



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



“Extracción de biomarcadores de esquizofrenia con métodos de aprendizaje de máquinas sobre señal EEG: una aproximación desde el paradigma de percepción activa”.

ENRIQUE GABRIEL TABILO ROMERO

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGÍSTER EN NEUROCIENCIA**

Directores de Tesis: Prof. Dra. Christ Devia y
Prof. Dr. Pedro Maldonado

2022

*A mis amigos o hermanos,
a mis alumnos o profesores.*

*Lloras y lloras miras y miras ríes y ríes
Y te detienes pensativo en medio de tantos ecos
En esta tierra de entusiasmos secretos
En estos vientos que traen apariencias de destinos*

- Vicente Huidobro

*Refuta mi tesis
cabrón y te vamos a dar catequesis*

- Benito Martínez

Índice

Resumen	5
Abstract	6
Introducción	7
Definición y diagnóstico de la esquizofrenia	7
Fisiopatología de la esquizofrenia y neurotransmisión	9
Señal EEG en esquizofrenia	13
Oscilaciones en EEG	14
Cross-Frequency Coupling	16
Potenciales Evocados del EEG	18
Paradigmas de experimentación	19
Método de Aprendizaje de Máquinas	21
Conclusiones del marco teórico	22
Hipótesis	24
Métodos	25
Sujetos	25
Tarea	27
Preprocesado	28
Metodologías de Análisis	29
ERP	29
Cross-Correlation	30
Oscilaciones	35
Cross-Frequency Coupling	36
Selección de características	40
Resultados	42
Análisis de Poder de Oscilaciones	42
Análisis de Cross-Frequency Coupling	47
ERP	51
Análisis de Cross-correlación	53
Selección de características	55
Clasificadores	59
Validación	70
Discusión	77
Conclusión	88
Bibliografía	89

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno severo del funcionamiento cerebral con síntomas que afectan la mayoría de los procesos psicológicos básicos. Pese a su baja prevalencia, los grandes costos sociales para el paciente y su entorno, sumados a los costos de salud pública, hacen de esta patología un foco relevante de investigación actual. En esta línea, su diagnóstico se retrasa y su prognosis se perjudica por la falta de un biomarcador específico de esta patología.

La patología destaca por lo heterogéneo de sus cuadros manifiestos, alteraciones fisiopatológicas y posibles bases etiológicas. Sin embargo, hipótesis etiológicas basadas en alteraciones de receptores NMDA asociados a neuronas gabaérgicas parecen tener más evidencia a su favor que otras hipótesis. Estas alteraciones están implicadas en mecanismos de generación de oscilaciones neuronales medibles con electroencefalografía. Pero a la fecha ninguna de estas medidas por separado ha permitido generar un biomarcador de utilidad clínica para la esquizofrenia.

Esta tesis evalúa posibles biomarcadores elaborados a partir de actividad electrofisiológica gatillada por la exploración libre de imágenes naturales, predicha por mecanismos gabaérgicos perturbados en la esquizofrenia. Esta aproximación se basa en la hipótesis de que en pacientes la observación de estos estímulos evoca actividad gamma alterada en poder y sincronía. Así, se extrajeron medidas oscilatorias, de sincronía neuronal (*Cross-Frequency Coupling*) y potenciales evocados. Estas medidas se ingresaron a varios algoritmos clasificadores de aprendizaje de máquinas con el objetivo de distinguir los grupos clínico y control.

Los resultados confirmaron tales alteraciones de poder y sincronía en el paradigma de observación libre de imágenes naturales y sugieren la existencia de orígenes distintos para la banda gamma según el tipo de estimulación visual. Uno de los algoritmos entrenados con estas medidas tuvo un 20% de errores de clasificación en datos nunca vistos por el algoritmo, lo que lo sitúa entre los mejores clasificadores de pacientes con esquizofrenia basados en señal EEG de los últimos 5 años.

Abstract

La esquizofrenia es un trastorno severo cuyo diagnóstico y prognosis serían ampliamente beneficiados por un biomarcador. La búsqueda de tal biomarcador se ve dificultada por el hecho de que las causas fisiológicas de la esquizofrenia aún no son descubiertas, aunque varias teorías se han formulado para explicarla. Entre ellas, la teoría gabaérgica predice alteraciones en el poder y sincronización de la banda gamma de la corteza cerebral. Haciendo uso de la señal de electroencefalograma de 11 pacientes y 9 controles, esta tesis explora la presencia de tales alteraciones y evalúa su valor como biomarcadores. Cuatro algoritmos de clasificación supervisada de aprendizaje de máquinas fueron entrenados, validados con cross-validación y finalmente testados en datos nuevos, nunca vistos por el algoritmo. Los resultados muestran la presencia de las alteraciones predichas por la teoría gabaérgica de la esquizofrenia en la mayoría de los pacientes. Uno de los modelos entrenados clasificó con un 80% de aciertos los datos nunca vistos, lo que lo vuelve el segundo mejor algoritmo de predicción de la esquizofrenia en base a señal EEG creado en los últimos años.

Introducción

Definición y diagnóstico de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un conjunto de alteraciones cerebrales severas con un repertorio de síntomas heterogéneos pero que permiten el diagnóstico, entre ellos alteraciones afectivas, cognitivas, perceptuales, sociales y comunicacionales (Saha et al., 2005). La patología tiene una prevalencia de vida estimada del 1%, siendo esta una tasa relativamente baja en comparación a otras enfermedades. Pese a esto, se encuentra entre las patologías con mayor contribución a la carga mundial de morbilidad (Saha et al., 2005) y una de las enfermedades que genera más gastos asociados en salud pública (McCutcheon et al., 2019). Se estima que esto se debe a que sus síntomas se desatan en la adultez temprana, suelen ser resistentes a la terapia y el 75% de los pacientes no alcanzan una recuperación completa (Saha et al., 2005; Alvarez-Jimenez et al., 2012).

El actual gold-standard para el diagnóstico de esquizofrenia es mediante la evaluación del médico o médica psiquiatra usando criterios validados internacionalmente, como el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). En la edición vigente del DSM (DSM-5), el primer criterio para el diagnóstico de esquizofrenia es la presencia de dos o más síntomas del siguiente listado de 5 ítems (entre los cuales debe estar presente uno de los primeros tres): (1) Alucinaciones, (2) Delirio, (3) Habla Desorganizada, (4) Comportamiento desorganizado o catatónico (5) Síntomas negativos. Estos síntomas deben permanecer un mes y acompañarse de disfunciones sociales y/o laborales (American Psychiatric Association [APA], 2013). Se cree que la esquizofrenia agrupa varios trastornos distintos con un cuadro clínico común pues hasta ahora se han identificado varios factores etiológicos y mecanismos fisiopatológicos

diferentes involucrados en la enfermedad, además, esta se presenta con una sintomatología heterogénea (Tandon et al., 2013). Esto muestra la necesidad de encontrar biomarcadores que permitan identificar y tratar con mayor eficacia el trastorno y sus distintos subtipos.

El biomarcador se define como un rasgo a medir de un proceso biológico (Biomarkers Definitions Working Group, 2001) o como un indicador de un estado médico medible objetiva y reproduciblemente (Strimbu & Tavel, 2010). En el caso de la esquizofrenia los biomarcadores propuestos provienen de variadas áreas: pueden ser genéticos, epigenéticos, proteicos, metabólicos e imagenológicos. En el caso de potenciales biomarcadores para la esquizofrenia basados en imagenología cerebral, estos suelen abarcar aspectos estructurales, funcionales o bien relacionar ambos dominios (Brandt, 2015). Para la esquizofrenia, los marcadores extraídos de neuroimágenes representan el 33,9% de toda la investigación en biomarcadores, siendo la categoría más investigada (Rodrigues-Amorim, 2017), englobando las técnicas de *magnetic resonance imaging* (MRI), functional-MRI, tomografía por emisión de positrones (PET), electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG). Dada la amplia literatura en la búsqueda de biomarcadores imagenológicos (19 papers), estos tipos de biomarcadores se perfilan como una alternativa prometedora. La presente investigación puede resultar útil para estos fines.

Fisiopatología de la esquizofrenia y neurotransmisión

La fisiopatología de la esquizofrenia es considerada amplia y heterogénea (Kahn et al., 2015; Rodrigues-Amorim, 2017; Tandon et al., 2013). En otras palabras: tal y como ocurre con sus síntomas, no hay un fenómeno fisiopatológico unívoco en la esquizofrenia que permita

distinguirlos de trastornos similares. Las alteraciones presentes en la enfermedad abarcan el neurodesarrollo (Schmidt & Mirnics, 2015), vías inflamatorias (Khandaker et al., 2015), estrés celular (Katsuta et al., 2014) y neurotransmisión (Kahn et al., 2015). Las alteraciones de neurotransmisión se asocian con alteraciones funcionales de la actividad cerebral, las que se pueden medir en la señal de EEG o fMRI, esta tesis se centrará en ellas.

Varios componentes de la neurotransmisión están alterados en esquizofrenia, entre ellos se han identificado alteraciones dopaminérgicas, glutamatérgicas y gabaérgicas. A continuación se describen tres hipótesis etiológicas de la esquizofrenia basadas en cada una de estas alteraciones, la **hipótesis dopaminérgica**, **hipótesis glutamatérgica** e **hipótesis gabaérgica**.

La **hipótesis dopaminérgica** inicia con el descubrimiento clínico de que los fármacos que frenan los síntomas positivos del trastorno (como alucinaciones o delirio) aumentan la metabolización de dopamina (Carlsson & Lindqvist, 1963). Y el nivel de efectividad de estos fármacos puede ser predicho por la fuerza de su unión al receptor de dopamina (Creese et al., 1976). En pacientes con esquizofrenia se detectó mediante PET una significativa sobre-expresión de la vía dopaminérgica estriatal esto es, mayor cantidad de dopamina presináptica y de densidad de receptores D2 (Howes & Kapur, 2005).

La **hipótesis glutamatérgica** se formula desde el hallazgo clínico de que es posible gatillar sintomatología psicótica positiva (como delirio) y negativa (como afecto aplanado) (Krystal et al., 1994) a partir de la ketamina o la fenciclidina (PCP). Fármacos que actúan como antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en la corteza cerebral. A su vez, en estudios post-mortem, se han reportado múltiples alteraciones asociadas a neuronas glutamatérgicas, como su cantidad, arborización dendrítica, densidad espinal y en las

subunidades de receptores NMDA, AMPA y Kainato (Kahn et al., 2015; Hu et al., 2015). Se ha propuesto que una disminución de actividad glutamatérgica en neuronas corticales que proyectan al estriado promueve la actividad del tálamo hacia la corteza, estas alteraciones generarían dos efectos: hiperdopaminergia y un aumento de input sensorial (Gaspar et al., 2009). Esto explicaría parte de las alteraciones dopaminérgicas y sintomatología presentes en la patología.

Hasta ahora, la propuesta para explicar la etiología de la esquizofrenia que ha logrado reunir evidencia más consistente es la **hipótesis gabaérgica** (Kahn et al., 2015). Esta se basa principalmente en indagaciones post-mortem que han mostrado menor presencia de GAD67, enzima central en la producción de neurotransmisor GABA (Lewis et al., 2005; Hashimoto et al., 2008), y un número reducido de neuronas gabaérgicas en hipocampo (Zhang & Reynolds, 2002). Siendo el descubrimiento asociado al GAD67, más consistente que las alteraciones post-mortem dopaminérgicas y glutamatérgicas (Kahn et al., 2015). A su vez, haciendo uso del método de espectroscopía de resonancia magnética de protones (^1H NMR), se reportó una significativa reducción en la concentración de GABA in-vivo en corteza visual primaria durante la observación de estímulos visuales simples en pacientes con esquizofrenia comparados con controles sanos (Yoon et al., 2010). Este hallazgo se ha replicado con PET midiendo transmisión de GABA (Frankle et al., 2015). Esto muestra que las alteraciones gabaérgicas corticales están presentes en pacientes vivos, y su actividad es modulada por procesos cognitivos. Otros estudios, con el mismo método, han hallado anti-correlación local entre la concentración de GABA y el aumento de la señal BOLD (*blood oxygenation level-dependent*, la medida de actividad metabólica en el cerebro captada por fMRI) en área

occipital (entre otras); demostrando que la actividad reportada por técnicas no-invasivas de neuroimagen está determinada por niveles de GABA locales (Kienes et al., 2021). En conjunto, estos hallazgos muestran que existe una diferencia gabaérgica de base en pacientes con esquizofrenia, y que esta diferencia influencia mediciones típicas de imagenología.

En paralelo, desde el punto de vista funcional se han postulado fallas de comunicación cerebral inter-área para explicar la esquizofrenia; estas se han propuesto con independencia del rol de neurotransmisores específicos. Este es el caso de la “Hipótesis de desconexión” de Friston & Frith (1995), que propone que la sintomatología de la esquizofrenia se basa en la pérdida de la conectividad efectiva del cerebro, principalmente entre las áreas frontal y temporal.

Ninguna de estas hipótesis por sí misma explica la totalidad de la sintomatología ni las alteraciones fisiológicas en los cuadros de esquizofrenia (Kahn et al., 2015; Valton et al., 2017). Pese a esto, existe una propuesta mediante la cual las alteraciones de los neurotransmisores centrales pueden interactuar para generar la heterogeneidad del cuadro. Este mecanismo fue expuesto en Lewis et al. (2005) y complementado por Lisman et al. (2008), estos autores proponen que: Las neuronas gabaérgicas que expresan parvalbúmina (PV) son centrales en el feedback inhibitorio sobre neuronas glutamatérgicas piramidales. Se cree que en interneuronas PV+ hay un mal funcionamiento de receptores de glutamato AMPA (Gonzalez-Burgos et al., 2010) o NMDA (Lewis et al., 2005), que impide a las PV+ ser excitadas por colaterales de neuronas piramidales. Esto desactiva la inhibición que las neuronas PV+ ejercían sobre las neuronas piramidales, o sea, desinhibe a las neuronas piramidales. Las neuronas piramidales son de proyección y desde el hipocampo sinaptan, entre

otros lugares, con el circuito dopaminérgico estriatal. Así, la sobreactivación de neuronas piramidales (debida a la falta de inhibición de las mismas) causaría la hiperdopaminergia clásicamente reportada en esquizofrenia (Lisman et al., 2008). Cabe destacar, como menciona Lisman, que este loop entre piramidales y gabaérgicas es ubicuo tanto en hipocampo como en corteza, por lo que las alteraciones en estas dos sinapsis propuestas por el modelo gabaérgico se esperan en ambas zonas.

Para efectos de esta tesis se propone que la hipótesis de desconexión también puede integrarse a este modelo: la actividad de interneuronas parvalbúmina positivas (PV+) está fuertemente implicada en la generación de banda gamma (Bartos et al, 2007) considerada vital para la comunicación feedforward entre áreas cerebrales y sincronía neuronal (Fries, 2009). Es así como los déficits en neuronas PV+ disminuirían las oscilaciones en banda gamma, lo que se traduciría finalmente en la pérdida de conexión efectiva propuesta por Friston para la etiología de la esquizofrenia.

En resumen, los mecanismos gabaérgicos alterados descritos en Lisman et al. (2008) permiten concluir que la incapacidad de la población gabaérgica cortical a ser reclutada por input glutamatérgico elimina el feedback inhibitorio de la actividad piramidal, generando hiperdopaminergia y una menor conectividad efectiva del cerebro. Como se verá más adelante en el texto, estos mecanismos patológicos han sido relacionados a alteraciones fisiológicas presentes en los cuadros de esquizofrenia, incluyendo las alteraciones pesquisadas por EEG. Por este motivo, algunas de las predicciones de este modelo etiológico, como alteraciones en banda gamma, serán evaluadas en esta tesis para generar biomarcadores de la esquizofrenia.

Señal EEG en esquizofrenia

Varias anormalidades en la señal EEG de pacientes con esquizofrenia han sido reportadas. Como atenuación de la amplitud de los componentes tardíos del ERPs, disminución del poder espectral en banda delta, theta y gamma, y, últimamente, disminución de la sincronía neuronal (o su equivalente aumento de complejidad medido como exponentes de Lyapunov (Akar et al., 2016) y multiscale entropy (Takahashi et al., 2010)).

La señal EEG proviene principalmente de la corriente extracelular proveniente de potenciales dendríticos postsinápticos en millones de neuronas piramidales alineadas (Cohen, 2017). Las características de la señal EEG cambian en respuesta a estímulos externos. Estos cambios se consideran fuertemente ligados a procesos cognitivos, y se han estudiado principalmente en los dominios de potenciales evocados y oscilaciones. El hecho de que la esquizofrenia ha sido asociada a anormalidades estructurales y funcionales en el cerebro, además de alteraciones en procesos cognitivos (Van Os & Kapur, 2009) da sustento teórico a los numerosos experimentos que han concluido que las personas con esquizofrenia presentan alteraciones en la señal EEG durante la realización de varias tareas cognitivas en relación a sujetos sanos.

A partir de las alteraciones fisiopatológicas descritas (disfunción de actividad gabaérgica, fallos en transmisión mediada por NMDAR, hiperdopaminergia y desconexión global), a continuación se detallan las señales consideradas coherentes con esta fisiopatología, luego se describe el paradigma de experimentación en los datos disponibles y los métodos de aprendizaje de máquinas a aplicar en la tesis.

Oscilaciones en EEG

Tal como explica Michael Cohen (2017), las propiedades oscilatorias del EEG han sido relacionadas a varios procesos mentales básicos, lo que sugiere un rol crítico en la cognición, y se han encontrado a través de múltiples especies. Son muchos los fenómenos celulares que subyacen a la generación de oscilaciones, por lo que oscilaciones generadas en distintos contextos cognitivos pueden implicar distintos principios funcionales. En consecuencia, los correlatos oscilatorios son sensibles al contexto y paradigma de experimentación. Así, el uso de nuevos paradigmas experimentales (como la observación libre usada en los datos a analizar en esta tesis) es una oportunidad importante para extender la interpretación de estos correlatos.

La literatura sobre oscilaciones en esquizofrenia es amplia. En el meta-análisis de Boutros et al. (2008) se afirma que el aumento de banda delta y en menor medida theta fueron hallazgos consistentes en 14 trabajos entre los años 1976 y 2006 al comparar pacientes con esquizofrenia con sujetos controles. Estos resultados fueron consistentes aún entre estudios hechos sobre distintas medidas de poder, y las anomalías espectrales fueron reportadas en ubicaciones frontales. Posterior a este meta-análisis se hallaron diferencias en la banda gamma de pacientes con esquizofrenia. En esta banda se ha reportado una menor sincronía de fase (Uhlhaas & Singer, 2010), un menor poder en electrodos posteriores y mayor poder en electrodos centrales (Grützner et al., 2013); ambos resultados en comparación a sujetos control.

Las oscilaciones, como cualquiera de las propiedades de la señal EEG, están principalmente determinadas por la comunicación neuronal a nivel celular. A continuación se presenta

evidencia de que las propiedades oscilatorias en pacientes con esquizofrenia están alteradas, y estas alteraciones son coherentes con las perturbaciones de mecanismos celulares gabaérgicos presentes en su fisiopatología.

La actividad gabaérgica de neuronas PV es central para generar banda gamma (Bartos et al., 2007; Dienel & Lewis, 2019) y para la sincronía neuronal observada en esta misma banda (Gonzalez-Burgos et al., 2010), ambas medidas alteradas en la esquizofrenia. En modelos animales de esquizofrenia se ha observado que la reducción de neuronas PV+ correlaciona con disminuciones de sincronía en banda gamma (Nakamura et al., 2015). Otros estudios en estos modelos muestran que la disrupción de NMDAR en neuronas PV+ genera déficits en la inducción por optogenética de oscilaciones en gamma (Carlen et al., 2012). Estos resultados apuntan a una patología gabaérgica a la raíz de las alteraciones en actividad gamma en pacientes, deducción que sostiene la proposición de alteraciones en gamma propuesta en esta tesis. Así, en humanos, la concentración local de GABA correlaciona significativamente con el poder en gamma en la misma área y con memoria de trabajo (Chen et al., 2014). Además modula oscilaciones alpha-theta y beta (Rowland et al., 2013).

En animales, banda delta ha sido asociada a feedback inhibitorio mediado por receptores GABA (Carracedo et al., 2013). Análogamente, en pacientes con esquizofrenia se han reportado problemas de inducción oscilatoria (entrainment) mediada por estimulación en ritmo delta (Javitt & Sweet, 2015). Por otro lado, la banda theta se ha relacionado a la actividad de neuronas gabaérgicas expresoras de somatostatina (SST). Curiosamente, pacientes con esquizofrenia manifiestan perturbaciones en theta atribuibles a un menor reinicio de fase en theta en paradigmas auditivos de elicitación de *Mismatch Negativity* (MNN) y N100 (Javitt &

Sweet, 2015). Esto apunta a un déficit en neuronas gabaérgicas SST además del déficit gabaérgico PV. Más aún, animales con neuronas SST farmacogenéticamente silenciadas muestran una reducción de la amplitud del MMN y de los componentes theta y alpha de este, similares a las reducciones reportadas en pacientes con esquizofrenia (Hamm & Yuste, 2013). En conclusión, la fisiopatología gabaérgica presente en pacientes con esquizofrenia sugiere que también las bandas delta y theta son posibles biomarcadores fisiológicos de la enfermedad.

Cross-Frequency Coupling

Cross-frequency Coupling es una relación de acoplamiento entre distintas bandas de frecuencias medidas en señales electrofisiológicas. Ha sido reportada en banda gamma en animales y humanos sanos, y en menor medida theta y delta. El mecanismo de origen de estas interacciones se ha rastreado hasta neuronas PV (Wulff et al., 2009; Carracedo et al., 2013); por lo que teóricamente este acoplamiento debería estar alterado en esquizofrenia. El principal tipo de acoplamiento reportado es el de jerarquía fase-amplitud de menores a mayores frecuencias (ej.: delta con gamma o theta con gamma). Las interacciones reportadas han sido las anidaciones: delta-en-theta-en-gamma en la modulación de baseline de excitación cortical (Lakatos et al., 2005), alpha-gamma en memoria de trabajo viso-espacial (Siebenhühner et al., 2016), theta-gamma en comunicación entre áreas corticales medido con ECoG en humanos (Canolty et al., 2006), delta anidando a theta y gamma en selección atencional (Lakatos et al., 2008), acoplamiento en delta-alpha-beta en enrutamiento de información por inhibición (gating by inhibition) (Bonfond et al., 2017), anidación alpha-gamma en modulación

top-down dentro de columnas corticales de V1 (Spaak et al., 2012), anidación theta-gamma en codificación prioritaria de representaciones mentales (Lisman & Jensen, 2013) y coherencia en beta en paradigmas de reconocimiento de objetos (Sehatpour et al., 2008). Así, la anidación jerárquica fue propuesta como un posible biomarcador de la esquizofrenia estrechamente relacionado a su fisiopatología gabaérgica, pues fallas en la inhibición mediada por receptores GABA_A o GABA_B perturban cada una por sí sola la anidación de actividad oscilatoria (Hunt et al, 2017). Hasta ahora, diferencias de magnitud de CFC no han sido reportadas de manera concluyente en pacientes de esquizofrenia ni modelos animales bajo tareas clásicas o resting-state (Kirihara et al., 2012; Murphy et al., 2020; Port et al., 2019) por lo que aún queda abierta la pregunta de si el paradigma de percepción libre de estímulos ecológicos examinado en esta tesis puede evidenciar tal fenómeno.

Los resultados anteriores muestran que hay una estrecha relación entre mecanismos celulares gabaérgicos y la generación de oscilaciones. A su vez, el acoplamiento entre estas oscilaciones se ha implicado en mecanismos de modulación neural (ej. modulación top-down de columnas en V1 y excitación neuronal), mecanismos de comunicación neural (comunicación cortical y *gating by inhibition*) y procesos cognitivos (ej. memoria de trabajo, atención), lo que lo vuelve un prometedor candidato a biomarcador.

Potenciales Evocados del EEG

El análisis de potenciales evocados ha logrado diferenciar pacientes con esquizofrenia de sujetos controles sanos. Los potenciales evocados son un cambio de voltaje cuya fase y tiempo inicial son gatillados por la presentación de un estímulo. Los potenciales tempranos reflejan

procesos sensoriales, mientras que los tardíos reflejan procesos cognitivos más complejos (van der Stelt & Belger, 2007). Componentes tardíos como el MMN (100-250 ms) y P300 (300-1000 ms) se han reportado consistentemente con una menor amplitud en pacientes con esquizofrenia en comparación a sujetos sanos (van der Stelt & Belger, 2007), esto se ha relacionado a disminución de la amplitud del componente en theta del potencial evocado (Javitt et al., 2018). Por otro lado, en un paradigma de observación libre se encontró un potencial positivo a los 500 ms (P500, 400-600 ms) de amplitud reducida en pacientes con esquizofrenia en relación a los sujetos controles (Devia et al., 2019).

Se ha propuesto que existen ERPs alterados por los mecanismos gabaérgicos perturbados en la esquizofrenia, el mecanismo general se basa en la disminución de uno de los componentes oscilatorios que contribuye al ERP. Un caso es theta y el potencial MMN. Como ya se explicó, la generación de banda theta se atribuye a interacciones de neuronas gabaérgicas SST y neuronas piramidales alteradas en esquizofrenia. En roedores, las neuronas de SST son sensibles a estímulos que presentan disparidad (como los que evocan MMN) y su inhibición reduce la actividad elicitada por disparidad en V1. La banda theta representa un componente importante del potencial evocado Mismatch Negativity (MMN) o “Potencial de disparidad” (Javitt et al., 2018). Tanto la amplitud del potencial MMN como las oscilaciones theta están reducidas en pacientes con esquizofrenia (Javitt et al., 2018). La amplitud del P50 auditivo también está reducida en pacientes con esquizofrenia, con una mayor reducción del evocado en frecuencias bajas (1-20 Hz) (Johannesen et al., 2005). Finalmente, la disrupción farmacológica de NMDAR (una de las perturbaciones consistentes con la hipótesis glutamatérgica y gabaérgica) reduce la amplitud del potencial P3a, P3b y N200 (Watson et al.,

2009). Estos hallazgos sugieren que la amplitud de los ERP podría estar relacionada a mecanismos implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia. Aunque han habido reportes de amplitud reducida de ERPs elicitados con paradigmas de estímulos ecológicos (Devia et al., 2019) se requiere una mayor descripción de estas alteraciones (por ejemplo, al nivel de las contribuciones oscilatorias al ERP) antes de afirmar que éstas son una consecuencia de la fisiopatología gabaérgica de la esquizofrenia.

Paradigmas de experimentación

Buena parte de las anteriores medidas tienen en común que la señal EEG fue adquirida bajo paradigmas clásicos, con tareas orientadas a metas (goal directed task) o resting state. Estos paradigmas clásicos presentan limitaciones, pues usan estímulos empobrecidos y limitan la conducta del sujeto durante los trials. Los estímulos sencillos y poco ecológicos pueden fallar en reclutar actividad cerebral involucrada en los síntomas de la esquizofrenia. Por ejemplo, en el uso de goal directed tasks el desempeño del grupo control suele superar ampliamente al grupo clínico, haciendo difícil la comparación estadística de los procesos cognitivos subyacentes. Para hacerle frente a estas dificultades en esta tesis se analizarán datos provenientes de un paradigma de exploración visual libre en estímulos ecológicos. Las imágenes naturales tienen varias de sus propiedades (como el tamaño de objetos, o la orientación de líneas) en espectro $1/f$ (Torrealba & Oliva, 2003). La codificación de éstas imágenes por parte de V1 ocurre de manera eficiente, lo que hace suponer que los campos receptivos de la vía visual están hechos para adaptarse a las estadísticas de imágenes de naturales (Olshausen & Field, 1996). Paradigmas de estímulos ecológicos en experimentos

con fMRI han sido usados exitosamente para estudiar la esquizofrenia y clasificar a sus pacientes: se reportó que películas con alto contenido de fantasía (Alicia en el país de las Maravillas) elicitan actividad en el precuneo que permite distinguir pacientes con primer episodio psicótico de controles sanos con 79.5% de precisión (Rikandi et al., 2017).

Así, tanto los estudios de vías de percepción visual como de detección de esquizofrenia han tenido implementaciones positivas del paradigma de observación libre de estímulos ecológicos.

La exploración libre modula la banda gamma. En experimentos de este paradigma, el ritmo de microsacadas y fijaciones sincroniza consigo los disparos de V1 generando actividad de alta frecuencia (Lowet et al., 2018; Maldonado et al., 2008). Recientemente se ha reportado en registro de electrocorticograma (ECoG) que aun en momentos sin movimiento ocular, este paradigma sigue elicitando gamma significativo (Brunet et al., 2015). En consecuencia, se espera que los déficits anteriormente nombrados de generación de banda gamma en pacientes con esquizofrenia sean gatillados por el paradigma de exploración libre, permitiendo diferenciar esta población de los sujetos control a partir de la caracterización de la señal de EEG.

Método de Aprendizaje de Máquinas

Varias de las medidas de EEG hasta ahora nombradas (oscilaciones, ERP) han sido evaluadas como posibles biomarcadores de la esquizofrenia con el fin de enriquecer las herramientas disponibles para el equipo de salud. Sin embargo, las medidas por sí mismas no dicen cómo deben ser usadas para diagnosticar directamente una posible patología en la persona estudiada

(por ej, una diferencia entre poblaciones en la amplitud de un ERP no dice en qué valor de voltaje poner el umbral óptimo de discriminación). Paralelamente, queda por explorar la posible complementariedad de medidas distintas y heterogéneas (por ej, la característica que mejor discrimine las poblaciones podría ser una combinación lineal de medidas de oscilaciones y complejidad). Para resolver estos problemas dentro del ámbito de la búsqueda de biomarcadores para la esquizofrenia, se han adoptado técnicas de aprendizaje máquina (*machine learning*) (Iwabuchi et al., 2013).

Por último, algunos de los algoritmos de aprendizaje máquina utilizados para la clasificación de la señal EEG suelen ser cajas negras (como las redes recursivas), donde la interpretabilidad del modelo generado es escasa. Esta definición (“algoritmos caja negra”) significa que el experimentador no puede acceder o entender los criterios con los que el algoritmo realiza la clasificación (Molnar, 2019), en otras palabras, es difícil dar una interpretación al método de clasificación. Esto limita las conclusiones etiológicas que los investigadores pueden generar a partir de un clasificador aunque su desempeño sea bueno. A la vez, impide justificar teóricamente el resultado de la clasificación. Por estos motivos en este trabajo se incluirán métodos de clasificación lineal que permitan acceder a sus criterios de clasificación, como el análisis discriminante lineal (*linear discriminant analysis*, LDA) o el análisis de componentes principales (*principal component analysis*, PCA).

Conclusiones del marco teórico

El presente marco teórico descansa bajo la siguiente serie de deducciones: en la esquizofrenia, las hipótesis etiológicas que explican la mayor cantidad de síntomas se basan en

compatibilizar varias de las alteraciones en neurotransmisión reportadas, a través de perturbaciones en la actividad de neuronas gabaérgicas. Estas perturbaciones han sido implicadas por diversos estudios en el origen celular de muchas de las alteraciones en la señal EEG sistemáticamente reportadas en modelos animales y pacientes con esquizofrenia a nivel de ERP, oscilaciones, acoplamiento entre oscilaciones y complejidad. Cada una de estas alteraciones de la señal EEG se ha reportado a su vez implicada en alteraciones específicas de procesos cognitivos constituyentes de la sintomatología de la esquizofrenia. Estos procesos cognitivos corresponden a dominios distintos, como memoria, atención y percepción, que difícilmente son gatillados en conjunto por paradigmas de estímulos simples y artificiales, pero que sí pueden ser reclutados por paradigmas más ecológicos, como la observación libre de imágenes naturales.

Así, tras esta revisión literaria, esta tesis se formula bajo la pregunta de si los paradigmas ecológicos pueden ser una ventana más completa para observar los efectos electrofisiológicos de las heterogéneas alteraciones fisiopatológicas presentes en la esquizofrenia. Consecuentemente la hipótesis de trabajo es que la percepción visual de escenas naturales recluta procesos electrofisiológicos alterados en banda gamma en la fisiopatología de la esquizofrenia. Si la hipótesis es correcta se espera que la exploración de imágenes naturales genere una disminución comparativa del poder en gamma y su sincronía neural, en pacientes con esquizofrenia con respecto a controles.

Finalmente, con estas medidas se crearán características para entregar a un algoritmo de clasificación que permita la inspección de sus criterios de separación de clases. Si hay interacciones o relaciones estadísticas entre las características, la inspección de los criterios de

separación permitirá revelarlas. En el contexto de las medidas extraídas para esta tesis, esto permitiría intuir nuevas asociaciones entre las alteraciones provenientes de un mismo mecanismo fisiopatológico.

Confirmar la hipótesis con esta metodología respondería al menos tres preguntas actualmente abiertas: (1) ¿Son las alteraciones de EEG ya reportadas en esquizofrenia agudizadas por paradigmas ecológicos? (2) ¿Hay nuevas alteraciones evidenciadas en el EEG de pacientes con esquizofrenia por paradigmas ecológicos? (3) A partir de las heterogéneas alteraciones de EEG, coherentes con la fisiopatología gabaérgica, ¿podemos diferenciar mejor un cerebro con la patología de uno sano?

Hipótesis

En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia la percepción visual de escenas naturales recluta procesos electrofisiológicos corticales alterados en banda gamma.

Corolario de la Hipótesis

En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia la exploración libre de imágenes naturales presenta una disminución del poder de las oscilaciones gamma y una menor sincronía neuronal en esta misma banda que en sujetos controles.

Objetivo General

Extraer medidas de oscilaciones gamma, su sincronía neuronal y otras asociadas a la fisiopatología gabaérgica, elicítadas por observación de imágenes naturales en pacientes con esquizofrenia y sujetos control, tal que un algoritmo de clasificación diferencie la señal proveniente de las dos poblaciones de sujetos.

Objetivos Específicos

1. Extraer de la señal EEG medidas de amplitud oscilatoria, sincronía neural asociada a gamma, amplitud de ERP y Cross-Frequency Coupling.
2. Generar características como combinación de las medidas extraídas, seleccionar las más relevantes, entrenar y validar con cross-validation un modelo LDA que diferencie las poblaciones estudiadas en el dataset usado en Devia et al. (2019)
3. Validar el modelo LDA usando el dataset usado en Mayol-Troncoso (2019) y Verdugo.

Métodos

Sujetos

El dataset de entrenamiento, de ahora en adelante “Dataset 1”, proviene de la base de datos presente en Devia (2019) y parcialmente presente en Egaña (2013). Este dataset consiste en 11 pacientes de esquizofrenia y 9 controles sanos pareados por edad y género. La edad promedio es de 31 años. 9 de los pacientes y 4 de los controles eran hombres. Los meses promedio desde el diagnóstico para la población clínica son de 104 meses (8 años y medio). El diagnóstico predominante fue de esquizofrenia paranoide, para 7 de los pacientes. La terapia farmacológica era de antipsicóticos de segunda generación para 4 de los pacientes, primera generación para 2 de los pacientes y ambos para 1 de los pacientes. La dosis promedio (en equivalencia a miligramos de Clorpromazina) fue de 322 mg. Para los individuos de la muestra también presentes en el dataset de Egaña (2013), el decil socioeconómico promedio fue, aproximadamente, de 9 para la población clínica y 5.5 para la población control, y todos estos participantes calificaron con C.I. al menos promedio en evaluaciones cualitativas conducidas por especialistas. Los sujetos de esta muestra dieron su participación consentida para el experimento y este fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación en Humanos de la Universidad de Chile.

Los pacientes fueron reclutados en dos centros médicos asociados a la Universidad de Chile. Psiquiatras experimentados aplicaron la entrevista clínica estructurada del DSM-IV y se aseguraron que los individuos en la población clínica cumplieran el criterio de esquizofrenia

en el DSM IV. Los pacientes estaban clínicamente estables y bajo terapia farmacológica durante el estudio, ninguno tenía historial de desorden neurológico o traumatismo craneal.

El dataset de testeo, de ahora en adelante “Dataset 2”, proviene parcialmente de la tesis doctoral de Rocio Mayol, cuya población clínica consiste en 15 individuos entre 18 y 35 años con escolaridad de enseñanza media completa y una población control de 15 sujetos sanos pareados por edad, género y años de escolaridad. La edad promedio es de 23 años, y los meses promedio desde el diagnóstico fueron 48 (4 años). En la población clínica el promedio de la dosis equivalente de Clorpromazina fue de 296 mg. Los criterios de exclusión usados en este dataset fueron: dependencia a drogas, trastornos de personalidad, síntomas psicóticos descompensados, analfabetismo, existencia de déficits visuales como vicios de refracción, diagnóstico de síndrome confusional, demencia, amnesia u otros trastornos cognitivos, retraso mental, consumo de sustancias psicotrópicas y evidencias de problemas neurológicos. Los sujetos firmaron un consentimiento informado, y el experimento fue aprobado por el Comité de Ética en Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Tarea

Para ambos datasets la tarea consistió e involucró la observación libre de imágenes naturales, pero hubo una serie de distinciones entre ellas.

En la tarea del Dataset 1 se presentaron imágenes en escala de grises agrupadas en las categorías de paisajes (“*Natural Images*” o *NI*), sitios de construcción, fractales, ruido rosa (“*Pink Noise*” o *PN*), ruido blanco, imágenes uniformemente grises (“*Gray Images*” o “*GI*”) y

uniformemente negras. Se presentaron 10 imágenes de cada categoría. El Dataset 1 se conforma de los trials correspondientes a categorías GI, PN y NI. Las imágenes fueron presentadas por 4 segundos, entre imágenes hubo una imagen gris con una cruz de fijación por 1 segundo, tras lo cual el sujeto presionaba un botón para dar inicio a la siguiente imagen. La visualización ocurrió en un cuarto oscuro, a 57 cms de un monitor de 21 pulgadas a 76 Hz y resolución de 800x600 px.

En la tarea del Dataset 2 se presentaron 320 imágenes a color agrupadas en categorías de prominencia de color, prominencia lumínica, imágenes que incluyeron un rostro humano e imágenes control. Cada categoría contó con 80 imágenes. Los trials del Dataset 2 corresponden a las imágenes de categoría control, pues son las más similares a la categoría “NI” usada en el Dataset 1. Las imágenes se presentaron por 2.16 segundos, con una imagen gris sin cruz de fijación presentada por 1 seg. entre cada imagen. Cada 4 imágenes se realizó una corrección de cámaras, tras lo cual el sujeto presionó un botón para continuar. La visualización ocurrió en un monitor de 32 pulgadas a 85 Hz y una resolución de 1920x1080 px.

Preprocesado

El preprocesado de los datos fue realizado con el software MATLAB (release 2014b; The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States) y el paquete Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011).

En el Dataset 1, la señal EEG fue registrada a 2048 Hz por un dispositivo Biosemi de 32 canales organizados según el sistema internacional 10-20. Los archivos bdf fueron decimados

(*resampled*) a 500 Hz, re-referenciados al promedio de electrodos mastoides, filtrados con un filtro Butterworth pasabandas entre 1 y 50 Hz, separados en épocas entre -1 a 3.5 segundos post presentación de estímulo y corregidos por baseline entre -0.5 a 0 seg. Se realizó una limpieza con ICA restando de los datos solo los componentes más claramente producidos por artefactos oculares.

El Dataset 2 tuvo la misma configuración de adquisición y preprocesado que en el Dataset 1 con las siguientes salvedades: el sistema de adquisición fue un Biosemi de 64 canales en sistema internacional 10-20. Para hacer uso del exceso de canales, se realizó una búsqueda automatizada de canales ruidosos con las funciones por defecto del paquete EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004), se interpolaron los canales ruidosos a partir de sus canales vecinos. Tras esto, se eliminaron los 32 canales que no coincidían con los 32 presentes en el Dataset 1. Este paso permitió la recuperación de un ranking idéntico al número de canales tras la interpolación. Con el objetivo de obtener una señal con una proporción señal-ruido similar a la del Dataset 1 se redujo el número de trials de 80 a 40 (aprox). Para esto se realizó una eliminación automática de trials con las funciones predeterminadas del paquete EEGLAB en base a criterios de valor umbral de voltaje, *linear trends*, artefactos musculares e improbabilidad de la señal. Tras esto, se descartaron componentes ICA con los mismos criterios que en el Dataset 1.

Metodologías de Análisis

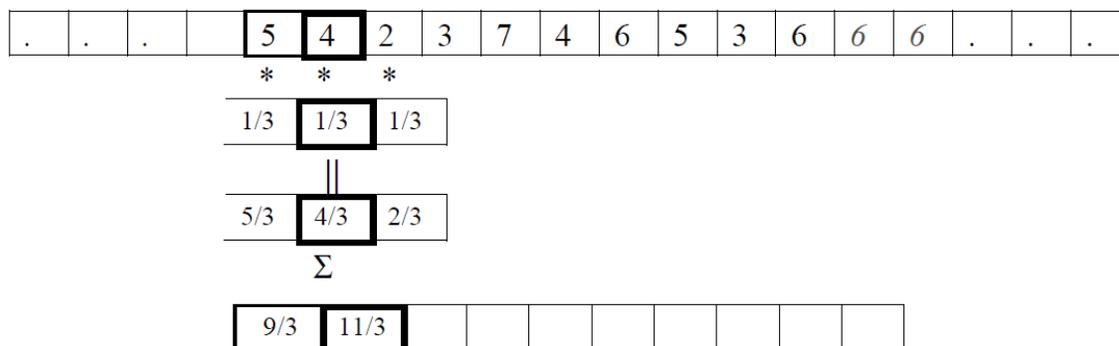
ERP

Con el objetivo de evaluar diferencias en medidas clásicas en la población clínica con respecto a la población control, se inspeccionaron visualmente los ERP poblacionales (grand-average de los sujetos). Tras visualizar estas diferencias se generó un algoritmo automatizado para la extracción de ventanas de tiempo con máximas diferencias en la señal. El algoritmo inicia tomando la diferencia de los grand-averages entre poblaciones por cada electrodo, promedia la diferencia en los primeros 75 ms post-estímulo de la señal y guarda ese valor. Itera esta búsqueda moviéndose 25 ms cada vez, y tomando el promedio de los 75 ms siguientes, generando ventanas con 50 ms de valores sobrelapados con la ventana anterior. Luego, ordena estos promedios de mayor a menor (cada uno correspondiente a una ventana). Las ventanas correspondientes al 10% superior se anexan a ventanas contiguas que estén en el 50% superior y tengan un valor de su misma valencia. Esto extendió las ventanas hasta aprox. 200 ms. Del total de estas ventanas, se extrajeron las primeras 7. Este proceso de búsqueda de ventanas se realizó por separado para el grand-average de cada tipo de estímulo (3) y cada una de las ventanas extraídas (7) se aplicaron para el ERP separado por tipo de estímulo (3) de cada sujeto. Esto dió un total de 63 (3x7x3) características generadas. Los cálculos de ERP se hicieron siguiendo lineamientos de Luck (2014).

Cross-Correlation

Paralelamente, el proceso inicial de inspección visual de los ERP poblacionales sugería que las deflexiones y cambios en la señal ocurriesen con un delay en la población de pacientes con

esquizofrenia (de ahora en adelante, EQZ) con respecto a la población control (CTR). Una herramienta matemática que permite encontrar similitudes temporales entre señales es la cross-correlation (Papoulis, 1962). A continuación (**Fórmula 1**) se ejemplifican las operaciones de la función cross-correlation para una ventana.



Fórmula 1. Operaciones subyacentes en la cross-correlation: El valor i del vector cross-correlation es el producto punto de los primeros i valores en la primera señal y los últimos i valores de la segunda señal. La segunda ventana es móvil y recorre toda la primera señal, hasta generar el producto punto entre el último valor de la primera señal y el primer valor de la segunda señal. Así, este producto punto se realiza un total de $2N+1$ veces, siendo N el largo de cada señal.

Para inspeccionar resultados generales, se usó la ventanas 0-0.4 segundos post-estímulo para realizar una cross-correlation por canales entre los grand-average poblacionales de los ERP y se graficaron los resultados en un heatmap de delaysXcanalesXcoeficiente-de-correlacion (delays en eje x, canales en eje Y, coeficiente de correlación en escala de color), disponible en la **Figura 1**. Esto reveló que las deflexiones del ERP de la población EQZ presentan indicios de estar adelantadas con respecto a la población CTR en electrodos frontales (Fp1, Fp2, AF3, AF4) y atrasadas en electrodos occipitales (O1, Oz, O2).

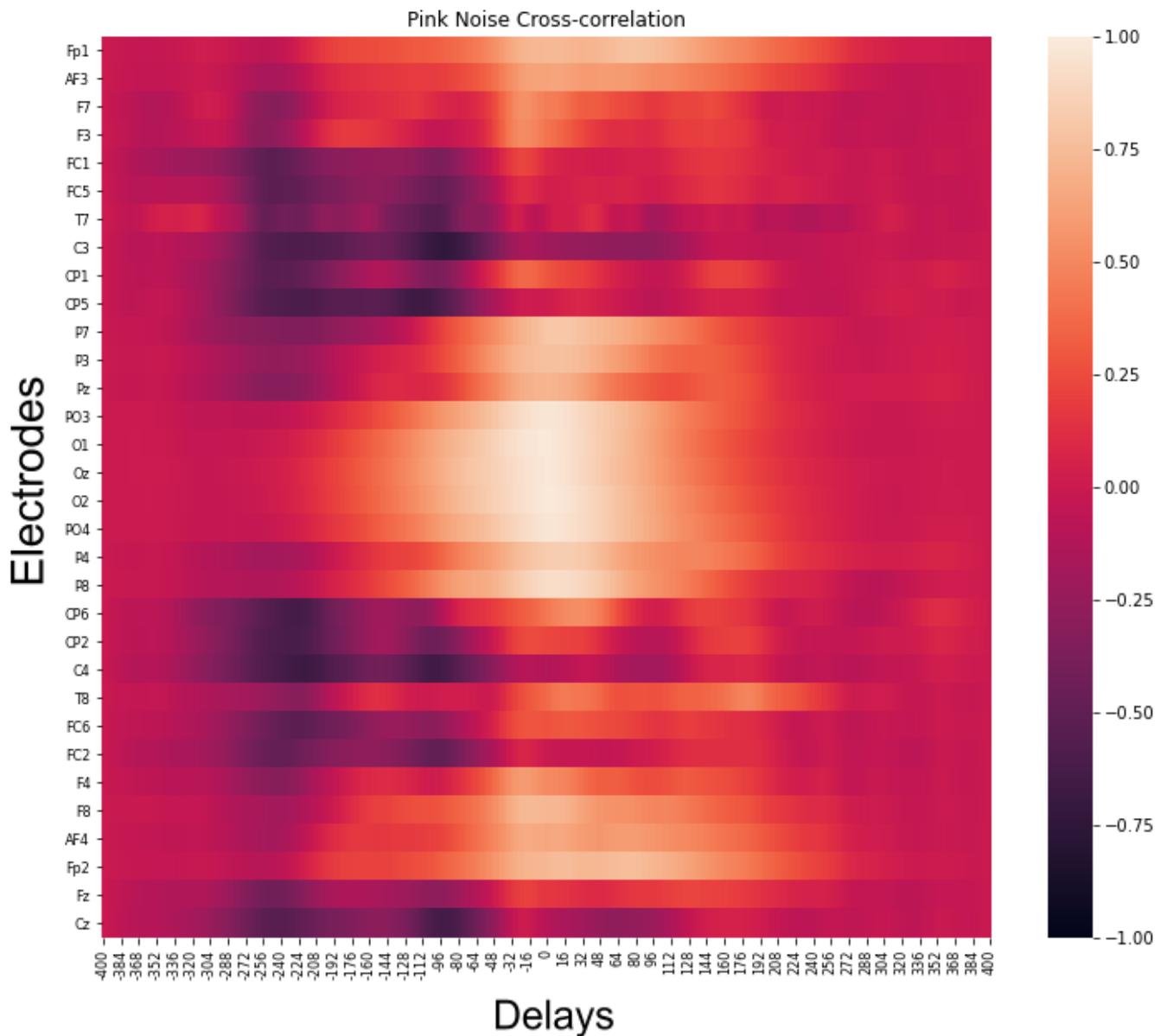


Figura 1. Cross-correlation en estímulos Pink Noise: Puntos más claros indican mayor correlación entre la señal EQZ del electrodo Y trasladada hasta el delay X del electrodo Y en la señal CTR. Así para el electrodo Fp1, la señal EQZ está adelantada 80 ms con respecto a la señal CTR.

Para evaluar estas medidas en cada sujeto se aplicó una estrategia tipo leave-one-out: se excluye al sujeto del promedio de su respectiva población y se hacen dos cross-correlations: una entre el ERP del sujeto y el ERP promedio de su población origen, y otra entre el ERP del sujeto y el ERP de la población contraria. Estos resultados se inspeccionaron visualmente en

heatmaps. De existir diferencias sistemáticas en la dinámica temporal de los ERP entre poblaciones, se esperaría que el ERP de cada sujeto sea más similar (tenga una mayor cross-correlation) a su población origen que a la población opuesta. A su vez, como el dataset tiene más sujetos de la población EQZ que de la población CTR, se realizó el ERP promedio de la población esquizofrenia excluyendo sujetos al azar, de manera de asegurar promedios poblacionales provenientes del mismo N de sujetos, y con la misma proporción señal/ruido.

Al comparar las cross-correlations se descubrió que no habían diferencias sistemáticas en la magnitud del coeficiente de correlación entre poblaciones para ninguno de los electrodos. Sin embargo había diferencias en la simetría con la que estaban distribuidos los valores de este coeficiente con respecto al delay 0, en casi todos los canales. Específicamente, si se piensa el coeficiente como una masa puntual colocada sobre cada delay (**Fórmula 2**), los resultados apuntan a que el centro de masa de la totalidad de los delays de un canal está más cerca de cero en la cross-correlation de un sujeto con su población de origen, que en la cross-correlation del sujeto con la población opuesta.

$$centro\ de\ masa_{ms} = \frac{\sum_{i=1}^N (r_i \cdot delay_i)}{\sum_{i=1}^N |r_i|} = \frac{Dot(\vec{r}, \vec{delay})}{R_{total}}$$

Fórmula 2. Centro de masa: El producto punto entre los coeficientes de correlación correspondientes a cada delay y los delays, dividido por la suma del valor absoluto de los coef. de correlación, generan el delay esperado para la similitud promedio, en otras palabras, el “centro de masa” de la distribución de coeficientes de correlación.

La elección del largo de la ventana de tiempo en la que realizar la cross-correlation es el parámetro más relevante para estos resultados. Por esto, se generó un índice que permitió

comparar nueve ventanas de distinto largo en función de la magnitud de su asimetría promedio entre poblaciones, lo que permitió elegir la ventana en que las poblaciones mostraron mayores diferencias. Este es el “factor de asimetría” (**Fórmula 3**). Para crearlo se parte haciendo dos pruebas wilcoxon pareadas entre el delay del centro de masa de ambas cross-correlations, para un mismo canal y sujeto. Se promedian los p-valores de esta prueba entre todos los sujetos de una misma población, esto deja matrices tridimensionales (32 canales por 9 ventanas por 2 poblaciones). Para que el indicador represente efectos de ambas poblaciones se promedian los valores entre poblaciones, y este promedio va al numerador del “factor de asimetría”. Mientras más bajo sea el numerador, más significativa es la diferencia del delay del centro de masa entre poblaciones. Para el denominador, se realiza una prueba wilcoxon sobre la resta del delay 0 y el delay del centro de masa proveniente de la cross-correlation de un sujeto con su población de origen. Se promedian los p-values entre sujetos de una misma población, y el valor obtenido se promedia entre poblaciones. Esto va en el denominador del factor de asimetría, y permite evaluar qué tan centrados (cerca de cero) se encontraron los centros de masa asociados a la población de origen. Aquí, mientras más grande sea el denominador significa que la distancia entre el delay y 0 es poco significativa. En resumen, números pequeños para el factor de asimetría significan que la combinación de ventana-electrodo evaluada genera cross-correlations al mismo tiempo simétricas para su propia población y asimétricas entre poblaciones contrarias, rasgos que en conjunto permitirían una buena clasificación. Este factor está acotado a la izquierda por cero y a la derecha por infinito.

$$\text{Assimmetry factor} = \frac{\mathbf{E}[p_{CTR.ctr-eqz}, p_{EQZ.ctr-eqz}]}{\mathbf{E}[p_{CTR.ctr}, p_{EQZ.eqz}]}$$

Fórmula 3. Factor de Asimetría: El numerador es el promedio entre valores p de pruebas Wilcoxon entre cross-correlations hacia poblaciones opuestas, mide la diferencia promedio del centro de masa entre poblaciones. El denominador es el promedio del valor p para pruebas Wilcoxon de la distancia de 0 al delay centro de masa, para cross-correlations con la población de origen.

Se probaron nueve ventanas de tiempo para encontrar los resultados más prominentes en la medida de asimetría, y se terminó eligiendo la ventana entre 0 y 0.6 s post-estímulo (**Figura 2**).

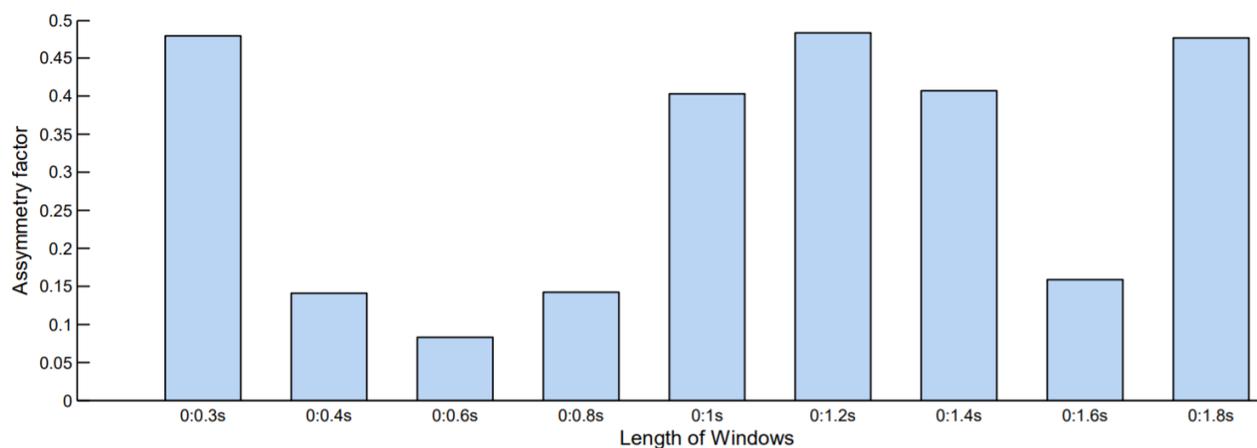


Figura 2: Factores de asimetría para 9 ventanas post-estímulo. Se calculó el factor de asimetría para nueve ventanas todas partiendo en el onset de estímulo y terminando desde 0.3 segundos a 1.8 segundos post-estímulo. El mejor factor de asimetría se dió en la ventana de 0 a 0.6 segundos.

El mismo factor de asimetría fue utilizado para seleccionar los electrodos en los que el efecto de asimetría fuese más prominente. Finalmente, se realizaron las cross-correlations implementando las ventanas y electrodos seleccionados previamente. Para todos los sujetos y

en cada electrodo seleccionado, se calculó su cross-correlation con el mismo electrodo en los grand-averages de: (1) la población CTR (Medida 1), (2) la población EQZ (Medida 2), y (3) la resta entre los valores absolutos de ambas medidas anteriores (Medida 3). La medida 3 obtuvo el mejor puntaje con respecto a las otras dos en los algoritmos de selección de features. Las medidas 1 y 2 están graficadas en la **Figura 13**.

Oscilaciones

Para el análisis de oscilaciones, se generaron cartas tiempo-frecuencia con wavelet complejos de tres a diez ciclos. Se extrajeron 40 frecuencias distribuidas equitativamente en una escala logarítmica desde los 2 Hz a los 120 Hz. Como recomienda Cohen (2014) para datasets con pocos trials, se generó una *baseline* común entre condiciones para cada sujeto y se aplicó normalización por decibeles. Esto permite proteger la señal contra artefactos en el período del *baseline*. A partir de una inspección visual se encontraron diferencias de poder entre poblaciones para varias bandas, principalmente en condiciones de ruido rosa e imágenes naturales en electrodos occipitales, frontales y temporales.

Tardíamente fue notado que el dataset había sido filtrado por un filtro elimina-banda Butterworth entre 50 y 100 Hz, por lo que la banda gamma sobre 46 Hz fue omitida de posteriores análisis.

Para encontrar intervalos continuos de tiempo, frecuencia y canales con diferencias entre las poblaciones, se utilizó la función `ft_timelockstatistics` (del paquete `Fieldtrip`). Esta función recibe como input una matriz tridimensional de canalesXfrecuenciasXtiempos por cada sujeto, aplica una prueba T-Student a cada punto de la matriz y lo compara entre los sujetos de

distintas poblaciones. Se considera “cluster” todo conjunto de puntos continuos de la matriz sobre un valor t (t value) definido a partir de un valor umbral de alfa (proporción de errores tipo 1), elegido en este trabajo como 0.05. Tras esto, se agruparon los clusters de todas las condiciones de estimulación pertenecientes a una misma banda de frecuencia. Se rankearon en función de la suma de valores t de los puntos del cluster y se seleccionaron los primeros 30 clusters para ser usados como características.

A su vez, como la señal del Dataset 2 (dataset de testeo) termina en el segundo 2.2, se limitó la extracción de clusters a tiempos entre los 0 y 2.2 segundos post-estímulo.

Cross-Frequency Coupling

El *Cross-Frequency Coupling* (CFC) corresponde al acoplamiento de propiedades de frecuencias distintas, siendo el más estudiado en neurociencia cognitiva el acoplamiento fase-amplitud, analizado en esta tesis.

Algunas de las medidas de CFC en neurociencia presentan sesgos. Por ejemplo, tal como analiza Cohen (2014) la magnitud del CFC puede ser exagerada por outliers en la señal de poder, o bien por una distribución no homogénea de fases en la señal de fase (efecto conocido como “clusterización de fase”, común entre 0 y 0.5 seg post-presentación de un estímulo). Para evitar estos sesgos, se evaluaron varias fórmulas de CFC distintas. Una de ellas fue el largo del vector promedio (*Mean Vector Length* o MVL), que para cada punto de la serie de tiempo pondera su fase y poder correspondientes, y toma el promedio de este vector ponderado en toda la señal. Otra, es el MVL normalizado por la raíz del promedio del poder, propuesta por Özkurt, T. E., & Schnitzler, A. (2011) con el objetivo de disminuir el efecto de

outliers de alto poder que sesgan el resultado del CFC. También, fueron testeadas varias fórmulas de creación propia que normalizan además por un índice de clusterización de fase, con el objetivo de evitar sesgos en periodos de alta clusterización o reinicio de fase de la señal. Para todas estas fórmulas de base, se evaluó también su versión normalizada con valores-z (valores transformados a una distribución Normal Estándar), bajo el procedimiento descrito en Cohen (2014). Para obtener la versión normalizada se partió generando una distribución nula de valores de CFC. Para la distribución nula, se realiza lo siguiente: (1) Tomar la transformada de Fourier de la señal de poder. (2) Extraer de esta transformación la fase y el poder (de la señal de poder). (3) Permutar aleatoriamente los valores de fase. (4) Volver a unir fase y poder y tomar la transformada inversa de Fourier. Esto resulta en la señal original de poder con su fase permutada; como cualquier periodicidad en la señal es ahora azarosa, el valor de MLV obtenido de ella no puede representar CFC real. Se generan N valores de CFC obtenidos a partir de esta permutación para crear la distribución nula. Al CFC obtenido con datos reales se le resta el promedio de esta distribución y luego se divide por su desviación estándar, lo que da por resultado el índice normalizado por valores-z (MLV-Z). Se evaluó también iterar M veces todo este proceso, generando un indicador basado en la mediana de M resultados de MLV-Z. Para comparar las fórmulas entre sí, se creó una señal artificial con CFC entre una fase de 10 Hz y un poder de 50 Hz, con proporciones de señal ruido entre 0.05 y 1. Se usaron todas las fórmulas mencionadas para calcular el CFC entre una frecuencia para fase de (10 Hz) y para 10 frecuencias de poder equitativamente espaciadas entre 35 Hz y 65 Hz. Para cada fórmula se graficó el error entre la frecuencia que obtuvo el mayor índice de CFC y la frecuencia correcta (50 Hz). En el eje X del gráfico (**Figura 3**), números del 1 al 5 corresponden a las fórmulas sin

normalización por permutación, las fórmulas del 6 al 10 están normalizadas por valores Z, y del 11 al 15 son fórmulas que incluyen la resta del promedio de la distribución nula, pero sin ser divididas por la desviación estándar de esta distribución. Estas últimas obtuvieron los resultados más precisos para todos los niveles de ruido y frecuencias testeadas.

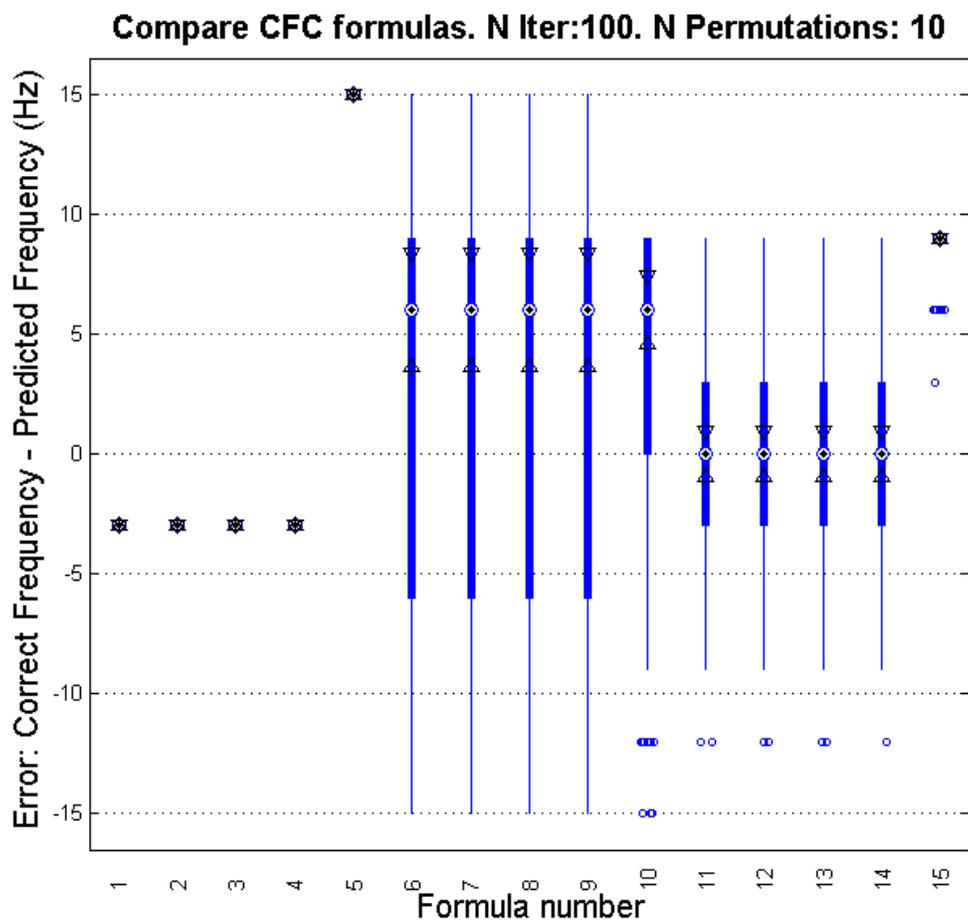


Figura 3: Comparación de fórmulas de CFC. Fórmulas del 1 al 5 no están normalizadas por permutaciones, por lo que poseen valores fijos. Estas fórmulas subestimaron consistentemente la frecuencia de poder. Las fórmulas del 11 al 14, sin dividir por la desviación estándar de la distribución nula, mostraron menor variabilidad que las fórmulas divididas por desviación estándar.

Finalmente, a la hora de analizar los datos fue claro que las mejores fórmulas requerían un tiempo de computación demasiado amplio y hubiese retrasado los tiempos estipulados dentro del proyecto, por lo que se decidió utilizar las fórmulas sin normalización por permutaciones, que son más rápidas de obtener y cuyos resultados del testeo suelen estar en un rango cercano a la frecuencia correcta, siempre arrojando resultados cerca de 3 Hz a 5 Hz inferiores a la frecuencia correcta.

Se calculó el CFC para anidaciones fase-amplitud delta-gamma, theta-gamma y alpha-gamma, siendo gamma la frecuencia de poder y el resto frecuencias de fase.

La elección de las fórmulas de rápido cómputo permitió testear todas las combinaciones de electrodos para fase y poder. Estas combinaciones generaron una gran cantidad de datos cuyas ventanas relevantes fueron seleccionadas mediante algoritmos de extracción automática.

El algoritmo de extracción elegido fue `ft_timelockstatistic`, con la misma estrategia usada en la extracción de clusters de Poder (apartado anterior). Se tomaron clusters de diferencias positivas y negativas para todas las condiciones de estimulación y frecuencias de fase (delta, theta o alpha). Los resultados se ingresaron a un mismo pool, agrupando datos provenientes de distintas condiciones de estimulación pero misma frecuencia de fase, y se eligieron los 20 clusters con mayor suma de valores-t.

Se evaluó el promedio y la suma total de valores de CFC dentro de cada cluster seleccionado para todos los sujetos, se notó que los valores de suma eran similares a los valores promedio pero distinguían ligeramente peor la clase de los sujetos. Así, se ingresó el valor promedio como característica de CFC al clasificador.

Selección de características

Los algoritmos de selección de features utilizados fueron InfoGain y el “método de Evaluación de subconjuntos” (Ev. SCJ) del software WEKA (Witten et al., 2005). El método InfoGain se basa en medir la reducción en la entropía de la distribución de clases dado que se conoce el valor de una característica (Quinlan, 1983). Esto la vuelve equivalente a la Información Mutua entre la característica y la clase. Como este método analiza una característica a la vez, es ciego a cualquier asociación estadística entre las características que permita una mejor clasificación usando las características combinadas en vez de por separado.

La fórmula del método es:

$$InfoGain(class, feature) = H(Class) - H(Class|feature).$$

Fórmula 4. Fórmula del método Info Gain. Coherente con la información mutua entre la clase y una característica. Mide la diferencia entre la entropía de la distribución de clase, y la entropía de la distribución condicional entre clase y característica.

Por otro lado, el método Ev. SCJ se basa en encontrar un subconjunto de características mínimamente correlacionadas entre sí pero individualmente correlacionadas a la Clase (Hall, 1998). El método inicia con el conjunto vacío (búsqueda greedy-forward) y agrega la característica con la mayor correlación a la clase, sigue agregando características de a una priorizando también la baja correlación con el conjunto ya seleccionado. La inclusión de características termina cuando toda posible nueva inclusión disminuye el mérito del conjunto. Una ventaja de este método es que en principio permite beneficiar la clasificación de la interacción entre las características, a diferencia de InfoGain que solo considera el mérito de

características individuales. Su desventaja es un mayor tiempo de computación si se desea realizar una búsqueda exhaustiva, pues para un conjunto de N características, debe evaluar $2^N - 1$ subconjuntos. Por esto, en el contexto de esta tesis no fueron utilizadas búsquedas exhaustivas. Como alternativa, se realizaron selecciones de características utilizando búsquedas en grupos pequeños de características pertenecientes a un mismo tipo de análisis y condición de estimulación, luego se agruparon estos grupos según condición de estimulación y se realizó una nueva selección en el conjunto agrupado. La descripción de este proceso se encuentra en el título “**Clasificadores**” del apartado “**Resultados**”.

Resultados

Análisis de Poder de Oscilaciones

El análisis de poder oscilatorio generó para todas las bandas, estímulos y ROIs, 180 características.

Uno de los más notorios efectos fue la replicación del mayor poder en delta para pacientes de esquizofrenia, graficado a continuación (**Figura 4**). Este es, según el meta-análisis de Boutros et al. (2008) uno de los resultados más sistemáticos en la literatura.

Los resultados en banda gamma fueron los predichos por la hipótesis de esta tesis. Para imágenes naturales, el poder de banda gamma está disminuido en pacientes de esquizofrenia con respecto a controles saludables (**Figura 5**, con el cluster amplificado en la **Figura 6**). Más aún, graficar los valores de gamma en cada sujeto muestra que este efecto es uno de los más sistemáticos encontrados en la tesis (**Figura 7**), pues el efecto esperado se observa en todos los sujetos y permite por sí sola la discriminación de las poblaciones estudiadas. Paradójicamente, los otros estímulos en la tarea (GI y PN) mostraron diferencias entre poblaciones de una sistematicidad equivalente pero en la dirección opuesta; pacientes tenían más poder en gamma que controles. Curiosamente existe evidencia de que los pacientes tienen más poder basal de gamma y menos poder de gamma elicitado por estímulos. El apartado “discusión” de este documento profundiza en una interpretación desde esta perspectiva.

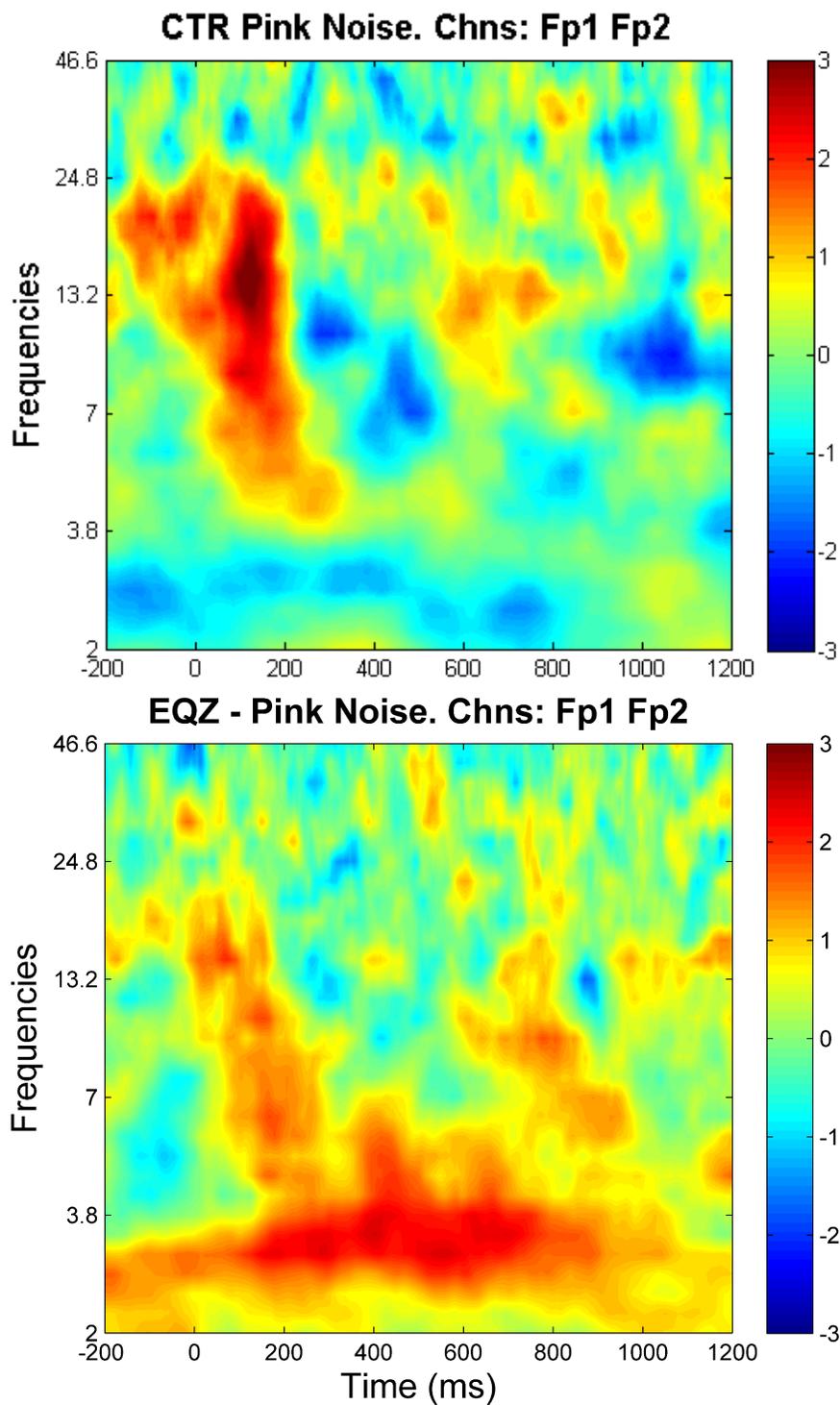


Figura 4: Carta Tiempo-Frecuencia, Grand-Average de estímulos Pink Noise. Como ha sido reportado ampliamente en la literatura de poder oscilatorio y esquizofrenia, existe un mayor poder en Delta (2 a 4 Hz) Frontal para pacientes. En menor medida, en sujetos CTR puede observarse mayor Alpha (8 a 13 Hz) y Beta (13 a 30 Hz). (Imagen Superior: sujetos CTR. Imagen Inferior: Pacientes. Electrodo: Fp1 y Fp2.)

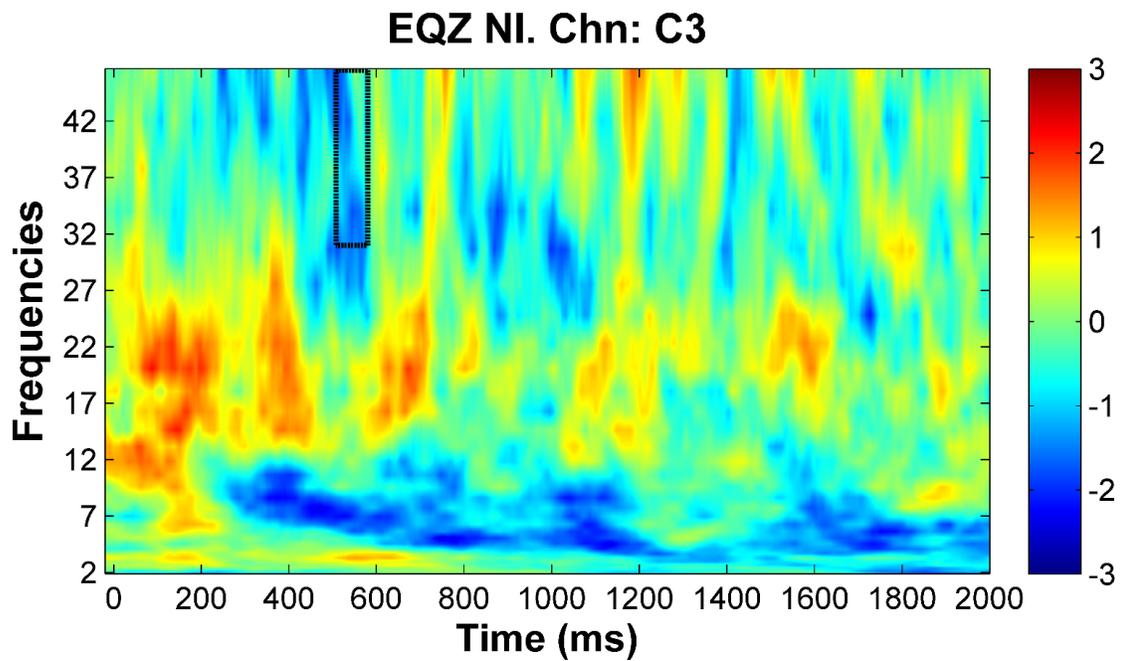
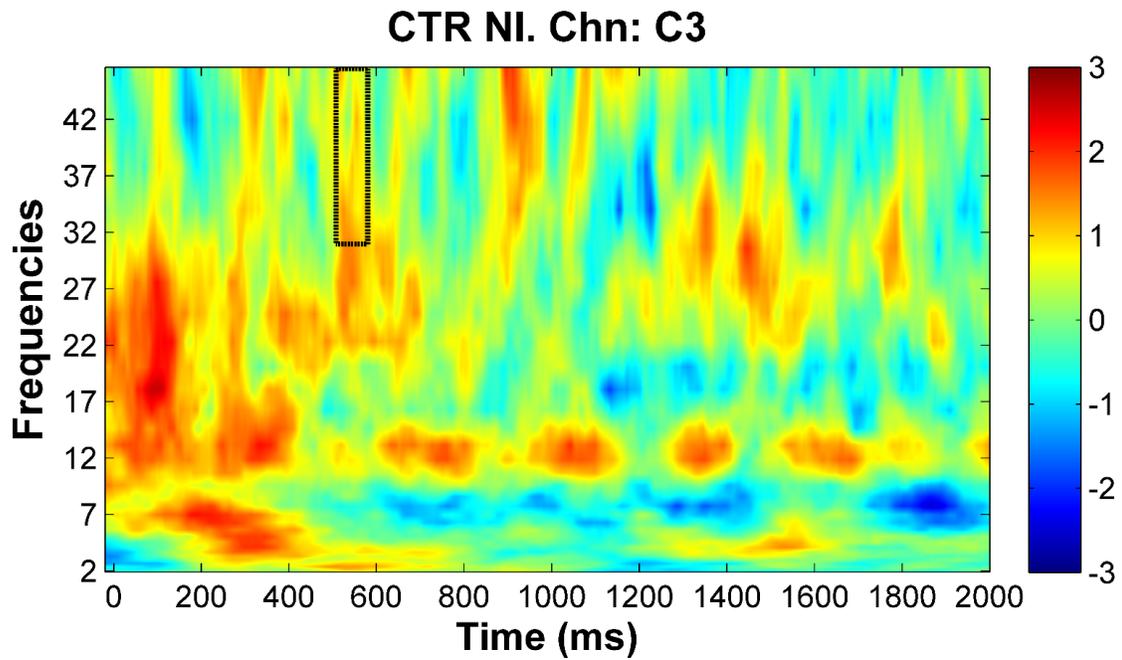


Figura 5: Carta Tiempo-Frecuencia, Grand-Average de Natural Image. Poder promedio en todas las frecuencias analizadas. (Imagen Superior: sujetos control. Imagen Inferior: pacientes. Electrodo: C3. Poder en color. Línea punteada: Cluster seleccionado para la clasificación). Tiempo desde la presentación de estímulo.

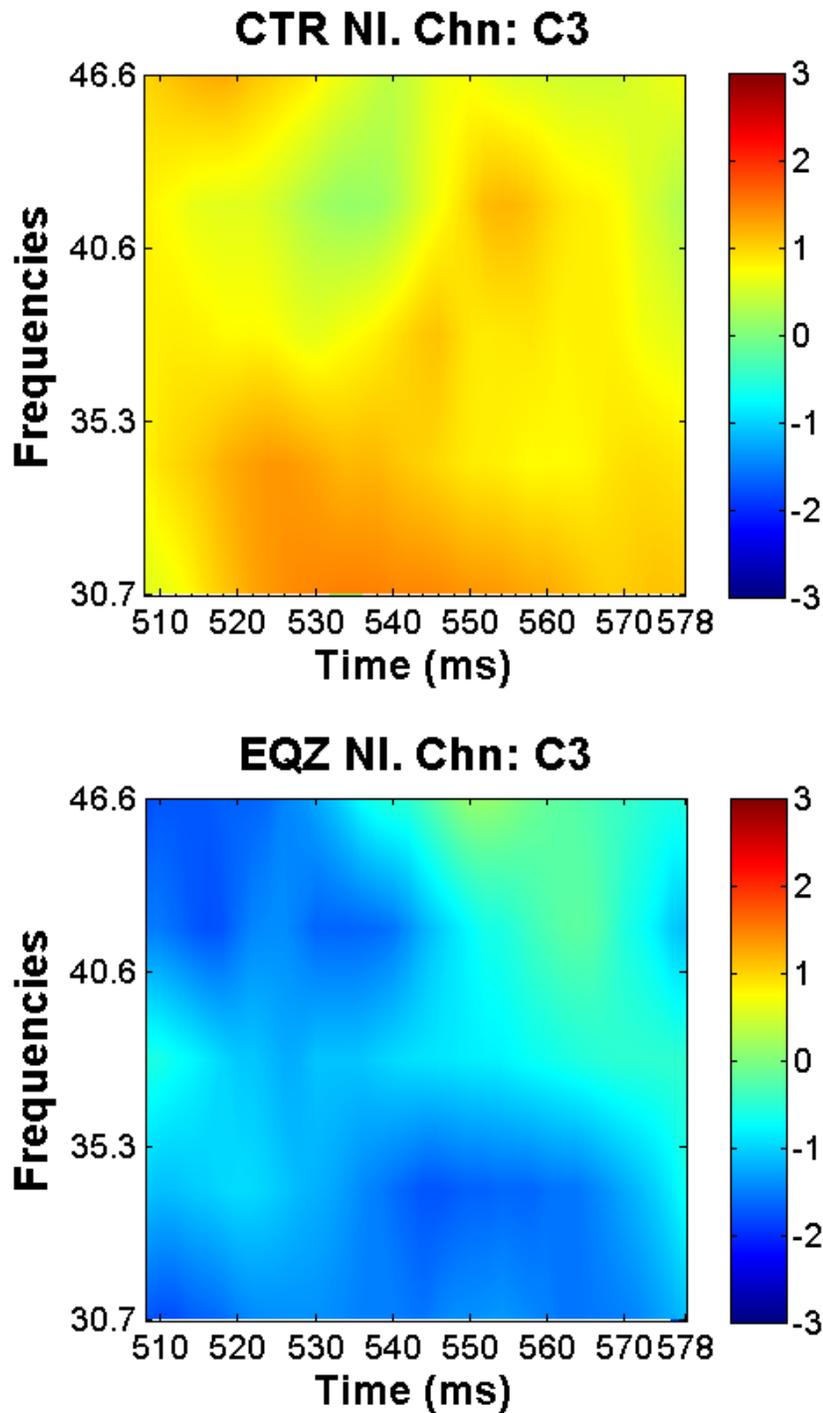


Figura 6: Carta Tiempo-Frecuencia, Grand-Average de Natural Image. Como propuso la hipótesis de esta investigación, existe un menor poder en Gamma (30-46 Hz) en pacientes. (Imagen Superior: sujetos control. Imagen Inferior: pacientes. Electrodo: C3, diferencias entre los 510 y 578 ms post-estímulo)

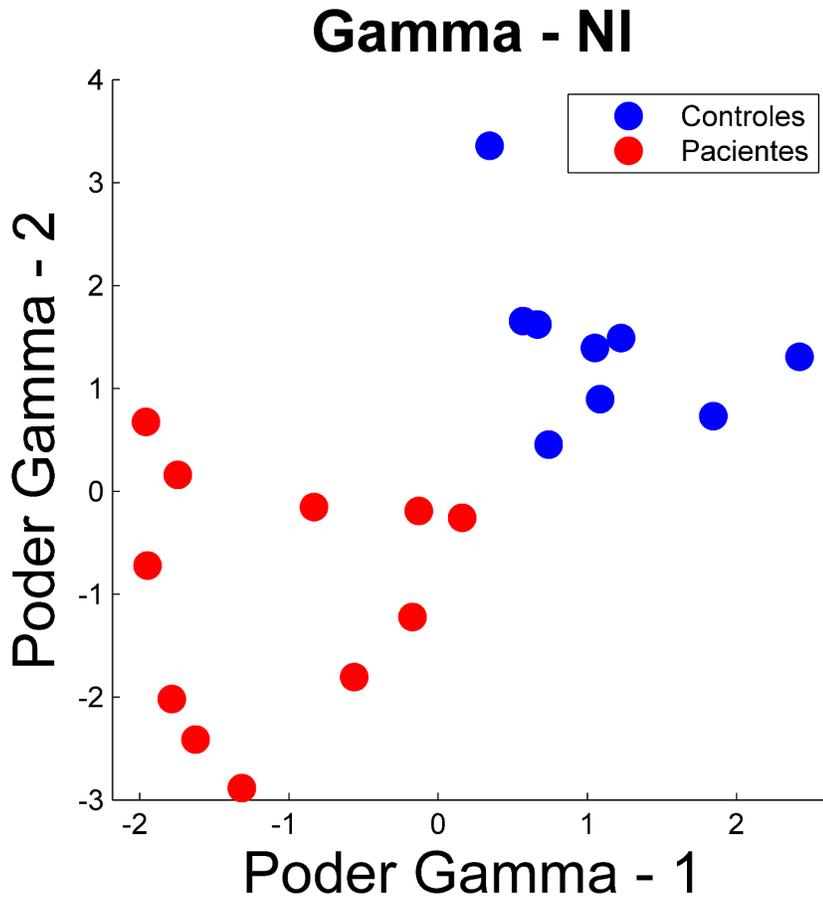


Figura 7: Poder en Gamma en Imágenes Naturales para todos los sujetos. La imagen muestra el poder en gamma de los dos clusters NI con diferencias más fuertes entre poblaciones. Gamma -1 corresponde al cluster graficado en la **Figura 6**, Gamma - 2 corresponde a actividad frontal en el tiempo 1568ms - 1638ms post-estímulo. Ambos clusters muestran mayor poder para los sujetos control, en todos los sujetos, lo que permite una clasificación perfecta de los sujetos de este Dataset con estas medidas.

Análisis de Cross-Frequency Coupling

La medida de phase-amplitude coupling extraída fue el largo promedio del vector ponderado entre frecuencias de poder y fase (MVL) normalizado por la raíz del poder (Özkurt, T. E., & Schnitzler, A., 2011). El MVL fue calculado para tres frecuencias de fase (delta, theta y alpha), cada una con 7 puntos idénticamente espaciados dentro de la banda, y una frecuencia de poder (gamma) originalmente con 35 puntos idénticamente espaciados entre 30 Hz y 100 Hz, de los cuales se analizaron los primeros 8 (de 30 Hz a 46.7 Hz), pues son las frecuencias que quedaron fuera de los efectos del filtro pasabajos presente en los datos (de 50 Hz a 100 Hz). El intervalo de tiempo en que se calculó esta medida fue de los 0.5s a 2.5s post-estímulo. En la literatura de CFC es común ignorar la actividad temprana, pues suele contener fenómenos de reinicio y clusterización de fase que sesgan el cálculo de la medida MVL.

Para la elección de electrodo de fase y electrodo de poder se buscaron clusters en todas las combinaciones posibles (32x32). Para fase delta, los clusters de mayor amplitud se dieron en estímulos de imágenes naturales. Para fases theta y alpha, estos clusters se dieron en estímulos de imágenes grises. Para la mayor parte de los clusters los sujetos CTR tuvieron un mayor CFC que los sujetos EQZ, como era de esperarse según la literatura revisada y la hipótesis guía de esta tesis.

A continuación (**Figuras 8 y 9**) se muestran los electrodos en que se encontraron los valores de clusters más prominentes, para bandas Delta y Alpha.

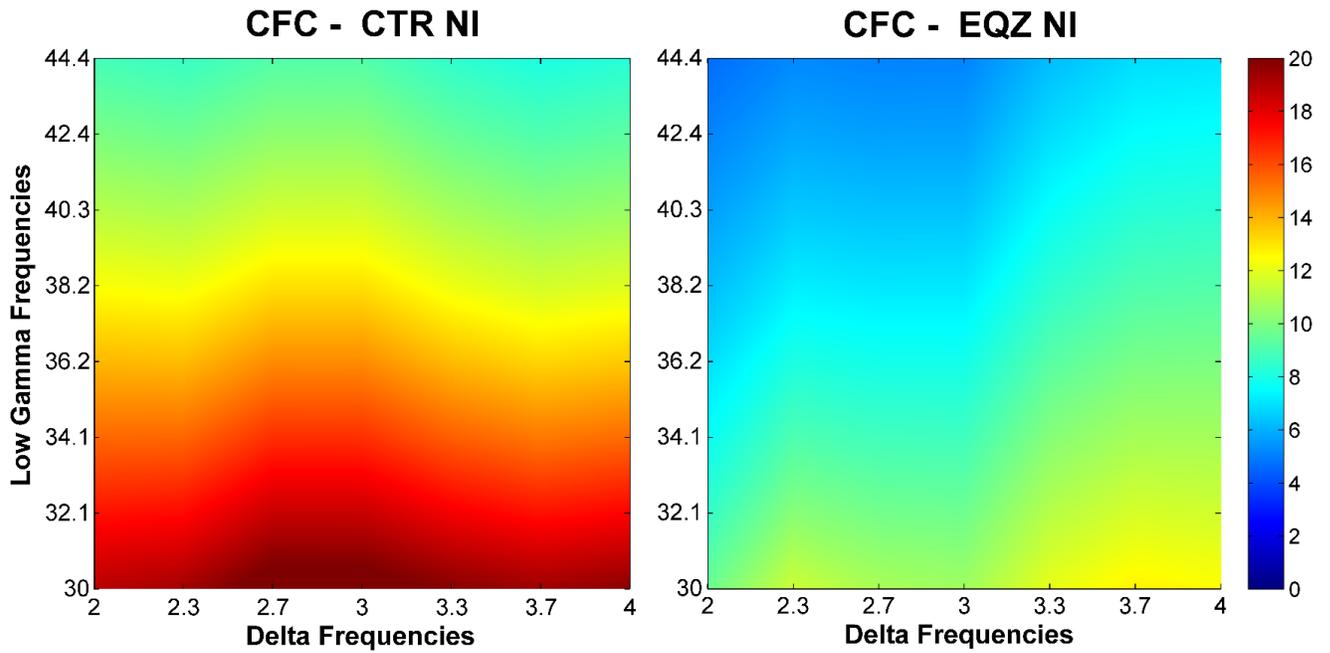


Figura 8. CFC NI Delta-Gamma. Electrodo de fase: P8. Se aprecian diferencias en todo el intervalo y en particular para frecuencia de fase de 3 Hz y frecuencia de poder entre 30 y 35 Hz. Electrodo de poder: FC1-Fz

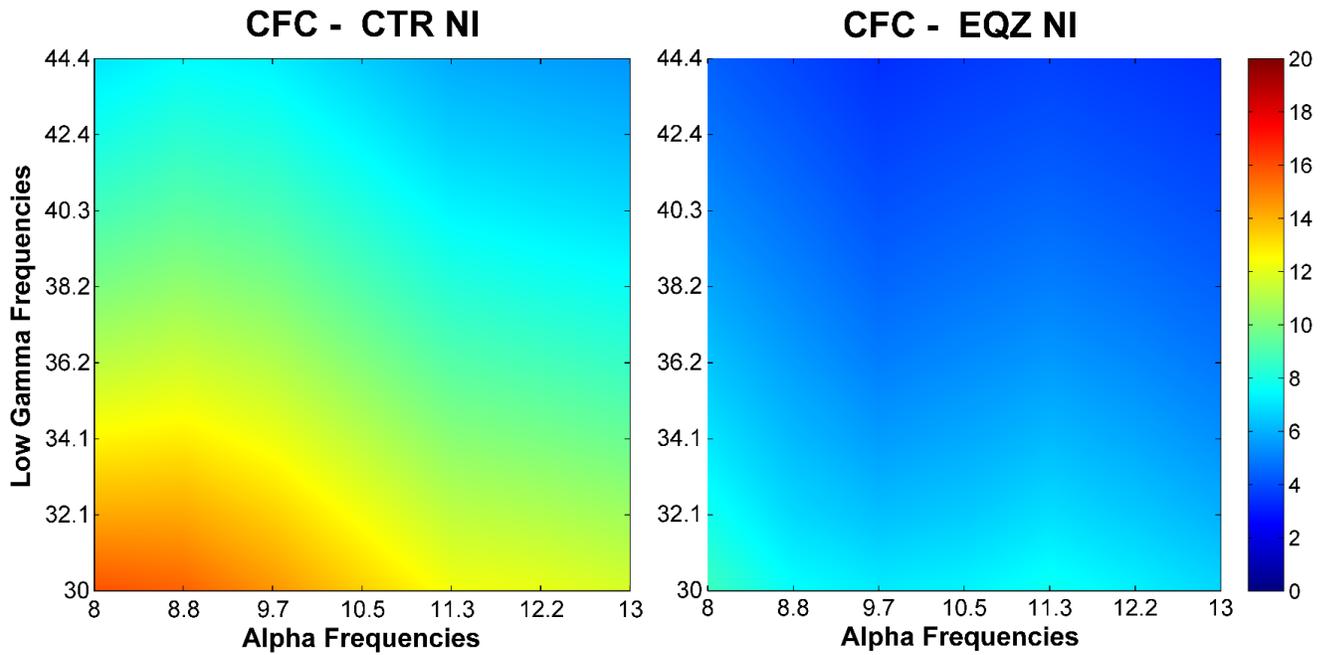


Figura 9. CFC PN Alpha-Gamma. Electrodo de fase: O2. Se aprecian mayores diferencias para frecuencias de fase de 8 Hz y frecuencias de poder de 30 Hz . Electrodo de poder: AF4-F4

A continuación se grafica el CFC extraído para banda delta y electrodo P8 para fase, para todos los electrodos de poder (en la **Figura 8** vemos el promedio Fz-Fc1). En este gráfico podemos notar una predominancia frontal para los valores altos de CFC presente en los sujetos control (**Figura 10**) que no se encuentra en pacientes (**Figura 11**).

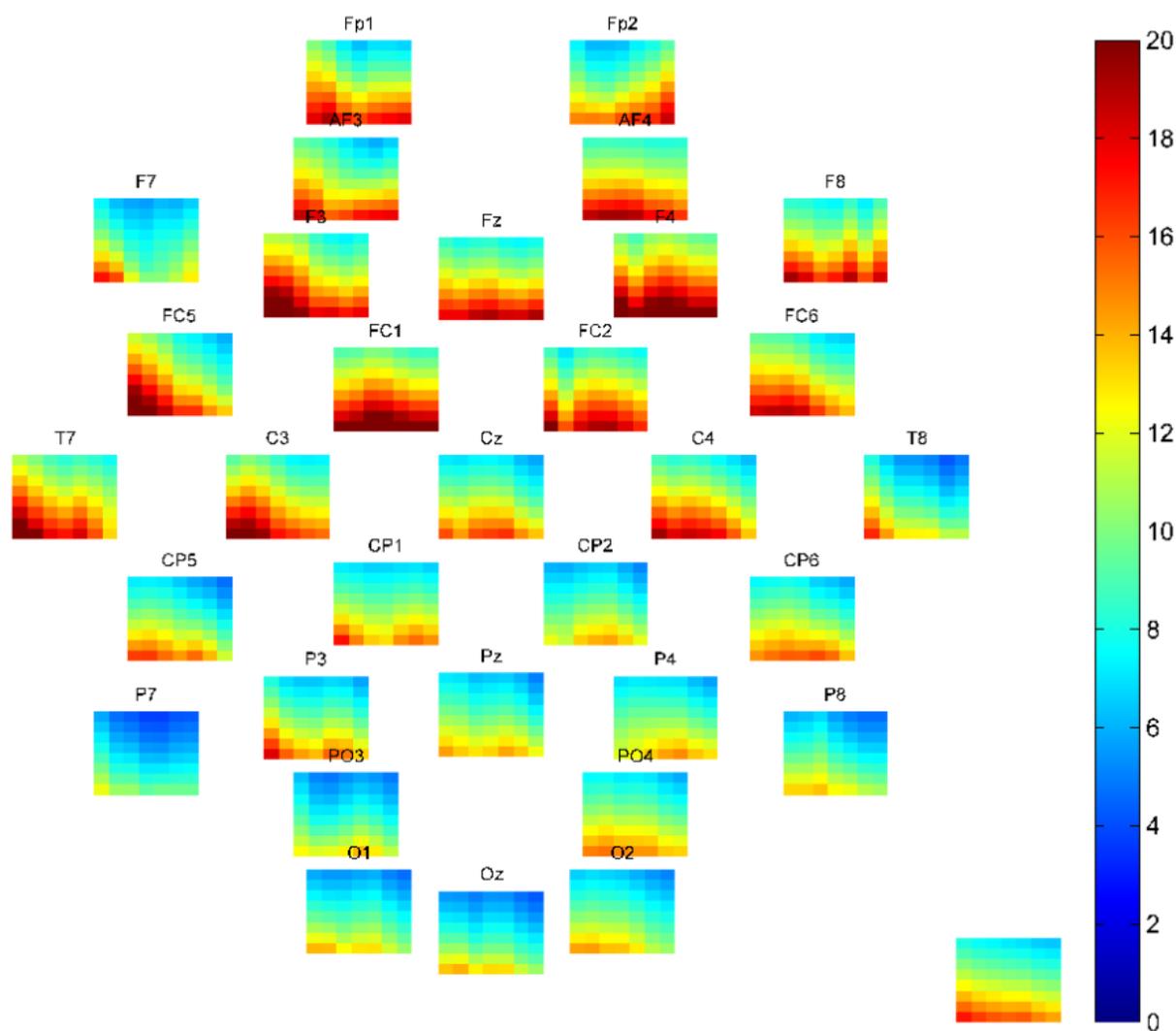


Figura 10: CFC delta-gamma para cada canal de Poder. Población CTR. Estímulo NI
 Valores altos de CFC presentes en electrodos de Poder fronto-centrales. Los valores altos tienden a agruparse en frecuencias céntricas y bajas de delta. Los ejes en cada sub-gráfico son idénticos a las **figuras 8 y 9**. La barra de color representa la magnitud del CFC. Electrodo de Fase: P8.

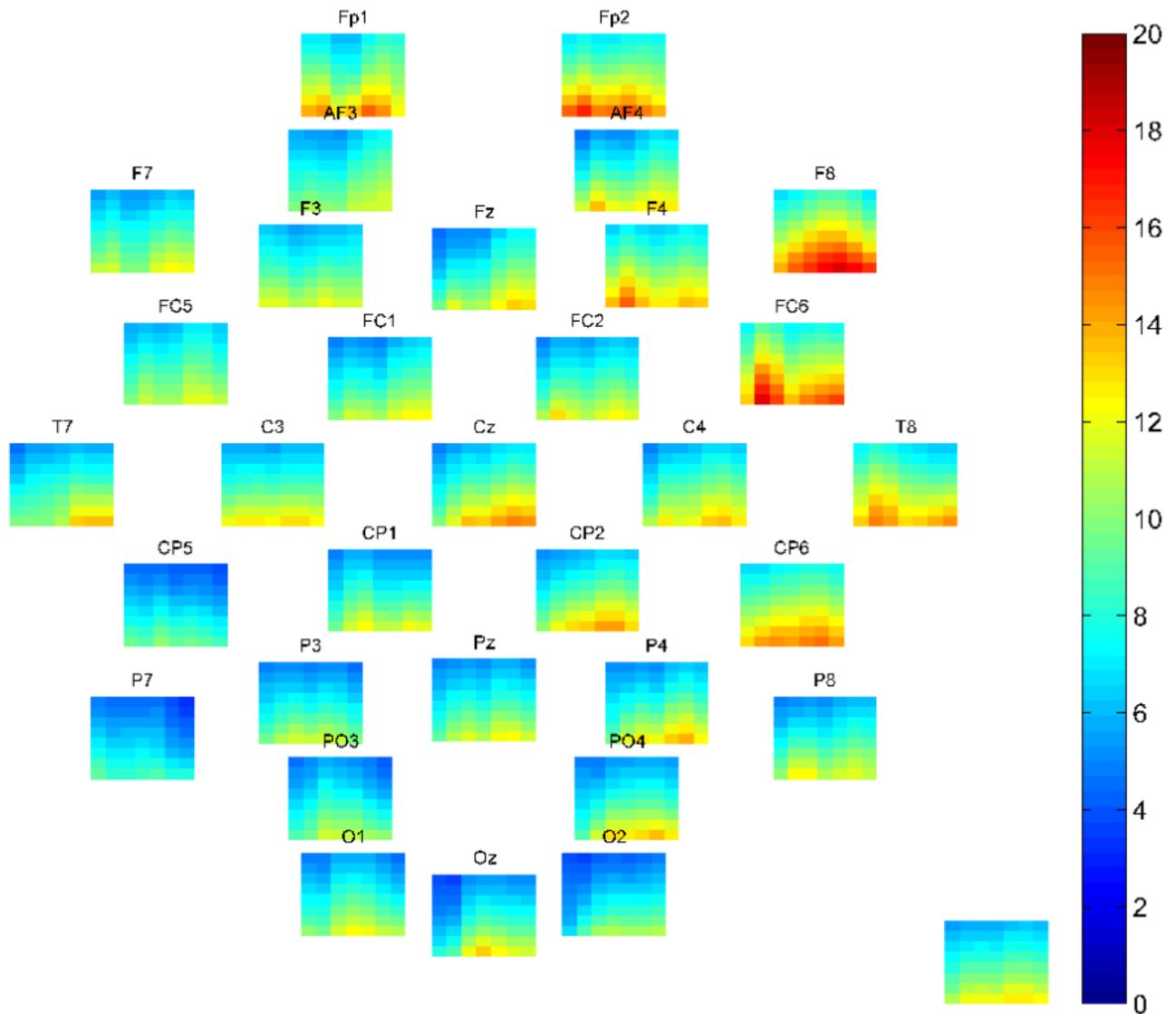


Figura 11: CFC delta-gamma para cada canal de Poder. Población EQZ. Estímulo NI
 Menores valores de CFC en electrodos de Poder fronto-centrales en comparación a Controles.
 Valores altos de CFC tienden a agruparse en frecuencias altas de delta. Los ejes en cada
 sub-gráfico son idénticos a las **figuras 8 y 9**. La barra de color representa la magnitud del CFC.
 Electrodo de Fase: P8.

ERP

La extracción automática de ventanas sobre los ERP (detallada en la sección “Métodos”) se basó en (1) encontrar las diferencias de amplitud de ERP entre poblaciones más amplias dentro de intervalos de 25 ms, y (2) extender estos intervalos hasta encontrar una diferencia bajo la media de la distribución de amplitudes. Al final del proceso de selección se ingresaron 63 intervalos como características. Entre éstas ventanas se encontró la utilizada en una de las anteriores investigaciones sobre estos datos (Devia et al., 2019), correspondiente a 400 a 600 ms en locaciones occipitales para estímulos naturales. Esto confirma la integridad de los datos, el método de extracción de ventanas y las técnicas utilizadas en esta investigación para la extracción de propiedades del EEG.

A continuación, en la **Figura 12**, se muestran en amarillo las ventanas encontradas a partir del grand-average de estímulos tipo “Imágenes Naturales”. El número de ventanas encontradas y la magnitud de las diferencias en ellas, fueron similares para todos los tipos de estímulo. Estos resultados muestran que, entre poblaciones, existen diferencias de voltaje sostenidas en el tiempo y captadas por varios electrodos con mínimas variaciones. Las diferencias más amplias se encontraron en locaciones occipitales y frontales.

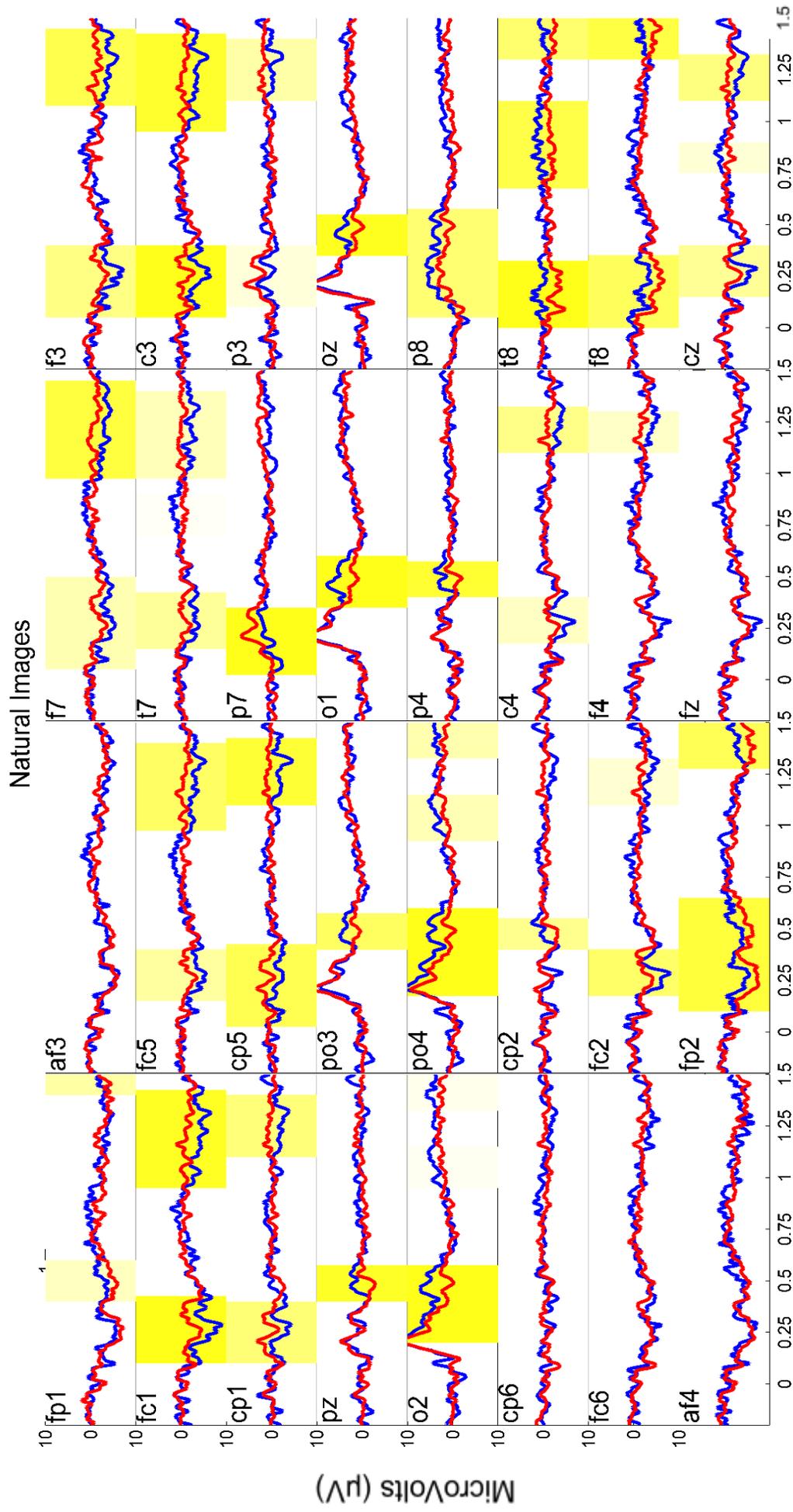


Figura 12: Grand-Average para ambas poblaciones en Imágenes Naturales.

Población clínica en rojo, población control en azul. Señal graficada desde -2 a 1.5 segundos desde la presentación del estímulo. Se puede observar diferencias relevantes en locaciones occipitales.

La intensidad del color amarillo representa la magnitud de la diferencia en la ventana inicial de 75 ms usada para generar la ventana total.

Análisis de Cross-correlación

El análisis de cross-correlación reveló desfases entre las señales de pacientes y controles. En particular, el promedio de las cross-correlaciones entre sujetos control y el grand-average de pacientes tuvo valores altos de correlación para delays positivos, y bajos para delays negativos. Esto se observó para casi todos los electrodos (recuadro superior derecho). En otras palabras, la señal de los sujetos control está atrasada con respecto al grand-average de pacientes. El efecto contrario tuvo lugar en la cross-correlación entre pacientes y el grand-average control, donde los delays negativos tuvieron valores altos de correlación (recuadro inferior izquierdo). Para sujetos de ambas poblaciones, la correlación con su grand-average correspondiente generó la distribución más simétrica de valores de correlación.

A continuación (**Figura 13**) se muestran los casos anteriormente descritos para las señales elicítadas por estímulos del tipo “Pink Noise”.

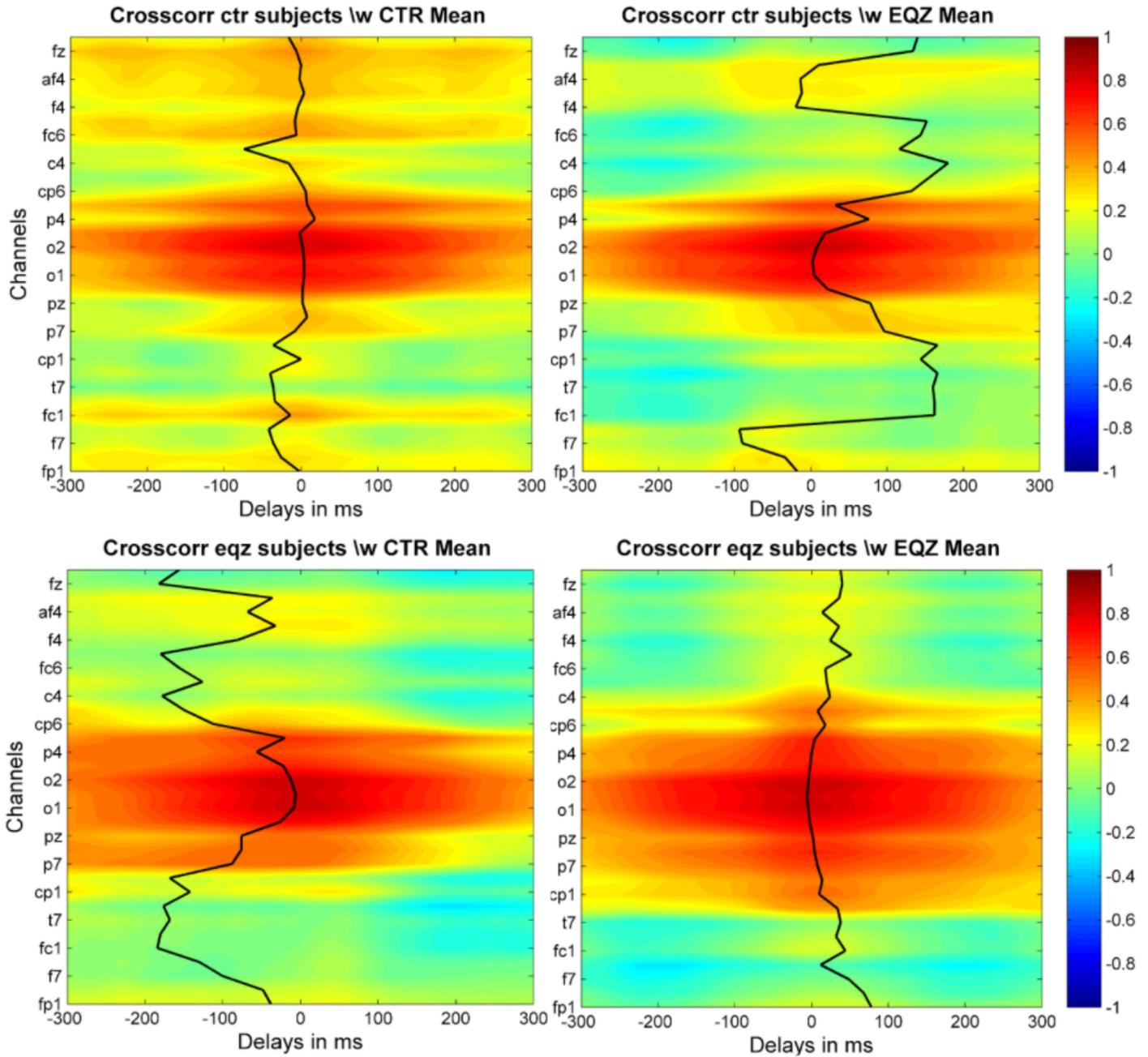


Figura 13: Cross-correlations en estímulos Pink Noise. Para la mayoría de los electrodos, el delay centro de masa (línea negra) es más cercano a cero en cross-correlations de un sujeto con su población original (imagen superior izquierda e inferior derecha).

Cross-correlación de sujetos CTR con: GrandAverage (GA) CTR (imagen superior izquierda), GA de sujetos EQZ (imagen superior derecha). Cross-correlación de sujetos EQZ con: GA CTR (imagen inferior derecha) y GA EQZ (imagen inferior izquierda). Por motivos de espacio y legibilidad, solo se muestran las etiquetas de 16 de los 32 electrodos presentes en el gráfico.

Selección de características

Las características generadas se dividieron en 12 conjuntos en función de las condiciones de estímulo visual (3) y el análisis que las generó(4). Así, el número de características es de 21 en los conjuntos ERP, aprox. 33 en Poder, 60 en CFC y 3 en Cross-Correlación. Considerando los conjuntos de todas las condiciones de estímulo y análisis, hay un total de 348 características.

Para generar predicciones generalizables, los clasificadores deben tener menos características que muestras. Como la base de datos de entrenamiento (dataset 1) tiene solo 20 sujetos, deben seleccionarse las mejores características para entrenar a los clasificadores.

Los algoritmos de selección de características utilizados fueron InfoGain y el método de Evaluación de Subconjuntos de Weka. El método InfoGain se basa en medir la reducción en la entropía de la distribución de clases dado que se conoce el valor de una característica. InfoGain generó un ranking con la relevancia individual de cada una de las características. El método de Evaluación de subconjuntos selecciona grupos de características que correlacionen negativamente entre sí pero individualmente correlacionen de manera positiva con la clase. Para buscar subconjuntos se utilizó un método de búsqueda “forward”, que parte con una característica y añade la siguiente en función de la evaluación del subconjunto.

Para comparar características de distinto tipo se unieron todas en un conjunto común. Para esto, se partió utilizando el método de Evaluación de Subconjuntos para reducir a 10 las características de los conjuntos iniciales, y luego se ponderaron según su informatividad con el algoritmo InfoGain. Así, el conjunto resultante tiene 99 características (10 x 3 tipos de estímulo x 3 análisis, más los 9 de Cross-Correlation).

A continuación (**Tabla 1**) se muestra la posición en el ranking de InfoGain para las 4 mejores características de cada tipo de análisis.

Tabla 1. Conjunto Total: Características según su valor Info-Gain (ganancia informacional)

Ranking (Ganancia informacional)	Nombre de la Característica	Origen de la característica: <i>medida - condición -[canales]</i>	Valencia y Antecedentes Teóricos
2 (0.758)	Theta16_GI	CFC. GI. Chn: f3-['cp1' 'pz' 'cp2' 'fc2' 'fz' 'cz']	CTR > EQZ Resultados concordantes pueden verse en (Javitt & Sweet, 2015; Wulff et al., 2009).
2 (0.758)	Alpha2_PN	CFC. PN. Chn: o2-['f4' 'af4' 'fp2']	CTR > EQZ Resultado opuesto al antecedente de Murphy et al., (2020).
3 (0.744)	Delta5_NI	CFC. NI. Chn: p8-['af3' 'f3' 'fc1' 'fc5' 'cp1' 'p3' 'c4' 'fc2' 'f4' 'af4' 'fz' 'cz']	CTR > EQZ Resultados concordantes pueden verse en (Javitt & Sweet, 2015; Wulff et al., 2009).
4 (0.617)	Delta1_PN	CFC. PN. Chn: fc5-['f3' 'fc5' 'c3' 'cp1' 'pz' 'cp2' 'cz']	CTR > EQZ Resultados concordantes pueden verse en Javitt & Sweet (2015); Wulff et al. (2009).
1 (0.993)	Gamma_1_GI	Poder Gamma -Gray Images - ['af3' 'f3' 'fc1' 'c3' 'cp1' 'cp5' 'p7' 'p3' 'pz' 'po3' 'o1' 'oz' 'o2' 'po4' 'p4' 'p8' 'cp6' 'cp2' 'c4' 'fc6' 'fc2' 'f4' 'f8' 'af4' 'fp2' 'fz' 'cz'] . 1570ms-1768ms	EQZ > CTR Contraria a hipótesis gabaérgica.

1 (0.993)	Gamma_2_PN	Poder Gamma - Pink Noise - ['fp1' 'af3' 'f7' 'f3' 'fc1' 'fc5' 'c3' 'cp1' 'cp5' 'po4' 'p4' 'cp6' 'cp2' 'c4' 't8' 'fc6' 'fc2' 'f4' 'f8' 'af4' 'fp2' 'fz' 'cz']. 1522ms-1702ms	EQZ > CTR Contraria a hipótesis gabaérgica.
1 (0.993)	Gamma_7_NI	Poder Gamma - Natural Img- ['af3' 'f3' 'fc1' 'fc5' 'c3' 'cp1' 'cp5' 'p3' 'o1' 'oz' 'o2' 'p4' 'cp2' 'c4' 'cz']. 510ms-580ms	CTR > EQZ Concordante con hipótesis gabaérgica.
1 (0.993)	Beta_8_NI	Poder Beta - Natural Img - ['af3' 'f3' 'fc1' 'fc5' 'c3' 'cp1' 'cp5' 'p3' 'o1' 'oz' 'o2' 'p4' 'cp2' 'c4' 'cz']. 364ms-482ms	CTR > EQZ Sin antecedentes conocidos por el autor.
7 (0.506)	auto_40	ERP - Natural Image - Chn: C3. 150ms-425ms	EQZ > CTR. Sin antecedentes conocidos por el autor.
7 (0.506)	auto_3	ERP - PN - Chn: FC1. 0ms-400ms	EQZ > CTR. Sin antecedentes conocidos por el autor.
8 (0.468)	auto_58	ERP - Gray Image - Chn: P3. 75ms-350ms	EQZ > CTR. Sin antecedentes conocidos por el autor.
8 (0.468)	auto_54	ERP - Gray Image - Chn:P7. 25ms-350ms.	EQZ > CTR. Sin antecedentes conocidos por el autor.
11 (0.385)	Crosscorr_Abs _diff_NI	Cross-correlación - Natural Image	Análisis creado en la tesis, no se conocen antecedentes.

13 (0)	Crosscorr_Abs _diff_GI	Cross-correlación - Gray Image	Análisis creado en la tesis, no se conocen antecedentes.
13 (0)	Crosscorr_CT R_GA_PN	Cross-correlación - Pink Noise	Análisis creado en la tesis, no se conocen antecedentes.
13 (0)	Crosscorr_Eqz _GA_PN	Cross-correlación - Pink Noise	Análisis creado en la tesis, no se conocen antecedentes.

Cabe destacar que 9 características de Poder obtuvieron el mayor puntaje (0.993) en el ranking, lo que nos permite intuir que las características con mayor informatividad provienen del análisis de Poder Oscilatorio.

Clasificadores

Algunas pruebas informales de clasificación con algoritmos simples han generado *accuracies* por sobre lo esperado. Debido a la poca cantidad de sujetos, el peligro de sobreajuste (*overfitting*) puede estar detrás de estos resultados.

Con el fin de evaluar el desempeño de las características mejor rankeadas en un contexto que minimice las posibilidades de overfitting y sea lo más simple posible, a modo de exploración se realizó una clasificación entregando una única característica proveniente de CFC y utilizando el clasificador OneR, que genera una única regla de clasificación. Se validó con un proceso de 15-fold cross-validation estratificada. Este método involucra generar 15 particiones aleatorias del conjunto de características (dividir el conjunto en 15 partes) en las cuales la proporción de clases de las instancias es la misma que en el conjunto total. Tras esto, se entrena el clasificador sobre 14 de las partes y se testea con la parte restante. Este proceso se repite 15 veces, cambiando cada vez la partición sobre la que se testea, por lo que el modelo se testea en todas las instancias.

A continuación (**Tabla 2**) se presenta la tabla con resultados para la característica Delta5_NI, proveniente del análisis CFC. Esta tabla constituye una matriz de confusión (también llamada tabla de contingencia). En ella, las columnas corresponden a las clases predichas para cada instancia testeada, y las filas corresponden a las clases reales para estas instancias. Los resultados muestran que es posible obtener buenas clasificaciones (Accuracy = 90%) con métodos simples.

Tabla 2. Matriz de Confusión para característica CFC Delta NI (*Delta5_NI*). Valores por encima de 15.7605 fueron clasificados como Pacientes.

=== Matriz de Confusión ===		
Control	Paciente	←clasificado como
9	0	Controles
1	10	Pacientes

A continuación, para evaluar más diversas y exhaustivas posibilidades de clasificación se generaron 4 conjuntos reagrupando conjuntos iniciales y utilizando principalmente características tipo “Imágenes Naturales” (*NI*). Se profundiza en los conjuntos *NI* por dos razones: primero, la percepción de imágenes naturales es central en la hipótesis de esta tesis, por lo que es el desempeño de la clasificación en estos conjuntos lo que nos permitirá confirmarla. Segundo, el Dataset 2 (la base de datos de testeo) está conformada únicamente por estímulos tipo Imágenes Naturales, por lo que la comparación entre bases de datos debe ser hecha únicamente en clasificaciones sobre estímulos *NI*. Tras generar los nuevos conjuntos, se utilizaron los algoritmos OneR, J48, LDA y Regresión Logística para clasificarlos.

Los conjuntos empleados fueron:

1. Conjunto Total - Reducido: Se redujeron a 10 las características de todos los conjuntos por separado por medio del algoritmo Evaluación de Subconjuntos. Las 99 características resultantes se agruparon en un mismo conjunto. Se aplicó nuevamente el algoritmo de Evaluación de Subconjuntos para dejar 18 características, que fueron 10

de Poder y 8 de CFC. Este conjunto permite evaluar las mejores características de todos los análisis y condiciones (NI, PN y GI).

2. Conjunto NI: Partiendo del Conjunto Total se dejaron únicamente sus características tipo NI (33). Luego, se redujo el número de características de 33 a 18 por medio del algoritmo Evaluación de Subconjuntos, lo que resultó en 1 característica de ERP, 7 de CFC y 10 de Poder Oscilatorio. Este conjunto permite evaluar la condición NI con la mayor cantidad de características posibles.
3. NI - Reducido: Se dejan las 8 mejores características del Conjunto NI, correspondientes a 2 de CFC y 4 de Poder Oscilatorio. Este conjunto permite evaluar la condición NI minimizando el riesgo de overfitting debido a demasiadas características.
4. NI PCA: Se estandariza el Conjunto NI y se transforman sus características a Componentes Principales, admitiendo los componentes que expliquen más del 5% de la varianza original. Esto da por resultado 4 Componentes, de los cuáles el primero explica más del 50% y es el único por sobre el 10%.

A continuación se detallan los clasificadores utilizados.

OneR (Holte, 1993) es un algoritmo simple utilizado como “baseline”, que genera una única regla de clasificación. Se basa en discretizar los valores numéricos, encontrar un valor umbral entre las clases para cada característica, y a partir de este valor elegir la característica que genere menos errores en el Dataset 1 (de entrenamiento). Su parámetro es el mínimo número de valores por intervalo discretizado. Para esta prueba, fue fijado a 3.

J48 Es la implementación en Java de C4.5 (Quinlan, 2014), un conocido algoritmo de árboles de decisión. Se basa en dividir los datos de entrenamiento en sucesivos nodos que maximizan la ganancia informacional (*Information Gain*), tras esto elimina nodos que no contribuyen significativamente a la clasificación (*pruning*). Se utilizaron los parámetros por defecto en WEKA (instancias mínimas por hoja: 2, Pruned: True, MDLCorrection: True, Laplace: False, Confidencefactor: .25, CollapseTree: True, binarySplits: False, subtreeRaising: True)

LDA se basa en proyectar los datos sobre el hiperplano que maximiza la separación de las distribuciones de cada clase. Para esto, maximiza la proporción entre la diferencia de sus promedios y la suma de sus varianzas (Fisher, 1936). En esta prueba se fijó un parámetro de regularización tipo *Ridge* de $1E-6$.

La Regresión Logística se basa en encontrar la combinación lineal de características que maximiza el estimador log-likelihood para una clase binaria, en función de los datos observados (Hosmer et al., 2013). Se utilizó un parámetro de regularización *Ridge* de $1E-8$.

Para el testeo de la clasificación se aplicó el método 10-cross-validation estratificada (10% de los datos, que corresponde a 2 instancias de distinta clase fueron utilizadas en cada *fold* para el testeo), que minimiza las posibilidades de overfitting. Para controlar por el azar en las instancias que quedan dentro de cada partición, se iteró todo el proceso 300 veces.

A continuación (**Figura 14**) se muestra el desempeño de los clasificadores en función de dos medidas: Sensibilidad y $1 -$ Especificidad. En este gráfico, la sensibilidad corresponde a la proporción de pacientes que fueron correctamente clasificados (*True Positive Rate*), y la

especificidad a la misma proporción para los controles. Así, 1-Especificidad corresponde a la proporción de controles clasificados como pacientes (*False Positive Rate*).

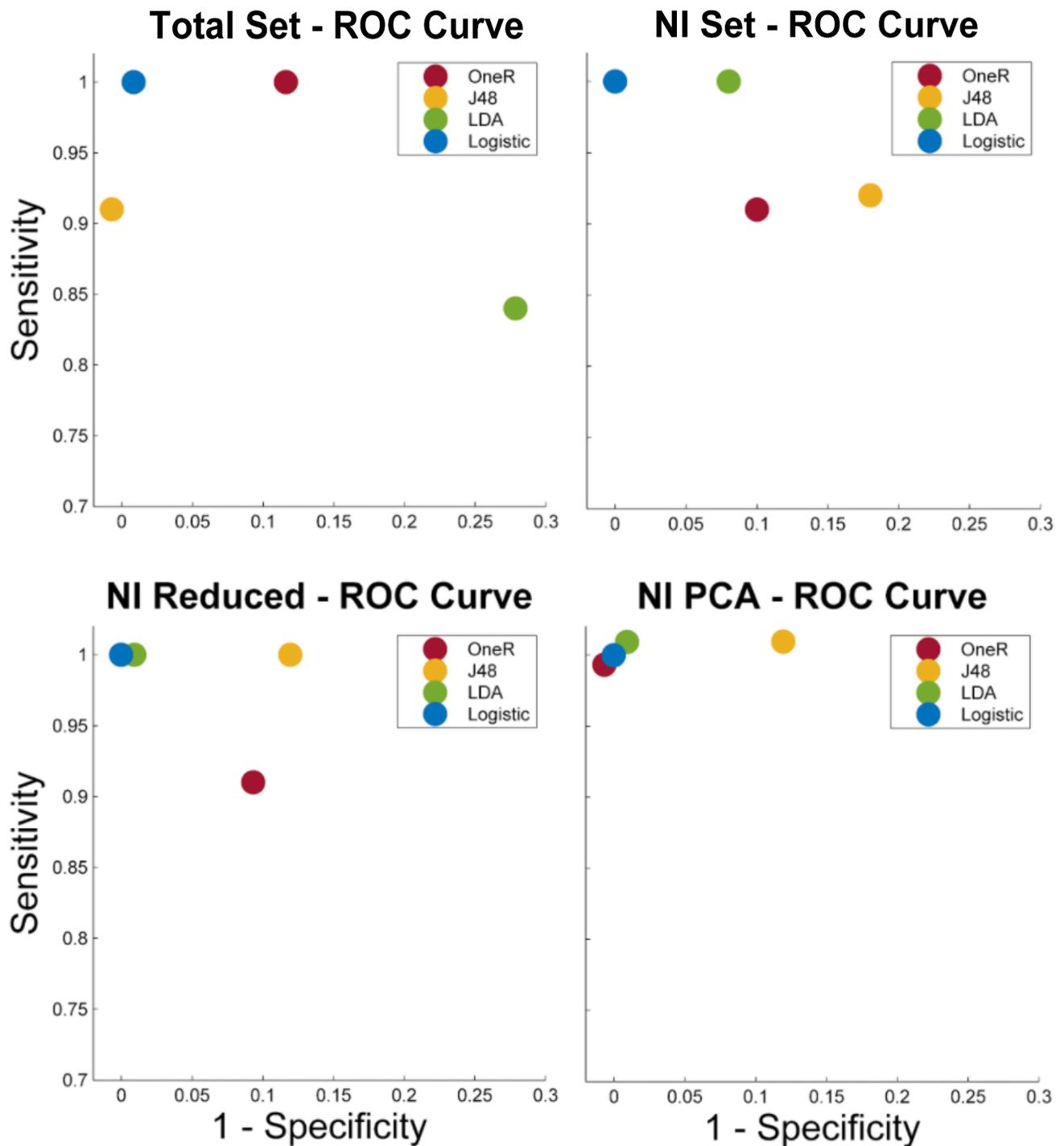


Figura 14: Curvas ROC. Sensitividad y 1-Especificidad para todos los clasificadores, según conjunto. La regresión Logística y el LDA tuvieron los mejores y más sistemáticos resultados de clasificación. El conjunto que permitió una mejor clasificación independiente del clasificador fue el conjunto PCA. (Rojo: OneR, Amarillo: J48, Verde: LDA, Azul: Regresión Logística. Por motivos de visualización se introdujo ruido a los círculos sobrelapados en el pto (0,1))

El análisis de las Curvas ROC muestra que la combinación de características y clasificadores con mejor desempeño fueron los clasificadores LDA y regresión Logística sobre características del Conjunto NI reducidas por medio de su transformación a componentes principales. Para aprovechar esta exitosa estrategia de reducción de dimensionalidad en un conjunto con más información, la técnica fue aplicada a un gran conjunto de características sin pasar por ningún proceso previo de selección de características. Para esto se agruparon la totalidad de características provenientes de análisis CFC (60) y Poder (34) en la condición NI. Este conjunto, denominado “PCA 2 NI” fue estandarizado y transformado a los componentes principales que mantuvieron el 95% de su varianza (16 componentes). Luego, se aplicó un algoritmo de ajuste de parámetros por medio de cross-validation (*CV Parameter selection*) con 10-fold cross-validation implementado en WEKA para encontrar un valor de buen desempeño para el parámetro de regularización *Ridge* de un modelo Logístico y un modelo LDA. La regularización tipo *Ridge* penaliza el número de características de un modelo disminuyendo la magnitud de los coeficientes de características menos determinantes para la predicción. Esto genera modelos más simples, de mejor desempeño, cuya predicción depende de un número reducido de sus variables. Como el conjunto “PCA 2 NI” comprime una mayor cantidad de información, se configuró la búsqueda de valores de *Ridge* entre valores de penalización más conservadores que los anteriormente usados (1E-6 para LDA y 1E-8 para Log.). Así, entre los valores 0.01 y 10, el modelo Logístico resultante tuvo un *Ridge* de 0.01 y el LDA, uno de 0.5095.

A continuación, la **Figura 15** muestra el desempeño en la curva ROC del conjunto PCA 2 NI con sus dos modelos entrenados.

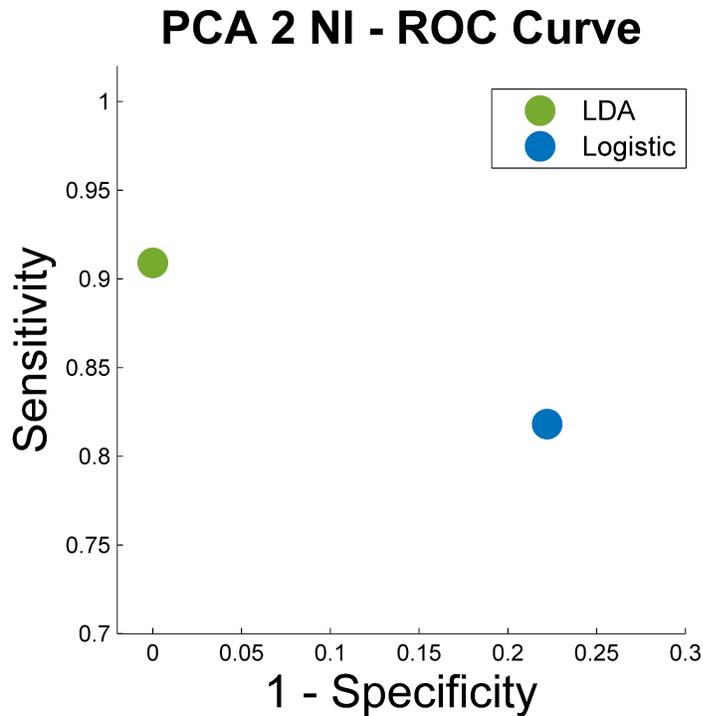


Figura 15: Curva ROC del Conjunto PCA 2.

Los dos nuevos modelos mantienen una buena aunque menor performance en comparación a los modelos generados a partir de un menor número de características. El modelo LDA vió reducida su sensibilidad y el modelo Logístico tuvo su principal reducción en la especificidad.

Estos resultados muestran una mayor tasa de falsos positivos (*1 - Specificity*) para el modelo logístico en comparación al modelo LDA y en comparación a los modelos logísticos entrenados anteriormente, descritos en la **Figura 14**.

Esta tesis propuso que las imágenes naturales evocan actividad en banda gamma alterada en pacientes con esquizofrenia. Una consecuencia práctica de esta afirmación es que es posible entrenar clasificadores a partir de estas alteraciones. Como se ha mostrado en este apartado, varias características generadas a partir de banda gamma en imágenes naturales permiten tal clasificación. Sin embargo, queda por responder si es que la actividad cerebral elicitada por la

observación de otro tipo de imágenes contiene una cantidad de información significativamente distinta sobre la clase del sujeto.

Para responder esta pregunta se midió la significancia estadística de las diferencias de desempeño entre clasificadores entrenados a base de imágenes naturales y clasificadores entrenados con otras imágenes. Se clasificaron 9 conjuntos iniciales, diferenciados por los 3 tipos de estímulo y tres tipos de análisis (ERP, Poder Oscilatorio y CFC). Cada conjunto cuenta con 10 características seleccionadas a partir del algoritmo de Evaluación de Subconjuntos. Estos fueron clasificados con el protocolo usado en la **Figura 14**. Tras esto, se realizó una prueba T-Student de muestras pareadas sobre la distribución generada por las 300 iteraciones del proceso de clasificación de cada conjunto. Se utilizó como variable dependiente el área bajo la curva ROC (AUC). Se corrigió por múltiples comparaciones usando un estadístico t resamplado, con un alfa de 0.05.

A continuación (**Figura 16** y **Figura 17**) se muestran los resultados de las comparaciones estadísticas. Estos muestran que para la mayor parte de los conjuntos y algoritmos utilizados, no hay diferencias significativas en la calidad de la clasificación en función del tipo de estímulo usado para extraer las características. Esto apunta a que la actividad electrofisiológica evocada por las tres condiciones de estimulación visual es igualmente informativa sobre la fisiopatología de la esquizofrenia.

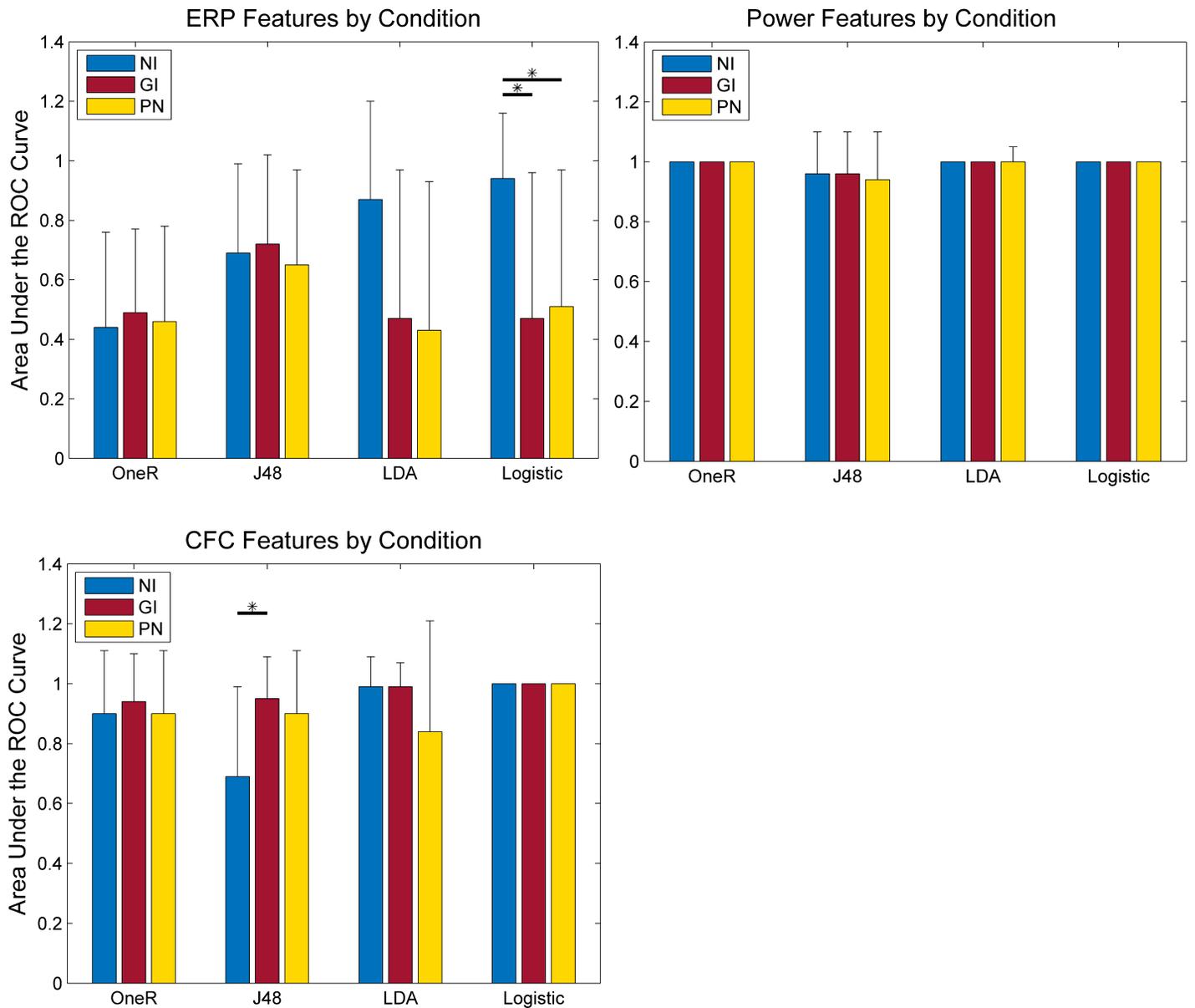


Figura 16: Comparación de Áreas bajo la curva ROC. Para los conjuntos provenientes de 3 tipos de análisis, se comparó el valor AUC de la clasificación del conjunto NI con el de la clasificación de los conjuntos GI y PN. Dos diferencias fueron significativas: (1) Para el análisis ERP con modelo Logístico, el conjunto NI tuvo una precisión mayor que la de los conjuntos GI y PN. (2) Para el análisis CFC con modelo J48, el conjunto NI tuvo una precisión menor que la del conjunto GI. (Líneas verticales sobre las barras corresponden a la desviación estándar, el asterisco representa comparaciones con un $p < 0.05$)

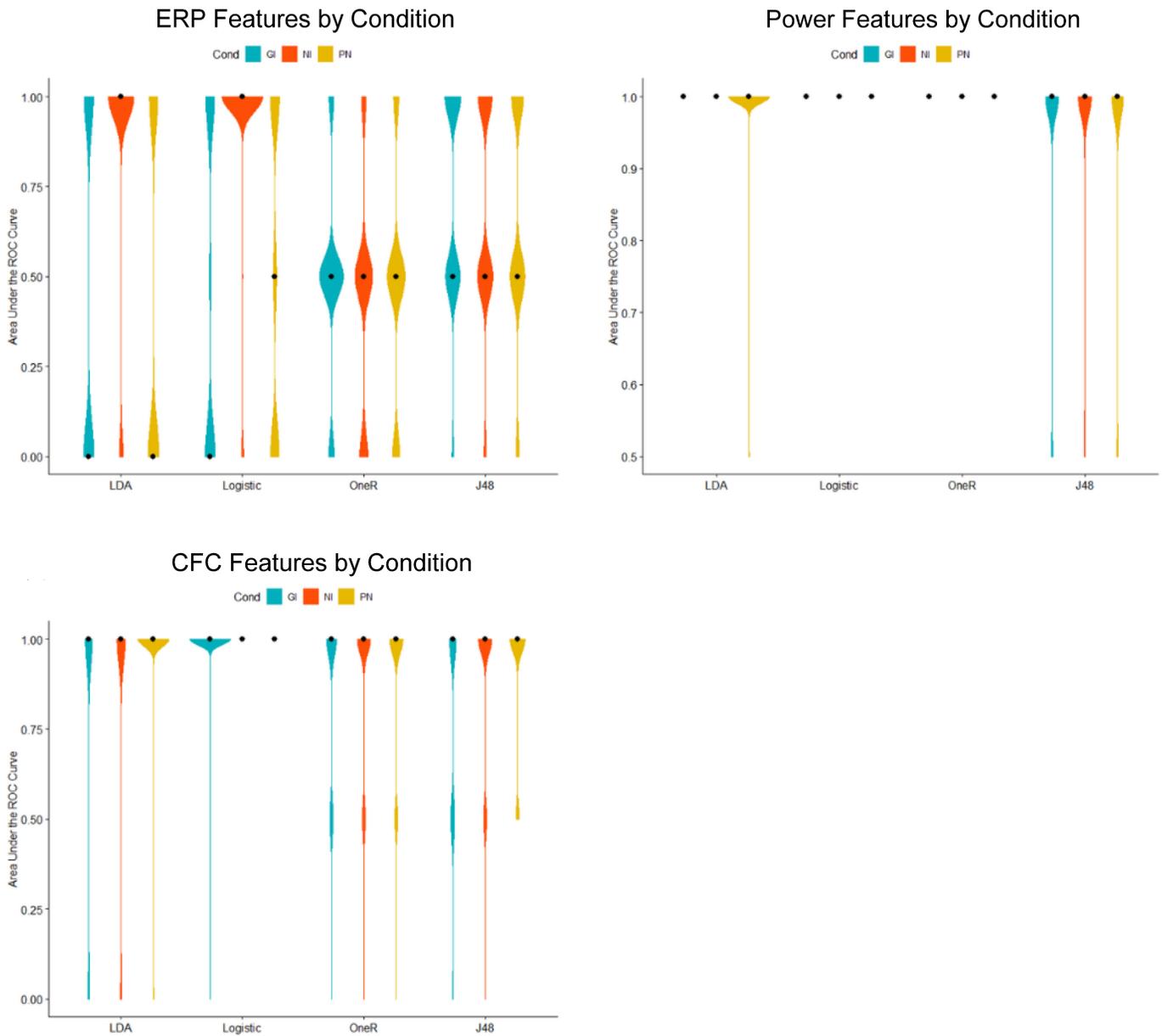


Figura 17: Comparación de Áreas bajo la curva ROC - Violin Plots.
 Los Violin Plots se ensanchan para los valores de mayor frecuencia en la distribución. Estos gráficos permiten notar que para las características de ERP las distribuciones son bimodales, y unimodales para el resto de las características.
 (Punto negro: Mediana de la distribución. Colores: Celeste - Gray Image, Naranja - Natural Image, Amarillo - Pink Noise)

Validación

Para validar las clasificaciones realizadas hasta ahora se utilizó la base de datos de validación facilitada por la doctora Rocio Mayol y el doctor Roberto Verdugo - de ahora en adelante, “Dataset 2”. Los datos del Dataset 2 pasaron por un protocolo de limpieza y preprocesado idéntico al usado con los sujetos del Dataset 1 (la base de datos en que se entrenaron los clasificadores y de la cuál provienen todos los resultados hasta ahora expuestos).

El Dataset 2 incluye aprox. 40 trials de visión libre de imágenes naturales en color para 15 controles y 15 pacientes de esquizofrenia, estos trials fueron utilizados para validar los resultados de la condición “visualización de Imágenes Naturales” (NI) de la base de datos 1. Una descripción más detallada de la tarea, rasgos demográficos de los sujetos y el registro de EEG del Dataset 2 puede encontrarse en el apartado “Métodos” de este texto.

Los conjuntos de características utilizados en la **Figura 14** y **Figura 15** fueron replicados utilizando los sujetos del Dataset 2. Para esto, se aplicaron los clusters encontrados en los análisis de CFC y Poder sobre las mismas señales y electrodos de los nuevos sujetos. Para replicar los conjuntos de características con PCA, se tomaron los coeficientes resultantes de la transformación del Dataset 1 y se aplicaron a las características del Dataset 2, esto permitió que los componentes fueran una combinación lineal de características idéntica a la del PCA del Dataset 1.

En el Dataset 2 el modelo Logístico entrenado con el conjunto “Total - NI” clasificó a todos los sujetos como pacientes con esquizofrenia por lo que tuvo un 50% de Precisión, esto es, la precisión esperada por decisiones arbitrarias. El modelo LDA entrenado con el mismo

conjunto tuvo 53% de Precisión, lo que está aún en el margen de decisiones arbitrarias. Los mismos porcentajes de precisión se obtuvieron con el conjunto “NI - Reducido” para ambos modelos. Para el modelo Logístico del modelo “NI - PCA” se obtuvo un 56.67% de precisión, y el modelo LDA logró un 60%. Finalmente, el conjunto “PCA 2 - NI” obtuvo un 76.67% de Precisión para el modelo Logístico y un 80% de Precisión para el modelo LDA. Las curvas ROC de estos resultados están graficadas a continuación en la **Figura 18**.

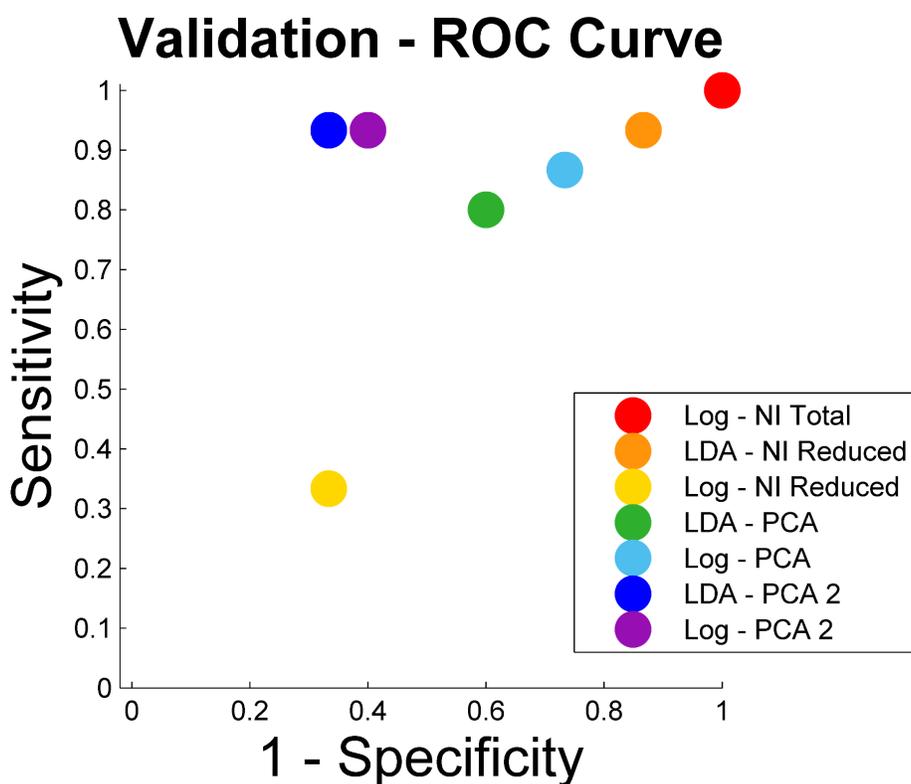


Figura 18: Curvas ROC para la base de datos 2

Los modelos entrenados en el conjunto “PCA 2” obtuvieron los mejores resultados. Para el modelo “LDA - PCA 2” 14 de 15 pacientes y 10 de 15 controles fueron correctamente detectados.

Las curvas ROC muestran que pese a tener una buena sensibilidad, los modelos tuvieron en general problemas de especificidad, esto es, una buena porción de sujetos control fueron erróneamente clasificados como pacientes.

Tras la obtención de estos resultados el siguiente objetivo fue entender por qué hubo un peor desempeño de clasificación en la base de datos 2 (Dataset 2). Para esto, se partió inspeccionando la calidad de la transformación a componentes principales en el Dataset 2 comparado al Dataset 1. Como para obtener los componentes del Dataset 2 se utilizaron los mismos coeficientes de la transformación del Dataset 1, es posible que los componentes del Dataset 2 no sean direcciones de máxima varianza o bien no tengan varianzas decrecientes. Se realizó esta comparación en la **Figura 19**. En el gráfico se puede observar que aunque las varianzas son generalmente decrecientes para el Dataset 2 éstas decrecen más lentamente, en otras palabras, la varianza está más homogéneamente repartida entre componentes. Además, se requiere de los primeros dos componentes para explicar la misma varianza que en el componente 1 en el Dataset 1, lo que implica una peor calidad de la transformación.

El peor desempeño de clasificación del Dataset 2 puede también ser explicado por el hecho de que sus datos no varíen en la dirección de los componentes principales, lo que hace más difícil separar los datos por medio de los componentes. Para explorar tal posibilidad se proyectaron los datos del Dataset 2 en el espacio generado por sus dos primeros componentes principales, como se muestra en la **Figura 20**. Este gráfico confirma que los datos no siguen la dirección de los componentes. Para verificar si los datos están siguiendo la dirección de alguna de las

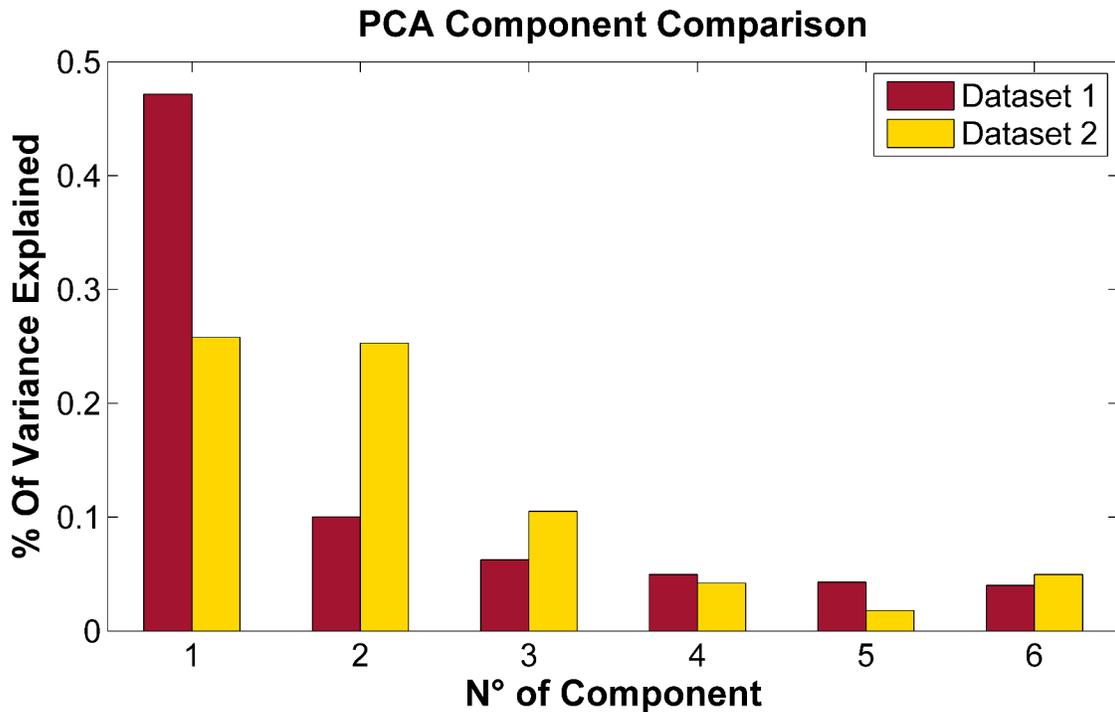


Figura 19: Comparación de la transformación a Componentes Principales

La varianza del Dataset 2 se encuentra más homogéneamente distribuida entre sus componentes que en el Dataset 1, esto es muestra de una descomposición de peor calidad. La ausencia de barras de error ocurre porque este es un análisis determinista.

características se proyectaron en el mismo gráfico las características con mayor informatividad sobre la Clase, seleccionadas por el algoritmo InfoGain sobre el Dataset 2.

Los resultados del algoritmo InfoGain muestran que solo 4 características de las 93 originales transformadas por PCA contenían información con respecto a la Clase de los sujetos. Estas eran 3 características de CFC (Alpha 13, Alpha 6 y Alpha 8) y 1 característica de Poder (Delta 16). Estas características tuvieron 0.285 bits de información con respecto a la clase, en

comparación con los 0.993 bits de las mejores características evaluadas en el Dataset 1, esto indica una gran reducción de la información disponible en el conjunto de características.

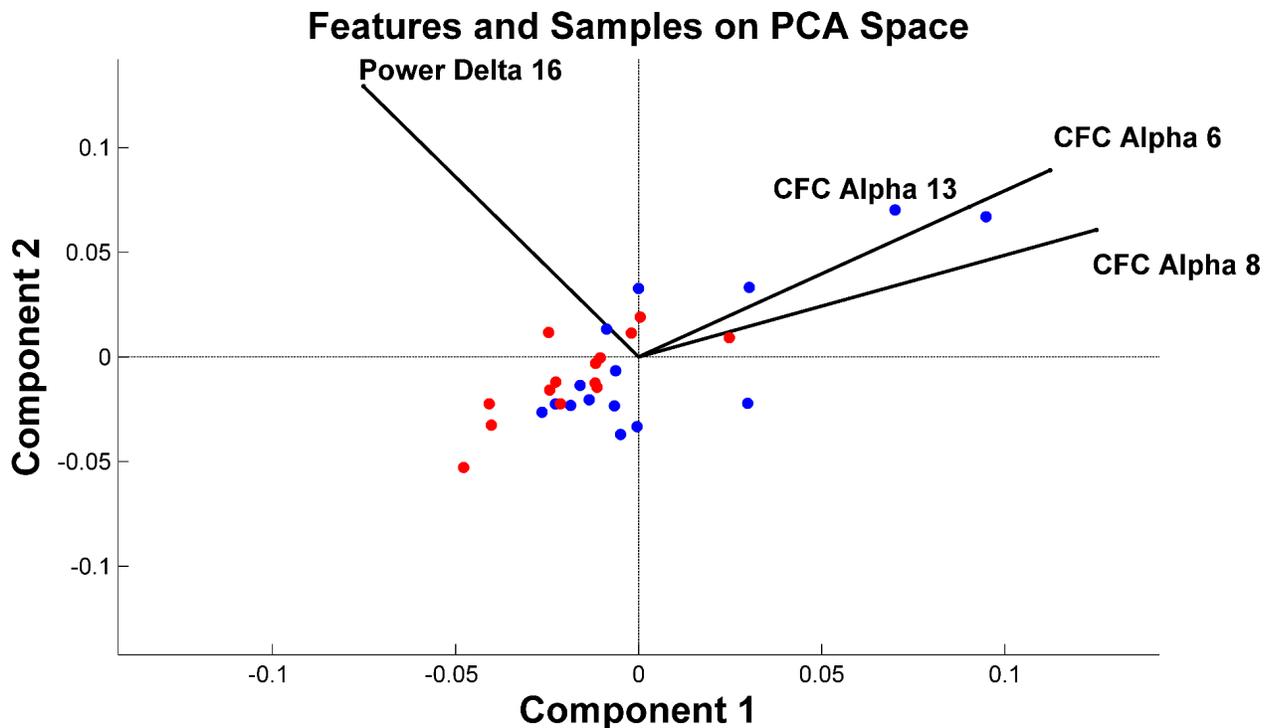


Figura 20: Características y datos en el espacio PCA

Se observa que los datos no siguen la dirección de los componentes principales pero sí siguen la dirección de las características más informativas del Dataset 2. Los puntos rojos son pacientes, y los puntos azules son controles.

Al proyectar estas características en conjunto con los sujetos en el espacio PCA, se observa que los datos efectivamente siguen la dirección de estas características. Esto muestra que la transformación a componentes principales no está representando óptimamente características útiles para la separación de las clases.

Para explorar las razones de que las características no contuviesen información sobre las clases en el Dataset 2, se graficó (**Figura 21**) el componente ERP P500 descrito en literatura de observación de imágenes naturales (Devia, 2019).

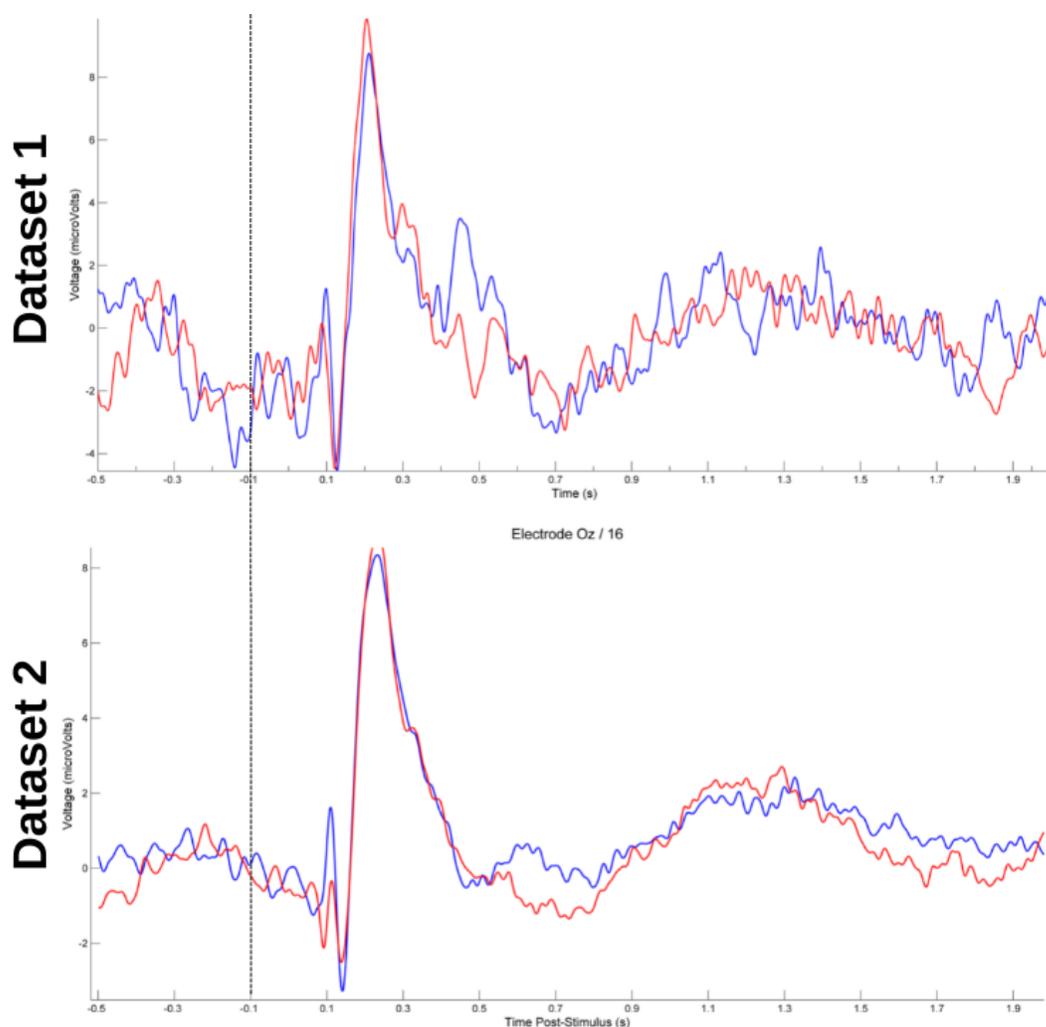


Figura 21: Retraso del componente P500 en el Dataset 2. Electrodo: Oz.

Existe un retraso de aproximadamente 130 ms en el P500 del Dataset 2. Esto sugiere que una de las razones de la disminución en el desempeño de clasificación del Dataset 2 es que su actividad ocurre con una temporalidad distinta a la del Dataset 1. (En rojo: pacientes. Azul: controles. Línea punteada negra: -100 ms previo a la presentación de estímulo)

Se observa un importante retraso (130 ms aprox.) del componente en el Dataset 2 en comparación al Dataset 1. Cabe destacar que esto es visible tanto para controles (azul) como pacientes (rojo), por lo que solo puede ser explicable a través de variables demográficas de las muestras comunes tanto a controles como a pacientes, o rasgos de la tarea de free-viewing. A su vez, los componentes tempranos del ERP (P1, N1 y P2) no se encuentran retrasados, lo que descarta la posibilidad de errores en el preprocesado de los datos.

En resumen, la validación en el Dataset 2 mostró que dos modelos tuvieron clasificaciones por sobre lo esperado por azar, estos fueron los modelos LDA y Logístico entrenados sobre el conjunto "PCA - 2". Esto involucró una disminución del desempeño de clasificación obtenido en el Dataset 1. La inspección de las posibles causas para esto sugiere que los modelos tuvieron un peor desempeño en el Dataset 2 porque: (1) El conjunto de características capturó menos información sobre la Clase de los sujetos que en el Dataset 1, (2) los componentes principales no capturaron correctamente la información disponible en las mejores características del Dataset 2 y (2) el Dataset 2 tiene su señal retrasada con respecto al Dataset 1, lo que impidió que el intervalo de tiempo en que las características se definieron haya podido extraer la actividad correcta.

Discusión

La hipótesis de esta investigación es que la percepción de escenas naturales recluta actividad cortical alterada en gamma en pacientes de esquizofrenia. Particularmente, usar medidas de banda gamma para entrenar un clasificador que distinga a los pacientes, solo es posible si para empezar esta actividad está alterada en ellos. Por lo que un eventual éxito de tal clasificador implica la confirmación de la hipótesis. Este fue el camino tomado en la presente tesis para explorar la hipótesis de trabajo.

Como se vio en la **Figura 7**, sólo el poder en gamma evocado por imágenes naturales basta para clasificar perfectamente a la totalidad de los sujetos del Dataset 1 (de entrenamiento). La diferencia entre los sujetos de cada grupo sigue, por cierto, la dirección propuesta en la hipótesis de la tesis y la hipótesis etiológica gabaérgica de la esquizofrenia: cada uno de los pacientes tiene menos poder en gamma que los sujetos control en la condición NI. La diferencia de poder en gamma es el efecto más fuerte encontrado en esta investigación, junto con el poder en Beta, y comparten el lugar 1 en el ranking de mayor informatividad sobre la “Clase del sujeto” (**Tabla 1**) generado por el algoritmo InfoGain. La diferencia de poder en gamma fue encontrada en la zona fronto-central izquierda, en la vecindad del electrodo C3, entre los 510 ms y 578 ms post-estímulo. Tanto la zona como la latencia sugieren que esta actividad no subyace a un proceso perceptual básico como en las cortezas primarias, sino que es más probable que se trate de un cambio en la atención visual, pues el poder de gamma frontal ha sido asociado a procesos de re-evaluación cognitiva (re-interpretación del significado de una imagen) (Kang et al., 2014), atención a imágenes afectivas y cambios en la interpretación de imágenes bi-estables (Başar-Eroglu et al., 1996).

La característica mejor evaluada en el análisis *Cross-Frequency Coupling* para la condición NI proviene del acoplamiento Delta-Gamma. Tal como propuso la hipótesis de esta tesis y la hipótesis etiológica gabaérgica, tuvo mayores valores de acoplamiento para controles que para pacientes. Esta medida logra separar las poblaciones con solo dos errores (90% de precisión o *Accuracy*) lo que muestra que el efecto tiene sistematicidad a través de los sujetos. Esto confirma el corolario de la hipótesis de esta tesis, mostrando que existe alteración de la sincronía neural en banda gamma. Esta medida proviene del acoplamiento en el periodo 0.5 a 2 seg. post-estímulo, entre la fase en delta del electrodo P8 y el promedio del poder en gamma en los electrodos F3, FC1, FC2 y Fz (**Figura 8**, FC1 y Fz graficados). La interpretación más común del fenómeno *Cross-Frequency Coupling* es la de comunicación inter-area. El *Cross-Frequency Coupling* Delta-Gamma ha sido asociado a selección atencional a nivel cognitivo (Lakatos, 2008) y a modulación de la excitación cortical a nivel fisiológico (Lakatos, 2005).

Las comparaciones de desempeño entre clasificadores entrenados con distintos tipos de estímulos (GI, Imagen Gris; PN, Ruido Rosa; NI, Imagen Natural) mostraron fuertes similitudes (**Figura 16**). Esto admite dos interpretaciones. O bien todos los estímulos usados evocaron las mismas alteraciones de actividad cortical, lo que apunta a que la actividad reclutada subyace a procesamiento de información de bajo nivel (*low-level*). O bien los estímulos evocaron distintas alteraciones de actividad cortical cada una por sí sola capaz de distinguir a los sujetos de distintas poblaciones. Un análisis de la valencia de los efectos en una misma banda para distintos estímulos sugiere que la respuesta correcta es la segunda interpretación. El caso de gamma es ilustrativo y de particular interés para esta tesis: de todas

las alteraciones medidas en esta tesis, las alteraciones de Poder de banda gamma fueron las características más informativas sobre la clase de los sujetos en todos los tipos de imagen: las características “Gamma PN” “Gamma GI” y “Gamma NI” compartieron la posición número 1 en el ranking de características de la **Tabla 1**. Sin embargo, la dirección de estas alteraciones fue distinta. Para estímulos NI, los controles tuvieron más Poder en gamma. Pero para estímulos GI y PN, los controles tuvieron menos Poder en gamma.

La valencia del efecto de banda gamma en las condiciones GI y PN no se oponen a la hipótesis de esta tesis, que está limitada a los efectos evocados por Imágenes Naturales, pero sí aparenta ser paradójica o al menos contraria a la idea de una fisiopatología gabaérgica como origen a las alteraciones en gamma. Esta paradoja ha sido notada por estudios de los efectos sobre la actividad gamma de antagonistas de receptores NMDA (Hudson et al., 2016), uno de los principales modelos farmacológicos de la esquizofrenia. Las conclusiones de Hudson se basan en distinguir el gamma basal del gamma elicitado por estímulos. A la fecha, han habido varios reportes de **poder aumentado de gamma basal** en pacientes con esquizofrenia (Spencer, 2012; Behrendt, 2003). Por otro lado, el poder de **gamma elicitado por estímulos está disminuido** en pacientes (Leicht et al., 2010; Kwon et al., 1999). A su vez, ambos efectos (gamma basal aumentado y déficit de gamma elicitado) aumentan en magnitud linealmente con la dosis administrada de antagonistas de receptores NMDA (NMDAR) (Kocsis, 2012; Kulikova et al., 2012). Esta evidencia se ajusta a lo observado en esta tesis: el período pre-estímulo tenía siempre una imagen gris con una cruz de fijación, por lo que la estimulación en condición GI parece haber mantenido las diferencias presentes en gamma basal. Por otra parte, solo la condición NI posee contenido semántico, por lo que solo esta

condición recluta áreas profundas de la vía visual ventral de reconocimiento y categorización (áreas V4 y TO1), lo que parece haber evocado las diferencias entre pacientes y controles propias de la estimulación sensorial mencionada en la literatura. A su vez, la activación de la vía visual ventral involucra comunicación cortical feed-forward, que tal como propone Fries (2009) ocurriría a través de la sincronía neural en banda gamma.

Más aún, en un estudio reciente, la administración de un antagonista NMDAR a ratas con receptores NMDA eliminados de neuronas PV+ mantuvo la alteración del antagonista en gamma evocado por estímulos pero disminuyó la alteración del antagonista en gamma basal (Hudson et al., 2020). Los autores concluyeron a partir de esto que gamma basal y gamma evocado provienen de distintos grupos celulares. Como el mal funcionamiento de receptores NMDA en neuronas PV+ es central en la teoría gabaérgica de Lewis et al. (2005), esta evidencia sugiere que las neuronas gabaérgicas están implicadas en el aumento de gamma basal presente en pacientes de esquizofrenia, pero no en su déficit de gamma evocado. Esta línea argumentativa apoya la posibilidad de que los estímulos visuales usados en esta tesis reclutaran múltiples mecanismos fisiológicos subyacentes a la producción de gamma y que los estímulos visuales con carga semántica reclutaron actividad gamma de una población distinta a la gabaérgica en mayor proporción que los estímulos sin carga semántica. Sin embargo, la generación de evidencia contundente para tal posibilidad escapa de las técnicas y métodos utilizados en esta tesis.

En conclusión, los efectos observados en banda gamma para todas las condiciones de estimulación de esta tesis sugieren que (1) la percepción libre de estímulos visuales con carga semántica genera estados fisiológicos con mayor poder en gamma en controles que en

pacientes de esquizofrenia, (2) la visión libre de estímulos visuales sin carga semántica generan estados fisiológicos con mayor poder en gamma en pacientes que en controles, y (3) los mecanismos que generan el gamma de los estados fisiológicos de (1) y (2) están regulados diferencialmente en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Con respecto a la interacción entre la terapia farmacológica de los sujetos en los datasets y los efectos encontrados en esta tesis, es posible comentar dos cosas. Primero, Hudson et al. (2016) mostró que los antipsicóticos típicos y atípicos reducían el mencionado poder aumentado de gamma basal en ratas, pero la mayoría de los fármacos (salvo la clozapina) fallaba en normalizar la reportada disminución del poder de gamma elicitado por estímulo. Como los pacientes de ambos Datasets en la tesis estaban medicados podemos esperar que el efecto encontrado en “gamma basal” (estímulos GI y PN) esté atenuado, pero es menos probable que el efecto de gamma elicitado por estímulo (estímulo NI) esté atenuado. En esta línea, Minzenberg et al. (2010) encontró que las diferencias entre pacientes y controles en el poder de gamma elicitado por estímulos no difería entre pacientes medicados y no medicados.

Los efectos encontrados en los análisis de ERP y Cross-Correlation fueron rankeados como menos relevantes por los algoritmos de selección de características utilizados, por lo que su descripción quedó limitada exclusivamente al Dataset 1. Aún así, el desempeño de estas medidas en el Dataset 1 fue suficiente para hacerlas candidatas a futuros desarrollos en el área.

A la pregunta sobre la validez de la hipótesis, cuya confirmación en este punto debería ser clara, sigue la pregunta sobre la utilidad clínica de los clasificadores generados y el uso de las características encontradas como posibles biomarcadores. En este respecto cabe comentar que

prácticamente la totalidad de características utilizadas en estos clasificadores llevan años siendo investigadas como biomarcadores en otros paradigmas de experimentación, sin que hayan sido integradas aún a la práctica clínica. En palabras del director del *National Institute of Mental Health* (NIMH), T. Insel, “A la fecha no tenemos biomarcadores testeados rigurosamente, reproducibles y aplicables clínicamente para ningún trastorno psiquiátrico” (Insel, 2014). El principal problema a la hora de generar un biomarcador psiquiátrico es la falta de especificidad que tienen las medidas para distinguir entre distintos trastornos con sintomatología en común (Razafsha et al., 2015). Este es el caso, por ejemplo, de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. En el caso de las medidas evaluadas en esta tesis, se requieren futuros experimentos que determinen su especificidad para distinguir pacientes de esquizofrenia de otros pacientes y sujetos en estados mentales alterados antes de avanzar a ensayos clínicos que evalúen su utilidad práctica como herramienta diagnóstica.

Cuando se compara el desempeño de los clasificadores entrenados en la tesis con el resto de los clasificadores entrenados en el mundo en los últimos 6 años los resultados son prometedores. En el review de Barros et al. (2021) se revisaron 26 estudios que utilizaron técnicas de machine-learning sobre datos de EEG para distinguir pacientes de esquizofrenia de controles sanos. Cuando comparamos el modelo con mejor desempeño de los papers que evaluaron su modelo en el propio dataset de entrenamiento usando cross-validation (Goshvarpour & Goshvarpour, 2020), con el mejor clasificador de esta tesis evaluado con la misma estrategia (**Figura 14**), ambos modelos empatan en 100% de Precisión. Por otro lado, cuando se consideran los modelos testeados en un dataset separado, nunca visto por el clasificador, solo hay dos precedentes en los últimos 6 años: Buettner et al. (2019), con un

71.43% de precisión y Boostani & Sabeti (2018), con un 83.74%. El mejor modelo testeado con tal estrategia en esta tesis obtuvo un 80% de precisión, evaluándose en un dataset con mayor N que los modelos de Buettner y Boostani. En conclusión, los clasificadores generados en esta tesis presentan un desempeño comparable al de los mejores clasificadores en el mundo desarrollados en los últimos años.

Con respecto a la disminución del desempeño de clasificación en el Dataset 2, si bien no es posible descartar el overfitting de los modelos entrenados en el Dataset 1, afirmar que las fallas de generalización de los modelos se debieron principalmente a overfitting implica afirmar que los valores de las características en ambos Datasets provendrían de una misma distribución y que los modelos generalizaron el ruido del Dataset 1 proveniente de un muestreo poco representativo de tal distribución. Tal interpretación es poco probable debido al hallazgo del retraso de 150 ms en componentes visuales tardíos (P500) del Dataset 2 (**Figura 21**). Un retraso tan amplio es difícilmente atribuible a ruido de muestreo, pero muy común entre diseños experimentales distintos, pues los componentes tardíos de la señal EEG son particularmente sensibles a manipulación experimental. Esto sugiere que aunque haya habido overfitting, la disminución del desempeño en el Dataset 2 se debe principalmente a diferencias en el diseño experimental utilizado al generar los datos.

Esto es apoyado por el hecho de que las características que retuvieron información sobre la Clase en el Dataset 2 fueron las más insensibles a perturbaciones en la latencia de la señal. Por ejemplo, la única característica de poder útil en el Dataset 2 estaba asociada a banda delta. Esta banda es la más lenta, y por esto sus efectos suelen durar varios cientos de milisegundos. Las otras características informativas en el Dataset 2 fueron 3 medidas de Cross-Frequency

Coupling Alpha-Gamma. Las medidas de Cross-Frequency Coupling usadas en esta tesis tienen sus valores de tiempo promediados entre los 0.5 y 2 segundos post-estímulo, lo que sesga su sensibilidad hacia eventos de sincronía de larga duración.

Como el retraso de la señal en el Dataset 2 está presente en controles y pacientes, sólo puede explicarse a partir de diferencias demográficas de la muestra o diferencias en la tarea de visión libre. Con respecto a las variables demográficas la principal diferencia entre las muestras es la edad. El Dataset 2 incluye más sujetos jóvenes que el Dataset 1. Sin embargo, varios estudios (van Dinteren et al., 2014; Gazzaley et al., 2008; Rousselet et al., 2009) han determinado que los componentes ERP se atrasan con la edad, lo que apunta en la dirección contraria a la diferencia visible en los datos, en que el Dataset 2 de sujetos más jóvenes tiene componentes más atrasados. Esto solo deja la posibilidad de diferencias en la tarea. La tarea del Dataset 2 tiene tres diferencias con respecto a la tarea del Dataset 1. Primero, las imágenes naturales del Dataset 1 estaban en escala de grises y en colores para el Dataset 2. Segundo, en el Dataset 1 existía una cruz de fijación desde un segundo previo a la presentación de estímulo, mientras el Dataset 2 una cruz de fijación aparecía solo cada 4 imágenes. Tercero, en el Dataset 1 los sujetos presionaron un botón para mostrar la imagen, en el Dataset 2 esto sólo se pedía cada 4 imágenes.

Sobre la primera diferencia: la información cromática es generada exclusivamente por conos, a diferencia de los bastones que codifican luminosidad y contraste. Ambos grupos celulares conforman vías distintas hacia la corteza. La vía cromática o Parvo-celular tiene axones más delgados, lo que la hace notoriamente más lenta que la vía Magno-celular, que lleva información de los bastones y llega antes a la corteza. Sin embargo, un estudio reportó que las

imágenes naturales en escala de grises generan retrasos de componentes ERP de hasta 58 ms comparadas con imágenes naturales en colores originales (329ms vs 271ms), y hasta 89ms cuando se comparan colores originales con incorrectos (288ms vs 377ms) (Goffaux et al., 2005). Esto sugiere que los componentes tardíos están involucrados en el reconocimiento de escenas y este se ve dificultado por incongruencia o falta de color. A partir de esto es posible concluir que el retraso en el Dataset 2 no fue generado por la presencia de color.

Por otro lado, tanto la cruz de fijación como el auto-administrar la presentación de imagen prepara a los sujetos a la visualización. Observar la cruz al centro de la pantalla minimiza la distancia promedio de una sacada hasta un punto de interés arbitrario en la imagen. Esto permite suponer que los sujetos del Dataset 1 centraron en su fovea los estímulos de interés con mayor rapidez que los sujetos del Dataset 2, por ende también apresurando los componentes tardíos de reconocimiento de imagen. Tras este razonamiento, se concluye que la única diferencia entre los Datasets candidata a explicar el retraso de los componentes tardíos es la anticipación a los estímulos, por lo que se sugiere que futuras validaciones de los resultados de esta tesis deben velar por controlar tal variable.

Finalmente, entre los futuros focos de investigación que este trabajo sugiere, se cuentan las nuevas metodologías de análisis EEG, como el análisis de Cross-Correlation. Este análisis encuentra desfases relativos entre dos señales, por lo que en principio es insensible a desfases absolutos, compartidos por ambas señales. Esto la vuelve potencialmente insensible a diferencias de latencia entre muestras. Este rasgo podría permitirle un buen desempeño en datasets de validación generados en condiciones distintas a las del dataset de entrenamiento,

como fue el caso en esta investigación, por lo que se sugiere su profundización en el ámbito del entrenamiento de clasificadores de señal EEG con bases de datos distintas.

Aunque esta tesis se centró en alteraciones en banda gamma, el análisis de poder oscilatorio generó características relevantes en casi todas las bandas cerebrales, lo que justifica la exploración en mayor profundidad de estas medidas y sus interacciones (ej. sincronía). El presente trabajo no consideró posibles asociaciones entre una banda y rasgos de los estímulos visuales, más allá del contenido semántico. El caso del color es de particular relevancia, dado que fue una variable no controlada entre los Datasets. Aunque existe evidencia de inducción de banda gamma a partir de tonos rojizos, asociados a conos sensibles a longitud de onda larga (Shirhatti & Ray, 2018), existe poco conocimiento sobre el efecto general de una imagen con colores heterogéneos sobre las oscilaciones. Recientemente (Sandhaeger et al., 2019) se logró en primates, correlacionar campos tempranos de MEG con registros neuronales individuales en V4, el centro cortical del procesamiento de color en la vía visual ventral. Sin embargo, este experimento también hizo uso de colores aislados. En otras palabras, aún es difícil predecir actividad cortical global para estímulos cromáticos complejos. Pero futuros estudios pueden aumentar la especificidad de las medidas entregadas a sus clasificadores por medio de investigar asociaciones entre rasgos del estímulo visual y bandas oscilatorias.

El aspecto a mejorar más importante en el contexto de esta tesis es el proceso de selección de características. La validación sobre el Dataset 2 mostró que la reducción de dimensionalidad por medio de PCA generó mejoras con relativa independencia de los otros pasos y clasificadores elegidos. Sin embargo, la reducción de dimensionalidad generada por PCA no sigue necesariamente las direcciones de mayor varianza entre-clases para los datos, y es ciega

a organizaciones complejas de los datos, como la presencia de manifolds latentes de baja dimensionalidad intrínseca. Este último punto es de gran importancia en el estudio de la esquizofrenia debido a su heterogeneidad sintomatológica, y las consideraciones clínicas que sugieren que se trataría de una enfermedad con “sub-tipos” definidos, basados en distintas alteraciones biológicas subyacentes. Por esto, métodos más complejos de reducción de dimensionalidad pueden dar una mejora considerable en la clasificación y predicción de la esquizofrenia sobre señal EEG.

Conclusión

La percepción de imágenes naturales evoca un menor Poder y Cross-Frequency Coupling en banda gamma en pacientes comparados a controles, y estos efectos son lo suficientemente sistemáticos como para diferenciar las poblaciones con, respectivamente, un 100% y 90% de precisión en el Dataset 1. A su vez, si se incluyen más bandas oscilatorias para generar características, el clasificador resultante obtiene un 100% de precisión en el dataset en que se entrenaron los modelos (Dataset 1) y un 80% en un nuevo dataset nunca visto por el modelo (Dataset 2), ambos desempeños equivalentes a los mejores modelos de su tipo en los últimos años.

El paradójico aumento en pacientes del poder en gamma evocado por estímulos visuales sin carga semántica (imágenes PN y GI) sugiere que distintos procesos fisiológicos subyacen a esta banda en función de las condiciones de estimulación, de una manera que recuerda a los efectos dispares en gamma basal y en gamma inducido, generados por la administración de antagonistas de receptores NMDA.

En direcciones futuras, nuevos experimentos se requieren para determinar la especificidad de los efectos encontrados en gamma para distinguir la esquizofrenia de otros trastornos psiquiátricos. A su vez, experimentos que exploren en detalle los mecanismos fisiológicos implicados en la producción de gamma basal y gamma elicitado por input sensorial visual, permitirán avanzar en la descripción de alteraciones celulares en la esquizofrenia que posibilitan su particular perfil de alteraciones en banda gamma.

Bibliografia

- Abásolo, D., Escudero, J., Hornero, R., Gómez, C., & Espino, P. (2008). Approximate entropy and auto mutual information analysis of the electroencephalogram in Alzheimer's disease patients. *Medical & biological engineering & computing*, 46(10), 1019-1028.
- Akar, S. A., Kara, S., Latifoğlu, F. A. T. M. A., & Bilgiç, V. (2016). Analysis of the complexity measures in the EEG of schizophrenia patients. *International journal of neural systems*, 26(02), 1650008.
- Alvarez-Jimenez, M., Gleeson, J. F., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Harris, M. G., Killackey, E., ... & McGorry, P. D. (2012). Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychological medicine*, 42(3), 595.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- An der Heiden, U. (2006). Schizophrenia as a dynamical disease. *Pharmacopsychiatry*, 39(S 1), 36-42.
- Barros, C., Silva, C. A., & Pinheiro, A. P. (2021). Advanced EEG-based learning approaches to predict schizophrenia: Promises and pitfalls. *Artificial Intelligence in Medicine*, 114, 102039.

- Bartos, M., Vida, I., & Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature reviews neuroscience*, 8(1), 45-56.
- Başar-Eroglu, C., Strüber, D., Kruse, P., Başar, E., & Stadler, M. (1996). Frontal gamma-band enhancement during multistable visual perception. *International Journal of Psychophysiology*, 24(1-2), 113-125.
- Behrendt, R. P. (2003). Hallucinations: Synchronisation of thalamocortical γ oscillations underconstrained by sensory input. *Consciousness and cognition*, 12(3), 413-451.
- Biomarkers Definitions Working Group, Atkinson Jr, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., ... & Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 69(3), 89-95.
- Bonnefond, M., Kastner, S., & Jensen, O. (2017). Communication between brain areas based on nested oscillations. *eneuro*, 4(2).
- Boostani, R., & Sabeti, M. (2018). Optimising brain map for the diagnosis of schizophrenia. *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*, 28(2), 105-119.
- Boutros, N. N., Arfken, C., Galderisi, S., Warrick, J., Pratt, G., & Iacono, W. (2008). The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophrenia research*, 99(1-3), 225-237.

- Brandt, C. L., Doan, N. T., Tønnesen, S., Agartz, I., Hugdahl, K., Melle, I., ... & Westlye, L. T. (2015). Assessing brain structural associations with working memory related brain patterns in schizophrenia and healthy controls using linked independent component analysis. *NeuroImage: Clinical*, 9, 253-263.
- Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine learning*, 45(1), 5-32.
- Brunet, N., Bosman, C. A., Roberts, M., Oostenveld, R., Womelsdorf, T., De Weerd, P., & Fries, P. (2015). Visual cortical gamma-band activity during free viewing of natural images. *Cerebral cortex*, 25(4), 918-926.
- Buettner, R., Hirschmiller, M., Schlosser, K., Rössle, M., Fernandes, M., & Timm, I. J. (2019, October). High-performance exclusion of schizophrenia using a novel machine learning method on EEG data. In *2019 IEEE International Conference on E-Health Networking, Application & Services (HealthCom)* (pp. 1-6). IEEE.
- Canolty, R. T., Edwards, E., Dalal, S. S., Soltani, M., Nagarajan, S. S., Kirsch, H. E., ... & Knight, R. T. (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *science*, 313(5793), 1626-1628.
- Carlen, M., Meletis, K., Siegle, J. H., Cardin, J. A., Futai, K., Vierling-Claassen, D., ... & Tsai, L. H. (2012). A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior. *Molecular psychiatry*, 17(5), 537-548.

- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta pharmacologica et toxicologica*, 20(2), 140-144.
- Carracedo, L. M., Kjeldsen, H., Cunnington, L., Jenkins, A., Schofield, I., Cunningham, M. O., ... & Whittington, M. A. (2013). A neocortical delta rhythm facilitates reciprocal interlaminar interactions via nested theta rhythms. *Journal of Neuroscience*, 33(26), 10750-10761.
- Chen, C. M. A., Stanford, A. D., Mao, X., Abi-Dargham, A., Shungu, D. C., Lisanby, S. H., ... & Kegeles, L. S. (2014). GABA level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 4, 531-539.
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: theory and practice*. MIT press.
- Cohen, M.X. (2017). Where does EEG come from and what does it mean?. *Trends in neurosciences*, 40(4), 208-218.
- Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192(4238), 481-483.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, 134(1), 9-21.

- Devia, C., Mayol-Troncoso, R., Parrini, J., Orellana, G., Ruiz, A., Maldonado, P. E., & Egaña, J. I. (2019). EEG classification during scene free-viewing for schizophrenia detection. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 27(6), 1193-1199.
- Diefendorf, A. R., & Dodge, R. (1908). An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain*, 31(3), 451-489.
- Dienel, S. J., & Lewis, D. A. (2019). Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiology of disease*, 131, 104208.
- van Dinteren, R., Arns, M., Jongsma, M. L., & Kessels, R. P. (2014). P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(2), e87347.
- Egaña, J. I., Devia, C., Mayol, R. V., Parrini, J., Orellana, G., Ruiz, A., & Maldonado, P. E. (2013). Small saccades and image complexity during free viewing of natural images in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 4, 37.
- Fernández, A., López-Ibor, M. I., Turrero, A., Santos, J. M., Morón, M. D., Hornero, R., ... & López-Ibor, J. J. (2011). Lempel–Ziv complexity in schizophrenia: A MEG study. *Clinical neurophysiology*, 122(11), 2227-2235.
- Fernández, A., Gómez, C., Hornero, R., & López-Ibor, J. J. (2013). Complexity and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 267-276.

- Fisher, R. A. (1936). The use of multiple measurements in taxonomic problems. *Annals of eugenics*, 7(2), 179-188.
- Frankle, W. G., Cho, R. Y., Prasad, K. M., Mason, N. S., Paris, J., Himes, M. L., ... & Narendran, R. (2015). In vivo measurement of GABA transmission in healthy subjects and schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 172(11), 1148-1159.
- Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual review of neuroscience*, 32, 209-224.
- Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome. *Clin Neurosci*, 3(2), 89-97.
- Friston, K. J. (1996). Theoretical neurobiology and schizophrenia. *British medical bulletin*, 52(3), 644-655.
- Gaspar, P. A., Bustamante, M. L., Silva, H., & Aboitiz, F. (2009). Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: therapeutic implications. *Journal of neurochemistry*, 111(4), 891-900.
- 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.
- Goffaux, V., Jacques, C., Mouraux, A., Oliva, A., Schyns, P., & Rossion, B. (2005). Diagnostic colours contribute to the early stages of scene categorization: Behavioural and neurophysiological evidence. *Visual cognition*, 12(6), 878-892.

- Gonzalez-Burgos, G., Hashimoto, T., & Lewis, D. A. (2010). Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Current psychiatry reports*, 12(4), 335-344.
- Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2012). NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 38(5), 950-957.
- Goshvarpour, A., & Goshvarpour, A. (2020). Schizophrenia diagnosis using innovative EEG feature-level fusion schemes. *Physical and Engineering Sciences in Medicine*, 43(1), 227-238.
- Grützner, C., Wibrall, M., Sun, L., Rivolta, D., Singer, W., Maurer, K., & Uhlhaas, P. (2013). Deficits in high-(> 60 Hz) gamma-band oscillations during visual processing in schizophrenia. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 88.
- Hamm, J. P., & Yuste, R. (2016). Somatostatin interneurons control a key component of mismatch negativity in mouse visual cortex. *Cell reports*, 16(3), 597-604.
- Hashimoto, T., Bazmi, H. H., Mirnics, K., Wu, Q., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2008). Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 479-489.
- Holte, R. C. (1993). Very simple classification rules perform well on most commonly used datasets. *Machine learning*, 11(1), 63-90.

- Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (Vol. 398). John Wiley & Sons.
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 549-562.
- Hu, W., MacDonald, M. L., Elswick, D. E., & Sweet, R. A. (2015). The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1338(1), 38.
- Hudson, M. R., Rind, G., O'Brien, T. J., & Jones, N. C. (2016). Reversal of evoked gamma oscillation deficits is predictive of antipsychotic activity with a unique profile for clozapine. *Translational psychiatry*, 6(4), e784-e784.
- Hudson, M. R., Sokolenko, E., O'Brien, T. J., & Jones, N. C. (2020). NMDA receptors on parvalbumin-positive interneurons and pyramidal neurons both contribute to MK-801 induced gamma oscillatory disturbances: Complex relationships with behaviour. *Neurobiology of Disease*, 134, 104625.
- Hunt, M. J., Kopell, N. J., Traub, R. D., & Whittington, M. A. (2017). Aberrant network activity in schizophrenia. *Trends in neurosciences*, 40(6), 371-382.
- Insel, T. R. (2014). The NIMH research domain criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry. *American journal of psychiatry*, 171(4), 395-397.

- Iwabuchi, S., Liddle, P. F., & Palaniyappan, L. (2013). Clinical utility of machine-learning approaches in schizophrenia: improving diagnostic confidence for translational neuroimaging. *Frontiers in psychiatry*, 4, 95.
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15067.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kocsis, B. (2012). Differential role of NR2A and NR2B subunits in N-methyl-D-aspartate receptor antagonist-induced aberrant cortical gamma oscillations. *Biological psychiatry*, 71(11), 987-995.
- Kulikova, S. P., Tolmacheva, E. A., Anderson, P., Gaudias, J., Adams, B. E., Zheng, T., & Pinault, D. (2012). Opposite effects of ketamine and deep brain stimulation on rat thalamocortical information processing. *European Journal of Neuroscience*, 36(10), 3407-3419.
- Javitt, D. C., & Sweet, R. A. (2015). Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 535-550.
- Javitt, D. C., Lee, M., Kantrowitz, J. T., & Martinez, A. (2018). Mismatch negativity as a biomarker of theta band oscillatory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 191, 51-60.

- Jensen, O., Gips, B., Bergmann, T. O., & Bonnefond, M. (2014). Temporal coding organized by coupled alpha and gamma oscillations prioritize visual processing. *Trends in neurosciences*, 37(7), 357-369.
- Johannesen, J. K., Kieffaber, P. D., O'Donnell, B. F., Shekhar, A., Evans, J. D., & Hetrick, W. P. (2005). Contributions of subtype and spectral frequency analyses to the study of P50 ERP amplitude and suppression in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 78(2-3), 269-284.
- Kang, J. H., Jeong, J. W., Kim, H. T., Kim, S. H., & Kim, S. P. (2014). Representation of cognitive reappraisal goals in frontal gamma oscillations. *PloS one*, 9(11), e113375.
- Khandaker, G. M., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, B. R., Yolken, R., & Jones, P. B. (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry*, 2(3), 258-270.
- Karson, C. N., Coppola, R., Daniel, D. G., & Weinberger, D. R. (1988). Computerized EEG in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 14(2), 193-197.
- Katsuta, N., Ohnuma, T., Maeshima, H., Takebayashi, Y., Higa, M., Takeda, M., Nakamura, T., Nishimon, S., Sannohe, T., Hotta, Y., Hanzawa, R., Higashiyama, R., Shibata, N., & Arai, H. (2014). Significance of measurements of peripheral carbonyl stress markers in a cross-sectional and longitudinal study in patients with acute-stage schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 40(6), 1366–1373. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt234>

- Kiemes, A., Davies, C., Kempton, M. J., Lukow, P. B., Bennallick, C., Stone, J. M., & Modinos, G. (2021). GABA, glutamate and neural activity: a systematic review with meta-analysis of multimodal 1H-MRS-fMRI studies. *Frontiers in psychiatry*, 12, 255.
- Kirihara, K., Rissling, A. J., Swerdlow, N. R., Braff, D. L., & Light, G. A. (2012). Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 71(10), 873-880.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews*, 29(2-3), 169-195.
- Kohavi, R., & John, G. H. (1997). Wrappers for feature subset selection. *Artificial intelligence*, 97(1-2), 273-324.
- Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., ... & Charney, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of general psychiatry*, 51(3), 199-214.
- Kwon, J. S., O'Donnell, B. F., Wallenstein, G. V., Greene, R. W., Hirayasu, Y., Nestor, P. G., ... & McCarley, R. W. (1999). Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 56(11), 1001-1005.
- Lakatos, P., Shah, A. S., Knuth, K. H., Ulbert, I., Karmos, G., & Schroeder, C. E. (2005). An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *Journal of neurophysiology*, 94(3), 1904-1911.

- Lakatos, P., Karmos, G., Mehta, A. D., Ulbert, I., & Schroeder, C. E. (2008). Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. *science*, 320(5872), 110-113.
- le Cessie, S., van Houwelingen, J.C. (1992). Ridge Estimators in Logistic Regression. *Applied Statistics*. 41(1):191-201
- Leicht, G., Kirsch, V., Giegling, I., Karch, S., Hantschk, I., Möller, H. J., ... & Mulert, C. (2010). Reduced early auditory evoked gamma-band response in patients with schizophrenia. *Biological psychiatry*, 67(3), 224-231.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 312-324.
- Lisman, J. E., Coyle, J. T., Green, R. W., Javitt, D. C., Benes, F. M., Heckers, S., & Grace, A. A. (2008). Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in neurosciences*, 31(5), 234-242.
- Lisman, J. E., & Jensen, O. (2013). The theta-gamma neural code. *Neuron*, 77(6), 1002-1016.
- Lowet, E., Gips, B., Roberts, M. J., De Weerd, P., Jensen, O., & van der Eerden, J. (2018). Microsaccade-rhythmic modulation of neural synchronization and coding within and across cortical areas V1 and V2. *PLoS biology*, 16(5), e2004132.
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.

- Maldonado, P., Babul, C., Singer, W., Rodriguez, E., Berger, D., & Grun, S. (2008). Synchronization of neuronal responses in primary visual cortex of monkeys viewing natural images. *Journal of neurophysiology*, 100(3), 1523-1532.
- Mayol Troncoso, R. (2018). *Prominencia y exploración visual en personas afectadas con esquizofrenia*. [Tesis de Doctorado, Universidad de Chile]. Disponible en <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/176969>
- McCutcheon, R. A., Marques, T. R., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—an overview. *JAMA psychiatry*, 77(2), 201-210.
- Minzenberg, M. J., Firl, A. J., Yoon, J. H., Gomes, G. C., Reinking, C., & Carter, C. S. (2010). Gamma oscillatory power is impaired during cognitive control independent of medication status in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2590-2599.
- Molnar, Christoph. (2019). *Interpretable machine learning. A Guide for Making Black Box Models Explainable*. <https://christophm.github.io/interpretable-ml-book/>.
- Murphy, N., Ramakrishnan, N., Walker, C. P., Polizzotto, N. R., & Cho, R. Y. (2020). Intact auditory cortical cross-frequency coupling in early and chronic schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 507.
- Nakamura, T., Matsumoto, J., Takamura, Y., Ishii, Y., Sasahara, M., Ono, T., & Nishijo, H. (2015). Relationships among Parvalbumin-Immunoreactive Neuron Density,

- Phase-Locked Gamma Oscillations, and Autistic/Schizophrenic Symptoms in PDGFR- β Knock-Out and Control Mice. *PloS one*, 10(3), e0119258.
- O'Driscoll, G. A., & Callahan, B. L. (2008). Smooth pursuit in schizophrenia: a meta-analytic review of research since 1993. *Brain and cognition*, 68(3), 359-370.
- Olshausen, B. A., & Field, D. J. (1996). Emergence of simple-cell receptive field properties by learning a sparse code for natural images. *Nature*, 381(6583), 607-609.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011.
- Papoulis, A. (1962). *The Fourier integral and its applications*. Polytechnic Institute of Brooklyn, McCraw-Hill Book Company Inc., USA, ISBN: 67-048447-3.
- Özkurt, T. E., & Schnitzler, A. (2011). A critical note on the definition of phase–amplitude cross-frequency coupling. *Journal of Neuroscience methods*, 201(2), 438-443.
- Port, R. G., Berman, J. I., Liu, S., Featherstone, R. E., Roberts, T. P., & Siegel, S. J. (2019). Parvalbumin cell ablation of NMDA-R1 leads to altered phase, but not amplitude, of gamma-band cross-frequency coupling. *Brain connectivity*, 9(3), 263-272.
- Quinlan, J. R. (1986). Induction of decision trees. *Machine learning*, 1(1), 81-106.
- Quinlan, J. R. (2014). *C4. 5: programs for machine learning*. Elsevier.
- Raschka, S. (2018). Model evaluation, model selection, and algorithm selection in machine learning. *arXiv preprint arXiv:1811.12808*.

- Razafsha, M., Khaku, A., Azari, H., Alawieh, A., Behforuzi, H., Fadlallah, B., ... & Gold, M. S. (2015). Biomarker identification in psychiatric disorders: from neuroscience to clinical practice. *Journal of Psychiatric Practice*®, 21(1), 37-48.
- Rikandi, E., Pamilo, S., Mäntylä, T., Suvisaari, J., Kieseppä, T., Hari, R., ... & Rajj, T. T. (2017). Precuneus functioning differentiates first-episode psychosis patients during the fantasy movie Alice in Wonderland. *Psychological medicine*, 47(3), 495-506.
- Rodrigues-Amorim, D., Rivera-Baltanás, T., López, M., Spuch, C., Olivares, J. M., & Agís-Balboa, R. C. (2017). Schizophrenia: a review of potential biomarkers. *Journal of psychiatric research*, 93, 37-49.
- Rousselet, G. A., Gaspar, C. M., Pernet, C. R., Husk, J. S., Bennett, P. J., & Sekuler, A. B. (2010). Healthy aging delays scalp EEG sensitivity to noise in a face discrimination task. *Frontiers in psychology*, 1, 19.
- Rowland, L. M., Edden, R. A., Kontson, K., Zhu, H., Barker, P. B., & Hong, L. E. (2013). GABA predicts inhibition of frequency-specific oscillations in schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 25(1), 83-87.
- Sachin, D. (2015). Dimensionality reduction and classification through PCA and LDA. *International journal of computer Applications*, 122(17).
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2(5), e141.

- Sandhaeger, F., Von Nicolai, C., Miller, E. K., & Siegel, M. (2019). Monkey EEG links neuronal color and motion information across species and scales. *Elife*, 8, e45645.
- Schmidt, M. J., & Mirnics, K. (2015). Neurodevelopment, GABA system dysfunction, and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 190-206.
- Sehatpour, P., Molholm, S., Schwartz, T. H., Mahoney, J. R., Mehta, A. D., Javitt, D. C., ... & Foxe, J. J. (2008). A human intracranial study of long-range oscillatory coherence across a frontal–occipital–hippocampal brain network during visual object processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(11), 4399-4404.
- Shirhatti, V., & Ray, S. (2018). Long-wavelength (reddish) hues induce unusually large gamma oscillations in the primate primary visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(17), 4489-4494.
- Siebenhühner, F., Wang, S. H., Palva, J. M., & Palva, S. (2016). Cross-frequency synchronization connects networks of fast and slow oscillations during visual working memory maintenance. *Elife*, 5, e13451.
- Sonkusare, S., Breakspear, M., & Guo, C. (2019). Naturalistic stimuli in neuroscience: critically acclaimed. *Trends in cognitive sciences*, 23(8), 699-714.
- Spaak, E., Bonnefond, M., Maier, A., Leopold, D. A., & Jensen, O. (2012). Layer-specific entrainment of gamma-band neural activity by the alpha rhythm in monkey visual cortex. *Current Biology*, 22(24), 2313-2318.

- Spencer, K. M. (2012). Baseline gamma power during auditory steady-state stimulation in schizophrenia. *Frontiers in human neuroscience*, 5, 190.
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers?. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463.
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., ... & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research*, 150(1), 3-10.
- Takahashi, T., Cho, R. Y., Mizuno, T., Kikuchi, M., Murata, T., Takahashi, K., & Wada, Y. (2010). Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naive schizophrenia: a multiscale entropy analysis. *Neuroimage*, 51(1), 173-182.
- Torralba, A., & Oliva, A. (2003). Statistics of natural image categories. *Network: computation in neural systems*, 14(3), 391.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature reviews neuroscience*, 11(2), 100-113.
- Valton, V., Romaniuk, L., Steele, J. D., Lawrie, S., & Seriès, P. (2017). Comprehensive review: Computational modelling of schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 631-646.
- Van Der Stelt, O., & Belger, A. (2007). Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 33(4), 955-970.

- Van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet* (London, England), 374(9690), 635–645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- Watson, T. D., Petrakis, I. L., Edgecombe, J., Perrino, A., Krystal, J. H., & Mathalon, D. H. (2009). Modulation of the cortical processing of novel and target stimuli by drugs affecting glutamate and GABA neurotransmission. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(3), 357-370.
- Witten, I. H., Frank, E., Hall, M. A., & Pal, C. J. (2005). Practical machine learning tools and techniques. Morgan Kaufmann, 578.
- Wulff, P., Ponomarenko, A. A., Bartos, M., Korotkova, T. M., Fuchs, E. C., Böhner, F., ... & Monyer, H. (2009). Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(9), 3561-3566.
- Yoon, J. H., Maddock, R. J., Rokem, A., Silver, M. A., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2010). GABA concentration is reduced in visual cortex in schizophrenia and correlates with orientation-specific surround suppression. *Journal of Neuroscience*, 30(10), 3777-3781.
- Zhang, Z. J., & Reynolds, G. P. (2002). A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 55(1-2), 1-10.