínima de haloperidol para su evaluación neurofisiológica y neuropsicológica). Asimismo, en el estudio también participaron 24 familiares de pacientes con esquizofrenia y 27 controles sanos. Se valoró en los participantes la sintomatología clínica (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS), la cognición (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BACS) y diversos parámetros neurofisiológicos (P3a, P3b y ruido cortical en la banda de frecuencia gamma) a través de un paradigma odd-ball (de estímulo diana inesperado). Se realizaron análisis estadísticos de componentes factoriales de la actividad ruido, de contraste intergrupar y de regresión entre las distintas variables, y de predicción de la condición de paciente a partir del parámetro de ruido cortical.

Nuestros resultados dieron evidencia de que el ruido cortical en banda gamma: 1) se distribuye de forma coherente con la *red modo por defecto* (RMD) a lo cual cabe añadir un importante factor de actividad frontal-lateral; 2) se muestra mayor en pacientes de esquizofrenia para el factor RMD; 3) es mayor para el factor frontal en aquellos pacientes que tienen un déficit significativo en las funciones cognitivas con mayor procesamiento frontal (memoria de trabajo y resolución de problemas); 4) Correlaciona de forma inversa en el factor frontal con el rendimiento en resolución de problemas; y 5) se comporta como el mejor predictor del diagnóstico de esquizofrenia cuando es medido como factor RMD. El estudio del grupo de familiares sanos de pacientes con esquizofrenia y de las condiciones de riesgo para las tres variantes genéticas de la neuregulina ofreció resultados negativos en todo caso. Tampoco se encontraron evidencias significativas de que el origen de las alteraciones en ruido cortical gamma en nuestros pacientes se debiera a otros factores como la medicación psicótica o el artefacto muscular/ocular.

Como conclusión, nuestros pacientes con esquizofrenia parecen tener un estado de hiperactivación cortical que podría corresponder a la RMD dada su distribución topográfica. Asimismo, un exceso de activación en la región frontal-lateral, pero no en la RMD, caracteriza a aquellos pacientes que sufren de un déficit cognitivo en las dimensiones con mayor carga frontal. Estos resultados se podrían interpretar como una condición de hiperexcitación cortical común a todos los pacientes de esquizofrenia en las regiones frontales-mediales y parietales-laterales. Adicionalmente, una extensión de tal hiperactivación a las regiones frontales-laterales sería característica de aquellos pacientes con peor rendimiento cognitivo de tipo frontal, lo que podría constituir una base etiológica diferenciada dentro del habitual síndrome de la esquizofrenia. Estos resultados son compatibles con modelos precedentes que interpretan esta enfermedad en clave de una organización ineficiente de la actividad cortical o que entienden una alta variabilidad en su sustrato neurobiológico. El estudio de familiares sanos y de las variantes de riesgo para la neuregulina no demostró un vínculo hereditario/genético entre la expresión de la actividad ruido gamma y la propia enfermedad. Estos resultados no permiten confirmar al exceso de ruido cortical gamma como endofenotipo para la esquizofrenia. Sin embargo, limitaciones tales como el tamaño de las muestras de familiares y de los participantes con genotipado tampoco nos permiten descartar esta hipótesis a expensas de su confirmación en futuros trabajos