

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSTGRADO



**UNA APROXIMACIÓN A LA ANATOMÍA DE LAS ALTERACIONES EN LA PERCEPCIÓN VISUAL DURANTE
EL DESARROLLO DE LA PSICOSIS**

PABLO FELIPE OYARZO URIBE

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE

MAGISTER EN NEUROCIENCIAS

Director de Tesis: Prof. Dr.(a) Pablo Gaspar Ramos

2018

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSTGRADO



**UNA APROXIMACIÓN A LA ANATOMÍA DE LAS ALTERACIONES EN LA PERCEPCIÓN VISUAL DURANTE
EL DESARROLLO DE LA PSICOSIS**

PABLO FELIPE OYARZO URIBE

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE

MAGISTER EN NEUROCIENCIAS

Director de Tesis: Prof. Dr.(a) Pablo Gaspar Ramos

2018

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la(el) candidata(o)

PABLO FELIPE OYARZO URIBE

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en NEUROCIENCIAS en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 13 de Junio de 2018

**Prof. Dr. Pablo Gaspar Ramos
Director de Tesis**

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr.

Prof. Dr.

**Prof. Dr.
Presidente Comisión**

A mis padres

*And what you thought you came for
Is only a shell, a husk of meaning
From which the purpose breaks only when it is fulfilled
If at all. Either you had no purpose
Or the purpose is beyond the end you figured
And is altered in fulfilment.*
- T.S. Eliot

*Ich möchte dies ein umgekehrtes Heimweh nennen, eine Sehnsucht ins Weite statt ins Enge. Ich
stand, der herrliche Fluss lag vor mir: er geleitete so sanft und lieblich hinunter, in ausgedehnter
breiter Landschaft.*
- J.W. von Göthe

Hace dos años, aproximadamente, emprendí un viaje con un destino y un propósito incierto. Inspirado por el hambre de sumergirme en lo desconocido, y llevando el rumbo únicamente con el encanto de la comprensión y la nutrición del conocimiento. Hoy, al final de esta aventura, escribiendo estas palabras en un café de Mierendorffplatz, no puedo evitar pensar en todo el camino recorrido: en todas las alegrías y los reveses que me trajeron hasta acá; en los vientos que me llevaron por lugares que nunca imaginé; en la increíble puntualidad y oportunidad de lo que, en algún momento fueron infortunios y desaciertos, pero que hoy me hacen otro, con una mirada muy diferente. Se me aparecen tantos que fueron labrando mi recorrido hasta este momento: algunos que están incondicionalmente, otros que ya no están y otros tantos que fueron extraordinarias sorpresas y muy afortunadas casualidades. Quiero agradecer especialmente a mi familia y amigos, quienes han sido una fuente de apoyo y energía que siempre me han dado refugio en la ternura de su cariño y paciencia para poder seguir adelante. También a los maestros que me han mostrado la riqueza de la ciencia, me han encaminado hacia el asombro y me han inculcado la disciplina necesaria para nutrirme en él. Finalmente, a todos los compañeros y personas prodigiosas que he encontrado en el trabajo académico cotidiano, de quienes he aprendido mucho y, además, me han permitido compartir el entusiasmo de buscar respuestas en la complejidad de la naturaleza, aunque sólo parezca extraviarnos más.

1	Índice	
1	Índice	7
2	Resumen	8
3	Introducción.....	9
4	Modelos neuroquímicos de la EQZ.....	10
4.1	rNMDA en el sistema visual.....	13
4.2	Mecanismo general de los rNMDA	16
5	Alteraciones del procesamiento visual en EQZ.....	17
5.1	Problemáticas en torno a la interpretación magno/parvo de la disfunción visual en EQZ.....	20
6	Relevancia de estudiar sujetos con alto riesgo de padecer psicosis (APS).....	24
7	Reconstrucción de fuentes	25
7.1	Solución al problema directo	26
7.1.1	Modelo de Fuentes.....	26
7.1.2	Volumen conductor.....	29
7.2	Solución al problema inverso.....	31
7.2.1	Métodos de fuentes acotadas.....	31
7.2.2	Métodos de fuentes distribuidas.....	32
7.3	Evidencia sobre los generados neuronales de potenciales visuales tempranos en EQZ	33
8	Diseño experimental	34
8.1	Hipótesis	34
8.2	Objetivos Generales	35
8.3	Objetivos Específicos	35
9	Metodología.....	35
9.1	Procedimiento experimental	35
9.2	Participantes	37
9.3	Materiales.....	37
9.4	Análisis de datos	38
9.4.1	Procesamiento de datos.....	38
9.4.2	Contraste de hipótesis.....	44
10	Resultados	46
10.1	Procesamiento perceptual: comparaciones entre grupos	46
10.1.1	Potenciales evocados a estímulos	46
10.1.2	Reconstrucción de fuentes: Ajuste de dipolos	48
10.1.3	Reconstrucción de fuentes: estimación de mínima norma	51
10.2	Efectos atencionales en el procesamiento perceptual.....	60
10.2.1	Potenciales evocados a estímulos	60
10.2.2	Reconstrucción de fuentes: Ajuste de dipolos	61

10.2.3	Reconstrucción de fuentes: estimación de mínima norma	64
11	Discusión	66
12	Referencias	76

2 Resumen

La esquizofrenia (EQZ) es un trastorno psiquiátrico severo y crónico adquirido generalmente durante la adultez temprana pero con una alta carga de determinantes genéticos. la EQZ es una de las mayores causas de discapacidad (Kassebaum et al., 2016; Whiteford et al., 2015) y se encuentra dentro las enfermedades que más gasto representan para los sistemas de salud (López & Murray, 1996). A pesar de su relevancia social y de las décadas de estudio en su etiología, aún no es posible discernir los mecanismos biológicos que fundamentan la enfermedad; así como tampoco realizar una descripción acabada de su patofisiología. En el presente trabajo se investigan alteraciones fisiológicas en etapas tempranas de la percepción visual descritas en pacientes con EQZ y pacientes con alto riesgo de desarrollar psicosis. Éstas son observadas a través de análisis de potenciales evocados de electroencefalografía (C1, P1, y luego estudiados sus correlatos anatómicos a través de técnicas de reconstrucción de fuentes.

3 Introducción

La esquizofrenia (EQZ) es un trastorno psiquiátrico severo y crónico, cuya sintomatología incluye la presencia de delirios, alucinaciones, desorganización y empobrecimiento del discurso, comportamiento catatónico y trastornos del ánimo (e.g. aplanamiento afectivo y abulia) (First et al., 1997) (tabla 1). Estimaciones de la incidencia en la población general (i.e. la probabilidad de desarrollar la enfermedad en el transcurso de la vida) oscilan entre .3 y 2% con un promedio aproximado de .7% (Saha et al., 2005). Si bien esta cifra puede ser considerada relativamente baja, la EQZ es una de las mayores causas de discapacidad (Kassebaum et al., 2016; Whiteford et al., 2015) y se encuentra dentro las enfermedades que más gasto representan para los sistemas de salud (López & Murray, 1996). Esto se debe, principalmente, a que suele presentarse durante la adultez temprana y, aunque se reciba un buen tratamiento, aproximadamente dos tercios de los pacientes persisten con sintomatología (Saha et al., 2005).

A pesar de su relevancia social y de las décadas de estudio en su etiología, aún no es posible discernir los mecanismos biológicos que fundamentan la enfermedad; así como tampoco realizar una descripción acabada de su patofisiología. Históricamente la investigación se ha centrado en comprender los síntomas positivos (i.e. fenómenos intrusivos como las alucinaciones y delirios) y negativos (i.e. déficits en el funcionamiento normal, especialmente de estado anímico) (Crow, 1980),

aunque durante los últimas décadas se han comenzado a abordar con mayor sistematicidad las alteraciones en funciones cognitivas; más reciente aún es el estudio de las alteraciones sensoriales. Reconceptualizaciones en modelos de la enfermedad han permitido dar un marco conceptual para explorar diversas anormalidades en componentes muy tempranos de las vías aferentes. En este contexto, el presente trabajo propone indagar en los correlatos anatómicos de alteraciones fisiológicas en las etapas tempranas de la percepción visual, con el objetivo de evaluar predicciones sobre el trastorno orgánico derivadas de un modelo de esta enfermedad.

Tabla 1
Criterios Diagnósticos para la Esquizofrenia de acuerdo al DSM-V y al CIE-10 (Abel & Nickl-Jockschat, 2016)

DSM-V	CIE-10
Dos (o más) de los siguientes síntomas, cada uno presente por una porción significativa de tiempo durante periodo de 1 mes (o menos si es tratado con éxito). Al menos uno de estos debe incluir 1-3	Al menos uno de los síndromes, síntomas, y signos listados como 1-4 o al menos dos de los síntomas y signos listados como 5-8 deben estar presentes por la mayoría del tiempo durante un episodio de enfermedad psicótica durando por lo menos 1 mes (o algunas veces durante la mayoría de los días).
<ol style="list-style-type: none"> 1. Delirios 2. Alucinaciones 3. Discurso desorganizado 4. Comportamiento catatónico o altamente desorganizado 5. Síntomas negativos (i.e. expresión emocional disminuida o abulia) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eco del pensamiento, pensamiento intrusivo o removido, o esparcimiento del pensamiento. 2. Delirios de control, influencia, o pasividad, claramente referidos a movimientos corporales o de miembros o pensamientos específicos, acciones o sensaciones; percepción delirante 3. Voces alucinatorias comentando el comportamiento del paciente o discutiéndolo con él, u otro tipo de voces alucinatorias provenientes de alguna parte del cuerpo. 4. Delirios persistentes que son culturalmente inapropiados y completamente imposibles (e.g. ser capaz de controlar el clima o estar en comunicación con extraterrestres de otro mundo) 5. Alucinaciones persistentes en cualquier modalidad ocurriendo cada día por lo menos durante un mes, acompañada de delirios (pueden ser fugaces o inacabados), sin contenido afectivo claro, o acompañado de ideas persistentes sobrevaloradas. 6. Neologismos, quiebres o interpolaciones en el tren del pensamiento, resultando en incoherencia o discurso irrelevante. 7. Comportamiento catatónico, como excitación, negativismo, mutismo y estupor. 8. Síntomas negativos como apatía marcada, escasez del discurso, respuestas emocionales cortantes o incongruentes (debe ser claro que estos no son debido a depresión o medicación neuroléptica).

Debe notarse que ambos sistemas de diagnostico requieren pruebas adicionales, principalmente para excluir génesis secundaria de los síntomas debido a un desorden somático.

4 Modelos neuroquímicos de la EQZ

La teoría dopaminérgica ha sido el principal modelo para explicar diversos componentes de la enfermedad durante, al menos, los últimos cincuenta años. Esta teoría surge de la observación de que la administración de drogas antipsicóticas -i.e. clorpromazina y haloperidol- a animales causaba un aumento del metabolismo de la dopamina y norepinefrina. Esto llevó a la interpretación de que los neurolépticos ejercen su efecto como una consecuencia de su habilidad para bloquear la dopamina en el sitio de su receptor (Carlsson & Lindqvist, 1963). A su vez, esta teoría recibió más apoyo a través de estudios en los que la administración de anfetaminas en humanos mostró que dicha sustancia induce estados psicológicos prácticamente idénticos a los de una EQZ de tipo paranoide y que dicho efecto puede ser revertido con la administración de clorpromazina (Bell, 1973). Los psicoestimulantes como las anfetaminas realizan la inducción de psicosis principalmente a través del bloqueo de receptores de dopamina D2, reforzando así la hipótesis del rol de la dopamina en la EQZ. Si bien el modelo dopaminérgico es muy efectivo para la conceptualización de los síntomas positivos, su valor explicativo para otros aspectos de la enfermedad es limitado. Psicoestimulantes como las anfetaminas no causan y, de hecho, mejoran las disfunciones cognitivas en la EQZ. Además, neurolépticos típicos como la clorpromazina y el haloperidol tienen un efecto muy limitado en la cognición (Javitt, 2009).

Por otro lado, el modelo glutamatérgico de la EQZ fue desarrollado primeramente a comienzos de los años 60's basado en la experimentación con fenciclidina (PCP) y ketamina. Estas sustancias fueron diseñadas como anestésicos, sin embargo, durante las pruebas clínicas se descubrió que lograban inducir en sujetos normales un estado con rasgos muy similares a los síntomas positivos y

negativos de la EQZ (Domino, 1964; Javitt, 2009), además de varios síntomas cognitivos asociados a la velocidad de procesamiento, atención y constancia perceptual (Payne, 1972). Adicionalmente, ambos compuestos lograban re-inducir síntomas ya remitidos en sujetos esquizofrénicos. Es por todo esto, que la psicosis inducida por PCP y ketamina pareció ser un mucho mejor modelo de EQZ que los psicoestimulantes. Este modelo es llamado glutamatérgico debido a que ambos compuestos producen su efecto bloqueando la neurotransmisión en los receptores de glutamato tipo N-metil-d-aspartato (nNMDA), lo que sugiere que disfunciones endógenas de estos receptores podrían encontrarse a la base de los mecanismos patogénicos de la EQZ (Javitt & Zukin, 1991).

Este último modelo, en comparación al modelo dopaminérgico, supone una alteración en un sistema que se encuentra ampliamente distribuido y que se relaciona con un vasto espectro de circuitos y funciones en el cerebro.

Si bien se han desarrollado formulaciones que permitirían comprender algunas de las disfunciones cognitivas y perceptuales en EQZ, éstas suponen principalmente alteraciones en mecanismos de control top-down ejercidos por circuitos dopaminérgicos. Por otro lado, la presencia de nNMDA en vías sensoriales y su participación en la modulación de la señal sináptica desde etapas muy tempranas del procesamiento de información, permiten explicar diversas alteraciones observadas en pacientes y que no son fácilmente comprendidas desde desregulaciones en sistemas dopaminérgicos.

4.1 rNMDA en el sistema visual

Una modalidad sensorial en la que procesos mediados por rNMDA resultan fundamentales es la visión. La segregación funcional del sistema visual ocurre muy temprano en la retina, en donde ya es posible distinguir varios tipos celulares a partir de su morfología, y que también constituyen vías paralelas de procesamiento de información, que luego será integrada en la corteza. Dentro de estas categorías está la distinción clásica de la vía magnocelular (M), la vía parvocelular (P) y la vía koniocelular (K), diferenciadas desde la capa ganglionar de la retina y segregadas anatómicamente a través del núcleo geniculado lateral (NGL) hasta la corteza visual primaria (V1). Estos grupos constituyen alrededor del 90% de la población total de células que se proyectan al NGL, y de los cuales, los dos primeros son los que han sido mejor descritos y constituyen un complemento que será tratado con mayor detalle más adelante.

La distinción P y M no sólo supone una diferenciación anatómica de las vías ascendentes de la visión, sino que también corresponden a una segregación de la información y su forma de procesamiento, complementándose funcionalmente para extender el rango de visión en longitud de onda y frecuencia espacio-temporal (Nassi & Callaway, 2009). Por un lado, la vía P se origina de las células ganglionares enanas y transmite una señal de colores opuestos rojo-verde haciendo relevo en las capas parvocelulares del NGL para proyectarse a las capas 4C β y 6 de V1 (Chatterjee & Callaway, 2003). Estas células suelen tener campos receptivos pequeños, baja sensibilidad de contraste, baja velocidad de conducción axonal, y mayor sensibilidad a alta frecuencia espacial y baja frecuencia temporal. Por otro lado, se considera que

la vía M tiene su origen en las células ganglionares parasoles y transmite una señal de banda ancha, acromática hacia las capas magnocelulares del NGL, para luego conectar con V1 en las capas 4C α y 6 (Chatterjee & Callaway, 2003). Las células en esta vía generalmente tienen grandes campos receptivos, alta sensibilidad de contraste, conducción axonal rápida, y mayor sensibilidad a baja frecuencia espacial y alta frecuencia temporal (Nassi & Callaway, 2009).

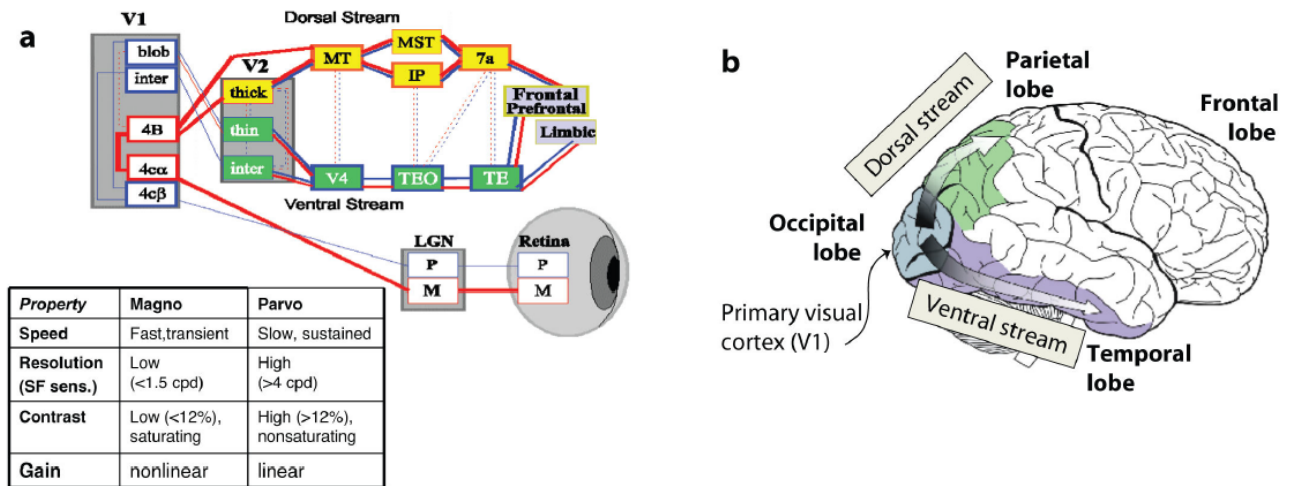


Figura 1 | Segregación de las vías visuales. (A) Esquema de ramificación de las vías Magno- y Parvocelulares. **(B)** Esquema de la segregación dorsal y ventral en la corteza visual (Javitt, 2009)

Si bien ambos sistemas se encuentran altamente segregados en sus componentes subcorticales, usualmente se distinguen sus proyecciones corticales como sistemas paralelos que procesan diferentes componentes de la información visual de manera modular. Se distingue usualmente la proyección cortical de la vía P como el sistema ventral del "qué" y la proyección de la vía M como el sistema dorsal del "dónde". Si bien estas distinciones son consistentes con las propiedades fisiológicas de los componentes celulares de cada vía y con los reportes de actividad registrada para diferentes características de estímulos, también existe un nivel

considerable de *comunicación cruzada* (cross-talk) entre ambos sistemas a nivel cortical (figura 1). En particular, parece ocurrir que estos sistemas actúan con una modalidad de "encuadre y relleno", en la que la transferencia rápida de información a través de la vía M configura un modelo de baja resolución espacial que luego es completado y detallado por la información del sistema P, que es mucho más lenta en su llegada (Chen et al., 2007). Esta diferencia funcional estaría dada principalmente gracias a un proceso de modulación de la respuesta neuronal llamados *control de ganancia*, y que está basado en rNMDA de las neuronas ganglionares M. Así, estas células mostraría un rápido aumento en la tasa de disparo para estímulos de bajo contraste de luminosidad, pero saturando la respuesta frente niveles más altos (Kaplan & Shapley, 1986; Tootell et al., 1988). Este perfil de respuesta basado en la dinámica de los rNMDA ha sido confirmada a través de experimentos en que la infusión de antagonistas de los rNMDA producen una reducción en la no linealidad de la respuesta de las células M en el NGL (Heggelund & Hartveit, 1990; Kwon et al., 1991).

Si bien es posible encontrar rNMDA tanto en células M como en células P, su rol en el procesamiento de información sería mucho más crítico para el primer sistema debido a su rol en la percepción de movimiento, profundidad y brillo, procesos para los que el *control de ganancia* llevado a cabo por este tipo de receptores es fundamental (Nassi & Callaway, 2009; Daw et al., 1993; Denison et al., 2014). Tomando en cuenta las consideraciones funcionales antes mencionadas, es posible predecir que una alteración de los rNMDA debiera tener mayores consecuencias en la integridad de los procesos asociados a la vía M que en los de la vía P.

4.2 Mecanismo general de los rNMDA

Durante el potencial de reposo los canales iónicos de los rNMDA se encuentran bloqueados por Mg^{2+} debido a un mecanismo dependiente de voltaje. De esta forma, cuando una célula que posee este tipo de receptores se encuentra en reposo, el bloqueo dependiente de voltaje impide el paso de iones a pesar de la presencia de glutamato en el sitio de unión del receptor. De esta forma, gran parte de la actividad asociada a estímulos es llevada a cabo por receptores diferentes a los rNMDA, los que inducirían breves despolarizaciones. Al contrario, si la célula se encuentra parcialmente despolarizada, la activación de los rNMDA inducida por glutamato conduce a un flujo de corriente que puede llegar a durar cientos de milisegundos, y así permite generar una respuesta post-sináptica mucho más robusta (Daw et al., 1993; Javitt, 2009).

Los rNMDA y los receptores glutamatérgicos no-NMDA generalmente se pueden encontrar en las mismas sinapsis, así es posible observar contribuciones diferenciales de ambos tipos de receptores en la generación del potencial de acción. Por ejemplo, en el caso de las neuronas hipocampales de ratas, es posible observar la presencia de ambos tipo de receptores en cerca del 70% de las sinapsis (Bekkers & Stevens, 1989). Además de lo anterior, se ha mostrado que las zonas de la corteza visual que presentan una mayor concentración de actividad consistente con los rNMDA coinciden, también, con aquellas que tienen mayor concentración de actividad asociada a receptores no NMDA (Jones & Baughman, 1991).

En los lugares en que es posible encontrar ambos tipos de receptores, el potencial de acción posee dos componentes principales: uno rápido originado por

receptores no NMDA y otro lento causado por la actividad mediada por rNMDA. Así el efecto que la actividad de ambos tipos de receptores tienen sobre la respuesta de la célula también es diferente: mientras los rNMDA aumentarían la pendiente de la curva de respuesta en función de la intensidad del estímulo; los receptores no NMDA tendrían un efecto sumativo, trasladando la curva hacia arriba sin alterar la magnitud de la diferencia entre las distintas intensidades de la respuesta (Fox et al., 1990; Daw et al., 1993).

El efecto multiplicativo de los rNMDA sobre los potenciales post-sinápticos es fundamental para el procesamiento de información sensorial en varios dominios (Daw et al., 1993), y se encuentra a la base del proceso de *control de ganancia*. Este permite a los sistemas sensoriales adaptar y optimizar su respuesta a estímulos en un contexto determinado. Así, este proceso sería uno de los principales responsables de controlar el rango dinámico de la respuesta nerviosa. El mecanismo se sustentaría en el efecto no lineal sobre la respuesta celular y en el bloqueo dependiente de voltaje de los canales asociados a los rNMDA. Estos fenómenos permitirían amplificar la respuesta a estímulos aislados, así como amplificar la inhibición lateral, por ejemplo, aumentando el antagonismo entre la periferia y el centro de los campos receptivos gracias al efecto hiperpolarizador del ácido γ -aminobutírico (GABA) (Butler et al., 2008).

5 Alteraciones del procesamiento visual en EQZ

En general los estudios que han explorado el funcionamiento temprano del sistema visual utilizan técnicas electrofisiológicas, debido que estas estrategias

analíticas pueden aislar espacial y temporalmente la actividad eléctrica del cerebro, especialmente con gran resolución en el dominio temporal. Aunque las vías M y P no pueden distinguirse anatómicamente con técnicas que utilizan mediciones de superficie, se han utilizado estrategias para diferenciarlas funcionalmente utilizando estímulos que son relativamente selectivos para cada una de las vías. Así, por ejemplo, la manipulación del contraste y la frecuencia espacial del estímulo presentado puede inducir una actividad preferente en alguna de las vías.

Se han usado principalmente dos técnicas para indagar la función de las vías visuales tempranas: por un lado, una aproximación con potenciales evocados visuales en estado estable (ssVEP, por sus siglas en inglés), en la que los estímulos son modulados a frecuencias determinadas y la respuesta electrofisiológica es analizada en el dominio de frecuencias al nivel de la frecuencia fundamental (i.e. frecuencia a la que son presentados los estímulos) o armónicos de ella. Por otro lado, la perspectiva de ERPs transientes consiste en la presentación de un estímulo acotado en el tiempo para medir la respuesta electrofisiológica posterior. Este procedimiento se repite muchas veces para luego promediar todas las mediciones con el objetivo de distinguir la actividad asociada al estímulo de la actividad cerebral de fondo (Javitt, 2009).

Si bien la estrategia de ERPs permite una menor manipulación psicofísica de los estímulos, ofrece más oportunidades de rastrear la actividad secuencial en la corteza. Así, cada uno de los componentes tempranos de los ERPs visuales corresponden a diferentes etapas en la transmisión de la señal visual en la corteza, y por consiguiente, cada uno posee su topografía particular en el cuero cabelludo y es producido por generadores específicos. En el estudio de alteraciones funcionales de

las etapas temprana de la percepción visual en la EQZ, se han considerado principalmente tres ondas que permiten distinguir etapas iniciales del procesamiento cortical del estímulo visual: C1 es el primer componente mayor de la respuesta visual; alcanza su máxima magnitud en los electrodos de la línea media posterior alrededor de 90 ms luego de la presentación del estímulo. A diferencia de los otros componentes, no se designa según su polaridad, ya que esta puede variar dependiendo de la posición del estímulo en el campo visual. Se estima que esta onda es generada en V1 por la llegada del impulso desde la radiación óptica (Luck, 2012). El siguiente componente es P1: este alcanza su mayor magnitud en los electrodos occipitales laterales alrededor de 120 ms luego de la presentación del estímulo. Estudios que han intentado localizar en la corteza los generadores de esta onda sugieren que la porción más temprana proviene de la corteza extra-estriada dorsal -en el giro occipital medio-, mientras que su parte más tardía tendría un origen más ventral en el giro fusiforme (Di Russo et al., 2012). Así, ambas porciones de P1 reflejarían actividad originada por la bifurcación de la señal hacia la vía dorsal y ventral de la corteza visual correspondientemente. Finalmente N1 constituye una deflexión negativa que sigue a P1 y se divide en varios subcomponentes: el más temprano alcanza su *peak* alrededor de los 120 ms post-estímulo en electrodos anteriores; y otros dos -más posteriores- en torno a los 180 ms. De estos últimos, uno surge de la corteza parietal y el otro de la corteza occipital lateral (LOC, por sus siglas en inglés) (Luck, 2012).

De estos componentes, C1 y N1 parecen ser mayores para estímulos que favorecen la vía P, mientras que P1 es más grande para estímulos que favorecen el sistema visual M, lo que es consistente con sus generadores dorsales. En

consecuencia, para evaluar eventuales disfunciones específicas en la EQZ, se han utilizado estímulos que favorecen cada una de las vías con el objetivo de medir eventuales déficits en los ERPs asociados a cada una de ellas. Así, numerosos estudios han revelado que frente a estímulos de baja frecuencia espacial -sesgados para el sistema M- es posible observar una respuesta disminuida en el componente P1 de grupos de pacientes con EQZ comparados con sujetos controles (Yeap et al., 2006; Martínez, 2012; Gonzalez-Hernandez et al., 2014; Martínez et al., 2015). Sin embargo, también se han encontrado algunas diferencias entre los mismos grupos - aunque menos severas- en N1 y en otros componentes relacionados topográficamente a la vía ventral del sistema visual como en la negatividad de selección (SN, por sus siglas en inglés) asociada a la atención selectiva de rasgos (Martínez et al., 2012, 2015).

5.1 Problemáticas en torno a la interpretación magno/parvo de la disfunción visual en EQZ

Si bien la evidencia parece ser consistente con la caracterización fisiológica de los sistemas M y P, es necesario hacer algunas observaciones con el objetivo de lograr abordar la complejidad en la configuración de los circuitos involucrados en la percepción visual. En primer lugar, cabe destacar que la distinción entre los sistemas M y P corresponde, en su origen, a una caracterización histológica de vías subcorticales que, por cierto, involucra diferencias en la funcionalidad de las células, así como también en el tipo de información manejada por cada grupo celular. No obstante, y a pesar de la alta modularidad de las vías, es posible observar

comunicación cruzada entre ellas tanto a nivel de la retina como a nivel talámico. En adición, la ramificación de las vías en la corteza implica una confluencia significativa en muchas de sus proyecciones, lo que hace muy compleja una caracterización de las rutas corticales basada únicamente en esta distinción. Así, por ejemplo, la vía dorsal recibiría una entrada robusta del sistema P (Nassi et al., 2006; Skottun, 2015), mientras que la vía ventral recibe una entrada igualmente fuerte de ambos sistemas subcorticales (Ferrera et al., 1994). También se ha observado que lesiones en las vías corticales tienen diferentes efectos que las lesiones en los sistemas subcorticales correspondientes (Merigan & Maunsell, 1993). En consecuencia, las correspondencias P-vía ventral y M-vía dorsal para explicar la organización del sistema visual a nivel cortical podrían ser distinciones menos exactas de lo que se creía.

En este sentido, experimentos que evalúan la preferencia de frecuencia espacial en diferentes áreas corticales han encontrado de manera consistente una preferencia por bajas frecuencias en regiones como MT/V5 y MST (Yuan et al., 2014; Miura et al., 2014),. Sin embargo estos resultados no serían igual de consistentes para otras áreas de la vía dorsal como V3A (Saber et al., 2015; Singh et al., 2000; para una revisión ver Skottun, 2015). También se ha mostrado que V4 -un área cortical perteneciente a la vía ventral- responde a estímulos de baja frecuencia espacial (Pollen et al., 2002; Singh et al, 2000), por lo que el sesgo hacia la vía dorsal de este tipo de estímulos no sería completamente selectivo. En cambio, existirían regiones de la vía ventral que también son sensibles para baja frecuencia espacial.

Por otro lado, también es posible comprender las variaciones de los potenciales evocados desde una alteración en la conectividad más generalizada. La EQZ ha sido caracterizada como una patología que supone una degeneración de la sustancia blanca, y por tanto una alteración general de la conectividad cerebral. Gracias al desarrollo de la tractografía se han encontrado alteraciones masivas, aunque relativamente difusas en su constitución. Sin embargo, y a pesar de la falta de especificidad en las anomalías, se han reportado en EQZ reducciones en estructuras de sustancia blanca que se encontrarían asociadas con diversas deficiencias cognitivas. Es el caso del cuerpo calloso (Kubicki et al., 2007), el tracto cortico-espinal, el fascículo longitudinal inferior, el fascículo fronto-occipital inferior (Epstein et al., 2014), entre otros tractos (Nazeri et al., 2013; Roalf et al., 2015). Adicionalmente, se ha reportado que, en pacientes con EQZ, variantes de genes de oligodendrocitos -i.e. genes que codifican para proteínas que influyen los componentes micro-estructurales de la materia blanca- predicen la integridad de la sustancia blanca medida a través de imágenes con tensores de difusión. Predicen también el desempeño en diversas evaluaciones cognitivas, a saber, funciones ejecutivas, lenguaje, habilidades viso-espaciales, velocidad de procesamiento y atención (Voineskos et al., 2013). En general, este último aspecto de la patofisiología de la EQZ es consistente con el modelo glutamatérgico de la enfermedad, ya que el glutamato y los rNMDA juegan un papel esencial en la integridad de glías y en producción de mielina por parte de los oligodendrocitos (Salter & Fern, 2005; Keshavan et al., 2008), de tal forma que una desregulación en el metabolismo de estas células puede conducir a alteraciones en los procesos de mielinización consistentes con lo descrito anteriormente.

Dentro de los estudios sobre la constitución e integridad de fibras en EQZ, se han reportado en numerosas oportunidades alteraciones de los circuitos tálamo-corticales como la radiación óptica que conecta el NGL con V1 (Butler et al., 2006; Douaud et al., 2007; Federspiel et al., 2006; Palaniyappan et al., 2013). Recientemente también se ha vinculado el volumen de esta estructura con déficits visuales en los umbrales de detección de estímulos (Reavis et al., 2017). En adición, alteraciones en componentes electrofisiológicos como C1 se han interpretado como originadas en disfunciones subcorticales de las vías visuales (Butler et al., 2007).

Esta evidencia permite suponer un origen alternativo de las alteraciones visuales observadas en ERPs: que las anomalías generalizadas de la sustancia blanca encontradas en pacientes con EQZ, y en específico de la radiación óptica, podrían provocar una disfunción en la transmisión del estímulo nervioso en etapas muy tempranas del procesamiento de la información visual y generar un efecto de alteraciones en cascada sobre las etapas posteriores de procesamiento en la corteza. Así, por ejemplo, una alteración en la velocidad de transmisión en las vías tálamo-corticales podría influir en la integración de la información proveniente de los sistemas M y P, ya que, en condiciones normales, una mayor velocidad de transmisión de la vía M permite sostener el mecanismo de "encuadre y relleno" llevado a cabo en áreas corticales de asociación. Una alteración de este fenómeno podría explicar, entre otras cosas, fallas en la detección de movimiento, el cierre perceptual, el reconocimiento de caras y los déficit en la lectura, observados en pacientes con EQZ (para una revisión ver Butler et al., 2008; Javitt, 2009)

De esta forma, la caracterización de los generadores neurales de los ERPs que presentan variaciones en EQZ, podría contribuir al discernimiento del mecanismo a

través del cual las anomalías en el funcionamiento de rNMDA producen dichas alteraciones; ya sea una disfunción causada por la desmielinización en estructuras subcorticales o una alteración de la fisiología celular de neuronas M.

6 Relevancia de estudiar sujetos con alto riesgo de padecer psicosis (APS).

el APS es un constructo clínico relativamente reciente en el estudio de la EQZ que intenta describir a personas que están padeciendo síntomas que son potencialmente prodrómicos de una psicosis. Esto implica la posibilidad de que el cuadro no necesariamente derive en una esquizofrenia, sino que podría configurarse otro tipo de trastorno o que los síntomas remitan. Aunque la probabilidad de que un diagnóstico de APS derive en EQZ es cercana a un 36% luego de tres años (Fusar-Poli et al., 2013), el estudio de esta población puede contribuir a la comprensión de la evolución de la enfermedad. En específico, la investigación de los correlatos anatómicos de las alteraciones en la percepción visual, permitiría evaluar una eventual progresividad en el daño, la especificidad de las estructuras involucradas, su relación con síntomas particulares, su relación con otros trastornos psiquiátricos, así como generar herramientas para el pronóstico de su desarrollo. La falta de investigación sobre las características de la enfermedad en etapas tempranas - cuando los síntomas se presentan atenuados- es un problema que debe ser abordado, sobre todo en relación a aquellos signos que no son susceptibles de ser detectados en una entrevista o a través del reporte del paciente, pero que podrían ser altamente predictivos del resultado clínico.

7 Reconstrucción de fuentes

El modelamiento de la dinámica espacio-temporal de las corrientes eléctricas en el cerebro, que generan los potenciales eléctricos medidos por el electroencefalograma, es un ejercicio que permite hacer inferencias sobre el correlato estructural de la señal medida en la superficie del cuero cabelludo. La relevancia principal del desarrollo de investigación en esta área es la posibilidad de realizar inferencias adecuadas sobre las regiones del cerebro implicadas en una señal electroencefalográfica medida. En particular, la reconstrucción matemática de los generadores neuronales asociados a una actividad particular es una técnica que se ha desarrollado y refinado enormemente durante las últimas décadas, con diversas aplicaciones: desde la investigación básica hasta la aplicación clínica.

En la electroencefalografía, la medición simultánea del potencial eléctrico en varios canales permite realizar una descripción detallada del campo eléctrico en estos puntos. Sin embargo, la caracterización de la actividad eléctrica subyacente, en cualquier otro punto al interior de la cabeza, supone una complejidad considerable. Este dominio de investigación corresponde a búsqueda de soluciones al *problema inverso* de la actividad medida por los electrodos de superficie. Esto es, la búsqueda de los parámetros del modelo en base a los datos, en contraposición a un problema directo -en el que, en base, a un modelo con parámetros conocidos se deben calcular los valores observados-. Un problema directo, por ejemplo, es la situación en la que se posee una densidad corriente eléctrica determinada y se conocen las propiedades conductivas del medio de propagación para determinar el campo eléctrico en un punto específico. La solución del problema inverso, por el contrario,

corresponde a un ejercicio similar en naturaleza a la implementación de una regresión, en la que los coeficientes deben determinarse en base a las observaciones realizadas.

El problema inverso de la reconstrucción de generadores neuronales es, además, un *problema mal planteado* de forma muy severa, en el sentido de Hadamard (Engl et al., 1996), ya que, si bien, es posible encontrar solución estable en el espacio definido, existen infinitas soluciones posibles que satisfacen un conjunto de datos determinado. Esto, debido a que existen infinitas configuraciones de corrientes que podrían producir un mismo campo eléctrico en la superficie del cuero cabelludo: la variabilidad en número, posición, intensidad y orientación de los generadores, así como en las propiedades del medio de propagación, producen una solución indeterminada. A pesar de esto, es posible restringir las condiciones de solución para estimar un generador definido. Esta delimitación es lo que se conoce como la solución del problema directo. Luego, sobre este modelo -en un segundo momento- es posible resolver el problema inverso, generalmente a través de un proceso de optimización.

7.1 Solución al problema directo

7.1.1 Modelo de Fuentes

Actualmente, existen numerosos métodos que acotan el espacio de solución para las fuentes, sin embargo, cada uno de ellos supone diferentes ventajas y limitaciones. Es, en otras palabras, un modelo de la fuente que otorga una solución específica al problema directo. Una de las estrategias más utilizadas es utilizar como

modelo generador un dipolo de corriente equivalente. Si bien, el potencial eléctrico producido por una neurona es demasiado pequeño para ser capturado –y menos aún reconstruido- en el registro electroencefalográfico, la actividad sincrónica en una región específica puede ser aproximada de manera efectiva por la definición de un dipolo simple en su centro de carga. Esto es, como un modelo de la distribución del potencial en esa área específica. La estructura columnar de la corteza es una configuración propicia para este tipo de inferencia ya que la sumatoria de la actividad se define de una manera mucho más obvia.

En este contexto, cuando la actividad que se intenta modelar está asociada a fuentes fisiológicas localizadas -e.g. como en el caso de las espigas epiletiformes-, el ajuste de uno o un número acotado de dipolos puede ser suficiente para explicar gran parte de la varianza en la señal y además tener una correspondencia anatómica suficiente para producir conclusiones sobre estructuras específicas. Sin embargo, en muchas ocasiones la fuente fisiológica de la actividad medida por electroencefalograma puede encontrarse distribuida de forma extensa. Este es el caso de conductas o procesos cognitivos que requieren el reclutamiento de muchas redes que no son susceptibles de ser aisladas fácilmente. En estas ocasiones, la descripción de un dipolo único no es suficiente para desarrollar conclusiones válidas sobre los generadores. Una alternativa es aumentar el número de dipolos modelados (Mosher et al, 1992). Sin embargo, existe un límite práctico a la cantidad de dipolos de dipolos que se pueden ajustar ya que, además de un incremento exponencial de evaluaciones necesarias para encontrar una solución, el aumento en el número de parámetros aumenta la probabilidad de que los procedimientos de búsqueda no lineal se pueden estancar en mínimos locales. En estos casos, generalmente, la

solución al problema inverso sería una mala y costosa aproximación de los generadores bioeléctricos.

Otra posibilidad es la realización de desarrollos multipolares (Jerbi et al., 2002), que consisten en series matemáticas que permiten aproximar el campo electromagnético producido por una fuente en términos de un parámetro de expansión. Se expresa como un polinomio en el que los términos, u orden, representan una distribución de carga con características angulares cada vez más finas. Si bien, este método permite una descripción del potencial, es necesario que las fuentes se encuentren en el origen y que el potencial observado esté a una distancia considerable de ella. Esta condición, sin embargo, es difícil de cumplir cuando se intenta explicar la configuración del potencial en la superficie del cuero cabelludo.

Finalmente, una alternativa que permite una caracterización compleja de la distribución de cargas son los modelos de fuentes distribuidas, que definen como generadores miles de dipolos a través del cerebro, con ubicaciones y orientaciones determinadas (Dale & Sereno, 1993). Únicamente la magnitud de cada uno debe ser estimada. El objetivo del análisis es definir un conjunto pesos para cada electrodo en la ubicación de cada fuente, de tal forma que permita ponderar la actividad electroencefalográfica de todos los canales por cada elemento para obtener un estimado de la actividad en ese punto. En principio, la resolución de estos modelos no es costosa computacionalmente. Sin embargo, debido a que un infinito número combinaciones de pesos pueden explicar los datos perfectamente, se requieren restricciones adicionales. Por otro lado, el alto grado de ajuste que se tienden a

lograr las soluciones para este tipo de modelo, puede suavizar o esparcir la actividad demasiado para hacer juicios topográficos sobre el modelo.

Tomando en cuenta las ventajas y limitaciones de las diferentes estrategias de modelamiento, para efectos del presente trabajo se considerarán dos tipos de modelos: el ajuste de dipolos y un método no adaptativo de fuentes distribuidas, a saber, una aproximación de mínima norma. Estas dos estrategias fueron elegidas debido a que representan aproximaciones fundamentalmente diferentes que podrían contribuir información complementaria en la comprensión del fenómeno; esto, debido a los compromisos que implica adoptar una aproximación a la solución desde fuentes acotadas o distribuidas.

7.1.2 Volumen conductor

Otro aspecto fundamental de la solución al problema directo es la definición de la propiedades conductivas y mecánicas del medio de propagación de la señal. Esta caracterización permite modelar la modulación del campo eléctrico en su prolongación hasta los electrodos en la superficie de la cabeza. Una estrategia es modelar la cabeza como una esfera o una superposición de esferas dentro de las que se acota el flujo de corriente. En cada una de ellas la conductividad es homogénea e isotrópica, de esta forma, se pueden modelar distintos tipos de tejido, y en consecuencia la modulación del campo a través del cambio de medios. En este sentido, por ejemplo, el cráneo, que tiene una conductividad bastante más baja que los otros tejidos en su interior, actúa como un filtro y modifica la distribución del potencial en la superficie del cuero cabelludo, comparado al resultado de una proyección lineal. De esta forma, la definición de esferas concéntricas con diferentes

propiedades conductivas permitiría capturar dicho fenómeno. Así, en conjunto con el supuesto de isotropía del medio, permitiría resolver analíticamente la distribución de potencial en la superficie para una fuente dipolar, sin un costo computacional elevado y con gran precisión (Kavanagh et al., 1978; Zhang, 1995; Berg & Scher, 1994; Ary et al., 1981).

Si bien, los modelos esféricos son una técnica que suele ser simple y rápida de computar -además de proveer resultados que son altamente estables-, la falta de plausibilidad anatómica y la sobre-simplificación de las características conductivas pueden ser una gran vulnerabilidad de la solución inversa elaborada en base ellos. Otros acercamientos que buscan remediar la distancia entre los modelos esféricos y la anatomía del cerebro se basan en el modelamiento de la información rescatada de técnicas de imagen como la resonancia magnética o la tomografía computarizada (Akalin-Acar & Makeig, 2013). Sin embargo, esta aproximación impide desarrollar una solución analítica al problema ya que el volumen posee una forma compleja. Por esto es necesario adoptar un método numérico de solución, entre los cuales se suelen usar dos: (1) el Método de Elementos Finitos (FEM), que supone la definición de un gran número de *voxels*, para los que, en cada elemento, debe ser calculado un potencial correspondiente a cada fuente posible en el cerebro. Este método tiene un costo computacional muy elevado, difícil de manejar para un computador de uso cotidiano. El enfoque alternativo considerado usualmente es el Método de Elementos de Frontera (BEM), que conserva la forma realista del volumen. Sin embargo, de manera similar al enfoque de esferas, se definen compartimientos que son homogéneos e isotrópicos. En este caso son delimitados por las fronteras anatómicas de los diferentes tejidos que se desean modelar. De esta forma, se

permite computar únicamente el potencial en las transiciones entre ellos (i.e. en las fronteras definidas), lo que acota el cálculo a partes específicas del volumen conductor (De Munck, 1992; Roth et al., 1997).

Un factor relevante que debe ser considerado en la implementación de estos métodos de modelamiento, es que para obtener un resultado que posea plausibilidad anatómica y la exactitud necesaria para realizar discernimientos verosímiles, es necesario contar con la información anatómica específica de cada sujeto, basada en una resonancia magnética estructural con definición considerable, para definir un modelo conductor realista y saber qué estructura se asocia a cada componente del modelo. Además, también es necesario conocer la posición de los electrodos relativa a esta estructura, para poder alinear la actividad medida de manera correcta. El incumplimiento de estas condiciones limita el alcance anatómico de los generadores inferidos. No obstante, la homogenización de estos parámetros iniciales para todos los participantes aún permite una evaluación de las soluciones obtenidas que entregue información sobre la dinámica orgánica subyacente a la actividad de superficie, sin necesariamente hacer referencia a estructuras específicas.

7.2 Solución al problema inverso

7.2.1 Métodos de fuentes acotadas

La estimación de los generadores bioeléctricos como fuentes discretas corresponde a la búsqueda de un dipolo -o un número acotado de ellos-, que mejor explique la distribución del potencial medidas por los electrodos de superficie. Se conocen usualmente como métodos paramétricos ya que la estrategia de solución consiste en encontrar los parámetros de posición, orientación y fuerza de cada dipolo

definido. Por un lado, la estimación de la orientación y fuerza puede reducirse especificando su momento, para luego utilizar el principio de superposición de los potenciales eléctricos para resolverlos de forma lineal a través del cálculo de norma (Pascual-Marqui et al., 1994). La posición, por otro lado, tiene una relación no lineal con la actividad medida en el cuero cabelludo, por lo que usualmente se aplican algoritmos de optimización para estimar sus parámetros (tres, en coordenadas cartesianas). Entre éstas –siempre que sea un número acotado de dipolos-, la búsqueda exhaustiva a través de la estimación por mínimos cuadrados suele ser la aproximación más utilizada (Kavanagh et al., 1978). Sin embargo, debido a la no linealidad del espacio de los parámetros, se aplican métodos de minimización multidimensional, que tienen un alto costo computacional (Mosher et al., 1992). Esto, sumado a su ineficiencia para explicar fuentes múltiples y a la restricción *a priori* de la cantidad de generadores esperados, hace que este procedimiento posea severas limitaciones para explicar de forma satisfactoria actividad que involucran varias redes neuronales.

7.2.2 Métodos de fuentes distribuidas

Una aproximación diferente es, en lugar de estimar un pequeño número de generadores localizados, asumir un gran número de ellos distribuidos a través de toda la superficie cortical, que contribuyen en distinto grado a la configuración de una actividad específica medida en el cuero cabelludo. Sin embargo, al existir un número de parámetros desconocidos superior al número de datos, se constituye un sistema de ecuaciones sobredeterminado, por lo que se vuelve necesario introducir condiciones adicionales. Así, en lugar de estimar los parámetros de posición y

orientación para cada dipolo, estos pueden restringirse *a priori* basándose en la estructura anatómica macroscópica y asumiendo una orientación perpendicular a la superficie de la corteza, fundamentada en la estructura columnar de las células piramidales (Hämäläinen & Ilmoniemi, 1994; He et al., 2002). De este modo, solo resta estimar la fuerza de cada generador. En adición, una restricción comúnmente está dada por métodos que utilizan estimaciones de Norma Mínima (MNE, por su sigla en inglés), en los que se busca la solución con menor potencia (Hämäläinen & Ilmoniemi, 1994). Es clase de algoritmo es apropiado para fuentes distribuidas que tienen una extensión acotada en la superficie cortical. Sin embargo, dentro de sus limitaciones se cuenta que puede favorecer fuentes que se encuentran en la superficie del cerebro, ya que las que poseen una ubicación más profunda tienden a requerir más energía para producir la misma actividad. En consecuencia, variantes de este procedimiento han introducido modificaciones que permiten compensar esta tendencia (Gorodnitsky et al., 1995; Pascual-Marqui, 1999; Baillet, 1998).

7.3 Evidencia sobre los generados neuronales de potenciales visuales tempranos en EQZ

Si bien en muchos trabajos experimentales se han utilizado estrategias para la reconstrucción de fuentes generadoras de ERPs o ERFs visuales tempranos, son pocos los que abordan diferencias de fuentes entre grupos de pacientes y sujetos controles. Entre estos estudios la mayoría se centra en evaluar las diferencias en la magnitud de la corriente estimada para los generadores o simplemente como medida control para el análisis de los potenciales evocados, sin realizar contrastes sistemáticos sobre su localización (Doniger et al., 2002; Butler et al., 2005; Martínez

et al., 2012; Butler et al., 2013; Rivolta et al., 2014; Gonzalez-Hernandez et al., 2014). Otras estrategias para estudiar la anatomía del procesamiento visual incluyen el registro simultáneo de EEG y fMRI (e.g. Haenschel et al., 2007, Sehatpour et al., 2010), sin embargo esta aproximación no permite la granularidad temporal suficiente para estudiar la secuencia de activación en las vías visuales. Por otro lado, existen escasos trabajos que han abordado el problema inverso de las diferencias observadas en la actividad de superficie y comparado la topografía de los generadores estimados. En ellos se ha reportado modulaciones topográficas de P1 en la vía dorsal de pacientes con EQZ (Foxe et al., 2005) y de familiares en primer grado de pacientes (Yeap et al., 2006). Sin embargo, hasta el momento del presente estudio, no se encontraron trabajos de este tipo que se hayan realizado con población de alto riesgo de padecer psicosis, que permitan evaluar la anatomía de las disfunciones mencionadas previamente en este grupo; y sólo uno aborda experimentalmente las diferencias entre las vías P y M en pacientes (Martinez et al., 2012). De esta forma, una exploración sistemática en este ámbito podría contribuir a identificar el correlato estructural más específico de las disfunciones observadas en la percepción visual de pacientes con esquizofrenia.

8 Diseño experimental

8.1 Hipótesis

Diferencias en la estimación de las fuentes generadoras reflejan la naturaleza de la disfunción en las vías visuales presentes en la esquizofrenia. De tal forma que, las alteraciones observadas en la actividad electrofisiológica durante la percepción visual de pacientes tiene correspondencia con alteraciones diferenciales en la

topografía y en la intensidad de la corriente de los generadores bioeléctricos asociados a las vías Magno- y Parvocelular.

8.2 Objetivos Generales

1. Caracterizar los correlatos anatómicos asociados a las disfunciones en la percepción visual observadas en EQZ.
2. Investigar el origen y la evolución de las anomalías de las vías visuales reportadas en EQZ.

8.3 Objetivos Específicos

1. Describir y comparar los generadores cerebrales estimados de ERPs visuales tempranos entre grupos de pacientes con EQZ, sujetos con alto riesgo de padecer psicosis y sujetos control.
2. Evaluar la contribución de las vías M y P a las alteraciones observadas en ERPs visuales tempranos de pacientes con EQZ y sujetos con alto riesgo de padecer psicosis.
3. Desarrollar herramientas para la reconstrucción de fuentes de ERPs.

9 Metodología

9.1 Procedimiento experimental

El experimento llevado a cabo consiste en una tarea de discriminación visual basada en la frecuencia espacial de los estímulos. Estos se presentan agrupados por bloques en dos condiciones en orden de aparición aleatorio: (1) alta frecuencia espacial (AFE) y (2) baja frecuencia espacial (BFE). En cada bloque la tarea consiste en detectar un estímulo-objetivo que en el caso de condición AFE posee una

frecuencia espacial ligeramente más alta que el estímulo-estándar, mientras que en los bloques de la condición BFE es de una frecuencia espacial ligeramente menor.

Cada bloque comienza con una cruz de fijación presentada por 1000 ms en el centro de la pantalla, a modo de señal de alerta. Luego se presenta un estímulo-estándar correspondiente a la condición del bloque (BFE o AFE) por 1000 ms. Este estímulo inicial indica al participante cuál será la frecuencia espacial de los estímulos-estándar relevante para la tarea de discriminación durante el bloque. A continuación se presenta otra cruz de fijación con un intervalo variable entre 1200 y 2200 ms. Finalmente se presentan al centro de la pantalla, secuencialmente y en orden aleatorio, estímulos-estándar (50%) y objetivos (50%), durante 100 ms cada uno. Entre cada estímulo existe una asincronía de presentación que varía entre 700 y 900 ms. Al comienzo del experimento los participantes son instruidos para que en cada bloque de ensayos mantengan la mirada fija en el punto central de la pantalla y respondan presionando un botón antes la aparición del estímulo-objetivo.

Los estímulos consisten en grillas horizontales moduladas sinusoidalmente con una envolvente gaussiana en dos dimensiones para formar un círculo. La frecuencia espacial de la grilla para los estímulos-estándar es de 0.8 ciclos por grado (cpg) en la condición BFE y 5 cpg para la condición AFE. Los objetivos desviantes, en cambio, son de 0.5 cpg y 6 cpg correspondientemente.

Este procedimiento, además de la manipulación de frecuencia espacial-objetivo, introduce un factor de relevancia de ciertos estímulos. De esta forma, en un determinado bloque sólo los estímulos pertenecientes a determinada frecuencia espacial deberán ser atendidos. Si bien, el estudio de variables atencionales no es un objetivo principal del presente trabajo, su consideración permitirá indagar en su

influencia sobre los procesos perceptuales de interés. Además de controlar limitaciones en el balance de los estímulos (descritas en la subsección de *Definición de ensayos* en la sección de *Análisis de datos*).

9.2 Participantes

Para la realización de los análisis se consideraron 63 participantes, los que fueron clasificados en los siguientes grupos: (1) 19 participantes con Síndrome de Psicosis Atenuada (APS, por su sigla en inglés); (2) 11 participantes control para este grupo (CNTA); (3) 18 participantes que ya presentaron un primer episodio de psicosis al momento del estudio (FEP, por sus siglas en inglés); y (4) 15 participantes control para este grupo (CNTF). Los participantes APS y FEP pertenecían al programa de atención de la Unidad de Psicosis de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile. Los participantes fueron reclutados como voluntarios y recibieron \$4.000 CLP en compensación por su participación en el estudio electroencefalográfico. Todos los participantes eran hablantes nativos del español y no habían realizado el ejercicio anteriormente.

9.3 Materiales

Los registros se realizaron en el laboratorio de Psiquiatría Traslacional en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile. La presentación de los estímulos se hizo a través del software Presentation (Neurobehavioral Systems, Berkeley; California, Estados Unidos), y para el registro de la actividad eléctrica se utilizó un electroencefalograma Biosemi de 64 canales (BioSemi, Amsterdam, Países Bajos), más ocho externos para el registro de EOG y referencias en mastoides bilaterales.

9.4 Análisis de datos

El procesamiento de los datos, cálculos de ERPs y la reconstrucción de fuentes fue realizada en Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, Estados Unidos), utilizando la librería Fieldtrip para análisis de EEG/MEG (Oostenveld et al, 2011; Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Universidad Radboud de Nijmegen, Países Bajos). La segmentación de datos para el contraste de hipótesis y la creación de gráficos se desarrollaron en Python (Python Software Foundation, Wilmington, Delaware, Estados Unidos); y los contrastes estadísticos se realizaron en R (R Core Team, Viena, Austria.)

9.4.1 Procesamiento de datos

9.4.1.1 *Definición de ensayos*

Para el análisis de datos sólo se consideraron los estímulos estándar de ambas frecuencias espaciales. Los estímulos-objetivo no fueron considerados ya que sus propiedades físicas difieren de los estímulos estándar, así como la conducta asociada que se espera del participante. Fueron considerados los estímulos-estándar que eran relevantes y los que no para cada bloque de decisión. Sin embargo, esta condición (estímulos atendidos y no atendidos) fue evaluada estadísticamente en el desarrollo del análisis para evitar la influencia de posibles efectos atencionales en las señales consideradas (más información en la sección de Resultados).

De esta forma, fueron definidas cuatro categorías basadas en el diseño factorial asociado a las características de los estímulos: (1) según frecuencia espacial y (2) atención. Sin embargo, la probabilidad de ocurrencia de estas condiciones no fue balanceada de manera correcta durante la programación del experimento, por lo que, de un total de 700 estímulos-estándar presentados a cada participante, 560 eran de

alta frecuencia espacial, de los cuales 280 son atendidos y 280 no; mientras que sólo 140 correspondían a estímulos de baja frecuencia espacial, los que se dividen en 70 atendidos y 70 no atendidos. Debido a esto, no se realizaron comparaciones entre frecuencia espacial y las pruebas de hipótesis se limitaron a considerar diferencias de grupo por cada componente en una frecuencia espacial específica. Esta estrategia, sin embargo, es congruente con el tratamiento analítico que ha recibido este paradigma en la literatura (Martinez et al., 2012; 2015) ya que las diferencias reportadas se encuentran principalmente asociadas a los estímulos de baja frecuencia espacial.

9.4.1.2 Definición de ventanas para el análisis

En cada ensayo el tiempo cero fue definido en el momento de la presentación del estímulo, y se consideró un período de -220 y +300 milisegundos en torno a este punto para la remoción de artefactos y cálculo de potenciales evocados.

9.4.1.3 Remoción de artefactos

La identificación de artefactos se realizó de forma automatizada a través de algoritmos que fueron diseñados ad-hoc, basados en las estrategias utilizadas en los procedimientos utilizados por Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011). Estos se apoyaron en el uso de transformaciones a puntajes Z y de filtros de distinto tipo. Se usaron para la detección de 4 tipos de eventos: (1) espigas en la señal; (2) artefactos musculares; (3) artefactos oculares; y (4) datos fuera de rango. Cada que fue detectado un artefacto dentro del periodo de análisis, se excluyó el ensayo completo del análisis. El detalle de los algoritmos se presenta a continuación.

9.4.1.3.1 Detección de saltos en la señal

Este proceso se realizó sobre los 64 canales del EEG. Primero se aplicó un filtro de mediana (orden 9) con el objetivo de reducir el ruido en la señal, sin eliminar los cambios bruscos en el voltaje. Este tipo de filtros suele usarse en el análisis de imágenes para la detección de bordes (Candès & Donoho, 2002; Barner & Arce, 2003). Luego se calculó la derivada de la señal en cada punto para evaluar la tasa de cambio local. Sobre este vector se calculó el puntaje Z de cada punto, usando la desviación estándar y el promedio del mismo canal a través de todos los ensayos. Cada vez que superaba el valor de 50, se consideró un artefacto.

9.4.1.3.2 Detección de artefactos musculares

Este procedimiento fue realizado sobre los 8 canales que llevan la señal de los electrodos externos para el EOG y las referencias en mastoides. Primero se aplicó un filtro Butterworth pasa-banda (orden 7) entre 110 y 140 Hz, que corresponde al intervalo en el que típicamente ocurre la actividad muscular.

Luego, usando la transformada de Hilbert, se calculó la señal analítica con el objetivo de describir los cambios de amplitud en esta banda de frecuencia. Sobre esta nueva señal se convolucionó una función rectangular con el objetivo de suavizarla y permitir la definición clara de los eventos. Finalmente se calculó el puntaje Z de cada uno de sus puntos, al igual que en el caso anterior, en base al promedio y la desviación estándar de la señal completa. Cada vez que superaba el valor de 4 se consideró un artefacto. Este es el valor comúnmente utilizado para definir los casos atípicos de una distribución gaussiana.

9.4.1.3.3 Detección de artefactos oculares

Este procedimiento se realizó sobre los 6 canales asociados a electrodos externos que fueron utilizados para la medición del EOG. Primero se aplicó un filtro Butterworth pasa-banda (orden 3) entre 1 y 15 Hz, con el objetivo de aislar la frecuencia en que ocurren típicamente las sacadas (Noureddin et al., 2007). Luego se aplicó la transformada de Hilbert para evitar el problema de la dirección del movimiento y su influencia en la polaridad de la señal. Finalmente, al igual que en los casos anteriores, para la detección de artefactos se utilizó un umbral en base al promedio y la desviación estándar de la señal completa. Cada punto de la señal mayor a 4 desviaciones estándar sobre el promedio fue considerado señal de un artefacto.

9.4.1.3.4 Detección de datos fuera de rango

Este procedimiento se realizó sobre los 64 canales del EEG. Cada medición que se encontrara bajo o sobre 10 desviaciones estándar del promedio de la señal completa, fue considerado un artefacto. Este umbral se definió con el objetivo de asumir un rango de actividad posible relativamente liberal, ya que la definición de un caso atípico comúnmente se hace a 4 desviaciones estándar del promedio.

9.4.1.4 Potenciales Evocados

Para estudiar los principales componentes de los ERP evocados sensorialmente se consideró un intervalo entre -200 y +350 ms en torno a la presentación de los estímulos-estándar. La señal de los electrodos se filtró utilizando un filtro Butterworth pasa-bajo para 35 Hz. Si bien esta frecuencia de corte es bastante inferior a la normalmente ocupada, se consideró este punto debido a la presencia generalizada de ruido asociado a la electricidad de corriente alterna en

torno a los 50 Hz. Este procedimiento sin embargo no alteró la visualización de los componentes estudiados.

Se usó como línea de base el promedio de la señal correspondiente a los 200 ms previos a la presentación del estímulo y a todos cada canal se le restó la señal promedio de todos los canales, a modo de referencia. Además, se aplicó un algoritmo de remoción de tendencia lineal.

El análisis de cada componente se realizó detectando el valor máximo (o mínimo, dependiendo de la polaridad del componente) en una ventana de tiempo abarcando el pico de cada uno. La ventana para el componente C1 evocado por los estímulos de alta frecuencia espacial fue considerada entre 60 y 160 ms; mientras que el componente P1 evocado por estímulos de baja frecuencia espacial se consideró entre 100 y 180 ms posterior a la presentación del estímulo. Para el cálculo de C1 se consideró una región de interés que consideró los electrodos POz y OZ; mientras que para P1 se consideraron dos regiones de interés lateralizadas: para la izquierda O1, PO3 y PO7; y para la derecha O2, PO4 y PO8.

9.4.1.5 Reconstrucción de fuentes

Este proceso se realizó sobre la señal del ERP de cada participante, es decir, sobre el promedio de los ensayos correspondiente a cada una de las condiciones de los estímulos. Se consideraron los 64 canales del EEG referenciados al promedio y las ventanas de tiempo correspondiente a los componentes de Interés. La estimación de los generadores se realizó para cada punto de la señal. Luego fueron promediados a través de un período acotado en torno al punto de máxima amplitud de cada componente para la realización de la comparación estadística.

9.4.1.5.1 Solución directa

Para la estimación de la posición de los canales en el espacio, la localización de cada uno fue asumida en base un modelo estándar de un arreglo de 64 electrodos configurado según el sistema 10-20 (Oostenveld & Praamstra, 2001).

El volumen conductor se construyó sobre una imagen de resonancia magnética (MRI) promediada de la base de datos del Instituto Neurológico de Montreal (MNI, Montreal, QC, Canadá), muy similar al usado por Fuchs y colaboradores (2002). Se elaboró un modelo realista de la cabeza utilizando el Método de Elementos de Frontera (BEM) para definir tres compartimientos, cada uno con propiedades eléctricas homogéneas e isotrópicas: (1) para el cerebro; (2) cráneo; y (3) cuero cabelludo. Por otro lado, el modelo de fuentes fue definido específicamente para cada método, debido a la naturaleza diferente de la solución desarrollada en cada caso.

9.4.1.5.2 Solución Inversa.

El proceso de resolución del problema inverso fue realizado en base a dos técnicas diferentes: (1) el ajuste de dipolos, y (2) la estimación de mínima norma (MNE, por su sigla en inglés).

Ajuste de dipolos.

Este método de solución focal se realizó para cada punto de interés en la señal del ERP de cada participante. El modelo de fuentes utilizado fue una matriz de localizaciones con 1 centímetro de distancia entre puntos, con orientación y posición variables. Se realizó un ajuste de dipolo único para cada punto de la señal en los primeros 200 ms luego de la presentación del estímulo.

Estimación de mínima norma.

Este método de solución distribuida, al igual que en el caso anterior, fue realizado para cada punto de interés en la señal. Sin embargo, se acotó la matriz de campo dirigido (lead-field) a la superficie cortical. Luego se realizó un pre-blanqueo de esta matriz con la matriz de covarianza de ruido C de los ERP calculados, para luego escalar la matriz de covarianza de fuentes en razón de C .

9.4.2 Contraste de hipótesis

9.4.2.1 Potenciales evocados

Para comparar la amplitud de los componentes y su latencia, se realizaron modelos lineales mixtos con un efecto aleatorio para la variable participante (Pinheiro & Bates, 2001). Los efectos fijos fueron definidos como contrastes ortogonales para la comparación de grupos: (1) CNTA-CNTF; (2) CNTA-APS; y (3) CNTF-FEP. Además, se incluyó un factor para comparar la condición atencional de cada tipo de estímulo. Como variable dependiente se consideraron (1) el máximo potencial alcanzado en cada ERP y (2) su latencia.

9.4.2.2 Ajuste de dipolos.

Para la comparación de los parámetros estimados en el método de solución acotada se consideró una ventana de tiempo de 5 ms (~10 puntos en la señal) en torno a la máxima amplitud de componente analizado. Los parámetros de los dipolos estimados para estos puntos fueron promediados en esta ventana para su comparación. Los modelos se configuraron del mismo modo que para los potenciales evocados. Cada uno de estos fue construido para predecir el valor de un parámetro específico del dipolo, a saber: (1) su coordenada X; (2) Y; y (3) Z; también su orientación en (4) X; (5) Y; y (6) Z; (7) su fuerza; y (8) su varianza residual.

9.4.2.3 Solución distribuida: estimación de mínima norma.

En el caso de la solución distribuida, por la naturaleza matricial de la solución, se utilizó una prueba de permutaciones basada en clusters (Maris & Oostenveld, 2007). En este caso se realizó una prueba basada en estadístico t para muestras independientes en cada contraste de grupos relevante. Para la comparación de la condición atencional, la definición de clusters se basó en la distribución de estadísticos t para muestras dependientes, obtenidos de las permutaciones. Para probar la interacción de los factores se compararon las diferencias de la condición atencional en cada grupo. Luego de obtener los estadísticos para cada cluster, se realizó una interpolación con el atlas MNI (Maldjian et al., 2003) para obtener las coordenadas Talairach y las estructuras asociadas a cada uno.

10 Resultados

10.1 Procesamiento perceptual: comparaciones entre grupos

10.1.1 Potenciales evocados a estímulos

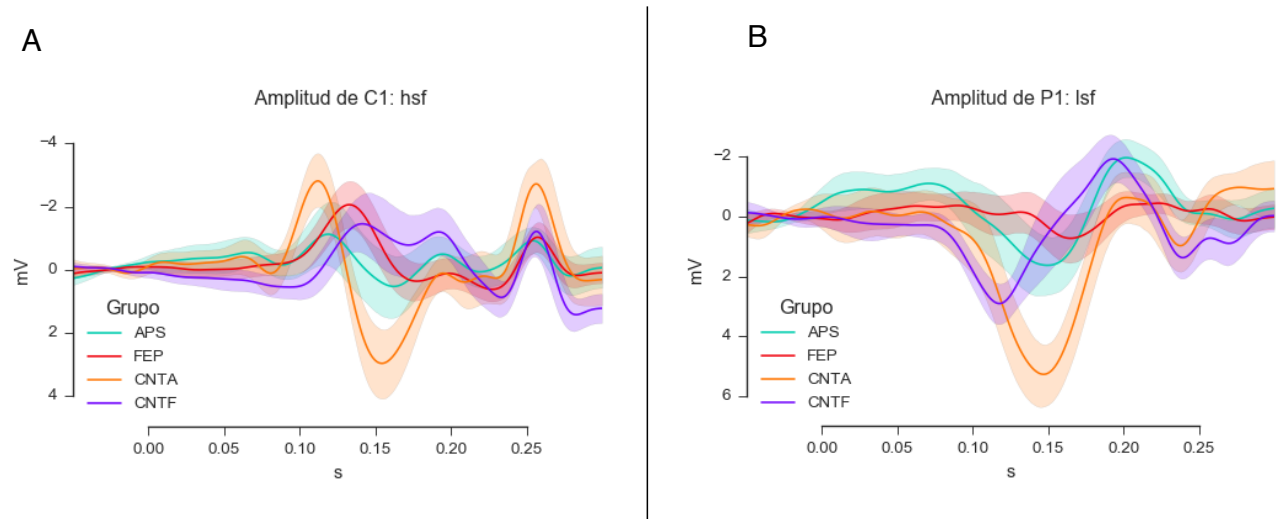


Figura 2 | Potenciales evocados a la presentación del estímulo. (A) Serie de tiempo promedio del voltaje en los canales de EEG de interés para la evaluación de C1, para cada grupo representado por un color distinto. La banda de error corresponde a un intervalo de confianza calculado al 95%. **(B)** Serie de tiempo promedio del voltaje en los canales de EEG de interés para la evaluación de P1, para cada grupo representado por un color distinto. La banda de error corresponde a un intervalo de confianza calculado al 95%.

El análisis de C1 (figura 2A) reveló diferencias estadísticamente significativas entre grupos controles, señalando que la amplitud del componente es mayor para CNTA en comparación a CNTF ($\beta(59) = -1,36$; $p = 0,01$) (figura 3A). En adición, en el análisis de la latencia de este componente (i.e. el tiempo en que ocurrió la máxima amplitud del potencial evocado en cuestión) no se encontró ningún efecto de grupo estadísticamente significativo ($F(3,59) = 0,1$; $p = 0,96$) (figura 3B).

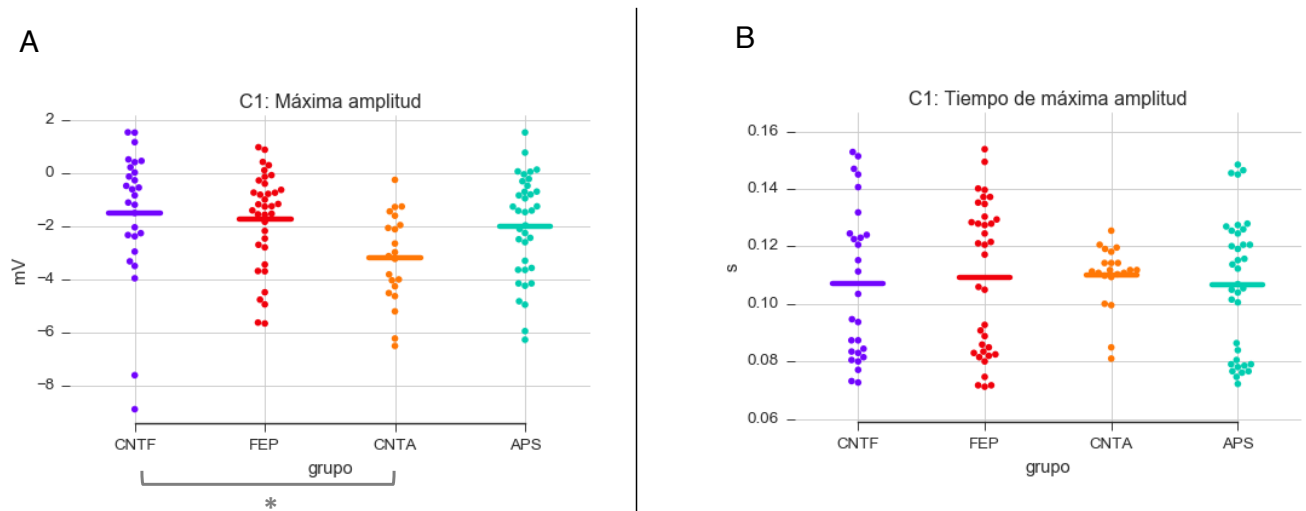


Figura 3 | Cuantificación de la amplitud máxima y su latencia en el componente C1. (A) Nubes con la amplitud máxima de C1 para cada sujeto, organizadas por grupo. La línea horizontal representa el promedio de cada grupo. **(B)** Nubes con la latencia de la amplitud máxima de C1 para cada sujeto, organizadas por grupo. La línea horizontal representa el promedio de cada grupo.

Por otro lado, la comparación de la amplitud de P1 (figura 2B) presentó un efecto principal del factor de grupos ($F(3,60) = 11,17$; $p < 0,001$). Los contrastes de grupos revelaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre ambos grupos controles: CNTA posee una amplitud de P1 mayor que CNTF ($\beta(60) = 1,77$; $p = 0,003$). También el contraste de FEP con su grupo control mostró que los pacientes presentan una menor amplitud en este componente que su grupo control ($\beta(60) = 1,70$; $p < 0,001$) (figura 4A). En el análisis de la latencia de P1, el efecto principal de grupo no alcanzó significancia estadística ($F(3,60) = 1,83$; $p = 0,95$). Sin embargo, los contrastes entre grupos revelaron que el peak de P1 ocurre antes para APS en comparación a su grupo control ($\beta(60) = -0,12$; $p = 0,005$) (figura 4B).

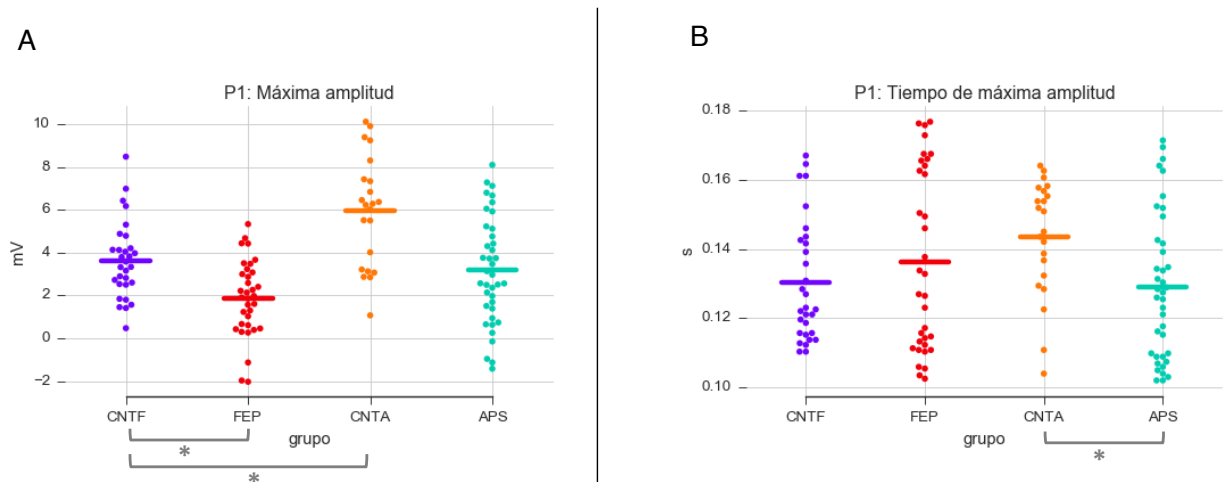


Figura 4 | Cuantificación de la amplitud máxima y su latencia en el componente P1. (A) Nubes con la amplitud máxima de P1 para cada sujeto, organizadas por grupo. La línea horizontal representa el promedio de cada grupo. **(B)** Nubes con la latencia de la amplitud máxima de P1 para cada sujeto, organizadas por grupo. La línea horizontal representa el promedio de cada grupo.

10.1.2 Reconstrucción de fuentes: Ajuste de dipolos

En la comparación de los parámetros del dipolo estimado en la latencia de C1 (figura 5), sólo el componente de posición en el eje antero-posterior mostró una diferencia significativa entre grupos, específicamente entre grupos controles: CNTA y CNTF ($\beta(59) = 28,54$; $p = 0,02$). La posición estimada para el dipolo de este último grupo es más anterior que para el primero (figura 6).

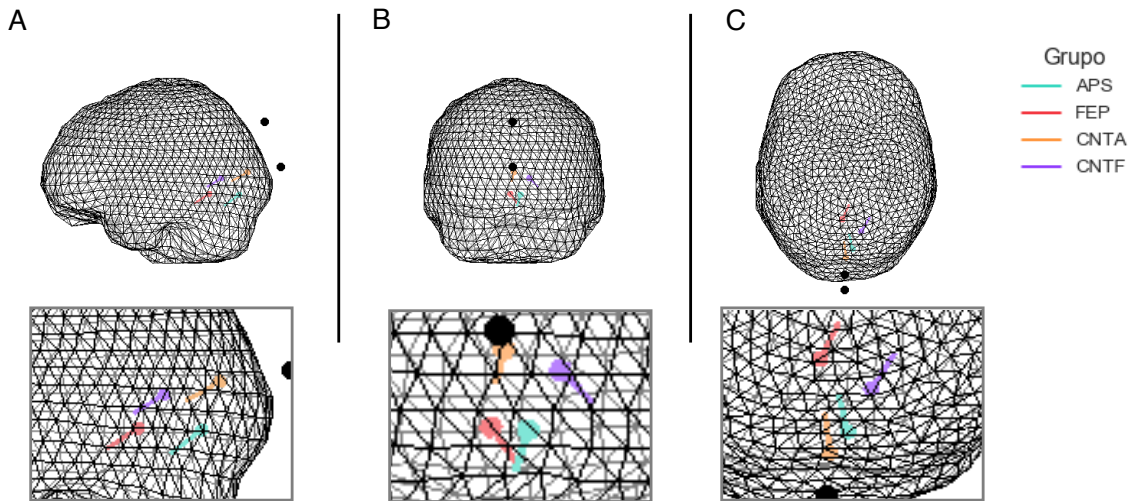


Figura 5 | Diagrama de la ubicación del dipolo ajustado al pico de C1 para cada grupo. (A) Perspectiva en el eje latero-lateral. **(B)** Perspectiva en el eje antero-posterior. **(C)** Perspectiva en el eje longitudinal.

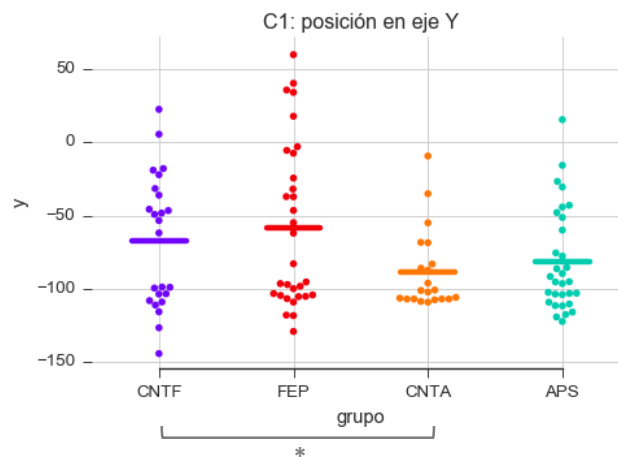


Figura 6 | Posición en el eje antero-posterior del dipolo ajustado a C1. Nubes con la estimación de la posición en el eje antero-posterior del dipolo ajustado, para cada sujeto y organizadas por grupo. La línea horizontal representa el promedio de cada grupo.

El análisis del dipolo ajustado en la temporalidad de P1 (figura 7) reveló, por un lado, diferencias estadísticamente significativas en su magnitud. En primer lugar, en el contraste de los grupos controles, la magnitud de la carga estimada se ve reducida en CNTF, comparado a CNTA ($\beta(60) = -3,8e4$; $p = 0,002$).

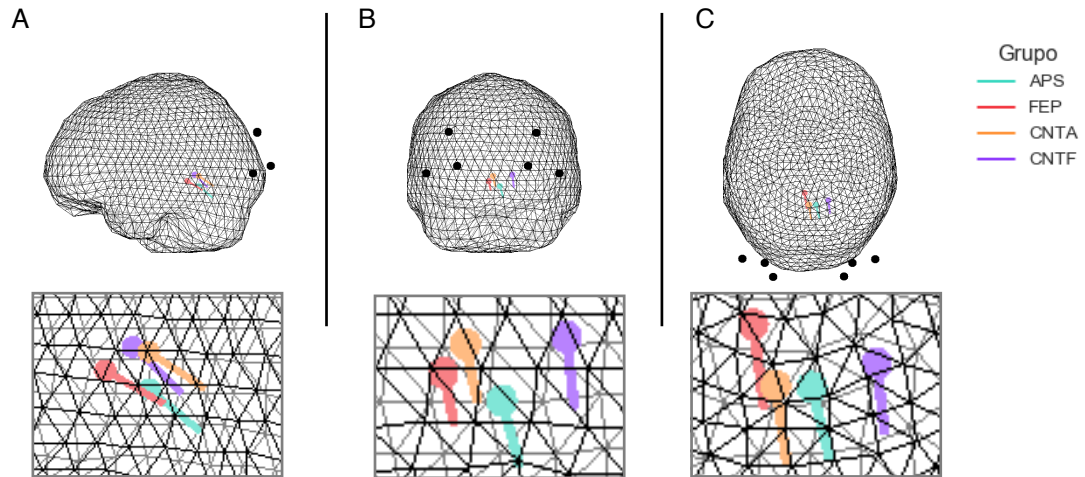


Figura 7 | Diagrama de la ubicación del dipolo ajustado al pico de P1 para cada grupo. (A) Perspectiva en el eje latero-lateral. **(B)** Perspectiva en el eje antero-posterior. **(C)** Perspectiva en el eje longitudinal.

En adición, FEP mostró una reducción en la magnitud del dipolo estimado, en comparación a su grupo control ($\beta(60) = 4,3e4$; $p < 0,001$) (figura 8). Por otro lado, el análisis

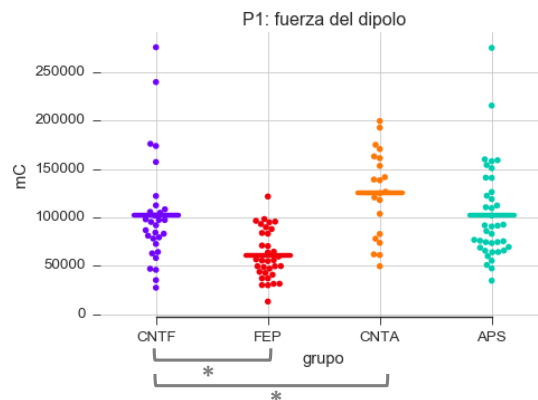


Figura 8 | Magnitud del dipolo estimado durante la amplitud máxima de P1. Nubes con la magnitud del dipolo ajustado en torno a P1 para cada sujeto, organizadas por grupo. La línea horizontal representa el promedio de cada grupo.

de los componentes de orientación reveló diferencias en el componente latero-lateral:

si bien, existe una lateralización hacia la derecha en general, ésta se ve acentuada en APS en comparación a su grupo control ($\beta(60) = 0,13$; $p = 0,042$) (figura 9A). En complemento a esto, la orientación en el eje antero-posterior, es más posterior en dicho grupo control comparado a APS ($\beta(60) = -0,19$; $p = 0,03$) (figura 9B).

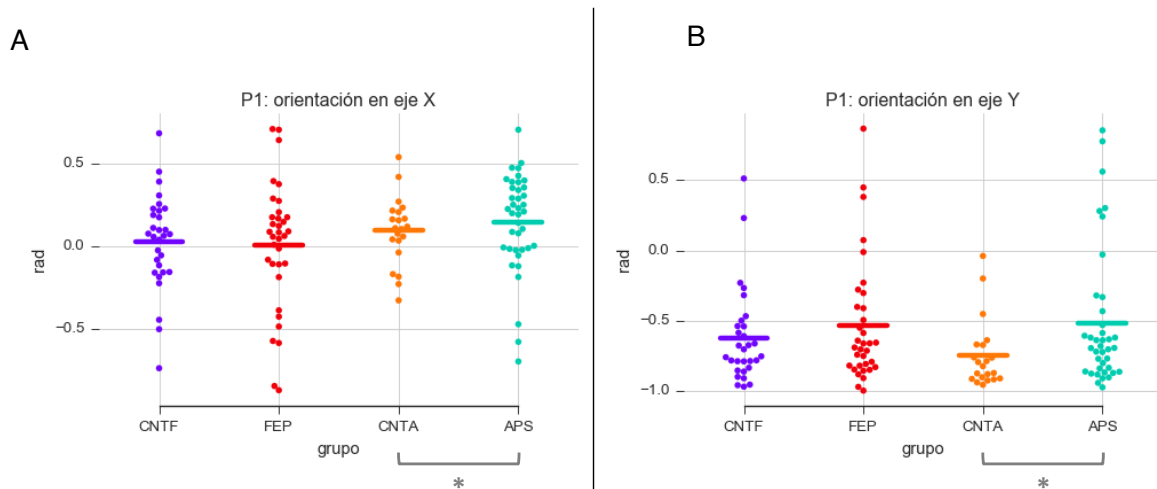


Figura 9 | Orientación del dipolo ajustado a P1. Nubes con la estimación de la orientación del dipolo ajustado, para cada sujeto y organizadas por grupo. La línea horizontal representa el promedio de cada grupo. **(A)** Gráfico con la orientación en el eje latero-lateral. **(B)** Gráfico con la orientación en el eje antero-posterior.

10.1.3 Reconstrucción de fuentes: estimación de mínima norma

Los resultados obtenidos para el período de máxima amplitud de C1 revelaron la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos controles (CNTA-CNTF) en 76 clusters (tablas 2.1 y 2.2), distribuidos en zonas occipitales bilaterales y parieto-temporales con laterización hacia el hemisferio izquierdo principalmente (figura 10). Éstos incluyeron 68 áreas diferentes, distribuidas en casi toda la corteza, y que se han asociado con procesos cognitivos muy diversos.

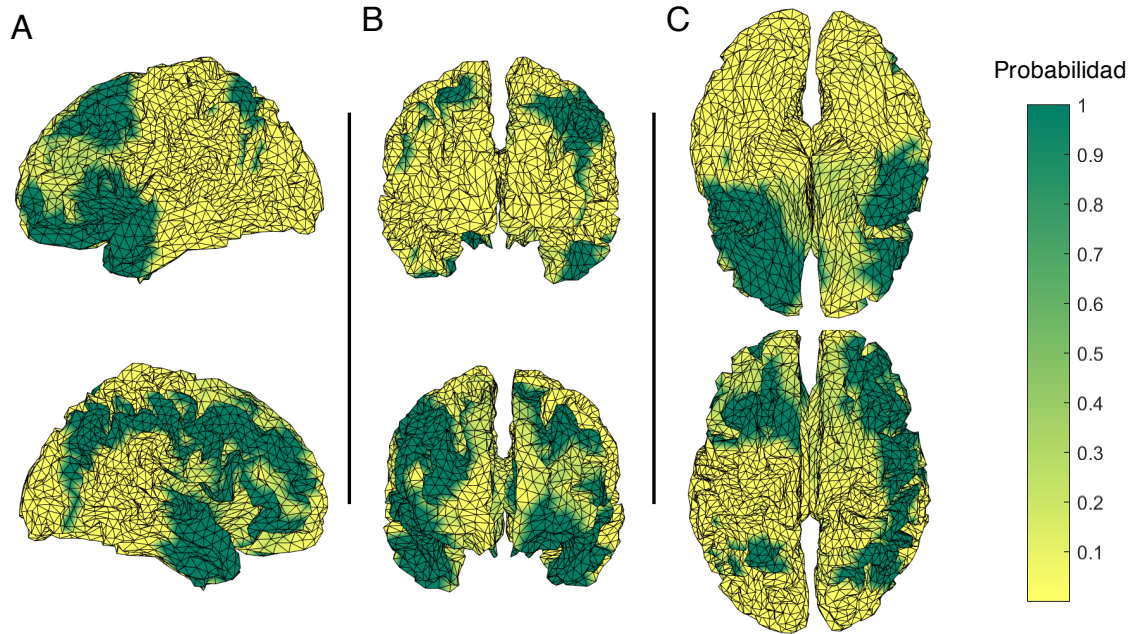


Figura 10 | Comparación estadística de las fuentes distribuidas estimadas para CNTF y CNTA en la temporalidad de C1. Diagrama de la distribución de probabilidad de la significancia estadística para el contraste CNTA-CNTF **(A)** Perspectiva en el eje latero-lateral. **(B)** Perspectiva en el eje antero-posterior. **(C)** Perspectiva en el eje longitudinal.

Tabla 2.1

Estructuras en clusters con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de CNTA y CNTF en la temporalidad de C1

Estructura	N clusters	t	Desv. Est.	I.C.	p
Giro Angular Izq.	14	-212,32	0,002	0,005	0,007
Giro Angular Der.	10	-58,59	0,003	0,005	0,007
Fisura Calcarina Izq.	15	-229,1	0,002	0,005	0,007
Fisura Calcarina Der.	14	-98,51	0,003	0,005	0,008
Cíngulo Medial Izq.	10	-415,48	0,002	0,005	0,007
Cíngulo Medial Der.	12	-90,77	0,002	0,004	0,005
Cíngulo Posterior Izq.	2	-1592,25	0,001	0,002	0,001
Cíngulo Posterior Der.	9	-102,25	0,002	0,004	0,004
Cuneo Izq.	6	-311,81	0,002	0,004	0,005
Cuneo Der.	6	-143,39	0,003	0,005	0,008
Giro Frontal-Medial, Parte Orbital Izq.	1	-505,4	0,001	0,002	0,001
Giro Frontal-Medial, Parte Orbital Der.	1	-181	0,001	0,003	0,002
Giro Frontal Superior Izq.	8	-121,98	0,003	0,005	0,008
Giro Frontal Superior Der.	2	-107,57	0,003	0,005	0,008
Giro Frontal Superior, Parte Medial Izq.	1	-505,4	0,001	0,002	0,001
Giro Frontal Superior, Parte Medial Der.	1	-181	0,001	0,003	0,002
Giro Frontal Superior, Parte Orbital Der.	2	-107,57	0,003	0,005	0,008
Giro Fusiforme Izq.	11	-489,31	0,002	0,004	0,004
Giro Fusiforme Der.	30	-84,1	0,002	0,005	0,007
Giro Temporal Transverso (Giro de Heschl) Izq.	2	-1370,94	0,001	0,002	0,001
Giro Temporal Transverso (Giro de Heschl) Der.	2	-42,01	0,003	0,007	0,012
Hipocampo Izq.	5	-674,04	0,001	0,003	0,003
Hipocampo Der.	8	-70,02	0,003	0,005	0,008
Insula Izq.	8	-376,54	0,003	0,005	0,009
Giro Lingual Izq.	14	-360,28	0,002	0,004	0,006
Giro Lingual Der.	32	-85,33	0,002	0,005	0,007
Giro Occipital Inferior Izq.	9	-180,79	0,002	0,005	0,007
Giro Occipital Inferior Der.	3	-196,71	0,003	0,005	0,008
Giro Occipital Medial Izq.	10	-171,62	0,002	0,005	0,006
Giro Occipital Medial Der.	3	-200,49	0,002	0,005	0,006
Giro Occipital Superior Izq.	4	-342,19	0,002	0,004	0,005
Giro Occipital Superior Der.	2	-277,9	0,002	0,004	0,004
Lóbulo Paracentral Izq.	3	-1270,71	0,001	0,002	0,001
Lóbulo Paracentral Der.	13	-92,65	0,002	0,004	0,004
Giro Parahipocampal Izq.	3	-934,28	0,001	0,003	0,002
Giro Parahipocampal Der.	13	-80,02	0,003	0,005	0,007
Lóbulo Parietal Inferior Izq.	9	-526,69	0,002	0,004	0,005
Lóbulo Parietal Inferior Der.	6	-73,76	0,002	0,004	0,004
Lóbulo Parietal Superior Izq.	7	-372,53	0,002	0,004	0,004
Lóbulo Parietal Superior Der.	15	-54,45	0,003	0,006	0,009

Tabla 2.2

Estructuras en clusters con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de CNTA y CNTF en la temporalidad de C1

Estructura	N clusters	t	Desv. Est.	I.C.	p
Giro Postcentral Izq.	9	-459,39	0,002	0,004	0,005
Giro Postcentral Der.	22	-81,97	0,002	0,004	0,005
Giro Precentral Izq.	9	-339,5	0,003	0,005	0,009
Giro Precentral Der.	11	-72,24	0,002	0,005	0,007
Precúneo Izq.	17	-305,33	0,002	0,005	0,006
Precúneo Der.	31	-66,15	0,003	0,005	0,008
Giro Recto Der.	2	-107,57	0,003	0,005	0,008
Opérculo Rolandico Izq.	11	-287,78	0,003	0,005	0,009
Opérculo Rolandico Der.	4	-89,92	0,002	0,005	0,006
Área motora suplementaria Izq.	10	-313,38	0,003	0,005	0,008
Área motora suplementaria Der.	3	-49,23	0,003	0,006	0,009
Giro Supramarginal Izq.	2	-1592,25	0,001	0,002	0,001
Giro Supramarginal Der.	18	-82,72	0,002	0,005	0,006
Giro Temporal Inferior Izq.	10	-428,44	0,002	0,004	0,004
Giro Temporal Inferior Der.	32	-67,93	0,003	0,005	0,007
Giro Temporal Medial Izq.	15	-305,25	0,002	0,004	0,006
Giro Temporal Medial Der.	40	-66,93	0,003	0,005	0,007
Giro Temporal Superior Izq.	5	-787,01	0,001	0,003	0,003
Giro Temporal Superior Der.	24	-77,95	0,002	0,005	0,006

También se encontraron diferencias significativas entre APS y su grupo control en 29 clusters (tabla 3), que se concentraron en la zona occipital bilateral y temporal posterior derecha (figura 11). En las áreas involucradas se encuentran estructuras bilaterales de la corteza estriada (BA17), extra-estriada (BA18) y peri-estriada (BA19) (i.e. zonas peri-calcarinas, cúneo y giro lingual). También se identificaron estructuras correspondientes a la vía visual dorsal derecha en el precúneo (BA7), el giro angular (BA39); así como también en la vía ventral derecha, en el giro fusiforme (BA37), el giro temporal-medial (BA21) y el giro temporal inferior (BA20).

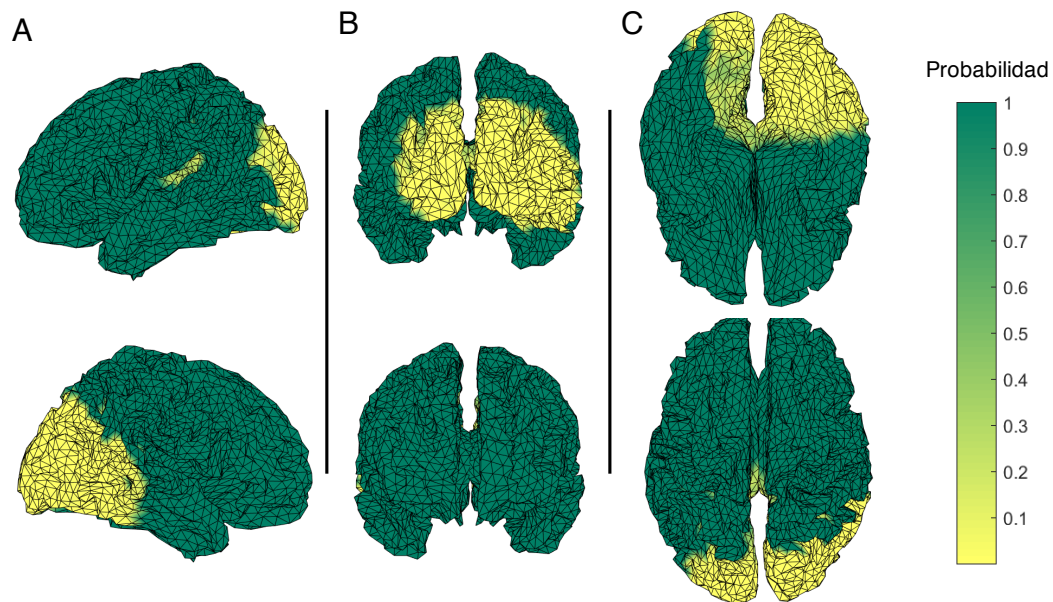


Figura 11 | Comparación estadística de las fuentes distribuidas estimadas para CNTA y APS en la temporalidad de C1. Diagrama de la distribución de probabilidad de la significancia estadística para el contraste CNTA-APS **(A)** Perspectiva en el eje latero-lateral. **(B)** Perspectiva en el eje antero-posterior. **(C)** Perspectiva en el eje longitudinal.

Tabla 3

Estructuras en clusters con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de CNTA y APS en la temporalidad de C1

Estructura	N clusters	t	Desv. Est.	I.C.	p
Giro Angular Der.	13	58,59	0,003	0,007	0,012
Fisura Calcarina Izq.	6	228,97	0,002	0,005	0,007
Fisura Calcarina Der.	18	102,92	0,003	0,006	0,01
Cíngulo Posterior Der.	1	41,73	0,004	0,008	0,017
Cuneo Izq.	6	228,97	0,002	0,005	0,007
Cuneo Der.	7	182,94	0,003	0,005	0,008
Giro Fusiforme Der.	15	111,97	0,003	0,006	0,011
Hipocampo Der.	1	53,04	0,003	0,006	0,011
Giro Lingual Izq.	3	142,74	0,002	0,003	0,003
Giro Lingual Der.	22	89,53	0,003	0,007	0,012
Giro Occipital Inferior Izq.	3	127,27	0,002	0,005	0,008
Giro Occipital Inferior Der.	4	270,04	0,002	0,005	0,006
Giro Occipital Medial Izq.	5	102,75	0,003	0,005	0,009
Giro Occipital Medial Der.	8	165,94	0,003	0,005	0,009
Giro Occipital Superior Izq.	5	102,75	0,003	0,005	0,009
Giro Occipital Superior Der.	6	203,16	0,003	0,005	0,008
Giro Parahipocampal Der.	1	53,04	0,003	0,006	0,011
Lóbulo Parietal Superior Der.	2	479,14	0,002	0,003	0,003
Precúneo Izq.	1	39,87	0,004	0,009	0,02
Precúneo Der.	19	98,21	0,003	0,006	0,011
Giro Temporal Inferior Der.	14	49,96	0,004	0,007	0,013
Giro Temporal Medial Der.	21	54,86	0,003	0,007	0,012
Giro Temporal Superior Der.	4	51,42	0,003	0,007	0,012

En el caso de la estimación realizada para el periodo correspondiente a la temporalidad de P1, al igual que para C1, se encontraron diferencias significativas en la comparación de los grupos controles (CNTA-CNTF). En total, se encontraron 120 clusters con diferencias estadísticamente significativas disgregados a través de toda la corteza, sin una localización preferente clara (figura 12). Estos grupos de generadores se relacionan con variadas estructuras que no se pueden acotar claramente a ningún conjunto de procesos cognitivos claro (tablas 4.1 y 4.2).

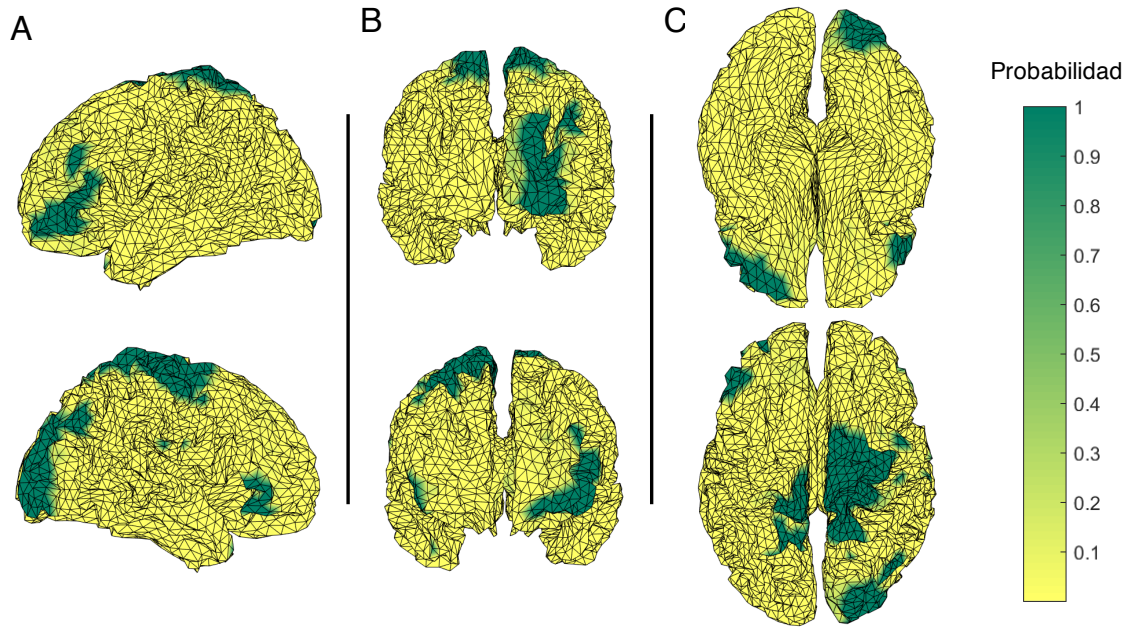


Figura 12 | Comparación estadística de las fuentes distribuidas estimadas para CNTF y CNTA en la temporalidad de P1. Diagrama de la distribución de probabilidad de la significancia estadística para el contraste CNTF-CNTA **(A)** Perspectiva en el eje latero-lateral. **(B)** Perspectiva en el eje antero-posterior. **(C)** Perspectiva en el eje longitudinal.

Tabla 4.1

Estructuras en clusters con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de CNTA y CNTF en la temporalidad de P1

Estructura	N clusters	t	Desv. Est.	I.C.	p
Giro Angular Izq.	13	-204,5	0,002	0,004	0,005
Giro Angular Der.	17	-78,49	0,003	0,006	0,009
Fisura Calcarina Izq.	15	-194,09	0,002	0,004	0,004
Fisura Calcarina Der.	17	-123,41	0,003	0,005	0,008
Cíngulo Anterior Izq.	6	-527,97	0,003	0,005	0,009
Cíngulo Anterior Der.	8	-258,56	0,003	0,006	0,01
Cíngulo Medial Izq.	23	-249,37	0,002	0,004	0,005
Cíngulo Medial Der.	40	-99,47	0,003	0,006	0,009
Cíngulo Posterior Izq.	13	-109,73	0,002	0,004	0,005
Cíngulo Posterior Der.	11	-74,42	0,003	0,006	0,01
Cuneo Izq.	6	-319,15	0,002	0,003	0,003
Cuneo Der.	9	-138,84	0,003	0,005	0,009
Giro Frontal Inferior, Pars Opercularis Izq.	1	-2756,79	0,001	0,002	0,001
Giro Frontal Inferior, Pars Opercularis Der.	2	-849,96	0,001	0,002	0,001
Giro Frontal Inferior, Pars Orbitalis Izq.	6	-524,44	0,003	0,005	0,009
Giro Frontal Inferior, Pars Orbitalis Der.	8	-260,01	0,003	0,005	0,009
Giro Frontal Inferior, Pars Triangularis Izq.	6	-522,8	0,003	0,006	0,011
Giro Frontal Inferior, Pars Triangularis Der.	7	-202,43	0,003	0,006	0,011
Corteza Orbitofrontal Medial Izq.	3	-65,61	0,003	0,007	0,013
Corteza Orbitofrontal Medial Der.	2	-362,27	0,002	0,004	0,005
Giro Frontal Medial Izq.	9	-366,96	0,003	0,006	0,012
Giro Frontal Medial Der.	10	-236,53	0,003	0,005	0,009
Giro Frontal-Medial, Parte Orbital Izq.	1	-73,95	0,003	0,006	0,008
Giro Frontal-Medial, Parte Orbital Der.	2	-362,27	0,002	0,004	0,005
Giro Frontal Superior Izq.	9	-371,59	0,003	0,006	0,01
Giro Frontal Superior Der.	7	-288,97	0,003	0,005	0,009
Giro Frontal Superior, Parte Medial Izq.	7	-74,75	0,003	0,007	0,013
Giro Frontal Superior, Parte Medial Der.	7	-146,68	0,003	0,006	0,012
Giro Frontal Superior, Parte Orbital Izq.	5	-71,19	0,003	0,007	0,014
Giro Frontal Superior, Parte Orbital Der.	6	-163,51	0,003	0,006	0,01
Giro Fusiforme Izq.	24	-299,04	0,002	0,004	0,004
Giro Fusiforme Der.	47	-101,07	0,003	0,005	0,009
Giro Temporal Transverso (Giro de Heschl) Izq.	5	-197,58	0,002	0,004	0,004
Giro Temporal Transverso (Giro de Heschl) Der.	9	-67,55	0,003	0,006	0,01
Hipocampo Izq.	10	-438,46	0,002	0,003	0,003
Hipocampo Der.	18	-110,5	0,003	0,006	0,009
Insula Izq.	9	-439,56	0,002	0,005	0,007
Insula Der.	15	-141,55	0,003	0,006	0,009
Giro Lingual Izq.	21	-161,7	0,002	0,004	0,005

Tabla 4.2

Estructuras en clusters con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de CNTA y CNTF en la temporalidad de P1

Estructura	N clusters	t	Desv. Est.	I.C.	p
Giro Lingual Der.	32	-95,14	0,003	0,006	0,009
Giro Occipital Inferior Izq.	5	-352,46	0,002	0,003	0,003
Giro Occipital Inferior Der.	4	-90,96	0,003	0,005	0,007
Giro Occipital Medial Izq.	7	-273,59	0,002	0,004	0,005
Giro Occipital Medial Der.	9	-71,53	0,003	0,006	0,011
Giro Occipital Superior Izq.	3	-489,64	0,002	0,004	0,005
Giro Occipital Superior Der.	7	-74,69	0,003	0,006	0,01
Corteza Olfatoria Izq.	3	-949,97	0,003	0,006	0,012
Corteza Olfatoria Der.	2	-547,08	0,002	0,004	0,006
Lóbulo Paracentral Izq.	6	-212,22	0,002	0,003	0,003
Lóbulo Paracentral Der.	4	-91,75	0,003	0,005	0,007
Giro Parahipocampal Izq.	14	-339,91	0,002	0,004	0,004
Giro Parahipocampal Der.	30	-126,48	0,003	0,006	0,009
Lóbulo Parietal Inferior Izq.	29	-159,21	0,002	0,004	0,005
Lóbulo Parietal Inferior Der.	18	-82,28	0,003	0,006	0,009
Lóbulo Parietal Superior Izq.	15	-190,92	0,002	0,004	0,005
Lóbulo Parietal Superior Der.	17	-81,39	0,003	0,006	0,009
Giro Postcentral Izq.	21	-255,64	0,002	0,004	0,005
Giro Postcentral Der.	42	-71,92	0,003	0,006	0,01
Giro Precentral Izq.	7	-584,61	0,001	0,003	0,003
Giro Precentral Der.	16	-143,68	0,003	0,005	0,008
Precúneo Izq.	23	-157,69	0,002	0,004	0,005
Precúneo Der.	29	-76,98	0,003	0,006	0,01
Giro Recto Izq.	7	-462,8	0,003	0,005	0,01
Giro Recto Der.	5	-377,64	0,003	0,005	0,009
Opérculo Rolandico Izq.	8	-524,77	0,002	0,003	0,003
Opérculo Rolandico Der.	25	-114,92	0,003	0,006	0,009
Área motora suplementaria Izq.	5	-736	0,002	0,003	0,003
Área motora suplementaria Der.	5	-307,35	0,002	0,003	0,004
Giro Supramarginal Izq.	21	-119,05	0,002	0,004	0,005
Giro Supramarginal Der.	27	-70,55	0,003	0,006	0,01
Giro Temporal Inferior Izq.	28	-226,24	0,002	0,004	0,004
Giro Temporal Inferior Der.	49	-95,99	0,003	0,006	0,009
Giro Temporal Medial Izq.	34	-238,28	0,002	0,004	0,005
Giro Temporal Medial Der.	53	-94,56	0,003	0,006	0,009
Giro Temporal Superior Izq.	18	-288,39	0,002	0,004	0,004
Giro Temporal Superior Der.	45	-75,6	0,003	0,006	0,009
Polo Temporal Medial Izq.	2	-1449,63	0,001	0,002	0,001
Polo Temporal Medial Der.	1	-1041,74	0,001	0,002	0,001
Polo Temporal Superior Izq.	1	-2756,79	0,001	0,002	0,001
Polo Temporal Superior Der.	2	-619,21	0,001	0,002	0,001

10.2 Efectos atencionales en el procesamiento perceptual

10.2.1 Potenciales evocados a estímulos

El análisis de C1 (figura 2A) reveló diferencias significativas en su amplitud según condición atencional ($F(1,53) = 4,8$; $p = 0,03$), lo que señala que este componente es menor frente a estímulos relevantes para la tarea de discriminación, o frente a estímulos con mayor probabilidad de ocurrencia. Por otro lado -si bien en el análisis de este componente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos clínicos y sus respectivos controles-, al controlar por el efecto atencional, se observó que APS presenta menor amplitud de C1 que su grupo control. Esto ocurre exclusivamente frente a los estímulos no atendidos, reflejado por la interacción del contraste entre ambos términos ($\beta(53) = 0,7$; $p = 0,03$) (figura 13A). En cuanto a la latencia de C1, el análisis no reveló diferencias entre condiciones atencionales ($F(1,53) = 2,82$; $p = 0,1$) (figura 13B). La interacción entre los factores de grupo y atención tampoco resultó estadísticamente significativa ($F(3,53) = 0,82$; $p = 0,49$).

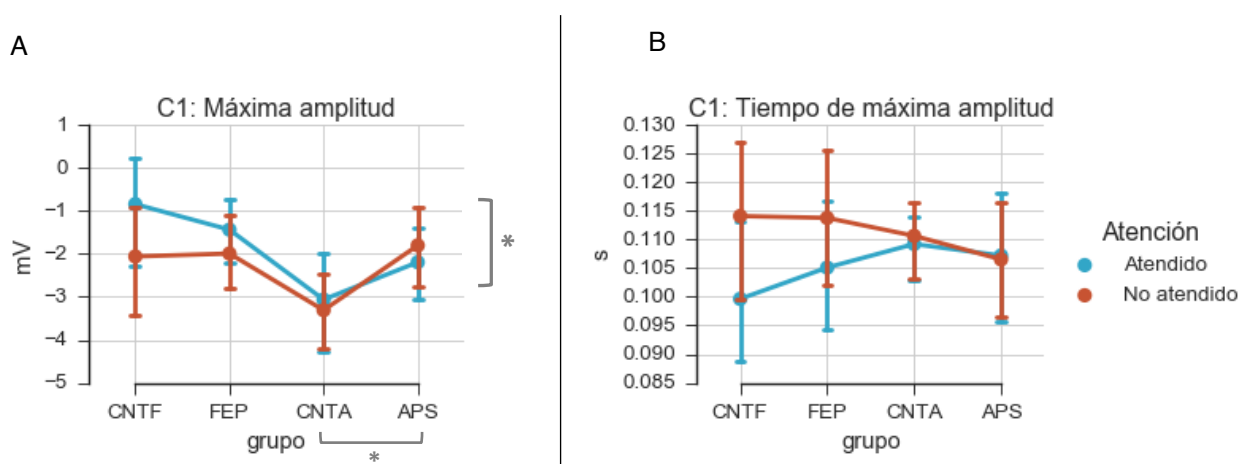


Figura 13 | Variación según condición atencional del componente C1. (A) Promedio de amplitud de C1 para cada grupo, diferenciado por condición atencional. **(B)** Promedio de la latencia del pico de C1 para cada grupo, diferenciado por condición atencional. En ambos casos la barra de error representa un intervalo de confianza al 95%.

El análisis de P1 (figura 2B) no reveló diferencias de amplitud según condición atencional ($F(1,57) = 0,003$; $p = 0,95$). La interacción entre atención y grupo tampoco alcanzó significancia estadística ($F(3,57) = 0,93$; $p = 0,43$) (figura 14A). El análisis de su latencia, en cambio, reveló un efecto principal estadísticamente significativo del factor atencional ($F(1,57) = 5,53$; $p = 0,02$), así como también la interacción entre ambos factores ($F(3,57) = 2,93$; $p = 0,04$). Asociado a esto, la interacción entre el contraste CNTA-APS y el factor de atención resultó estadísticamente significativa, lo que muestra que la diferencia de grupos observada previamente, tiene origen principalmente en el potencial evocado a estímulos atendidos ($\beta(60) = 0,013$; $p = 0,005$) (figura 14B).

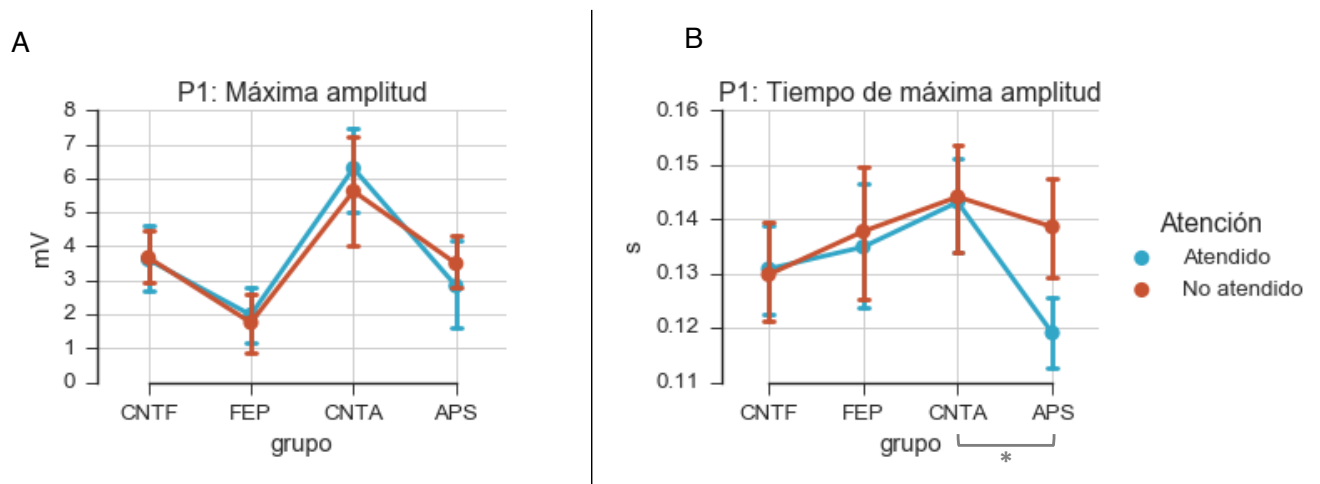


Figura 14 | Variación según condición atencional del componente P1. (A) Promedio de amplitud de P1 para cada grupo, diferenciado por condición atencional. **(B)** Promedio de la latencia del pico de P1 para cada grupo, diferenciado por condición atencional. En ambos casos la barra de error representa un intervalo de confianza al 95%.

10.2.2 Reconstrucción de fuentes: Ajuste de dipolos

La comparación de los parámetros del dipolo estimado en la latencia de C1 (figura 5) reveló que la condición atencional tiene un efecto, principalmente, sobre la orientación del dipolo estimado. Primeramente, se observó efecto significativo del

factor atencional en el componente latero-lateral de la orientación dipolar ($F(1,40) = 5,53$; $p = 0,02$), que muestra que frente a los estímulos atendidos el dipolo tiende a orientarse hacia el hemisferio derecho, y en el caso de los no-atendidos hacia el izquierdo (figura 15A). Luego, específicamente, el análisis del componente antero-posterior reveló que, si bien la mayoría de las veces el dipolo tiene una orientación anterior, en el caso de APS frente a estímulos no atendidos esta tendencia desaparece e incluso podría revertirse ligeramente, mientras que para estímulos atendidos la orientación posterior es similar al caso de los estímulos no atendidos en el grupo control correspondiente, lo que representa una variación según atención en una dirección totalmente opuesta ($\beta(40) = 0,45$; $p = 0,024$) (figura 15B). Por otro lado, el componente longitudinal reveló una interacción significativa entre la comparación FEP-CNTF y el factor atencional ($\beta(40) = -0,25$; $p = 0,044$), que muestra para este grupo control un incremento en la orientación ventral para los estímulos no atendidos, mientras que en el caso de FEP ocurre una reducción prácticamente total de orientación en este eje (figura 15C).

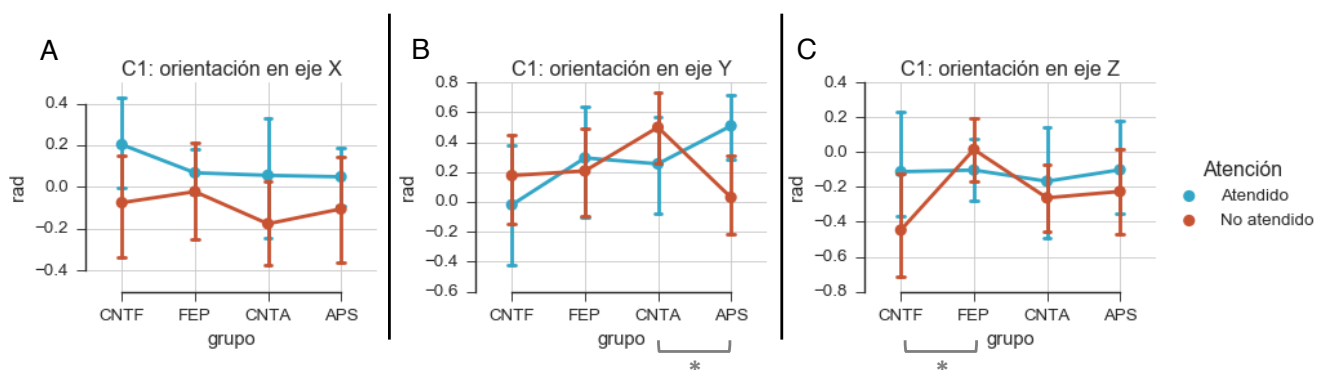


Figura 15 | Efectos de la condición atencional en la orientación del dipolo ajustado a C1. Se muestra el promedio para cada grupo según condición atencional. La banda de error representa un intervalo de confianza calculado al 95% **(A)** Orientación en el eje latero-lateral. **(B)** Orientación en el eje antero-posterior. **(C)** Orientación en el eje longitudinal.

El análisis de los dipolos estimados en la temporalidad de P1 reveló que en la estimación del componente longitudinal del vector de posición existe una interacción entre el contraste FEP-CNTF y el factor atencional ($\beta(56) = 13,43$; $p = 0,01$). En general el dipolo tiende a ubicarse en torno a la línea media o levemente dorsal. En el caso de FEP, en cambio, la actividad frente a los estímulos no atendidos producía una estimación de la posición del dipolo más ventral en comparación a su grupo control (figura 16).

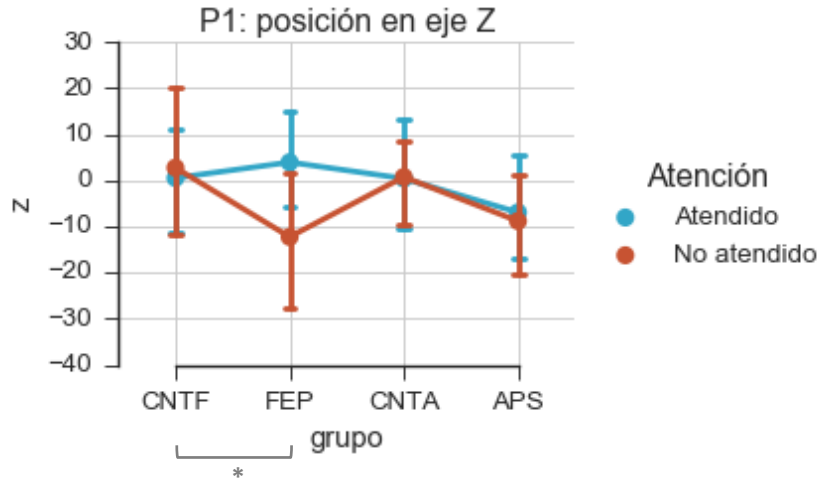


Figura 16 | Efectos de la condición atencional en la posición en el eje longitudinal del dipolo ajustado en P1. Promedio de la posición en el eje longitudinal del dipolo estimado para la temporalidad de P1 para cada grupo, diferenciado por condición atencional. La barra de error representa un intervalo de confianza al 95%.

Además, un efecto atencional en la magnitud del dipolo señaló que, en general, para los estímulos no atendidos ésta se reduce ($F(1,56) = 3,97$; $p = 0,049$) (figura 17).

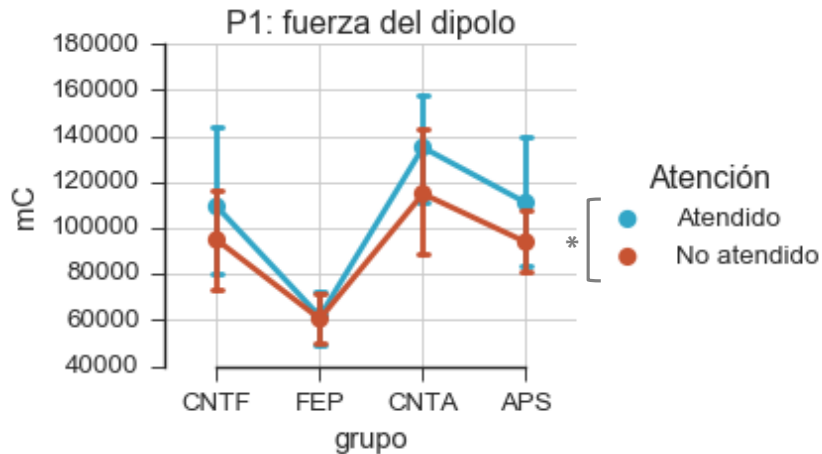


Figura 17 | Efectos de la condición atencional en la magnitud del dipolo ajustado en P1. Promedio de la magnitud del dipolo estimado para la temporalidad de P1 para cada grupo, diferenciado por condición atencional. La barra de error representa un intervalo de confianza al 95%.

10.2.3 Reconstrucción de fuentes: estimación de mínima norma

Finalmente, en la comparación de las soluciones distribuidas según condición atencional, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la temporalidad de C1. Sin embargo, sí se encontró un cluster con diferencias estadísticamente significativas en la temporalidad de P1 (figura 18). Este corresponde a la zona de la ínsula, el opérculo rolándico y el polo temporal superior en el hemisferio derecho (BA38) (tabla 5).

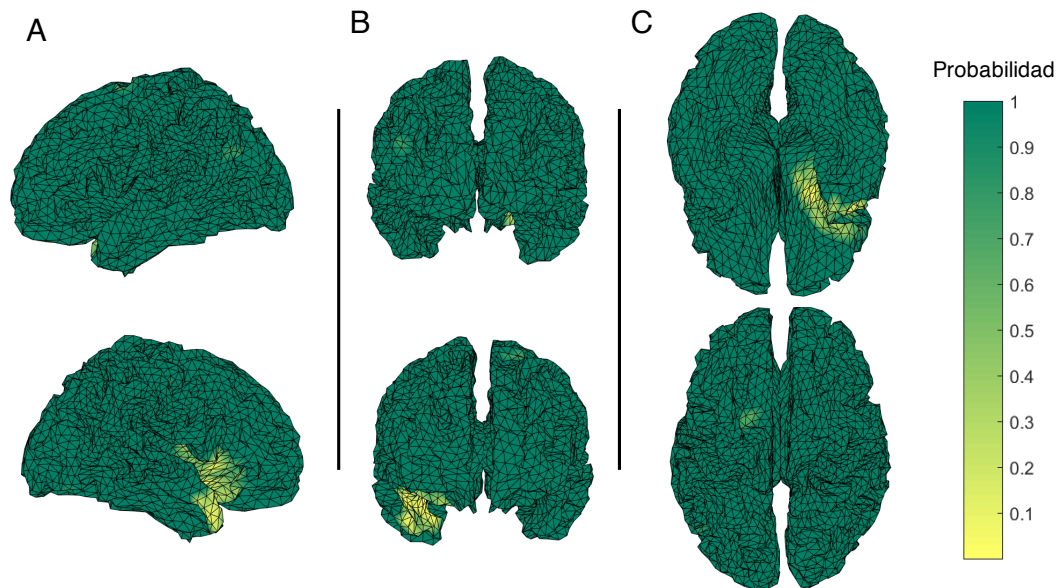


Figura 18 | Comparación estadística de las fuentes distribuidas estimadas según condición atencional en la temporalidad de P1. Diagrama de la distribución de probabilidad de la significancia estadística para el contraste atencional **(A)** Perspectiva en el eje latero-lateral. **(B)** Perspectiva en el eje antero-posterior. **(C)** Perspectiva en el eje longitudinal.

Tabla 5

Estructuras en clusters con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de Atención en la temporalidad de P1

Estructura	N clusters	t	Desv. Est.	I.C.	p
Insula Der.	1	32,07	0,003	0,007	0,012
Opérculo Rolandico Der.	1	32,07	0,003	0,007	0,012
Polo Temporal Superior Der.	1	32,07	0,003	0,007	0,012

11 Discusión

El presente trabajo expone evidencia de alteraciones en la actividad fisiológica de dos grupos clínicos: uno con diagnóstico de esquizofrenia; y otro con alto riesgo de padecerla. Esto, durante un ejercicio de detección de señales basadas en la percepción visual. En cuanto a las diferencias entre grupos concernientes al procesamiento perceptual visual, los resultados del análisis de potenciales evocados revelaron que para el componente C1, en primer lugar, existen diferencias entre los grupos controles. Esto supone una variación que, muy probablemente, se relaciona con el estado de desarrollo del cerebro y la corteza, en particular; debido a que la única diferencia controlada entre ambos grupos corresponde a la edad como criterio de inclusión. Este resultado, además, es consistente con lo reportado en la literatura sobre diferencias etarias en diversos componentes de la señal electroencefalográfica (Dustman et al., 1990; Grady et al., 1994; Gazzaley et al., 2008). En continuidad con lo anterior, la reconstrucción de las fuentes generadoras de la actividad medida en la superficie del cuero cabelludo durante la máxima amplitud de este componente, permitió profundizar en la naturaleza de las diferencias observadas entre grupos controles. Primeramente, en el caso de la solución acotada, la diferencia en la distribución del potencial se pudo asociar a una variación en la localización del dipolo estimado en el eje antero-posterior. Por otro lado, la reconstrucción de generadores distribuidos reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas en diversos grupos de fuentes en casi toda la superficie cerebral. Esto dificultaría la interpretación de la diferencia en el ERP en términos puramente sensoriales, ya que supone diferencias en la actividad de variadas estructuras que no necesariamente juegan un rol directo en los procesos sensitivos, aunque podrían influenciar o

producir una modulación en ellos. Este efecto masivo, sin localización clara, podría también reflejar diferencias estructurales más básicas en la organización del sistema nervioso asociadas al desarrollo madurativo del mismo, y podría implicar interacciones más complejas entre diferentes estructuras; las que podrían determinar la diferencia observadas en el potencial sensorial estudiado. Realizar conclusiones sobre esta mecánica, sin embargo, excede el alcance del presente trabajo debido a la falta de los controles necesario para descomponer la actividad. No obstante, este resultado confirma la importancia de realizar un diseño experimental con grupos controles específicos para cada grupo clínico estudiado, ya que anular las diferencias colapsando ambas poblaciones podría conducir a conclusiones equivocadas, basadas, por ejemplo, en errores del tipo II.

Además, el análisis de C1 mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo FEP y su control. Dichos grupos mostraron similar amplitud y latencia, lo que es consistente con lo reportado hasta el momento en la literatura (Martinez et al., 2012). Este resultado es consistente, también, con la inexistencia de diferencias estadísticamente significativas en las estimaciones de fuentes para ambos grupos. No obstante lo anterior, si bien el contraste de la magnitud de C1 entre APS y su grupo control tampoco alcanzó significancia estadística por sí mismo, la comparación de las estimaciones de fuentes distribuidas de dichos grupos mostró diferencias consistentes entre ambos grupos. El análisis reveló un número importante de conjuntos de fuentes que se diferenciaron significativamente en su nivel de actividad; la gran mayoría asociadas a estructuras correspondientes a vías visuales. Es interesante notar que las diferencias asociadas a estructuras de la corteza visual primaria son bilaterales, mientras que en las zonas

de procesamiento secundario y de asociación el efecto se encuentra lateralizado hacia la derecha casi exclusivamente. Este resultado -hasta donde nuestro conocimiento alcanza- no ha sido reportado hasta la fecha, y apunta a diferencias en la actividad sensorial temprana asociada a estímulos visuales en un grupo que aún no ha desarrollado un brote psicótico, ni ha sido diagnosticado con un trastorno orgánico específico. Este resultado sugiere posibles alteraciones fisiológicas que subyacen al desarrollo del cuadro psicopatológico propiamente tal.

En cuanto a P1, en primer lugar, el análisis reveló diferencias de amplitud entre ambos grupos controles, según la cual el componente alcanzaría una mayor positividad en el caso del grupo control para APS. Este resultado también tuvo un correlato en la estimación de fuentes generadoras: en el caso de la solución acotada, se asoció a una diferencia en la fuerza del dipolo estimado. Así, la mayor amplitud observada en el ERP, estaría relacionada a un incremento en la magnitud del dipolo que mejor explica dicha actividad. Sin embargo, el alcance de esta interpretación es limitado, ya que, al igual que en el caso de C1, la comparación de las estimaciones de fuentes distribuidas para ambos grupos reveló diferencias estadísticamente significativas en abundantes grupos de fuentes distribuidos a través de casi toda la corteza. La inespecificidad espacial de este efecto reforzaría la hipótesis de una dinámica fisiológica que se diferencia a un nivel estructural más básico, por lo que – según el presente paradigma- no sería posible acotarla a procesos específicamente perceptuales. Así, también reafirma la relevancia de tomar en consideración la delimitación de grupos controles específicos para cada población clínica estudiada. Esto, ya que los grupos etarios considerados corresponden a etapas críticas en el

desarrollo del sistema nervioso, y parecieran existir cambios considerables en la configuración de la actividad a un nivel más global.

En adición a lo anterior, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre FEP y su grupo control en la amplitud de P1. Este resultado es consistente con lo que reporta la literatura hasta el momento sobre la actividad de superficie (Martínez et al., 2012; 2015). El contraste de los parámetros del dipolo estimado para cada grupo reveló una diferencia en la magnitud del dipolo, según la cual FEP presentaría una disminución en comparación a su grupo control, lo que es consistente con las diferencias en el componente observado en la superficie. El contraste de las soluciones distribuidas, sin embargo, no reveló diferencias estadísticamente relevantes. Por otro lado, el análisis de P1 también reveló una diferencia en la latencia del componente entre APS y su grupo control, según la cual, en el grupo clínico la máxima amplitud de P1 ocurriría antes que en el caso de grupo control. Si bien, no se encontraron correlatos en la comparación de las fuentes estimadas, Los resultados obtenidos en base a este contraste –al igual que en el caso de C1- no han sido reportados al momento del presente trabajo. Estos, revelan la existencia de alteraciones en la actividad fisiológica que son anteriores a un diagnóstico psiquiátrico específico, y que podrían contribuir en la comprensión de la configuración del cuadro clínico y sus bases neurológicas.

Por otro lado, si bien la comparación de condiciones atencionales se incluyó como un control para las diferentes condiciones en que los mismos estímulos fueron presentados, reveló diversos efectos interesantes. En primer lugar, para C1, el contraste atencional mostró que, en general, para estímulos no atendidos –que, a su vez, en este caso también tienen menor probabilidad de ocurrencia- la amplitud del

componente es menor. Se encontró, también, un efecto principal de atención en la comparación de los parámetros de los dipolos estimados para este periodo. Específicamente, en la orientación en el eje latero-lateral. Esta diferencia podría revelar un efecto de lateralización de la actividad, similar a lo descrito para la actividad oscilatoria en la banda alfa de frecuencias, relacionada a la distribución de recursos atencionales (Boncompte et al., 2016; Lemi et al., 2017).

Además, la comparación de la condición atencional en C1 reveló una interacción con el contraste entre APS y su grupo control. Esta muestra que, en el caso de los estímulos no atendidos, hay un incremento estadísticamente relevante en la amplitud del componente. En continuidad con esto, la comparación de los parámetros de las soluciones acotadas obtenidas reveló una interacción entre el contraste de estos grupos y el factor atencional en el componente antero-posterior de la orientación dipolar, lo que podría explicar, en parte, los cambios en amplitud del componente medido en la superficie del cuero cabelludo. En adición a lo anterior, aunque el contraste del ERP no reveló diferencias entre FEP y su grupo control, en el análisis de los dipolos estimados se encontró una interacción de este contraste con la condición atencional en la predicción de la orientación en el eje céfalo-caudal del dipolo, que mostró que cuando el estímulo no es atendido, hay una mayor orientación caudal para el grupo control en comparación al grupo clínico. En general, todas estas diferencias configuran un resultado interesante en término de la influencia que pueden tener las condiciones atencionales en etapas tempranas de los procesos perceptuales. Este efecto merece mayor indagación en investigaciones futuras ya que, además, refiere a diferencias que no han sido reportadas previamente en la literatura.

Por otro lado, la inclusión de la condición atencional en el análisis de P1 reveló una interacción estadísticamente significativa en la predicción de la latencia del componente: entre el factor atencional y el contraste entre APS y su grupo control. Así, el efecto observado previamente en el contraste de grupos estaría fundado principalmente en una diferencia que ocurre frente a los estímulos atendidos. En cuanto a las reconstrucciones de fuentes realizadas, las soluciones acotadas revelaron una interacción entre atención y el contraste de FEP y su grupo control en la predicción de la posición dipolar en el eje céfalo-caudal, según la cual, habría una modulación dependiente de atención para FEP, pero no para su grupo control. En adición. Este correlato –en conjunto con las diferencias observadas entre grupos- no sólo refleja un decaimiento en la actividad occipital, sino que además sugiere que los generadores de dicha actividad probablemente se encuentren en áreas más ventrales cuando el estímulo no es atendido. Lo que, en otras palabras, implicaría que los generadores dorsales juegan un rol menor en la explicación de la distribución del potencial de superficie en esta condición.

Finalmente, el análisis de fuentes distribuidas según la condición atencional en la temporalidad de P1 reveló un cluster con diferencias estadísticamente significativas en áreas temporales y parieto-frontales, a saber: la ínsula, el opérculo rolándico y el polo temporal en el hemisferio derecho. Estas áreas, en el contexto de procesos atencionales, se han asociado típicamente a la red atencional ventral (Fox et al., 2006; Vossel et al., 2014), que juega un rol en la orientación de la atención. Los modelos atencionales más difundidos sugieren que la actividad en esta red estaría mediada por la relevancia del estímulo en la tarea que se realiza (Corbetta et al., 2008; Eckert et al., 2009). Sin embargo, gran parte de esta evidencia se ha basado

en trabajos realizados con señal BOLD en fMRI, lo que supone una limitación en la granularidad temporal necesaria para asociar directamente estructuras con la actividad bioeléctrica involucrada en estos procesos -que típicamente se ha observado entre los 100 y 300 ms (Müller & Rabbit, 1989; Klein, 2000)-. Dicho resultado contribuye con evidencia que daría soporte al rol que juegan las metas internas en la modulación de esta red. No obstante lo anterior, es importante destacar que, a pesar de que la diferencia entre ambas condiciones atencionales corresponde a la relevancia del estímulo para la tarea, también existe una diferencia en la probabilidad de ocurrencia entre estímulos de diferentes frecuencias espaciales. Así, los estímulos utilizados para el análisis de la actividad en la temporalidad de P1 –correspondientes a la baja frecuencia espacial- tuvieron una probabilidad de ocurrencia significativamente menor que los de alta frecuencia espacial. Esto puede configurar un fenómeno tipo “*odd-ball*” frente a dichos estímulos, lo que supone una condición de saliencia amplificada en comparación a los otros. Resulta importante considerar esta limitación en la interpretación de los resultados ya que podrían existir factores confundentes asociados a procesos *bottom-up* de la atención.

A modo de conclusión, es posible afirmar que los presentes resultados muestran evidencia novedosa sobre la relevancia de la percepción visual en el desarrollo de la psicosis. Si bien, no se encontraron diferencias claras en la actividad de superficie que permitieran inferir alteraciones en las vías subcorticales de la visión, el ejercicio de reconstrucción de fuentes permitió observar alteraciones diferenciales, moduladas por procesos de atención, en los grupos clínicos considerados. En adición, los resultados de las soluciones inversas desarrolladas

apuntan a alteraciones en la ramificación del impulso a través de áreas de procesamiento secundario en la corteza. También revelan la importancia de los procesos atencionales y cómo éstos pueden influir la elaboración de perceptos desde etapas muy tempranas del procesamiento sensitivo. Sin embargo, también es necesario considerar que el alcance de estos resultados para hacer distinciones anatómicas más finas es limitado. Por un lado, las estimaciones fueron desarrolladas en base a modelos idealizados de la estructura del cerebro y de la posición relativa de la actividad medida, lo que aumenta la probabilidad de error en la definición de estructuras. Por otro lado, también cabe destacar que el método de solución distribuida utilizado presenta un sesgo preferente hacia fuentes generadoras más superficiales en la corteza, lo que puede afectar la precisión de la estimación distribuyendo sobre más superficie la actividad. Además de reducir la exactitud de la solución cuando los generadores se encuentran en zonas más profundas de la corteza, como es el caso de la fisura calcarina y el opérculo rolándico en el presente trabajo. Otro aspecto que debe considerarse para futuras investigaciones, en relación a la configuración de la tarea, es el control de la manipulación atencional propiamente tal, de tal forma que la comparación permita distinguir entre aspectos de saliencia y de factores *top-down* en los procesos observados. Si bien, los resultados relacionados a la atención en el presente trabajo muestran consistencia con la literatura y tienen el potencial de ser un aporte tanto en el estudio del proceso mismo, como en la patología considerada; comprender la mecánica subyacente supone un diseño experimental que permita hacer distinciones más sutiles en los procesos atencionales involucrados.

El presente trabajo reafirma la relevancia de considerar los procesos psicológicos más básicos en la comprensión de la psicosis y su desarrollo. Estos revelan dinámicas de considerable complejidad que, siendo explorados en mayor profundidad, podrían dar luz sobre la mecánica neuronal más general que subyace a la enfermedad. También muestra evidencia novedosa sobre alteraciones diferenciales en grupos con alto riesgo de desarrollar un cuadro psicótico, que podrían tener utilidad diagnóstica, así como etiológica. En este contexto, considerar variables clínicas y demográficas para evaluar eventuales asociaciones con las medidas fisiológicas presentadas podría contribuir en la explicación de varianza en los datos, en el desarrollo de una perspectiva menos discreta sobre los fenómenos observados que permita incluir aspectos del desarrollo en los modelos de la enfermedad. Así, por ejemplo, las diferencias observadas en los datos correspondientes a ambos grupos controles dan cuenta de factores ontogénicos que pueden ser determinantes en el surgimiento de las dinámicas fisiológicas de interés, y que también podrían corresponder a aspectos críticos en la etiología de la enfermedad misma. Por otro lado, la inclusión de información sobre la severidad de la sintomatología permitirá evaluar su relación con la severidad de las alteraciones fisiológicas observadas, en continuidad con trabajos anteriores que han mostrado, por ejemplo, correlaciones entre la amplitud de potenciales evocados en EEG y escalas de síntomas clínicos (Yeap et al., 2008).

Finalmente, una mayor profundización y desarrollo de las técnicas presentadas también aquí podría contribuir de manera significativa, no sólo a la comprensión de la psicosis, sino que también a los procesos cognitivos en general, en caso de aplicarse a otros paradigmas y condiciones experimentales. Así, el perfeccionamiento de

métodos y marcos analíticos como éste podría suponer el desarrollo de poderosas técnicas no invasivas para estudiar los aspectos estructurales de la electrofisiología humana.

12 Referencias

- Akalin-Acar, Z., & Gençer, N. G. (2004). An advanced boundary element method (BEM) implementation for the forward problem of electromagnetic source imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 49(21), 5011.
- Akalin-Acar, Z., & Makeig, S. (2013). Effects of forward model errors on EEG source localization. *Brain Topography*, 26(3), 378-396.
- Ary, J. P., Klein, S. A., Fender, D. H. (1981). Location of sources of evoked potentials: corrections for skull and scalp thickness. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 28 (6), 447–452.
- Baillet, S. (1998). Toward functional brain imaging of cortical electrophysiology markovian models for magneto and electroencephalogram source estimation and experimental assessments. *Tesis doctoral, University of Paris-Paris XI: Orsay, France.*
- Baillet, S., & Garnero, L. (1997). A Bayesian approach to introducing anatomic-functional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, 44(5), 374-385.
- Barner, K. & Arce, G. R. (2003). *Nonlinear Signal and Image Processing: Theory, Methods, and Applications*. CRC Press, Boca Raton, FL
- Bekkers, J. M., & Stevens, C. F. (1989). NMDA and non-NMDA receptors are co-localized at individual excitatory synapses in cultured rat hippocampus. *Nature*. 341, 230-233.
- Bell, D. S. (1973). The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 29(1), 35-40.
- Berg, P., Scherg, M. (1994). A fast method for forward computation of multiple-shell spherical head models. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 90 (1), 58–64.
- Boncompte, G., Villena-González, M., Cosmelli, D., & López, V. (2016). Spontaneous alpha power lateralization predicts detection performance in an un-cued signal detection task. *PloS one*, 11(8), e0160347.
- Butler, P. D., Abeles, I. Y., Silverstein, S. M., Dias, E. C., Weiskopf, N. G., Calderone, D. J., & Sehatpour, P. (2013). An event-related potential examination of contour integration deficits in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, 4(132), 2.
- Butler, P. D., Martinez, A., Foxe, J. J., Kim, D., Zemon, V., Silipo, G., ... & Javitt, D. C. (2007). Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain*, 130(2), 417-430.
- Butler, P. D., Hoptman, M. J., Nierenberg, J., Foxe, J. J., Javitt, D. C., & Lim, K. O. (2006). Visual white matter integrity in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 2011-2013.

- Butler, P. D., Zemon, V., Schechter, I., Saperstein, A. M., Hoptman, M. J., Lim, K. O., ... & Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62(5), 495-504.
- Candès, E. J. and Donoho, D. L. (2002). Recovering edges in ill-posed inverse problems: Optimality of curvelet frames. *The Annals of Statistics*. 30 784–842.
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 20(2), 140-144.
- Chatterjee, S., & Callaway, E. M. (2003). Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex. *Nature*, 426(6967), 668-671.
- Chen, C. M., Lakatos, P., Shah, A. S., Mehta, A. D., Givre, S. J., Javitt, D. C., & Schroeder, C. E. (2007). Functional anatomy and interaction of fast and slow visual pathways in macaque monkeys. *Cerebral Cortex*, 17(7), 1561-1569.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3), 306-324.
- Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *Journal of cognitive neuroscience*, 5(2), 162-176.
- Daw, N. W., Stein, P. S. G., & Fox, K. (1993). The role of NMDA receptors in information processing. *Annual Review of Neuroscience*, 16(1), 207-222.
- De Munck, J. (1992). A linear discretization of the volume conductor boundary integral equation using analytically integrated elements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39 (9), 986–990
- Denison, R. N., Vu, A. T., Yacoub, E., Feinberg, D. A., & Silver, M. A. (2014). Functional mapping of the magnocellular and parvocellular subdivisions of human LGN. *Neuroimage*, 102, 358-369.
- Di Russo, F., Stella, A., Spitoni, G., Strappini, F., Sdoia, S., Galati, G., ... & Pitzalis, S. (2012). Spatiotemporal brain mapping of spatial attention effects on pattern-reversal ERPs. *Human Brain Mapping*, 33(6), 1334-1351.
- Domino, E. F. (1964). Neurobiology of phencyclidine (Sernyl), a drug with an unusual spectrum of pharmacological activity. *International Review of Neurobiology*, 6, 303-347.
- Doniger, G. M., Foxe, J. J., Murray, M. M., Higgins, B. A., & Javitt, D. C. (2002). Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59(11), 1011-1020.
- Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Vickers, J., ... & James, A. (2007). Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*, 130(9), 2375-2386.

- Dustman, R. E., Emmerson, R. Y., Ruhling, R. O., Shearer, D. E., Steinhaus, L. A., Johnson, S. C., ... & Shigeoka, J. W. (1990). Age and fitness effects on EEG, ERPs, visual sensitivity, and cognition. *Neurobiology of aging*, *11*(3), 193-200.
- Eckert, M. A., Menon, V., Walczak, A., Ahlstrom, J., Denslow, S., Horwitz, A., & Dubno, J. R. (2009). At the heart of the ventral attention system: the right anterior insula. *Human brain mapping*, *30*(8), 2530-2541.
- Engl, H. W., Hanke, M., & Neubauer, A. (1996). Regularization of inverse problems (Vol. 375). Springer Science & Business Media.
- Epstein, K. A., Cullen, K. R., Mueller, B. A., Robinson, P., Lee, S., & Kumra, S. (2014). White matter abnormalities and cognitive impairment in early-onset schizophrenia-spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *53*(3), 362-372.
- Federspiel, A., Begré, S., Kiefer, C., Schroth, G., Strik, W. K., & Dierks, T. (2006). Alterations of white matter connectivity in first episode schizophrenia. *Neurobiology of Disease*, *22*(3), 702-709.
- Ferrera, V. P., Nealey, T. A., & Maunsell, J. H. (1994). Responses in macaque visual area V4 following inactivation of the parvocellular and magnocellular LGN pathways. *Journal of Neuroscience*, *14*(4), 2080-2088.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., & Williams, J.B.W. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders- Patient Edition*. New York: New York State Psychiatric Institute.
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(26), 10046-10051.
- Fox, K., Sato, H., & Daw, N. (1990). The effect of varying stimulus intensity on NMDA-receptor activity in cat visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, *64*(5), 1413-1428.
- Foxe, J. J., Doniger, G. M., & Javitt, D. C. (2001). Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport*, *12*(17), 3815-3820.
- Foxe, J. J., Murray, M. M., & Javitt, D. C. (2005). Filling-in in schizophrenia: a high-density electrical mapping and source-analysis investigation of illusory contour processing. *Cerebral Cortex*, *15*(12), 1914-1927.
- Fuchs, M., Kastner, J., Wagner, M., Hawes, S., & Ebersole, J. S. (2002). A standardized boundary element method volume conductor model. *Clinical Neurophysiology*, *113*(5), 702-712.
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P and Yung A.

- (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70 (1): 107-120.
- Gazzaley, A., Clapp, W., Kelley, J., McEvoy, K., Knight, R. T., & D'Esposito, M. (2008). Age-related top-down suppression deficit in the early stages of cortical visual memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(35), 13122-13126.
- González-Hernández, J. A., Pita-Alcorta, C., Padrón, A., Finalé, A., Galán, L., Martínez, E., ... & Marot, M. (2014). Basic visual dysfunction allows classification of patients with schizophrenia with exceptional accuracy. *Schizophrenia research*, 159(1), 226-233.
- Gorodnitsky, I., George, J., Rao, B. (1995). Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95 (4), 231–251.
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., ... & Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neuroscience*, 14(3), 1450-1462.
- Hall, R. C. (1995). Global assessment of functioning: a modified scale. *Psychosomatics*, 36(3), 267-275.
- Hämäläinen, M., Ilmoniemi, R. (1994). Interpreting measured magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 32, 35–42.
- 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.
- He, B., Yao, D., Lian, J. (2002). High-resolution EEG: on the cortical equivalent dipole layer imaging. *Clinical Neurophysiology*, 113 (2), 227–235.
- Heggelund, P., & Hartveit, E. (1990). Neurotransmitter receptors mediating excitatory input to cells in the cat lateral geniculate nucleus. I. Lagged cells. *Journal of Neurophysiology*, 63(6), 1347-1360.
- Javitt, D. C. (2009). When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annual review of clinical psychology*, 5, 249-275.
- Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.
- Jerbi, K., Mosher, J. C., Baillet, S., & Leahy, R. M. (2002). On MEG forward modelling using multipolar expansions. *Physics in Medicine & Biology*, 47(4), 523.
- Jones, K. A., & Baughman, R. W. (1991). Both NMDA and non-NMDA subtypes of glutamate receptors are concentrated at synapses on cerebral cortical neurons in culture. *Neuron*, 7(4), 593-603.

- Kay, S. R., Fliszbein, A., & Opfer, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261.
- Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(8), 2755-2757.
- Kassebaum, N. J., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A., Casey, D. C., ... & Dandona, L. (2016). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015. *Lancet*. 388 (10053), 1603-1658.
- Kavanagh, R., Darcey, T., Lehmann, D., Fender, D. (1978). Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 25 (5), 421–429.
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008: Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia Research*, 106(2), 89-107.
- Klein R. M. (2000). Inhibition of return. *Trends in Cognitive Sciences*. 4, 138–147
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R., ... & Shenton, M. E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41(1), 15-30.
- Kwon, Y. H., Esguerra, M., & Sur, M. (1991). NMDA and non-NMDA receptors mediate visual responses of neurons in the cat's lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 66(2), 414-428.
- Iemi, L., Chaumon, M., Crouzet, S. M., & Busch, N. A. (2017). Spontaneous neural oscillations bias perception by modulating baseline excitability. *Journal of Neuroscience*, 37(4), 807-819.
- Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R. S., ... & Perkins, D. (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 62(4), 361-370.
- Lopez, A. D., & Murray, C. J. (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*. Harvard School of Public Health: Boston.
- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. MIT Press: Cambridge, MA.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19(3), 1233-1239.
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG-and MEG-data. *Journal of neuroscience methods*, 164(1), 177-190.

- Martínez, A., Gaspar, P. A., Hillyard, S. A., Bickel, S., Lakatos, P., Dias, E. C., & Javitt, D. C. (2015). Neural oscillatory deficits in schizophrenia predict behavioral and neurocognitive impairments. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9: 371
- Martínez, A., Hillyard, S. A., Bickel, S., Dias, E. C., Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2012). Consequences of magnocellular dysfunction on processing attended information in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 22, 1282–1293.
- Merigan, W. H., & Maunsell, J. H. (1993). How parallel are the primate visual pathways?. *Annual Review of Neuroscience*, 16(1), 369-402.
- Miura, K., Inaba, N., Aoki, Y., & Kawano, K. (2014). Difference in visual motion representation between cortical areas MT and MST during ocular following responses. *Journal of Neuroscience*, 34(6), 2160-2168.
- Mosher, J. C., Lewis, P. S., & Leahy, R. M. (1992). Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 39(6), 541-557.
- Müller H. J., Rabbitt P. M. (1989). Reflexive and voluntary orienting of visual attention: Time course of activation and resistance to interruption. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 15, 315–330
- Nassi, J. J., Lyon, D. C., & Callaway, E. M. (2006). The parvocellular LGN provides a robust disynaptic input to the visual motion area MT. *Neuron*, 50(2), 319-327.
- Nassi, J. J., & Callaway, E. M. (2009). Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(5), 360-372.
- Nazeri, A., Chakravarty, M. M., Felsky, D., Lobaugh, N. J., Rajji, T. K., Mulsant, B. H., & Voineskos, A. N. (2013). Alterations of superficial white matter in schizophrenia and relationship to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1954-1962.
- Noureddin, B., Lawrence, P. D., & Birch, G. E. (2007, May). Time-frequency analysis of eye blinks and saccades in EOG for EEG artifact removal. In *Neural Engineering, 2007. CNE'07. 3rd International IEEE/EMBS Conference on* (pp. 564-567).
- Nummenmaa, A., Auranen, T., Hämäläinen, M. S., Jääskeläinen, I. P., Lampinen, J., Sams, M., & Vehtari, A. (2007). Hierarchical Bayesian estimates of distributed MEG sources: theoretical aspects and comparison of variational and MCMC methods. *NeuroImage*, 35(2), 669-685.
- Oostenveld, R., & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical neurophysiology*, 112(4), 713-719.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, JM (2011) FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*. 2011
- Pascual-Marqui, R. (1999). Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International Journal of Bioelectromagnetism* 1 (1), 75–86

- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24(Suppl D), 5-12.
- Pascual-Marqui, R., Michel, C., Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*. 18 (1), 49–65.
- Palaniyappan, L., Al-Radaideh, A., Mouglin, O., Gowland, P., & Liddle, P. F. (2013). Combined white matter imaging suggests myelination defects in visual processing regions in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 38(9), 1808-1815.
- Payne, R. W. (1972). The effects of drugs on objective measures of thought disorder in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 24(1), 147-158.
- Pinheiro, J., & Bates, D. (2001). *Mixed-effects models in S and S-PLUS*. Springer, New York.
- Pollen, D. A., Przybyszewski, A. W., Rubin, M. A., & Foote, W. (2002). Spatial receptive field organization of macaque V4 neurons. *Cerebral Cortex*, 12(6), 601-616.
- R Core Team (2017). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Reavis, E. A., Lee, J., Wynn, J. K., Narr, K. L., Njau, S. N., Engel, S. A., & Green, M. F. (2017). Linking optic radiation volume to visual perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*.
- Rivolta, D., Castellanos, N. P., Stawowsky, C., Helbling, S., Wibral, M., Grützner, C., ... & Singer, W. (2014). Source-reconstruction of event-related fields reveals hyperfunction and hypofunction of cortical circuits in antipsychotic-naive, first-episode schizophrenia patients during Mooney face processing. *Journal of Neuroscience*, 34(17), 5909-5917.
- Roalf, D. R., Gur, R. E., Verma, R., Parker, W. A., Quarmley, M., Ruparel, K., & Gur, R. C. (2015). White matter microstructure in schizophrenia: associations to neurocognition and clinical symptomatology. *Schizophrenia Research*, 161(1), 42-49.
- Roth, B., Ko, D., von Albertini-Carletti, I., Scaffidi, D., Sato, S. (1997). Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically shaped head model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102 (3), 159–166.
- Saber, G. T., Pestilli, F., & Curtis, C. E. (2015). Saccade planning evokes topographically specific activity in the dorsal and ventral streams. *Journal of Neuroscience*, 35(1), 245-252.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141.

- Salter, M. G., & Fern, R. (2005). NMDA receptors are expressed in developing oligodendrocyte processes and mediate injury. *Nature*, 438(7071), 1167-1171.
- Sehatpour, P., Dias, E. C., Butler, P. D., Revheim, N., Guilfoyle, D. N., Foxe, J. J., & Javitt, D. C. (2010). Impaired visual object processing across an occipital-frontal-hippocampal brain network in schizophrenia: an integrated neuroimaging study. *Archives of General Psychiatry*, 67(8), 772-782.
- Singh, K. D., Smith, A. T., & Greenlee, M. W. (2000). Spatiotemporal frequency and direction sensitivities of human visual areas measured using fMRI. *Neuroimage*, 12(5), 550-564.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 188(6), 510-518.
- Strasser, H. C., Lilyestrom, J., Ashby, E. R., Honeycutt, N. A., Schretlen, D. J., Pulver, A. E., ... & Yates, K. O. (2005). Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biological Psychiatry*, 57(6), 633-639.
- Tootell, R. B., Hamilton, S. L., & Switkes, E. (1988). Functional anatomy of macaque striate cortex. IV. Contrast and magno-parvo streams. *Journal of Neuroscience*, 8(5), 1594-1609.
- Voineskos, A. N., Felsky, D., Kovacevic, N., Tiwari, A. K., Zai, C., Chakravarty, M. M., ... & Pollock, B. G. (2013). Oligodendrocyte genes, white matter tract integrity, and cognition in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 23(9), 2044-2057.
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist*, 20(2), 150-159.
- Whiteford, H. A., Ferrari, A. J., Degenhardt, L., Feigin, V., & Vos, T. (2015). The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PloS one*, 10(2), e0116820.
- Yeap, S., Kelly, S. P., Sehatpour, P., Magno, E., Javitt, D. C., Garavan, H., ... & Foxe, J. J. (2006). Early visual sensory deficits as endophenotypes for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1180-1188.
- Yeap, S., Kelly, S. P., Sehatpour, P., Magno, E., Garavan, H., Thakore, J. H., & Foxe, J. J. (2008). Visual sensory processing deficits in Schizophrenia and their relationship to disease state. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(5), 305-316.
- Yuan, N., Liang, Z., Yang, Y., Li, G., & Zhou, Y. (2014). Changes of spatial and temporal frequency tuning properties of neurons in the middle temporal area of aged rhesus monkeys. *European Journal of Neuroscience*, 40(4), 2652-2661.

Zhang, Z. (1995). A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multilayer anisotropic spheres. *Physics in Medicine and Biology*, 40 (3), 335–349.