



Universidad de Chile

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

“Cambios de las dinámicas de estados cerebrales durante modulación dopaminérgica en humanos”

Memoria para optar al título profesional de
Bioquímico

Julio Ignacio Rodiño Climent

Director

Dr. Wael El-Deredy

Laboratory of Brain dynamics

Facultad de Ingeniería

Universidad de Valparaíso

Patrocinante

Dr. Alfonso Paredes

Dpto Bioquímica y Biología Molecular Facultad

Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Universidad de Chile

Julio, 2022

Financiamiento

Esta tesis fue financiada como parte del proyecto FONDECYT regular 1201822 y proyecto Basal FB00008 de ANID.

Agradecimientos

Este trabajo significa el final de un largo proceso de aprendizaje, un proceso que llevó tiempo, sueño, esfuerzo y cariño para poder terminarse. Agradezco a quienes han hecho posible este trabajo familia, amigos, mentores y quienes caen muchas veces entremedio de estas definiciones.

A mi familia que me apoyó cuando decidí moverme a Valparaíso para tomar la inesperada oportunidad de seguir este camino. Gracias a mi padre y a mi hermano, por no dudar un segundo.

Agradezco a los amigos que estuvieron conmigo en los momentos más difíciles. Especialmente, a Dominique por mantenerme mirando hacia el futuro y por su inquebrantable apoyo. A Pauli por su cariño e inspiración en todo momento. A Mercedes y también a Claudio, Darío, Héctor, Max y Valeria con quienes sobrepasamos esta carrera y una pandemia. A quienes me recibieron en Valparaíso con los brazos abiertos, Luci y Coki.

A quienes me enseñaron con mucha paciencia en este último tiempo y con quienes he tenido el agrado de compartir ideas, fracasos y aciertos. Para Aland que me ha corregido, discutido y mejorado ideas incansablemente. Para Grace por dejarme continuar con su trabajo siguiendo sus pasos. Para Hanna quien me ha aconsejado y ayudado a finalizar esta enorme tarea. A la Profesora Christ quien también ha sido una mentora en este tiempo.

Por último, al profesor Wael quien me ha dado la oportunidad de encantarme con esta área del conocimiento. Muchas gracias por la oportunidad de equivocarme, de saltar obstáculos y por empujarme a tomar nuevos desafíos.

Índice de Contenidos

Financiamiento	2
Agradecimientos	2
Índice de Contenidos	3
Índice De figuras.....	5
Abreviaturas	6
Resumen	7
Abstract	9
1. Introducción	10
1.1 Vías Dopaminérgicas	11
1.2 Marcadores electrofisiológicos de desregulación dopaminérgica	12
1.3 Neuromodulación dopaminérgica y Redes de Estado de Reposo	16
1.4 Estimación de estados cerebrales usando Modelamiento Oculto de semi-Markov .	17
2. Hipótesis.....	20
3. Objetivos.....	20
4. Metodología:.....	21
4.1 EEG en estado de reposo	21
4.2 Modulación de activación de receptores D2 en participantes sanos	21
4.3 Preprocesamiento de EEG	22
4.4 Postprocesamiento para utilizar de entrada al Modelo Oculto de semi-Markov	22
4.6 Estimación de estados cerebrales usando Modelamiento Oculto de semi-Markov .	25
4.7 Dinámicas temporales de los Estados Cerebrales: Duración Promedio	26
4.8 Dinámicas temporales de los Estados Cerebrales: Tasa de ocupación	26
4.9 Mapas de estado.....	27
4.10 Comparación con RSNs	27
4.11 Análisis estadístico	28
5. Resultados.....	29
5.1 Dinámicas temporales de los Estados Cerebrales: Tasa de ocupación	30
5.2 Cambio de la Duración Promedio de los BS con respecto a la activación dopaminérgica.....	33
5.3 Distribución espacial de estados estimados por envolvente de alfa.....	33
6. Discusión	42
6.1 Relación entre RSNs y Mapas de estados	44
6.2 No correspondencia entre BS y RSNs.....	45
6.3 Mapas de estados cerebrales observados	46
6.4 Estabilidad de dinámicas temporales entre condiciones dopaminérgicas	47

6.5 Variabilidad del efecto de la cabergolina y amisulprida.....	48
6.6 Limitaciones del estudio	48
7. Conclusiones	49
8. Bibliografía.....	50

Índice De figuras

<i>Figura 1. Representación de las distintas vías dopaminérgicas en el cerebro.....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 2. Esquema de reconstrucción de fuentes por medio de beamformers</i>	<i>15</i>
<i>Figura 3. Hipótesis de Conio et al (2020) sobre la modulación de las redes de estado de reposo con la modulación dopaminérgica.....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 4. Esquema de pasos para el procesamiento de la señal de EEG</i>	<i>23</i>
<i>Figura 5 Esquema de las capas de modelamiento en el modelo oculto de semi-Markov.....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 6. Modelo de Cabeza utilizado para la reconstrucción de fuentes con beamformers.....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 7. Resultados de la tasa de ocupación (FO).....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 8 Resultados del promedio de duración por condición.....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 9. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral PCN</i>	<i>34</i>
<i>Figura 10. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral ENT.....</i>	<i>35</i>
<i>Figura 11. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral PTG.</i>	<i>36</i>
<i>Figura 12. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral FP</i>	<i>37</i>
<i>Figura 13. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral SPM.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 14. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral PCT.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 15. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral IC.</i>	<i>39</i>
<i>Figura 16. Esquema de los efectos del antagonista y agonista D2 sobre las dinámicas temporales de los estados.</i>	<i>40</i>

Abreviaturas

BS – Estado cerebral
AN – Red Auditiva
D2 – Receptor de dopamina D2
DA - Dopamina
DMN – Red de estado por defecto
ECN – Red de Control Ejecutivo
EEG - Electroencefalograma
fMRI – Imaginería de Resonancia Magnética Funcional
FO – Tasa de ocupación
HMM – Modelo Oculto de Markov
HsMM – Modelo Oculto de semi-Markov
LCMV - linealización de la varianza mínima restringida
LCMV – Varianza mínima linealmente restringida
MEG – Magnetoencefalograma
PD – Enfermedad de Parkinson
RSN – Red de Estado de Reposo
SMN – Red Sensoriomotora
SN – Red de saliencia
SNc – Substantia Nigra pars compacta
SNr – Substantia Nigra pars reticularis
TPN – Red Temporoparietal
VN – Red Visual
VN – Red Visual
VTA – Area Tegmental Ventral

Resumen

Los estudios de neuroimagen han develado el entendimiento del rol de la dopamina en procesos cognitivos y motores. Los circuitos dopaminérgicos se relacionan principalmente con 3 redes de estado de reposo (RSNs): La red sensoriomotora (SMN), red de modo por defecto (DMN), y la red de Saliencia (SN). Los cambios en la conectividad funcional de estas RSNs en patologías como la enfermedad de Parkinson (PD) y la esquizofrenia están relacionadas con alteraciones conductuales, motoras y cognitivas. El siguiente trabajo busca encontrar los cambios en la predominancia y balance de las distintas RSNs involucradas en los circuitos dopaminérgicos, al igual que dinámicas temporales rápidas de estas redes.

Se analizaron las dinámicas de los estados cerebrales (BS) estimados por un Modelo Oculto de semi-Markov (HsMM) durante la manipulación farmacológica de la activación de receptores D2 en 12 participantes. Cada sujeto recibió una dosis de un agonista D2, un placebo y un antagonista D2 en diferentes sesiones. El agonista y antagonista utilizado fue cabergolina y amisulprida respectivamente. Los datos de electroencefalografía (EEG) sin tarea fue adquirido y preprocesado para entrenar un HsMM y estimar la tasa de ocupación (FO) y la duración de los estados a través de la secuencia de estados resultante. Para entrenar el modelo se utilizó la envolvente de Hilbert de la banda alfa (8-12 Hz). Para construir los mapas de fuentes de cada estado se utilizó la envolvente de Hilbert de la señal reconstruida en un rango de 4-30 Hz. Estos mapas revelaron áreas de mayor activación para cada estado. La reconstrucción de fuentes fue realizada utilizando el método de beamformer de varianza mínima linealmente restringida.

Los BS mostraron una activación de una mezcla de diferentes RSNs. Por lo que no se encontró una relación entre el cambio en las dinámicas de RSNs y las condiciones. Dos BS diferentes revelaron cambios producidos por la administración del antagonista D2 y agonista D2. Los BS fueron nombrados según el área de mayor activación. El BS polo frontal (FP) incrementó su FO y duración promedio en la condición antagonista. Esto significa que la red codificada por este estado fue estabilizada al igual que los patrones de activación y conectividad funcional. El BS, FP muestra áreas de mayor activación en la corteza cingulada anterior, temporal y orbitofrontal. El BS pars triangularis (PTG) acortó su duración promedio en la condición agonista, sin embargo, no se encontraron diferencias en la condición antagonista comparado con placebo. BS, PTG mostró áreas de mayor activación en la corteza frontal, temporal y anterior cingulada. El BS FP y BS PTG revelaron

una activación mayor en áreas de la SN y DMN respectivamente. Ambas tuvieron activación de otras RSNs fuera de la SMN, DMN y SN. Lo que quiere decir que hay otras redes clave que fueron moduladas en este experimento.

Abstract

“Changes in Brain State dynamics during dopamine modulation in Humans”

Neuroimaging studies of resting state networks (RSNs) have informed our understanding the role of dopamine in cognitive and motor processes. Dopamine circuitry is especially related to three RSNs: The Sensorimotor Network (SMN), Default Mode Network (DMN), and Salience Network (SN). Changes in the functional connectivity of these RSNs in disorders such as Parkinson’s Disease (PD) and Schizophrenia are entwined with behavioral, motor, and cognitive alterations. Changes in the predominance, and balance between the different RSNs are yet to be explored, along with their higher temporal dynamics.

We analyzed changes in the dynamics of brain states (BS) estimated by a Hidden semi-Markov Model (HsMM) due to pharmacologically manipulated dopamine D2 receptor activation in 12 non-patients. Each non-patient received a D2 agonist, a placebo, and a D2 antagonist on different sessions. Cabergoline and Amisulpride were used as the agonist and antagonist respectively. Non-task EEG data was acquired and preprocessed to train a HsMM and estimate the Fractional Occupancy (FO) and BSs’ duration from the resulting state sequence. HsMM training was done using the Hilbert envelope of the alpha band (8-12 Hz). Source state maps revealing areas of highest activation were produced using the linearly constrained minimum variance beamformer method with the Hilbert envelope from 4-30 Hz.

BS related to the activation of a mixture of different RSNs. Therefore, no relationship was established between a single RSNs and the group conditions. Two different BS revealed changes produced by D2 antagonist and D2 antagonist administration. The BS were assigned the name of the areas of highest activation. The BS frontal pole (FP) increased its FO and mean duration in the D2 antagonist condition. Stabilizing the encoded network and patterns of functional connectivity. The BS FP source map revealed areas of higher activation from the anterior cingulate, temporal, and orbitofrontal cortex. BS pars triangularis (PTG) shortened its mean duration when the D2 agonist was administered but showed no significant change for the FO when comparing conditions. BS PTG also encoded for higher activation of frontal, temporal, and anterior cingulate areas. BS FP and BS PTG showed activation of areas from the SN and DMN respectively. Both also showed areas of high activity from other RSNs outside of the SMN, DMN and SN.

1. Introducción

Uno de los principales neurotransmisores en el cerebro es la dopamina (DA), involucrada en la modulación de variados procesos cognitivos y patologías como la Enfermedad de Parkinson (PD) y la esquizofrenia (Bentivoglio & Morelli, 2005). Fármacos como la *cabergolina* son usados en el tratamiento de estas enfermedades debido a su función como agonistas de receptores D2 (Rinne et al., 1998). En oposición a este tipo de tratamientos, existen fármacos antagonistas D2, tales como la *amisulprida*, utilizados como antipsicóticos para el tratamiento de esquizofrenia (Irving et al., 2006). Estas dos enfermedades parecen estar en los extremos opuestos de este espectro de excitación dopaminérgica, siendo tratadas a través de la regulación de redes específicas de DA (Conio et al., 2020). Específicamente, la *cabergolina* y *amisulprida* actúan selectivamente sobre las vías dopaminérgicas, la nigrostriatal y mesolímbica respectivamente (Möller, 2003; Odaka et al., 2014).

Una de las formas de observar y analizar los correlatos fisiológicos en el cerebro ocasionados por estas enfermedades es la electrofisiología, la cual tiene una alta resolución temporal y permite el estudio de las señales oscilatorias provenientes del cerebro. Dado lo anterior, cabe preguntarse cómo la modulación dopaminérgica afectaría la actividad electrofisiológica en el cerebro, asociadas a las marcas descritas en PD y esquizofrenia (Bočková & Rektor, 2019; N. Jackson et al., 2019; Vinding et al., 2020). En el presente estudio se busca caracterizar el cambio producido por la modulación dopaminérgica sobre la actividad electroencefalográfica (EEG) mediante el uso de un Modelo Oculto de semi-Markov (HsMM). El HsMM es un modelo generativo probabilístico, el cual asume que la actividad cerebral es emitida por una secuencia de estados finitos asumiendo la transición entre ellos para estructuras y distribuciones predefinidas. A través de la asociación entre los estados estimados por el modelo y las redes de estado de reposo (RSNs) conocidas, la caracterización de las dinámicas temporales y espectrales de la actividad cerebral pueden ampliar el conocimiento sobre cómo estas patologías afectan al cerebro y sus funciones.

Esto implica entender cómo cambia la activación de áreas y redes en el cerebro a través de las señales que emiten y sus características temporales y espectrales.

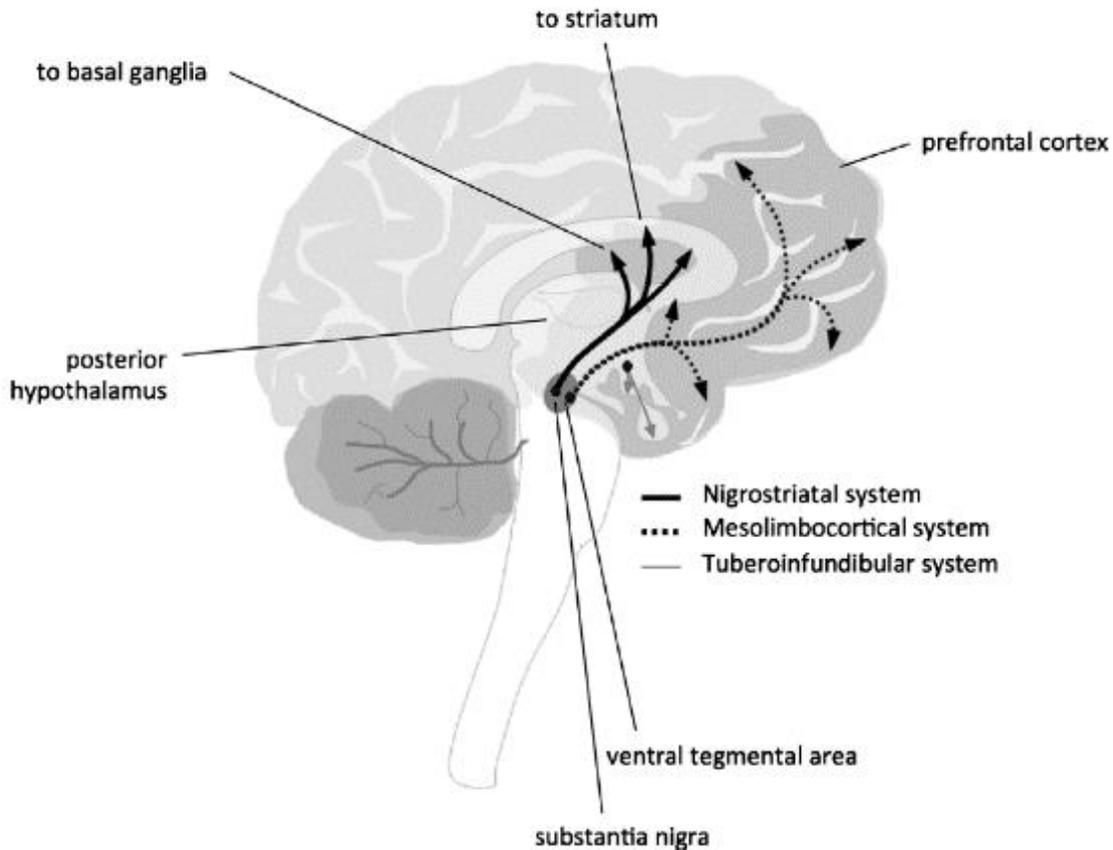


Figura 1. Representación de las distintas vías dopaminérgicas en el cerebro. Se muestran las vías Nigroestriatal, Mesocortical y Tuberoinfundibular. Al igual que áreas y clave de estas como el área tegmental ventral, la sustancia nigra y los ganglios basales. Sacado de van den Brink et al. (2018)

1.1 Vías Dopaminérgicas

El circuito dopaminérgico del cerebro está compuesto por cuatro vías principales. La vía Nigrostriatal, Tuberoinfundibular, Mesolímbica y la vía Mesocortical (Figura 1) (Bentivoglio & Morelli, 2005). La vía Nigrostriatal está principalmente relacionada a la locomoción y a la regulación de movimiento. Las vías mesocortical y mesolímbica, muchas veces mostradas como una, están asociadas a la regulación de estados emocionales, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Por último, la vía tuberoinfundibular está involucrada en la regulación de la hipófisis y los procesos asociados a su secreción y actividad (Civelli et al., 1993).

Estas vías anatómicamente diferenciadas también divergen en la composición de los receptores dopaminérgicos presentes en cada una de ellas (Civelli et al., 1993; Levey et al., 1993). La composición diferenciada se traduce al nivel funcional y permite la identificación de distintas funciones cognitivas y motoras relacionadas a cada una de las vías. Esta composición ha sido establecida y explorada a través de la modulación de la activación de las redes y receptores dopaminérgicos de forma diferenciada. Por ejemplo, la modulación optogenética en la *Substantia Nigra* -el principal centro de síntesis de dopamina en el cerebro- ha probado facilitar la actividad motora con su activación (Bartholomew et al., 2016). Específicamente, la amisulprida ha sido asociada a la activación del sistema mesolímbico, y no evita la activación de la vía Nigrostriatal asociada al sistema motor (Möller, 2003). Al mismo tiempo, ha sido demostrada la acción de la *cabergolina* sobre el sistema nigrostriatal evitando la muerte celular producida por un aumento en la neurotoxicidad en ratas (Odaka et al., 2014).

1.2 Marcadores electrofisiológicos de desregulación dopaminérgica

Se ha elaborado hasta el momento sobre la relación entre las vías dopaminérgicas y las patologías asociadas a la desregulación de sus redes, principalmente relacionándolas a través de fármacos que funcionan como antagonistas o agonistas de receptores D2 dopaminérgicos (Bartholomew et al., 2016; Bentivoglio & Morelli, 2005; Irving et al., 2006; Möller, 2003; Odaka et al., 2014; Rinne et al., 1998). Al mismo tiempo, la desregulación de las redes dopaminérgicas produce correlatos en la actividad eléctrica del cerebro que pueden ser medidos y comparados. De especial interés en estos estudios es el cambio en las dinámicas de las señales EEG, ya sea temporales o espectrales. Es decir, se busca investigar el cambio de la actividad electrofisiológica debido a la modulación dopaminérgica o por la desregulación patológica de las vías dopaminérgicas como en contextos de PD o esquizofrenia.

La actividad y conectividad del cerebro durante un estado de reposo no es estable (Zink et al., 2021). Las fluctuaciones entre distintas configuraciones de actividad y conectividad son caracterizadas como RSNs. A pesar de que estas redes no son identificables a través de electrodos extra-corticales, la actividad proveniente de un EEG es distintivamente diferente en condiciones patológicas y las diferencias en el comportamiento oscilatorio de estas señales están relacionadas a la activación o inhibición de estas redes durante el reposo (Cabral et al., 2014; Custo et al., 2017; Zink et al., 2021). Las metodologías de análisis de señales electroencefalográficas son variadas. Entre los métodos más comunes

de caracterización de actividad EEG, existen desde el análisis de estimación de densidad la potencia espectral, obtención de potenciales evocados, y la inferencia de estados cerebrales y microestados (Bastos & Schoffelen, 2016; Desantis et al., 2020; Trujillo-Barreto et al., 2019a; Varela et al., 2001). Estas anormalidades en las señales han sido caracterizadas en patologías y condiciones de modulación (Boutros et al., 2008; George et al., 2013; N. Jackson et al., 2019). Incluso, estos estudios han permitido avanzar hacia la generación de clasificadores de esquizofrenia mediante las señales de EEG (Shim et al., 2016). Sin embargo, todavía se encuentran lejos de ser aplicados en contextos clínicos.

Se ha concluido que en pacientes de PD existe un aumento en la presencia oscilaciones beta (13-30 Hz) en los ganglios basales, los cuales han sido observados a través de potenciales locales en pacientes medicados y no medicados (Brown & Williams, 2005; DeLong & Wichmann, 2007). De manera similar se ha encontrado una desregulación en la potencia pero principalmente en la sincronía, de las oscilaciones beta de pacientes no medicados en contraste con pacientes medicados (George et al., 2013; N. Jackson et al., 2019). Al igual que en PD, en pacientes con esquizofrenia también existen marcadores electrofisiológicos de desregulación de los circuitos dopaminérgicos. Un metaanálisis revisó los estudios realizados sobre la caracterización de los pacientes con esquizofrenia, los resultados mostraron un perfil espectral consistente entre los estudios (Boutros et al., 2008). Ellos obtuvieron, un aumento en la potencia de las bandas de frecuencia delta (1-4 Hz), disminución de alfa (9-12 Hz) y aumento de beta (13-30 Hz).

Una de las principales desventajas del uso de EEG es su baja resolución espacial. Esta baja resolución espacial permite solo observar la actividad neuronal de las zonas superficiales en la corteza. Sin embargo, a través de la imposición de una solución al *problema inverso* -inferencia de la actividad cerebral a través del potencial de campo corticales- es posible estimar la actividad de zonas en la corteza cerebral. Esta técnica, llamada reconstrucción de fuentes, permite la observación de anormalidades en la actividad de las zonas interiores del cerebro y ha sido usada para la caracterización de la conectividad a través de las distintas bandas de frecuencia; delta, theta, alfa, beta y gamma (Di Lorenzo et al., 2015). Este último estudio es de especial importancia ya que contribuye al entendimiento de la esquizofrenia como una patología causada por la desintegración funcional y desconexión de las distintas redes en el cerebro, contribuyendo a la hipótesis de la desconexión propuesta por Friston (1998). De esta manera, se observa un comportamiento alterado en la conectividad de las áreas del cerebro, especialmente las

asociadas a frecuencias bajas como delta y theta a lo largo de todo el cerebro. La conectividad funcional de las fuentes frontales se encuentra aumentada y la conectividad funcional de gamma es menor en áreas occipitales y cinguladas. Se ha propuesto que la hiperconectividad en el rango de frecuencias bajas podría deberse a una alteración en las neuronas GABAérgicas e interacciones con los sistemas dopaminérgicos (para más detalle ver Schmidt & Mirnic, 2015). Las posibles explicaciones sobre las alteraciones moleculares que podría existir en el cerebro de pacientes con esquizofrenia se basan en un déficit de la síntesis de GABA, la cual a su vez estaría relacionada a las interacciones con los sistemas dopaminérgicos. Algunos hallazgos que soportan la hipótesis de déficit de GABA en psicosis y esquizofrenia son una baja en la proteína GAD₆₇ y su mRNA en la corteza dorsolateral y cerebelo (Guidotti et al., 2000; Volk et al., 2000). En Xiao et al. (2012) se reportaron cambios en la potencia del espectro a través de un cambio en las concentraciones de bicuculina -un antagonista GABAérgico- trasladando el valor máximo de las frecuencias dominantes hacia frecuencias más bajas, reproduciendo lo visto en las patologías como esquizofrenia. De esta manera, se han establecido relaciones empíricas entre las señales eléctricas que el cerebro produce y alteraciones fisiológicas, anatómicas y moleculares. Es entonces que este trabajo propone aclarar cuales son las características de las señales de EEG que cambian mediante la modulación dopaminérgica a través de fármacos agonistas y antagonistas de receptores D2 dopaminérgicos.

La amplitud y frecuencia máxima de banda alfa ha sido especialmente ligada a alteraciones en PD y esquizofrenia. Ambas patologías tratadas con agonistas y antagonistas dopaminérgicos respectivamente (Möller, 2003; Rinne et al., 1998). Un estudio anterior analizó los cambios espectrales generados por la administración de L-dopa en pacientes de PD. Se registró un aumento de la potencia en el espacio de los sensores (EEG extracortical) en las frecuencias alfa y beta (Melgari, 2014). Estos cambios en el espectro están principalmente centrados en la zona centro-parietal durante el reposo. En esquizofrenia se ha descrito una disminución en la frecuencia de la amplitud máxima de alfa (Ramsay et al., 2021). Ambos antecedentes corresponden a alteraciones reportadas a nivel de sensores de EEG. Además, se han reportado alteraciones en la banda alfa de frecuencia a nivel de fuentes, reconstruidas con las señales de EEG o MEG en estas mismas patologías (Di Lorenzo et al., 2015; Hinkley et al., 2011). Los antecedentes anteriormente discutidos señalan que se podrían identificar cambios producidos en la conectividad y amplitud en esta banda de frecuencia.

Los métodos de reconstrucción y localización de fuentes a partir de señales extracorticales de EEG son variados. Cada uno de ellos tiene ventajas y desventajas, además de diferenciarse en la estimación de actividad de las fuentes por medio de la información temporal o espectral. Algunos de los métodos más usados para la localización y reconstrucción de fuentes son: *Linearly Minimum Constraint Variance* (LCMV) (Figura 2), *Exact Low-resolution Brain Electromagnetic Topography* y *Dynamic Imaging of Coherent Sources* (Di Lorenzo et al., 2015; Gross et al., 2001; Michel & He, 2019; Pascual-Marqui et al., 2011; Popov et al., 2018; Van Veen et al., 1997; Yao & Dewald, 2005). Como se ha discutido anteriormente, estos métodos proponen ser una importante herramienta en la caracterización de redes y alteraciones en áreas subcorticales en las condiciones apropiadas.

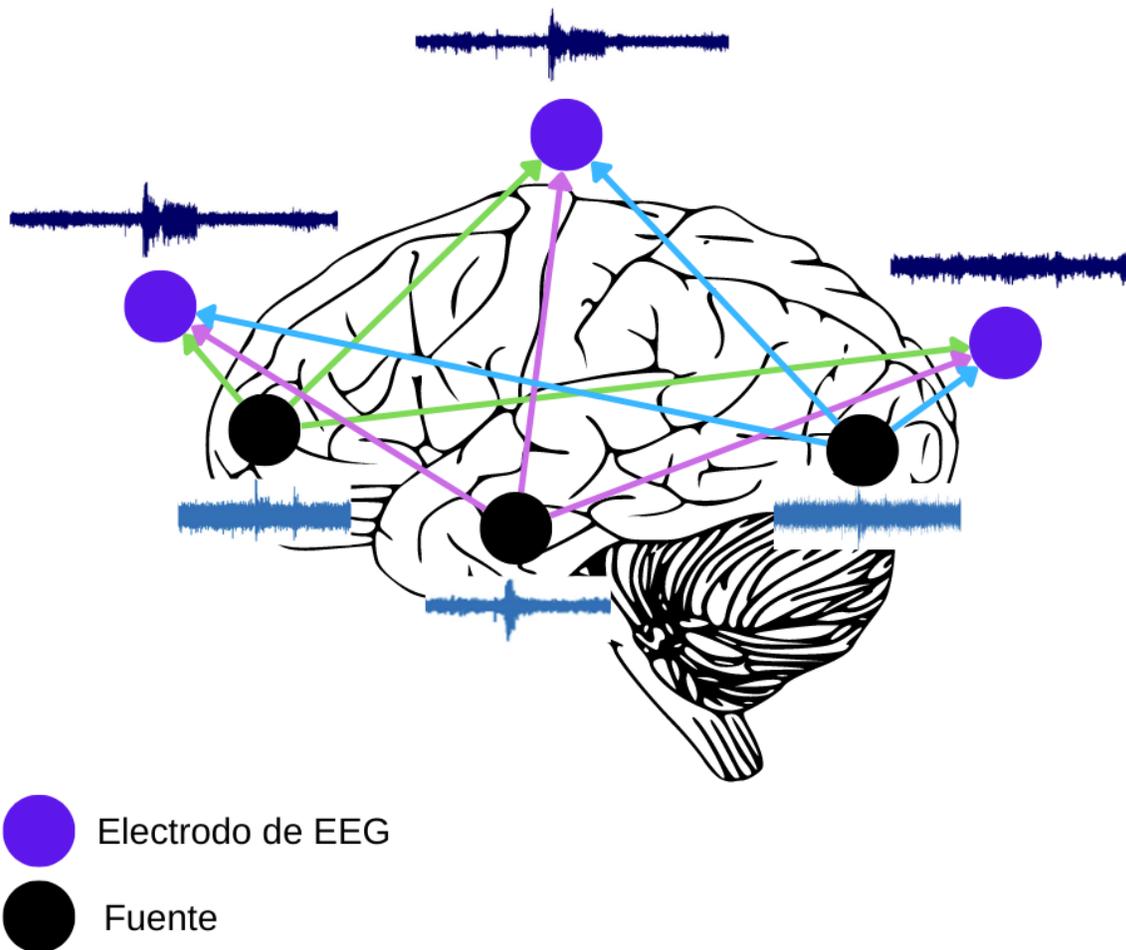


Figura 2. Esquema de reconstrucción de fuentes por medio de beamformers. Los puntos morados corresponden a los electrodos, sobre estos se encuentran las señales captadas en el EEG. Se muestran flechas desde 3 fuentes que representan como se originan las señales del EEG a partir de la actividad conjunta de estas fuentes. A partir de un modelo inverso se diseñan una serie de filtros espaciales para reconstruir la señal de las fuentes como la suma de las señales del EEG.

1.3 Neuromodulación dopaminérgica y Redes de Estado de Reposo

Otros estudios también han mostrado diferencias en la conectividad de RSNs mediante modulación dopaminérgica. Específicamente, estudios realizados con resonancia magnética funcional (fMRI) han identificado cambios al utilizar tanto agonistas como antagonistas en participantes sanos e identificar cambios en la conectividad con los principales centros de síntesis de DA. Se han encontrado cambios en la conectividad de regiones corticales con estos centros de importancia de las redes dopaminérgicas. Estos son el área tegmental ventral (VTA), la substantia nigra pars compacta (SNc) y substantia nigra pars reticularis (SNr), Caudado y Putamen (Baik et al., 2014; Bellucci et al., 2019; Cole et al., 2013; Grimm et al., 2020). Estos cambios en la conectividad se han reportado con áreas asociadas a la corteza motora, visual y también a áreas prefrontales, además de existir correlaciones significativas entre la conectividad de estas áreas y medidas conductuales o escalas patológicas como en PD.

En los estudios de estado de reposo, también se han analizado cambios en redes canónicas descritas (Doucet et al., 2019; Shirer et al., 2012). Estas redes son consistentes y su conectividad ha sido relacionadas a patologías, rasgos de personalidad y desempeño cognitivo (Conio et al., 2020; Custo et al., 2017; Jann et al., 2010; Papanicolaou, 2015). En Carbonell et al. (2014) regiones pertenecientes a la *Default-Mode Network* (DMN) y a la *Task Positive Network* incrementaron su conectividad en condiciones de depleción de dopamina. Anterior a eso, un estudio por (Cole et al., 2013) asoció cambios en la conectividad de las redes de reposo en condiciones donde los participantes recibieron L-Dopa, Haloperidol y un placebo. El resultado sugiere que la dopamina modula de forma diferencial distintas redes y patrones asociados a éstas. Más aun, la conectividad entre la red de los ganglios basales o límbica, y regiones de la corteza motora incrementaron con la administración de L-dopa y fueron reducidos con la administración de haloperidol. Una correlación similar, pero de forma inversa, se encontró entre las regiones de la DMN y el giro frontal medial. Ante esto, es concluido que la dopamina parece tener una relación estrecha con tres RSNs principales: DMN, Red de saliencia (SN) y la red sensoriomotora (SMN) (Figura 3) (Conio et al., 2020).

En la figura 3 se muestra cómo se espera que cambie la actividad de estas tres redes según los antecedentes expuestos. Estos se basan en las proyecciones corticales de las vías dopaminérgicas, principalmente la vía nigroestriatal y mesocortical. En la parte izquierda de la figura 3, se observa una disminución general en la activación de los receptores dopaminérgicos o en la disponibilidad de dopamina genera una disminución en la actividad de la SN y SMN. En el caso contrario (parte derecha de la figura 3), se muestra un aumento

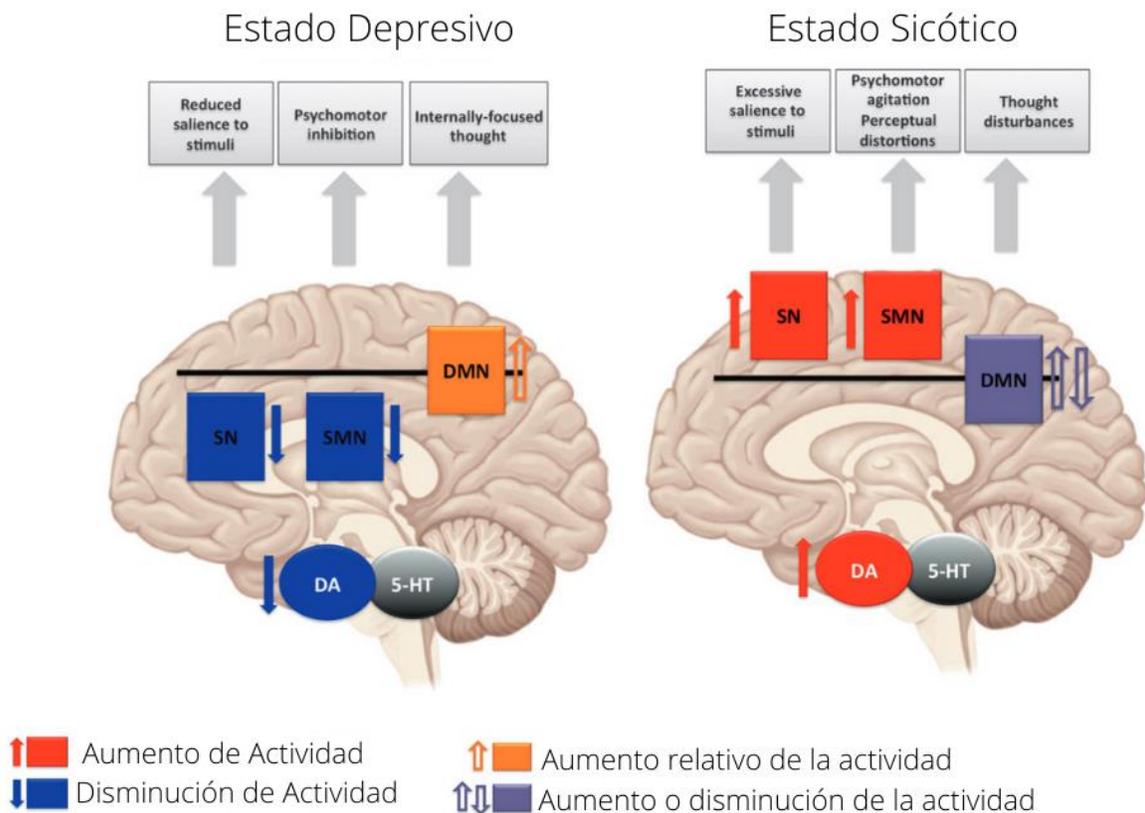


Figura 3. Hipótesis de Conio et al (2020) sobre la modulación de las redes de estado de reposo con la modulación dopaminérgica. Modificado de (Conio et al., 2020)

en la actividad de los receptores dopaminérgicos provocando un aumento en la activación de la SN, SMN y puede haber tanto un aumento como una disminución de la DMN.

1.4 Estimación de estados cerebrales usando Modelamiento Oculto de semi-Markov

Existen distintos modelos para analizar la actividad eléctrica del cerebro durante el estado de reposo. Una de esta son los microestados, estos son configuraciones estables de actividad topográfica en el cerebro que se mantienen en un tiempo de 60-120ms. Se

presume que estos patrones de actividad representan la activación de distintas redes de gran escala, más aún, la actividad y topografía característica de cada microestado serían originadas por las RSNs (Michel & Koenig, 2018). Además, estos patrones son altamente reproducibles entre participantes (Khanna et al., 2014). Las dinámicas de los microestados, como su ocurrencia, duración promedio y transiciones, han sido analizadas y comparadas entre pacientes y participantes sanos. Estos microestados se clasifican como microestados A,B,C y D. Específicamente, las alteraciones en las dinámicas de los estados clase C y D reportadas en da Cruz et al. (2020) fueron significativas en pacientes con esquizofrenia. En Serrano et al (2018) se reporta que los pacientes de la enfermedad de Parkinson disminuyen la duración del microestado clase A y aumentan la duración de los microestados clase B después de administrarse levodopa. Estos resultados reflejan que la modulación dopaminérgica tiene un correlato en la dinámica de los microestados. Revirtiendo las desregulaciones observadas ya que después de la administración de levodopa no hubo diferencias significativas entre los participantes sanos y pacientes de PD. El microestado clase D no fue identificado en los pacientes durante la condición no medicada, aumentando la ocupación del estado D a niveles más elevados que los participantes sanos después de la medicación con levodopa. El caso contrario se reportó en pacientes con esquizofrenia, disminuyendo su ocupación temporal (da Cruz et al., 2020). Ambos estudios revelarían que el microestado de clase D reflejaría la excitabilidad de las redes dopaminérgicas. Topográficamente, el microestado D involucra áreas como la parietal inferior derecha, giro frontal superior, giro frontal medio y la ínsula derecha, identificados en Custo et al (2017).

Los microestados asumen configuraciones definidas de actividad, las cuales son asignadas a una serie de tiempo, al mismo tiempo, las dinámicas temporales son definidas a posteriori y no modeladas (Honcamp et al., 2022). A partir de esto es que nuevas metodologías que ahondan en el modelamiento tanto de la conectividad como de las propiedades temporales de los estados pueden ser de mayor ayuda para identificar patrones en patologías o fenómenos conductuales (Baker et al., 2014; Trujillo-Barreto et al., 2019). Un campo aun por explorar en el estudio de la modulación dopaminérgica son las dinámicas temporales y espectrales de las RSNs. La emergencia del uso de Modelos Ocultos de Markov (HMM) para estimar *Estados Cerebrales* (BS) a partir de la actividad encefalográfica del cerebro permite una nueva exploración de los cambios en la activación y conectividad del cerebro (Quinn et al., 2018; Vidaurre et al., 2016). Especialmente a resoluciones temporales que no son posibles de alcanzar en el fMRI. Estudios similares a los mencionados anteriormente

utilizando microestados y explorando las dinámicas de las redes de estado de reposo a través de sus dinámicas temporales y configuraciones de redes son todavía emergentes. Como en Vidaurre et al (2016), es posible la inferencia de estados representativos de configuraciones espaciales y temporales quasi-estables que representen la activación de redes comunes entre participantes y condiciones, sin suponer su configuración y conectividad *a priori*. Una explicación detallada de la metodología de estimación de BS con HsMM puede ser encontrada en (Trujillo-Barreto et al., 2019).

Modelando la activación de redes con un HsMM, este estudio busca observar cambios en las redes dopaminérgicas durante la modulación con *cabergolina* y *amisulprida*. Se obtuvo una secuencia de BS que representan la activación de distintas redes. Esto permite obtener la tasa de ocupación de cada red, definida como el porcentaje de tiempo ocupado por esa red con respecto al tiempo total en estado de reposo. También se podrá comparar la conectividad entre áreas para cada estado estimado y la conectividad estructural conocida para las distintas RSNs para establecer la cercanía entre la red que representa ese estado y una RSN. Obtener la relación entre el cambio de la conectividad entre las áreas y las condiciones de modulación dopaminérgica, permite ahondar en los cambios que ocurren en el cerebro durante las patologías asociadas a la alteración de estas redes.

2. Hipótesis

Se hipotetiza entonces, un cambio en la tasa de ocupación de los estados inferidos por el modelo causado por la modulación farmacológica. La ***Cabergolina*** producirá un aumento en la tasa de ocupación de la red estimada relacionada a la SN y SMN, disminuyendo la tasa de ocupación de la red estimada asociada a la DMN. En contraposición, la administración de ***Amisulprida*** generará un aumento en la tasa de ocupación de la red estimada asociada a la DMN y una disminución en la tasa de ocupación de la red estimada relacionada a la SN y SMN.

3. Objetivos

General: Comparar las condiciones de modulación de dopamina con sus respectivos cambios en la actividad de las redes estimadas relacionadas a las Redes de Estado de Reposo.

Específicos:

1. **Identificar** las RSNs representadas por los *Estados cerebrales* estimados. Asociadas a la modulación con dopamina mediante mapas de actividad.
2. **Comparar** las dinámicas temporales y características topográficas de los estados cerebrales obtenidos entre las condiciones *cabergolina*, placebo, *amisulprida*.
3. **Caracterizar** las Redes representadas por los *Estados Cerebrales* estimados en las distintas condiciones *cabergolina*, placebo, *amisulprida*.

4. Metodología:

4.1 EEG en estado de reposo

Los datos utilizados corresponden a un conjunto de RS-EEG adquiridos en un experimento en donde 31 voluntarios sanos, sin patologías asociadas, fueron reclutados para la medición de su actividad cerebral mediante EEG en estado de reposo durante 9 minutos (Grace Whitaker, 2017). El registro se llevó a cabo a una tasa de muestreo de 1000Hz amplificado por el sistema *Brainvision BrainAmp Dc plus MR*, usando el sistema de electrodos *Easycap* (easycap.de). Cada voluntario participó de 3 sesiones en 3 días distintos. Cada día a los voluntarios se le administró un fármaco correspondiente a un placebo, o un antagonista de receptores D2 de dopamina, o un agonista de receptores D2. El diseño y realización del experimento contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Manchester, UK (ref. 14194).

4.2 Modulación de activación de receptores D2 en participantes sanos

Las principales consideraciones para la elección del agonista y antagonista de receptores D2 fueron la seguridad de los participantes, evitando efectos adversos. Al mismo tiempo, la elección de una activación o inhibición equivalente entre el agonista y antagonista. Los datos recolectados para este estudio también fueron utilizados previamente en ensayos sobre la impulsividad relacionada con la activación dopaminérgica en el estriado (Grace Whitaker, 2017). Se buscaron agonistas y antagonistas de receptores D2 que tuvieran reportes previos de su efecto en esta zona. Los receptores D2 se encuentran en mayor concentración en el estriado (D. M. Jackson & Westlind-Danielsson, 1994; Levey et al., 1993), se buscó que el antagonista bloqueara los receptores D2 postsinápticos y un agonista estimulara la activación de estos mismos receptores postsinápticos. Para esto se utilizaron dosis altas de ambos fármacos.

Cabergolina fue escogido como el agonista para este estudio debido a su alta tolerabilidad, menor tiempo de vida media y especificidad por los receptores D2 (Gerlach et al., 2003). Estudios previos han utilizado una dosis de 1.25 mg de

cabergolina en participantes sanos, sin reportes de efectos secundarios. Por lo tanto, se escogió la misma dosis para este estudio. Al mismo tiempo, esta dosis corresponde a una dosis más alta que el tratamiento inicial de pacientes con PD (Del Dotto & Bonuccelli, 2003). Dosis más bajas resultan en claros efectos sobre una tarea Go/no-Go en participantes sanos teniendo efectos en los receptores presinápticos que explicarían estos cambios (Frank & O'Reilly, 2006).

Por otro lado, el antagonista escogido fue la *amisulprida*. Este ha demostrado tener menos efectos secundarios que *haloperidol*, uno de los antipsicóticos más usados, además de tener mayor afinidad para los receptores D2 (Delcker et al., 1990; Tardieu et al., 2003). Para evitar efectos no deseados relacionados con la activación de receptores presinápticos, una dosis alta fue utilizada. Esto implica que la mayor parte del efecto será debido a la activación de los receptores postsinápticos, sin embargo, no se puede descartar la activación de receptores presinápticos. A los participantes se les administró 400 mg de *amisulprida*. Estudios previos han utilizado esta dosis sin mayores efectos secundarios (Chung et al., 2012; Park et al., 2012).

4.3 Preprocesamiento de EEG

Antes de realizar el modelamiento con HsMM, la señal de cada sujeto fue preprocesada con un filtro de paso alto de 1 Hz y posteriormente con uno de paso bajo de 150 Hz. Luego se disminuyó la tasa de muestreo a 500 Hz. Se rechazaron e interpolaron canales con artefactos a lo largo del registro o con demasiada varianza. Se re-referenciaron las señales de cada canal al promedio de todos los canales, evitando interpolar canales contiguos. Para eliminar los componentes artefactuales del registro se utilizó un análisis de componentes independientes descomponiendo la señal en 30 componentes. Los componentes pertenecientes a artefactos fueron rechazados por inspección visual. Finalmente, se utilizaron 400 segundos de los 9 min de cada registro, esto permite utilizar una mayor cantidad de participantes ahorrando poder computacional. Los análisis fueron realizados en EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) en la versión de MATLAB 2019b.

4.4 Postprocesamiento para utilizar de entrada al Modelo Oculto de semi-Markov

Ya que se busca modelar estados de conectividad funcional a partir de una amplitud de frecuencia específica, se siguieron los siguientes pasos tomando como referencia

estudios anteriores (Baker et al., 2014; Quinn et al., 2018; Vidaurre et al., 2016). Los pasos de procesamiento para la señal antes de ser utilizada como entrada en el HsMM fueron los siguientes: 1) Filtro Butterworth en las frecuencias de paso entre 8-12 (Figura 4A). 2) Remover la tendencia lineal. 3) Estandarizar a media 0 y desviación estándar a

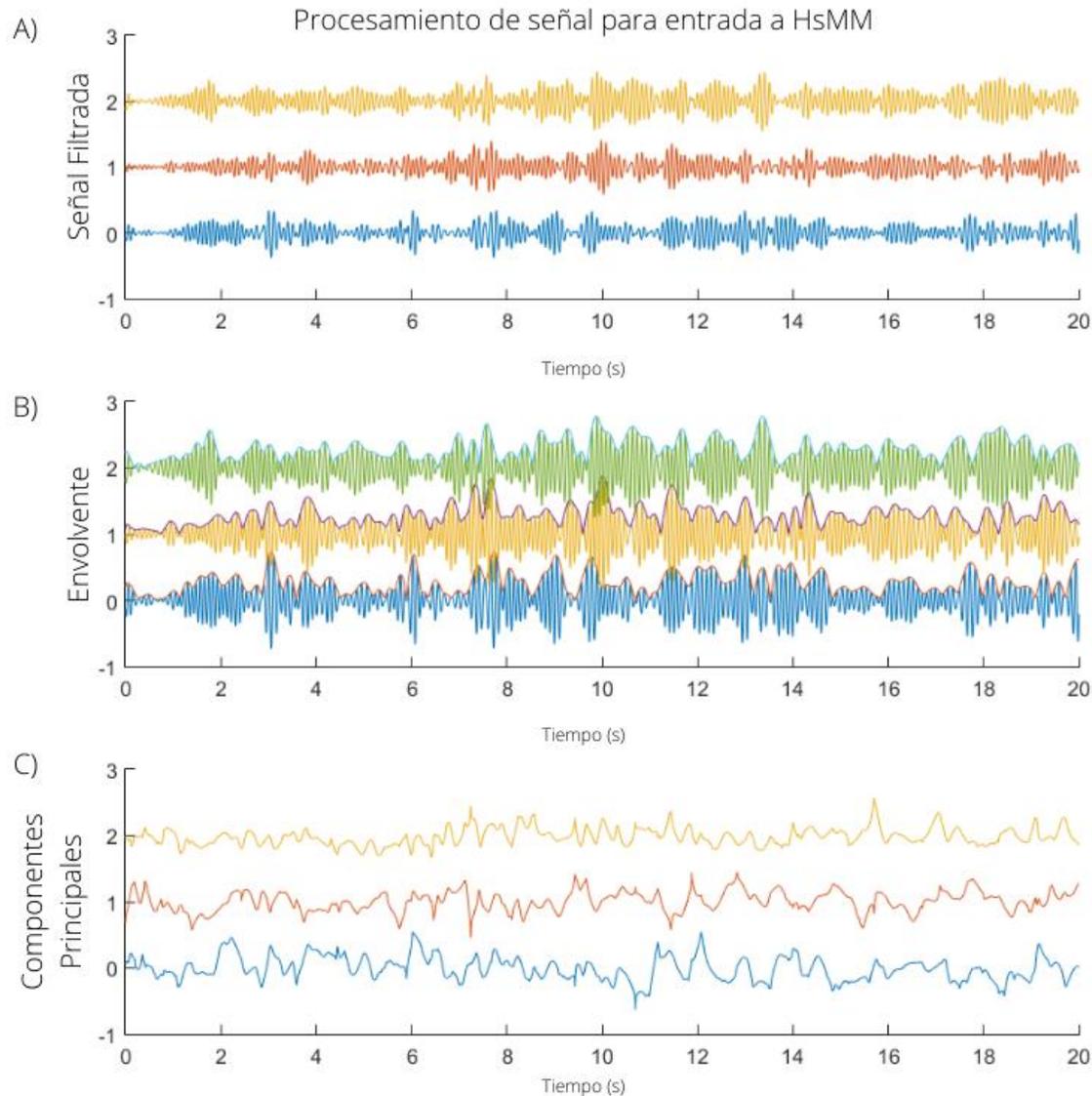
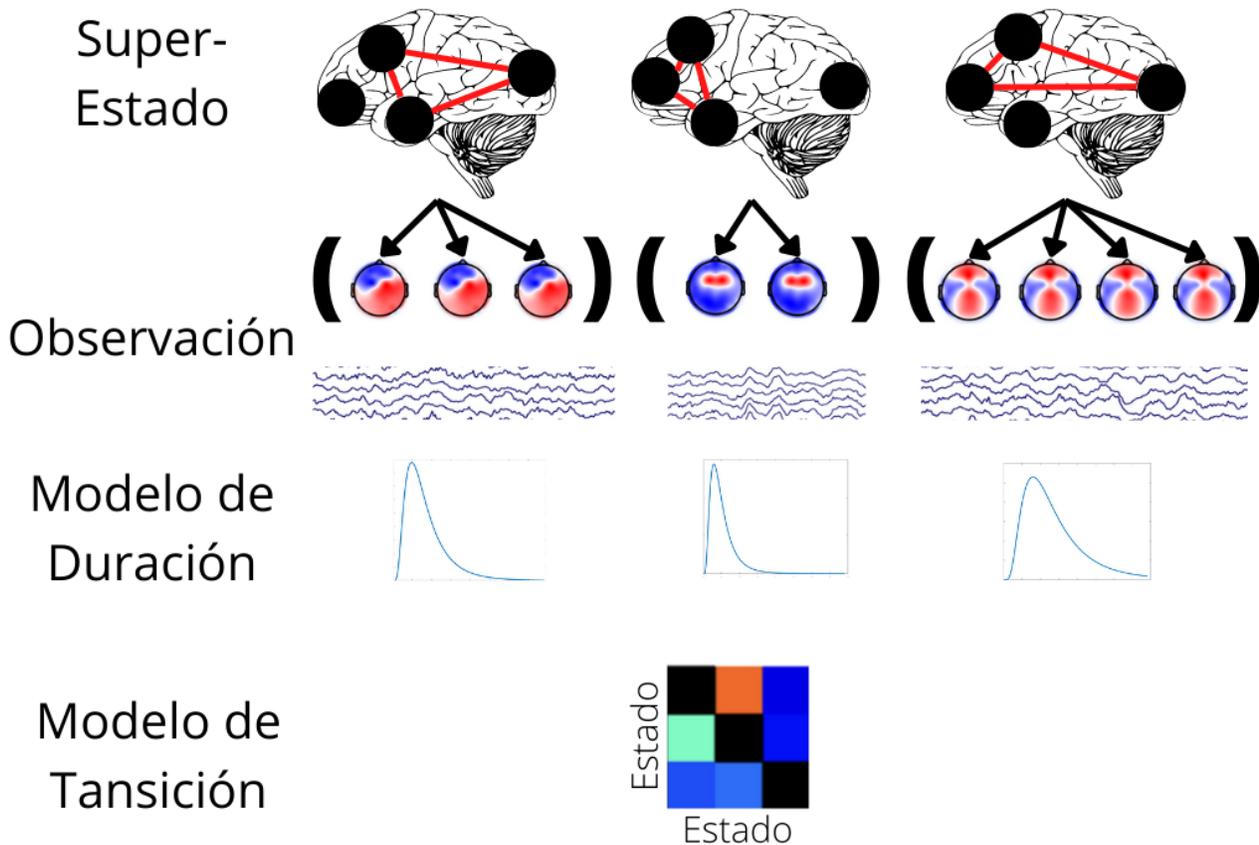


Figura 4. Esquema de pasos para el procesamiento de la señal de EEG. (A) Filtro Butterworth en el rango de frecuencias de alfa (8-12 Hz). (B) Transformada de Hilbert para obtener la amplitud de la señal. (C) Descomposición por análisis componentes principales para reducir la dimensionalidad de los datos.

1. 4) Obtener la envolvente de cada canal a través de la transformada de Hilbert (Figura 4B). 5) Transformar la envolvente al logaritmo de la potencia de esta. 6) Re-referenciar al promedio de todos los canales. 7) Obtener los 20 primeros componentes principales, ordenados por varianza (Figura 4C). 8) reducir la tasa de muestreo de 512 Hz a 64 Hz.

4.5 Selección de conjunto de datos

Dado que se dispuso de limitados recursos computacionales, se optó por seleccionar una cantidad menor de participantes para el modelamiento. De los 31 participantes reclutados en el estudio se seleccionaron 12 de ellos. Se buscó que los registros



incluidos en el estudio en las 3 condiciones tuvieran la menor cantidad de artefactos y

Figura 5 Esquema de las capas de modelamiento en el modelo oculto de semi-Markov. La primera capa corresponde a los super-estados, configuraciones específicas de conectividad en el cerebro que emiten patrones de actividad. Lo observado en el EEG corresponde a las emisiones de estos estados. A su vez, más abajo, los estados tienen distribuciones de duración según un modelo log-Normal, la varianza y promedio de este modelo puede variar según el estado. Teniendo estados que duren más o menos en el tiempo una vez son visitados. Por último, se observa el modelo de transición, ya que este es un proceso markoviano, la probabilidad de transicionar a un estado, depende del estado anterior.

ruido posible. Para esto, se inspeccionó visualmente el espectro de frecuencias de los registros, buscando que el valor máximo peak de alfa ~ 10 Hz fuera claramente observable.

4.6 Estimación de estados cerebrales usando Modelamiento Oculto de semi-Markov

Los HMM y HsMM se basan en la identificación de patrones de conectividad funcional catalogados como estados cerebrales (Shappell et al., 2019). Estos patrones de conectividad funcional son identificados a través del ajuste de un modelo de emisión multivariado (Trujillo-Barreto et al., 2019a). En la figura 5 se muestra esquemáticamente como estos patrones de conectividad, corresponden a “super-estados” en un HsMM. Por principio, los estados no son observables (ocultos) y lo observado a nivel de EEG son las series de tiempo (señales) emitidas por estos estados, las cuales corresponden a las observaciones en la Figura 5. Utilizando los datos para entrenar al modelo, se obtienen modelos de emisión de cada estado, a medida que el promedio y la covarianza de los datos cambian en el tiempo, se definen los cambios o transiciones de estado (Baker et al., 2014; Quinn et al., 2018). A partir de esto, se obtienen modelos de duración de cada estado, provenientes de una distribución general log-Normal, como se muestra en la figura 5. Los estados entonces codifican para configuraciones específicas de conectividad entre los canales o componentes con los que se entrena al modelo. Se utilizó un HsMM con 7 estados para ser entrenado con los datos de la envolvente de alfa con 20 componentes principales. Una vez el modelo es entrenado, se obtienen una secuencia de estados. Esta corresponde al estado activo para cada punto de tiempo. Reflejando el estado que generó (emitió) los datos observados en ese punto de tiempo. A partir de la secuencia de estados se analizaron 2 variables que reflejan las dinámicas temporales. La duración promedio de cada estado, modelada con una distribución log-Normal. Una principal diferencia entre HsMM y HMM es la duración de los estados. En un HMM, la duración de los estados es definida como la auto-transición de un estado de un punto de tiempo al siguiente. Esta propiedad origina que las duraciones de los estados se correspondan con un modelo geométrico de distribución de duraciones, lo que hace que la probabilidad de un estado de mantenerse en el tiempo disminuya con cada auto-transición. A diferencia de HMM, el HsMM no permite las autotransiciones de un mismo estado, en vez de eso, se define la duración de un estado según un tipo de distribución. Para efectos de este estudio, se utilizó una distribución logNormal. El modelo de

duración resultante es común entre todos los participantes y condiciones, sin embargo, a partir de la secuencia de estados se puede observar las diferencias en la duración promedio de los estados. El segundo componente es la tasa de ocupación (FO), el cual corresponde al porcentaje de tiempo total que ocupa cada estado en la serie de tiempo de cada sujeto.

4.7 Dinámicas temporales de los Estados Cerebrales: Duración Promedio

Las duraciones promedio fueron obtenidas por sujeto y condición. Para esto, la secuencia de estados obtenida como salida del modelo fue segmentada en base al tiempo de la sesión que le corresponde a cada sujeto en cada condición. Esto equivale a 400 segundos de registro por sujeto para la condición antagonista, placebo y agonista. Después de esto, se obtuvo el segmento de tiempo en el cual cada estado se encontró activo y se promedió.

4.8 Dinámicas temporales de los Estados Cerebrales: Tasa de ocupación

La FO de cada estado revela cuanto tiempo con respecto al tiempo total se visitó este estado. Se obtuvo una tasa de ocupación por sujeto en cada condición, para esto se calculó el tiempo total que cada estado permaneció activo de la secuencia de estado segmentada por sujeto por condición. Después de obtener el tiempo en el que cada estado se encontraba activo se obtuvo el porcentaje con respecto al tiempo total. Para esto se utilizaron de referencia 400 s.

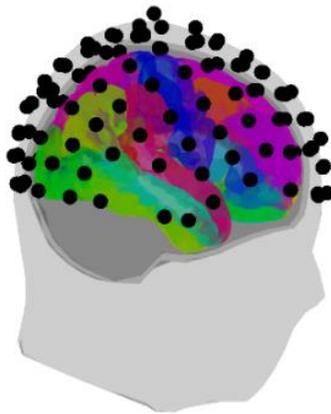


Figura 6. Modelo de Cabeza utilizado para la reconstrucción de fuentes con beamformers. Los puntos negros corresponden a la localización de los electrodos según una malla estándar. Los colores representan las localizaciones de las distintas áreas del atlas de desikan-killiani.

4.9 Mapas de estado

Para obtener los mapas de estado se utilizó el método LCMV basado en beamformers para la reconstrucción de fuentes. Este método está basado en el diseño de filtros espaciales para reconstruir la señal de cada nodo (Figura 2). De esta manera, la señal de cada nodo definido previamente es reconstruido como la suma de la señal filtrada en el espacio de todos los canales. Para realizar la reconstrucción de fuentes se utilizó un modelo de cabeza generado en el software openMEEG (Gramfort et al., 2010; Kybic et al., 2005) (Figura 6) en conjunto con un modelo de fuentes con 2002 nodos a lo largo del cerebro. El promedio de las señales de cada área fue utilizado como entrada para el modelo. Debido a esto, es necesario utilizar una parcelación en base al atlas de Desikan Killiany (Desikan et al., 2006), obteniendo una serie de tiempo para cada área. Esta parcelación fue escogida de entre distintos atlas ya que es una parcelación cortical, evitando reconstruir fuentes demasiado interiores dentro del cerebro.

Ya que los datos fueron segmentados y reconstruidos por estado, se utilizó la envolvente reconstruida de cada parcelación, obteniendo 68 series de tiempo por estado. Una vez reconstruidas las fuentes por estado, se calculó la envolvente a través de la transformada de Hilbert con la señal filtrada de 1-30 Hz. El promedio se utilizó como medida de activación, seleccionaron las áreas con activación del 90% por estado. El 10% de las áreas con mayor activación son las áreas que fueron tomadas en cuenta para la comparación con las RSNs y mostradas en los mapas.

4.10 Comparación con RSNs

A pesar de no estar realizando ninguna tarea, el cerebro siempre se mantiene cambiando entre distintos patrones de conectividad funcional (Cabral et al., 2014). Estos distintos patrones, consistentes entre participantes, se han utilizado para relacionar con distintas funciones cognitivas, escalas en patologías como PD o Esquizofrenia. Para explorar estas dinámicas, se utilizaron las etiquetas del atlas de Desikan-Killiani para las 7 redes más comunes reportadas en la literatura. Estas son la DMN, SMN, red de control ejecutivo (ECN), red visual (VN), red fronto-parietal (FPN), Red Auditiva (AN), Red temporo-parietal (TPN). Además, se utilizó una red más, la SN, comúnmente asociada a la modulación dopaminérgica (Conio et al., 2020). Una vez obtenidas las etiquetas de cada red, se observó que estados en las fuentes tenían una activación del 90% mayor en las áreas

etiquetadas pertenecientes a una RSN. A pesar de obtener las áreas relacionadas con 8 RSNs, la discusión se centró en 3 principalmente, la SMN, DMN y SN.

4.11 Análisis estadístico

Para evaluar las diferencias significativas entre las dinámicas temporales, se compararon las condiciones antagonista y agonista contra la condición placebo. Para las comparaciones se utilizó una prueba t de muestras pareadas. Esta prueba requiere que la distribución de la diferencia entre ambas medidas sea normal. Esto permite comparar muestras cuyas diferencias entre las condiciones son normales, sin embargo, no provienen de una distribución normal. En el caso de este estudio, se sabe que las duraciones de los estados están modeladas por una distribución log-Normal. Al mismo tiempo, ya que se espera encontrar relaciones no lineales como las reportadas anteriormente (Cools & D'Esposito, 2011). Se realizaron pruebas para la comparación de las duraciones promedio y de la FO. Las comparaciones fueron: agonista – placebo y antagonista – placebo en los 7 estados estimados. Los valores p menores a 0.05 fueron reportados.

5. Resultados

Se analizaron los patrones temporales de cada BS, es decir, la duración promedio y la FO. Se evaluó el efecto de la administración del Agonista D2, *cabergolina*, y del Antagonista D2, *amisulprida*. Estas dos medidas -FO y duración promedio- reflejan algunas de las dinámicas temporales de los BS estimados (Baker et al., 2014; Trujillo-Barreto et al., 2019b; Vidaurre et al., 2016). Los nombres de los BSs estimados se asignaron según áreas clave o de mayor activación con respecto a las redes dopaminérgicas y RSNs, sin embargo, cada estado representa la activación sincrónica y conectividad funcional de más de un área.

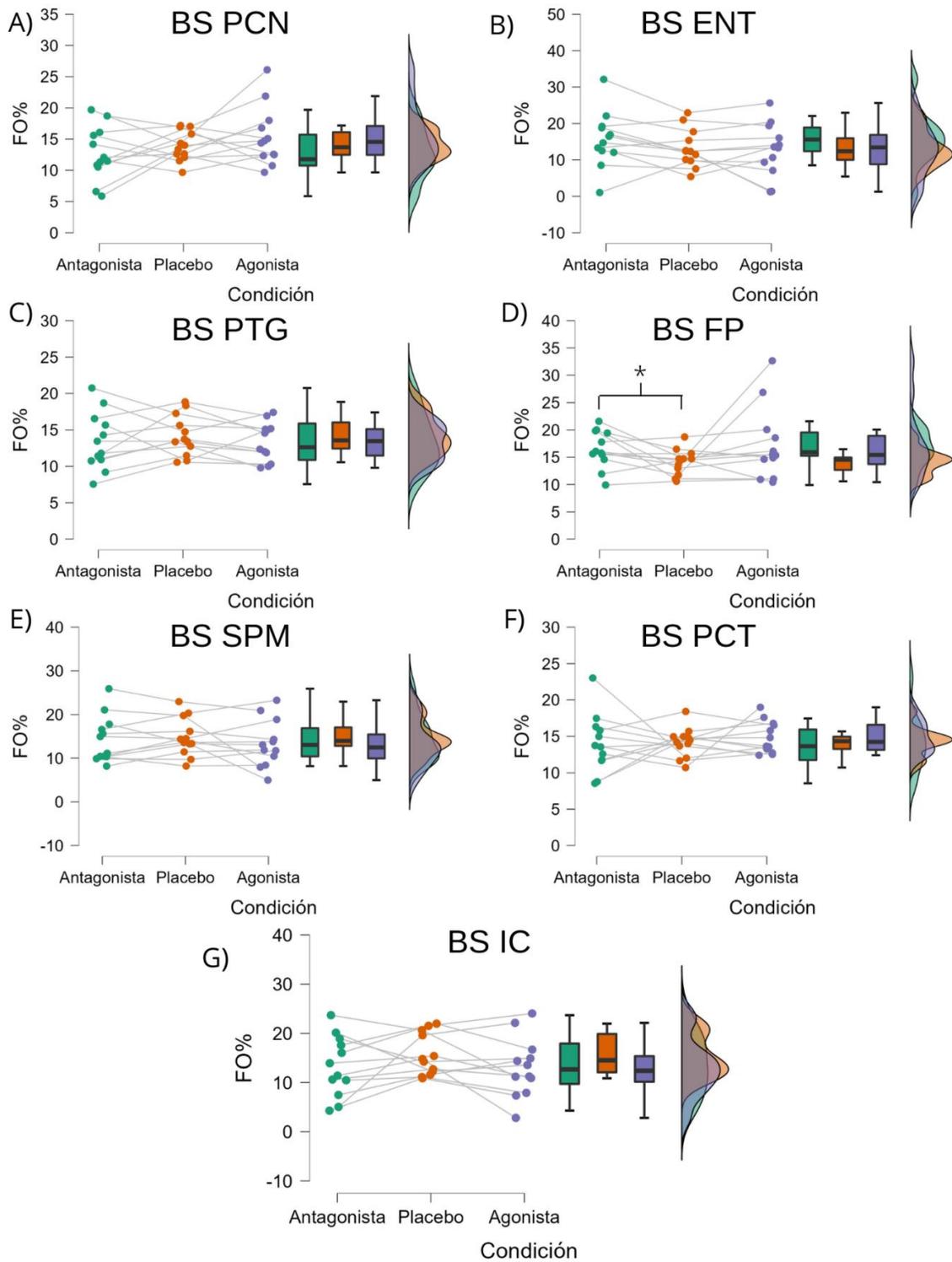


Figura 7. Resultados de la tasa de ocupación (FO). Los puntos verdes, naranjos y morados corresponden a la FO de cada participante en las 3 condiciones. Las líneas muestran el cambio de la duración promedio al cambiar de condición. Al centro de cada gráfico de puntos se muestran los gráficos de caja y bigote para cada condición con su color correspondiente. A la derecha de cada gráfico se muestra la función de densidad estimada para cada condición superpuesta. Se observa que los cambios significativos entre las condiciones fueron para los BS PTG y BS FP. * $p < 0.05$.

5.1 Dinámicas temporales de los Estados Cerebrales: Tasa de ocupación

La FO de cada estado permite observar el tiempo relativo que ocupa cada BS. En este estudio, se hipotetizó que las dinámicas temporales (duración y FO) de los estados relacionados con la SMN, DMN, SN serían modulados mediante la administración de un antagonista de receptores D2 y un antagonista de receptores D2. El cambio en la FO para cada estado se muestra en la Figura 7. Al realizar una prueba t para muestras pareadas, se observó que el BS FP (Figura 7D) presentó una diferencia significativa al comparar la FO de la condición **antagonista** con la condición placebo ($p = 0.04$, $df = 11$). Para este mismo estado no se observó una diferencia significativa al comparar la condición agonista con la condición placebo. En el resto de los BS las diferencias entre la FO de la condición antagonista y la condición agonista comparado con la condición placebo no fue significativa (Figura 7A, B, C, E, F, G).

Además de analizar el cambio de FO entre la condición agonista y antagonista con la condición placebo, se analizaron las diferencias en la varianza de la FO entre la condición agonista con la condición placebo y antagonista con la condición placebo. Entendiéndose como la variabilidad de las distribuciones de los FO en las condiciones de modulación dopaminérgica con la condición placebo. Específicamente, los estados que presentaron cambios significativos en la variabilidad son el **BS PCN en la condición Agonista** al comparar con la condición placebo ($p = 0.035$, $df = 11$). El **BS PCT presentó diferencias en la condición Antagonista** al comparar con la condición placebo ($p = 0.036$). La prueba de varianzas iguales no fue realizada para el BS FP entre la condición agonista y placebo. La FO de la condición agonista para el estado BS PCT no cumple el requisito de normalidad para esta prueba (Shapiro-Wilk = 0.852, $p = 0.038$, $df = 11$).

Por lo tanto, se concluye que la *cabergolina* produjo un cambio en la FO del BS FP de los participantes. Además, La *cabergolina* también provocó un cambio en la varianza de la tasa de ocupación del BS PCN. Por otro lado, también se concluye que la *amisulprida* produjo un aumento en la varianza de la tasa de ocupación del BS PCT.

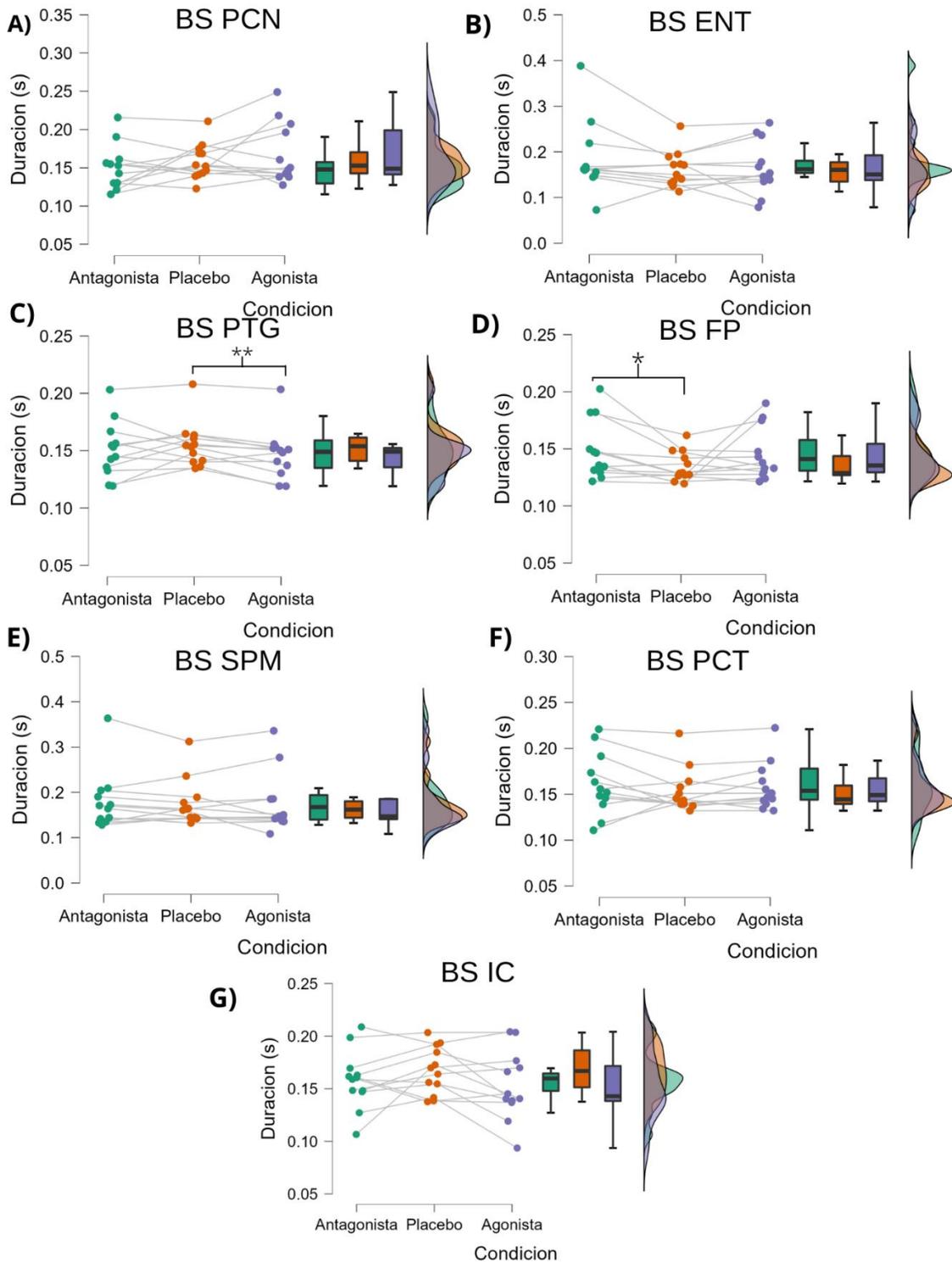


Figura 8 Resultados del promedio de duración por condición. Los puntos verdes, naranjos y morados corresponden a la duración promedio de cada sujeto en las 3 condiciones. Las líneas muestran el cambio de la duración promedio al cambiar de condición. Al centro de cada gráfico de puntos se muestran los gráficos de caja y bigote para cada condición con su color correspondiente. A la derecha de cada gráfico se muestra la función de densidad estimada para cada condición superpuesta. Se observa que los cambios significativos entre las condiciones fueron para el BS PTG y BS FP. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$.

5.2 Cambio de la Duración Promedio de los BS con respecto a la activación

dopaminérgica

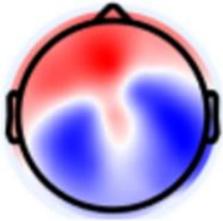
Las duraciones promedio por estado indican el tiempo promedio en el cual el estado se mantiene una vez se transita a este. Se evaluó la diferencia entre las duraciones promedio de cada sujeto a través de una prueba T para muestras pareadas (Figura 8). A partir de esta prueba se observó que la *cabergolina* produjo un cambio en las duraciones promedio del BS PTG en los participantes al comparar con la condición placebo (Figura 8C) ($p = 0.003$). Por otro lado, se observó un cambio en las duraciones promedio del BS FP provocado por la *amisulprida* (Figura 8D) ($p = 0.014$). En los demás estados no se encontraron diferencias significativas al comparar con la condición placebo (Figura 8A,B,E,F,G).

5.3 Distribución espacial de estados estimados por envolvente de alfa

El HsMM fue entrenado utilizando la envolvente la señal filtrada en banda alfa (8-12 Hz). Una vez estimada la secuencia de estados, los segmentos de tiempo de cada estado en el espacio de los sensores fueron reconstruidos por separado para producir mapas de activación en el espacio de las fuentes. De esta manera, se observó que los mapas de activación podrían corresponder a una mezcla de activación de áreas pertenecientes a distintas RSNs (Figuras 9-14). Esto podría significar que los estados estimados estarían asociados a la emisión de más de una RNS. La caracterización de estos estados permite encontrar patrones de activación estables durante las 3 condiciones en todos los participantes. Los mapas fueron construidos para mostrar de 7-8 áreas por cada BS, lo que corresponde al ~10% de las áreas más activas por cada BSs.

Estado Cerebral PCN

A) Topografía



B) Mapa de Activación



C) Areas de Activación

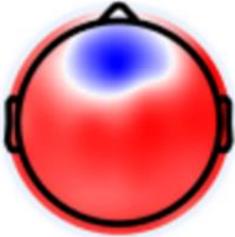
AN	Ínsula L
	Giro Postcentral D
DMN	Giro Cingulado Posterior I
ECN	Giro Cingulado Anterior Rostral D
FPN	-
SMN	Giro Postcentral D
SN	Ínsula L
	Giro Cingulado Anterior Rostral D
TPN	-
VN	-

Figura 9. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral PCN. (A) Mapa topográfico en el espacio de los sensores del promedio de la amplitud a partir del modelo de emisión a posteriori. (B) Mapa de activación del 10% de las zonas con mayor amplitud. (C) Areas perteneciente a las 8 RSNs. AN -Red de Atención, DMN- Red de Modo por defecto, ECN – Red de control ejecutivo, FPN – Red fronto parietal, SMN – red sensorimotora, SN – red de saliencia, TPN – Red de temporo-parietal, VN – red visual.

En el BS PCN (Figura 9) la amplitud de alfa se encuentra concentrada en la zona fronto-medial (Figura 9A). A partir de la amplitud de la señal reconstruida, las áreas con mayor activación pertenecen a las redes AN, DMN, ECN, SMN y SN (Figura 9B,C). Tanto la AN como la SN comparten la activación de la ínsula izquierda. Otras áreas que no son asociadas a ninguna RSNs también presentaron activación. Estas fueron: la corteza pericalcarina derecha en conjunto con la corteza superior parietal derecha y el giro temporal transversal izquierdo.

Estado Cerebral ENT

A) Topografía



B) Mapa de Activación



C) Areas de Activación

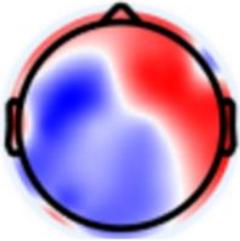
AN	Giro Temporal Medial D
DMN	Giro Parahippocampal I
ECN	Lóbulo Paracentral I
FPN	-
SMN	Lóbulo Paracentral I
SN	Giro Supramarginal I
TPN	Giro Temporal Medial D
VN	Giro Lingual I

Figura 10. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral ENT. (A) Mapa topográfico en el espacio de los sensores del promedio de la amplitud a partir del modelo de emisión a posteriori. (B) Mapa de activación del 10% de las zonas con mayor amplitud. (C) Areas perteneciente a las 8 RSNs. AN -Red de Atención, DMN- Red de Modo por defecto, ECN – Red de control ejecutivo, FPN – Red fronto parietal, SMN – red sensorimotora, SN – red de saliencia, TPN – Red de temporo-parietal, VN – red visual.

En el estado BS ENT la amplitud de alfa se encuentra inhibida en la zona prefrontal (Figura 10A). A partir de la reconstrucción de fuentes, las áreas con mayor activación pertenecen a las redes AN, DMN, ECN, SMN, SN, TPN y VN (Figura 10B,C). Otras áreas que no son asociadas a ninguna RSNs también presentaron activación. Estas fueron: la corteza entorrinal derecha y el polo frontal izquierdo también presentaron mayor activación.

Estado Cerebral PTG

A) Topografía



B) Mapa de Activación



C) Areas de Activación

AN	-
DMN	Giro Parahippocampal I
ECN	Corteza Cingulada Anterior Rostral I
FPN	Pars opercularis D Pars triangularis D
SMN	-
SN	-
TPN	Pars opercularis D Pars triangularis D
VN	Giro Occipital Lateral I

Figura 11. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral PTG. (A) Mapa topográfico en el espacio de los sensores del promedio de la amplitud a partir del modelo de emisión a posteriori. (B) Mapa de activación del 10% de las zonas con mayor amplitud. (C) Areas perteneciente a las 8 RSNs. AN -Red de Atención, DMN- Red de Modo por defecto, ECN – Red de control ejecutivo, FPN – Red fronto parietal, SMN – red sensorimotora, SN – red de saliencia, TPN – Red de temporo-parietal, VN – red visual.

En el estado BS PTG, se observa un mayor promedio de amplitud lateralizado hacia la derecha en el espacio de los sensores (Figura 11A). Parece haber superposición entre la topografía de los sensores con el promedio de los sensores del modelo de emisión a posteriori y la activación de áreas en el espacio de las fuentes. áreas con mayor activación pertenecen a DMN, ECN, FPN, TPN y VN. FPN y TPN comparten la activación lateralizada a la derecha de la corteza del pars opercularis y pars triangularis.

Estado Cerebral FP

A) Topografía



B) Mapa de Activación



C) Areas de Activación

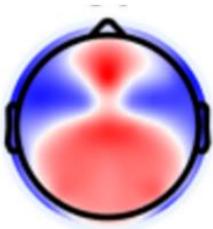
AN	Giro Temporal Superior D
DMN	-
ECN	Corteza Cingulada Anterior Caudada D
FPN	-
SMN	-
SN	Corteza Cingulada Anterior Caudada D
TPN	Giro Temporal Superior D
VN	-

Figura 12. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral FP. (A) Mapa topográfico en el espacio de los sensores del promedio de la amplitud a partir del modelo de emisión a posteriori. (B) Mapa de activación del 10% de las zonas con mayor amplitud. (C) Áreas perteneciente a las 8 RSNs. AN -Red de Atención, DMN- Red de Modo por defecto, ECN – Red de control ejecutivo, FPN – Red fronto parietal, SMN – red sensorimotora, SN – red de saliencia, TPN – Red de temporo-parietal, VN – red visual.

El BS FP presenta una mayor amplitud de alfa en la zona frontal central (Figura 12A). Las áreas con mayor activación en el estado BS FP pertenecen a la AN, ECN, SN y TPN (Figura 12B,C). Además de la corteza superior temporal derecha y el caudado anterior cingulado derecho, también se encuentran activas las áreas: cuneo izquierdo, polo frontal derecho, corteza lateral orbitofrontal izquierda, polo temporal derecho y el transverso temporal izquierdo. Estas áreas localizadas mayormente en la corteza prefrontal estarían asociadas a redes de control ejecutivo y atención: AN, ECN, SN y TPN, aunque no son parte de estas redes.

Estado Cerebral SPM

A) Topografía



B) Mapa de Activación



C) Áreas de Activación

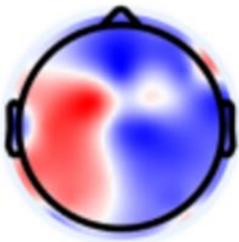
AN	Giro Temporal Superior D
DMN	Istmo del giro cingulado L Giro Parahippocampal D
ECN	-
FPN	-
SMN	-
SN	Giro Supramarginal D
TPN	Giro Temporal Superior D
VN	-

Figura 13. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral SPM. (A) Mapa topográfico en el espacio de los sensores del promedio de la amplitud a partir del modelo de emisión a posteriori. (B) Mapa de activación del 10% de las zonas con mayor amplitud. (C) Áreas perteneciente a las 8 RSNs. AN -Red de Atención, DMN- Red de Modo por defecto, ECN – Red de control ejecutivo, FPN – Red fronto parietal, SMN – red sensorimotora, SN – red de saliencia, TPN – Red de temporo-parietal, VN – red visual.

En el BS SPM la topografía muestra una mayor activación en áreas frontales centrales y parietales-occipitales, las áreas laterales frontales parecen tener un menor promedio de amplitud (Figura 13 A). Las áreas con mayor activación en el estado BS SPM pertenecen a AN, DMN, SN y TPN (Figura 13 B,C). Además, también presentan mayor activación el surco temporal superior derecho, corteza pericalcarina derecha y el polo temporal derecho.

Estado Cerebral PCT

A) Topografía



B) Mapa de Activación



C) Áreas de Activación

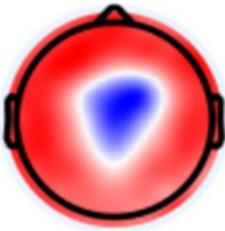
AN	Giro Postcentral D
DMN	Giro Cingulado Posterior D
ECN	Corteza Cingulada Anterior Caudada D
FPN	Corteza Frontal Medial Caudado D
SMN	Giro Postcentral D Giro Precentral D
SN	Corteza Cingulada Anterior Caudada D
TPN	Corteza Frontal Medial Caudado D
VN	-

Figura 14. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral PCT. (A) Mapa topográfico en el espacio de los sensores del promedio de la amplitud a partir del modelo de emisión a posteriori. (B) Mapa de activación del 10% de las zonas con mayor amplitud. (C) Áreas perteneciente a las 8 RSNs. AN -Red de Atención, DMN- Red de Modo por defecto, ECN – Red de control ejecutivo, FPN – Red fronto parietal, SMN – red sensorimotora, SN – red de saliencia, TPN – Red de temporo-parietal, VN – red visual.

En el estado BS PCT, se observa un mayor promedio de amplitud del lado izquierdo parieto-occipital (Figura 14A). Las áreas con mayor activación son parte de las redes AN, DMN, ECN, FPN, SMN, SN y TPN (Figura 14 B,C). Además de las áreas pertenecientes a estas redes, también se muestra una mayor activación de cuneo Izquierdo y la corteza inferior temporal izquierda.

Estado Cerebral IC

A) Topografía



B) Mapa de Activación



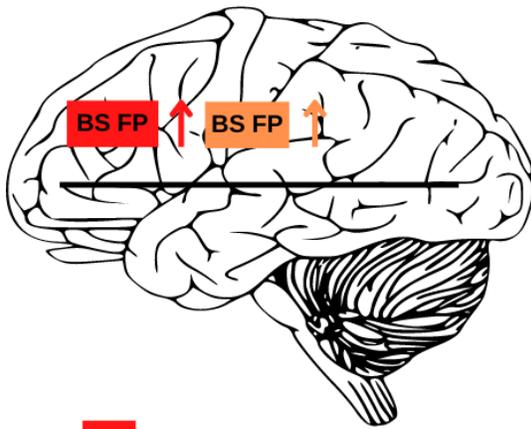
C) Areas de Activación

AN	-
DMN	Corteza Parietal Inferior I Istmo del Giro Cingulado R
ECN	Corteza Cingulada Anterior Caudada L Corteza Cingulada Anterior Rostral L
FPN	Corteza Parietal Inferior I
SMN	-
SN	Corteza Cingulada Anterior Caudada L Corteza Cingulada Anterior Rostral L
TPN	Corteza Parietal Inferior I
VN	-

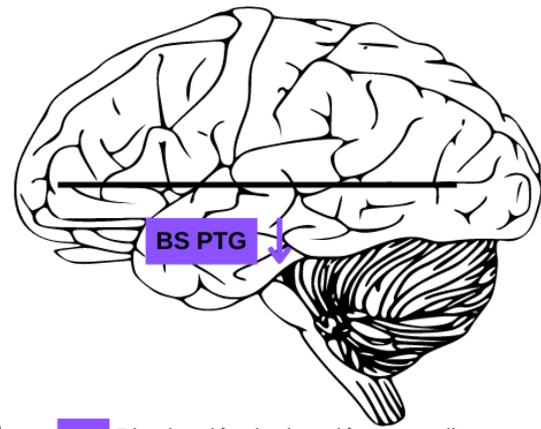
Figura 15. Resultados de la activación en el espacio de los sensores y las fuentes para el Estado Cerebral IC. (A) Mapa topográfico en el espacio de los sensores del promedio de la amplitud a partir del modelo de emisión a posteriori. (B) Mapa de activación del 10% de las zonas con mayor amplitud. (C) Areas perteneciente a las 8 RSNs. AN -Red de Atención, DMN- Red de Modo por defecto, ECN – Red de control ejecutivo, FPN – Red fronto parietal, SMN – red sensorimotora, SN – red de saliencia, TPN – Red de temporo-parietal, VN – red visual.

En el estado BS IC se identifica una menor amplitud en la zona central de los electrodos (Figura 15A). las áreas con mayor activación son parte de las redes DMN, ECN, FPN, SN y TPN (Figura 15 B,C). Tanto ECN como SN comparten ambas áreas de activación, la corteza anterior cingulada izquierda y la corteza cingulada rostral anterior izquierda. Además de las áreas asociadas a las RSNs también se encontró una mayor activación en la corteza y entorrinal izquierda, la corteza pericalcarina izquierda y el polo temporal izquierdo.

A) Efecto de Antagonista D2



B) Efecto de Agonista D2



■ Aumento de Tasa de Ocupación — Placébo ■ Disminución de duración promedio
■ Aumento de duración promedio

Áreas de Activación

C)

BS FP
Corteza Anterior Cingulada Caudada D
Cuneo I
Corteza del Polo frontal D
Corteza Orbitofrontal Lateral I
Giro Temporal Superior D
Corteza del Polo Temporal D
Corteza del transverso temporal I

D)

BS PTG
Banco Del Surco Temporal Superior I-D
Giro Occipital Lateral I
Giro Parahipocámpal I
Pars Opercularis D
Pars Triangulares
Corteza Cingulada Anterior Rostral I

Figura 16. Esquema de los efectos del antagonista y agonista D2 sobre las dinámicas temporales de los estados. A y B esquematizan los resultados encontrados en la tasa de ocupación y en la duración promedio de los estados bajo la condición antagonista y agonista respectivamente. La línea negra representa la condición placebo y los niveles basales de ocupación y duración para los estados. Las áreas correspondientes al 10% de mayor activación para cada estado son detalladas en C y D. I: Izquierdo, D: Derecho.

En resumen, los estados encontrados que tuvieron un incremento o una disminución en sus dinámicas temporales fueron el BS FP y el BS PTG. En la figura 16 se esquematizan los resultados obtenidos. El BS FP aumentó tanto su tasa de ocupación como su duración promedio al comparar con la condición placebo (Figura 16A). Por otro lado, el BS PTG disminuyó su duración promedio en la condición antagonista comparado con placebo. Por lo tanto, no se obtuvieron BSs que estuvieran a la vez afectados por el antagonista D2 y el agonista D2. Lo anterior sugiere que posiblemente las áreas corticales moduladas por estos fármacos son distintas. Además, el antagonista aumentó tanto la ocupación como la duración promedio del BS FP, estabilizando la configuración espacial específica para ese estado. El caso contrario se observó en la duración promedio, la cual fue disminuyó para el

BS PTG en la condición antagonista comparado con placebo. Se observa una activación en ambos estados de áreas cinguladas anteriores, aunque con distinta lateralización.

6. Discusión

Se evaluó el efecto de la administración de un agonista D2 Dopaminérgico y un antagonista D2 Dopaminérgico sobre las dinámicas temporales de los BS estimados por un modelo HsMM.

El agonista D2 administrado, *cabergolina*, produjo un aumento en la tasa de ocupación de los participantes del BS FP comparado con la FO en la condición placebo (Figura 7D). Además, disminuyó el tiempo promedio de los participantes comparados con los tiempos promedios en la condición placebo para el BS PTG (Figura 8C). Por otro lado, el antagonista D2 administrado, *amisulprida*, no produjo cambios significativos en la FO de los participantes (Figura 7). A pesar de lo anterior, sí se produjo una diferencia significativa en las duraciones del BS FP al comparar con la condición placebo (Figura 8D). Estos resultados indican que tanto el antagonista como el agonista D2 generan un cambio en las dinámicas temporales de los BS FP y BS PTG.

Los BS PCN y BS PCT no presentaron una diferencia significativa en las condiciones agonista y antagonista con respecto a la condición placebo, estos sí presentaron un aumento en la variabilidad de la FO en alguna de las condiciones de modulación al comparar con la condición placebo. Lo anterior podría significar que los fármacos causan una modulación de las redes de forma diferenciada para cada sujeto. Por lo que los patrones de conectividad de estos estados tendrían un efecto variable al administrar *cabergolina* o *amisulprida*. Los BSs que presentaron este cambio en la variabilidad tienen áreas de mayor activación consistentes con la modulación dopaminérgica según lo reportado en la literatura (Baik et al., 2014; Cole et al., 2013; Conio et al., 2020; Frank & O'Reilly, 2006; Möller, 2003). Especialmente en áreas cinguladas, y del lóbulo frontal.

La hipótesis planteada sugiere una activación centrada en la DMN, SN y SMN, los resultados obtenidos sugieren que hay una activación superpuesta de estas tres redes y que, además, habría configuraciones distintas para la emisión simultánea de estas redes. En más detalle, el BS PCN codifica para áreas de la DMN, SN y SMN (Figura 9), ya que estas 3 redes se presuponen estar ligadas a los sistemas dopaminérgicos, tiene sentido que la variabilidad haya aumentado en la condición agonista para este estado. Mostrando un efecto variable entre participantes. De esta manera, se concluye que, a pesar de haber un cambio en los participantes, no es posible determinar si hay un aumento o disminución de las dinámicas temporales de este estado, sólo un aumento en la variabilidad de la

distribución de los participantes para la FO. En el BS PCT se encontraron áreas de mayor activación para la DMN, SMN y SN, como en el BS PCN. El giro poscentral derecho también fue reportada como área de mayor activación para el BS PCN, pero este estado también muestra una mayor activación del giro precentral derecho. El antagonista aumentó la variabilidad de la FO entre participantes para este estado, mas no el agonista. Esto podría implicar que a pesar de que la *amisulprida* es un antipsicótico atípico, podría estar modulando las dinámicas temporales de la conectividad en la SMN, además de SN y DMN. Sin embargo, el efecto no es consistente entre participantes por lo que sólo se observó un aumento en la variabilidad.

En el BS FP se encontraron áreas de mayor activación para la SN y, además, áreas de la corteza prefrontal previamente descritas como involucradas en condiciones de modulación dopaminérgica. Además de estar caracterizada por una mayor amplitud de alfa localizada en la zona prefrontal y parietal medial de los sensores. La tasa de ocupación de este estado fue modulada por el antagonista D2 al igual que las duraciones, sin embargo, en sentido contrario al esperado. Se observó un incremento significativo de la duración promedio y FO para este estado. Lo anterior, podría implicar una estabilización de esta configuración específica de conectividad funcional en presencia del antagonista D2. Las principales áreas involucradas como la corteza cingulada anterior caudada (ACC en inglés) tienen proyecciones provenientes del putamen, las cuales han cambiado su conectividad con las redes por medio de *haloperidol* y *prampipexol* en otros estudios (Baik et al., 2014; Bellucci et al., 2019; Cole et al., 2013). A partir de este estudio, se concluye que la *amisulprida* también muestra esta característica. Sin embargo, a diferencia de estudios anteriores, se observa que el aumento de esta conectividad está asociada a una estabilización de la sincronización con estas áreas, aumentando el tiempo total ocupado por este BS y la duración promedio al momento de visitar este estado.

En el BS PTG, no se observaron diferencias en la FO entre las condiciones (Figura 7C), sin embargo, sí se observó una diferencia entre las duraciones promedio en la condición agonista y las duraciones promedio en la condición placebo (Figura 8D). Esta diferencia revela un aumento en la duración de ese patrón de conectividad de los participantes. Para este estado, sólo se observa una mayor activación de la DMN. Específicamente de la corteza parahipocampal izquierda, también se observó una mayor activación de la corteza cingulada anterior izquierda. Esta área ha sido identificada como un área que cambia su conectividad, especialmente con áreas de la DMN y ganglios basales cuando se administra

L-dopa (Baik et al., 2014; Bellucci et al., 2019; Cole et al., 2013). En este caso, la *cabergolina* estaría disminuyendo en promedio, las duraciones de este estado al estar activo.

A pesar de la relación descrita entre áreas de las RSNs y BSs, los BS no se corresponden con RSNs, por lo que no es posible especificar a qué RSNs está asociado cada BS de forma particular, es decir, no existiría relación uno a uno entre BSs y RSNs. Los patrones de actividad codificados por cada BS corresponden a un conjunto de emisiones de RSNs y la no correspondencia entre las redes estimadas y las encontradas en la literatura podría deberse a varias razones.

6.1 Relación entre RSNs y Mapas de estados

El análisis en las fuentes de cada estado resulta en mapas de activación de combinaciones de RSNs. Existen áreas previamente reportadas por cambiar su conectividad con la modulación dopaminérgica. Algunas de estas son: la corteza orbitofrontal, ínsula y corteza cingulada posterior (Baik et al., 2014; Bellucci et al., 2019; Carbonell et al., 2014b; Cole et al., 2013; Piray et al., 2017). Además, se han reportado áreas de conectividad significativa con centros de síntesis dopaminérgica como VTA y SNc, algunas de estas son la corteza prefrontal ventromedial, perigenual, anterior cingulada, precuneo y posterior cingulada (Baik et al., 2014; Bellucci et al., 2019; Cole et al., 2013; Piray et al., 2017). En su mayoría, los receptores D2 y D2-*like* se expresan en áreas Insulares y cinguladas, parte de la SN y DMN (Baik et al., 2014; Cole et al., 2013; Levey et al., 1993). Por último, estudios de conectividad funcional también han sido ligados al giro pre y post central izquierdo con la modulación dopaminérgica (Cole et al., 2013). Se observó que algunos BSs también presentan una activación significativa de estas áreas, específicamente el BS FP que fue modulado tanto en su FO como en la duración promedio de los participantes por el antagonista D2.

Los resultados de actividad en las fuentes de cada estado sugieren que existen patrones de conectividad que fluctúan a lo largo de periodos de reposo, en donde participan estas zonas comunes entre las condiciones y participantes (Deco et al., 2011). En el BS PCN se encontró una mayor activación de la ínsula izquierda y el giro postcentral derecho, perteneciente a la SMN; de la corteza cingulada anterior rostral derecha, perteneciente a la SN; y también la corteza cingulada posterior izquierda perteneciente a la DMN. Este patrón de activación posiblemente codifica tanto para la vía **nigroestriatal** como **mesocortical** y presenta una variabilidad entre participantes al administrar cabergolina. En cambio, en el

BS IC, solo se observa activación de áreas de la vía mesocortical que se han reportado una alta conectividad con la VTA (Conio et al., 2020). Por lo tanto, este estado podría codificar para la activación de vías más específicas de activación dopaminérgica, específicamente de receptores D2 o D2-like. Sin embargo, no se encontraron cambios en las dinámicas temporales del estado IC mediadas por la administración de cabergolina o amisulprida. En el BS PCT se vuelven a encontrar áreas de la SMN como el giro precentral y giro postcentral. En este estado se encontró un cambio en la variabilidad de la FO entre la condición antagonista y placebo. La *amisulprida*, a pesar de ser un antipsicótico atípico, tuvo un efecto en la variabilidad de la FO de los participantes, al igual que en su duración promedio en el BS PCT. Este último resultado presenta la posibilidad de que la conectividad de estas áreas, en especial de la SMN, se vea alterada. Sería posible ahondar en esta relación, correlacionando la FO del BS PCT bajo los efectos de la amisulprida y medidas de efectos secundarios, o medidas de performance asociado a habilidad psicomotora bajo los efectos del fármaco.

6.2 No correspondencia entre BS y RSNs

Se esperaba que los mapas de activación de los BS correspondieran a RSNs (Baker et al., 2014; Quinn et al., 2018; Vidaurre et al., 2016). Sin embargo, los mapas de activación de cada estado responden a la activación de áreas de un conjunto de RSNs, en lugar de una RSNs única. Se hipotetizó que las emisiones en el espacio de los sensores de las redes tendrían patrones espaciales estables a lo largo del tiempo y que estos cambiarían sus dinámicas temporales a causa de la modulación dopaminérgica. Los resultados encontrados sugieren que los patrones encontrados, no corresponden a las redes de estado de reposo canónicas, sino a patrones de conectividad de un conjunto de estas redes.

No existen estudios previos donde se hayan analizado cambios en las dinámicas temporales de BS causados por modulación farmacológica, sin embargo, en un estudio con participantes sanos los estados fueron caracterizados en base a la activación o inactivación de un conjunto de redes (Meer et al., 2020). Este es un antecedente que nos permite argumentar que los BS también podrían ser clasificados como la actividad conjunta de más de una RSNs. A pesar de lo anterior, otros estudios similares sí encontraron relaciones más directas entre RSNs y estados estimados con HMM (Baker et al., 2014), sin embargo, esto fue realizado solo en participantes sanos sin alteraciones neurológicas.

Una posible causa sobre lo encontrado en este estudio podría ser que la amplitud de la banda alfa no posee las características de conectividad relevantes para clasificar RSNs

únicas. Lo anterior implicaría que a pesar de que se han reportado cambios en la conectividad de alfa en las fuentes, estos cambios en la modulación no son detectables en el espacio de los sensores o no ocurren a esta frecuencia. Una posibilidad para sortear este problema es entrenar el HsMM con las señales reconstruidas en el espacio de las fuentes, obteniendo de esta manera como salida del modelo los patrones de activación en este espacio. Esto estaría respaldado en los cambios de conectividad reportados previamente en la modulación dopaminérgica y estudios de PD y placebo (Cole et al., 2013; Conio et al., 2020; Cools & D'Esposito, 2011).

Por otra parte, el HsMM fue entrenado con los datos de todos los participantes en las 3 condiciones. Según estudios como el de Carbonell et al. (2014) la activación de ciertas áreas en estado de reposo cambian al modular los niveles de activación dopaminérgica en el cerebro. De hecho, la conectividad de las RSNs cambia a partir de la modulación dopaminérgica. Esto implica, que debido a que el modelo fue entrenado con la señal de los participantes en todas las condiciones, las emisiones comunes no corresponden a RSNs. La conectividad reconocida en el modelo correspondiente a las RSNs podría ser mejor estimada y clasificada como BS en la condición placebo. Para evitar introducir estas alteraciones al modelo, una aproximación posible es entrenar el modelo con la información de los participantes en la condición placebo. A partir de este enfoque se obtiene como resultado un modelo de emisión, duración y transición sin modificación dopaminérgica y, por lo tanto, sin cambios en la conectividad funcional. Posteriormente, se podría utilizar este modelo entrenado en la condición placebo para clasificar las señales de los mismos participantes en las condiciones donde se les administró el Agonista D2 y Antagonista D2, obteniendo una nueva secuencia de estados y permitiendo su análisis. Esta aproximación supone pensar que conectividad del cerebro, al no estar alterada por los fármacos, permitiría reconocer las RSNs canónicas descritas en la literatura.

6.3 Mapas de estados cerebrales observados

Los mapas mostrados en este estudio corresponden a mapas de activación de nodos en periodos de tiempo clasificados como un BS por el modelo. Estos mapas, muestran la configuración espacial de la actividad del cerebro, sin embargo, las redes son en rigor observadas como la conectividad de cada área con todas las demás. Obteniendo matrices de conectividad. Es posible que las diferencias de conectividad en las RSNs no sean observadas en términos de la activación de cada área o fuente, sino en la fuerza de la conectividad que existe entre estas áreas. Distintos algoritmos de clusterización o

agrupación de áreas han sido utilizados para lo anterior y también explicaría la razón por la que no se observarían RSNs en los mapas de activación. Un estudio previo utilizó un paradigma de depleción de precursor de dopamina para observar cambios en las redes observadas en estado de reposo (Carbonell et al., 2014b). En este estudio, se obtuvieron las redes en base a la fuerza de la conectividad entre áreas. En la condición de depleción dopaminérgica, la conectividad entre las áreas asociadas a los sistemas dopaminérgicos como la red de los ganglios basales, desaparecieron. Según este antecedente, incluir las condiciones antagonista y agonista al entrenamiento del HsMM conllevaría a sesgar el modelo hacia redes que no son moduladas por la dopamina. Ya que estas redes podrían no ser reconocidas u observables. Además, en los mapas de activación que se obtuvo sólo se muestra la activación sincrónica de esas áreas durante un estado, pero no la fuerza de su conectividad funcional.

En el presente estudio, el modelo fue entrenado con la información de una banda de frecuencia en banda 8-12 Hz. Esta banda se ha visto involucrada en la comunicación de varias redes de estado de reposo y cambios en la conectividad funcional en distintas patologías y condiciones (Bočková & Rektor, 2019; Boutros et al., 2008; Di Lorenzo et al., 2015). Sin embargo, es posible que para observar medidas de conectividad comunes sea necesario utilizar un espectro de frecuencias más amplio. Para esto, la inclusión de un modelo de emisión multivariado autorregresivo al HsMM permitiría ahondar en estos cambios de interacción (Vidaurre et al., 2016).

6.4 Estabilidad de dinámicas temporales entre condiciones dopaminérgicas

Existen relaciones tanto funcionales como conductuales moduladas por la alteración de los sistemas dopaminérgicos (Cools & D'Esposito, 2011; Grace Whitaker, 2017). Estas relaciones entre conducta, función y modulación dopaminérgica pueden verse lineal y no linealmente. Además, estas alteraciones de los sistemas dopaminérgicos también se observan en pacientes de Enfermedad de Parkinson y esquizofrenia (Bočková & Rektor, 2019; Boutros et al., 2008).

Los resultados presentados en este estudio proponen que el antagonista D2 estabilizaría la activación de alfa encontrada en la corteza prefrontal y motora (Figura 12A). Además, el estado estabilizado en la condición antagonista presentaría una mayor activación de la corteza cingulada anterior caudada derecha, corteza orbitofrontal lateral izquierda, y áreas tanto de la corteza temporal derecha, como la corteza temporal izquierda (Figura 16C). La estabilización de esta configuración espacial estaría dada por mayores duraciones y

también una mayor FO del BS FP (Figura 16A). Por otro lado, el BS PTG presentó una disminución en sus duraciones promedio (Figura 16B), este fue el único efecto encontrado para la condición agonista. Por lo tanto, el agonista D2 promovería duraciones más cortas para la configuración encontrada en el BS PTG (Figura 11A). Este está caracterizado por una activación de canales frontales y centrales derechos para la banda alfa. Las áreas de activación de los sensores corresponden a la corteza cingulada anterior rostral, áreas temporales y parietales (Figura 16D).

6.5 Variabilidad del efecto de la cabergolina y amisulprida

A pesar de los efectos encontrados, se observó un cambio significativo en la variabilidad de los FO de los participantes al comparar la condición agonista y antagonista con la condición placebo. Lo anterior indica que existió una respuesta diferenciada por los participantes a la *cabergolina* y *amisulprida*, aumentando la variabilidad de FO de algunos BSs ante la modulación farmacológica. Esto ha sido reportado en estudios anteriores, donde las respuestas diferenciadas a la *cabergolina* pueden explicarse por variabilidades genéticas. Un estudio concluyó que la respuesta a la modulación dopaminérgica estaba mediada por alelos del gen Taq1A DRD2 (Cohen et al., 2007). Como se describe también en Cools & D'Esposito (2011), los niveles basales individuales de receptores D2 y de DA pueden afectar la respuesta funcional y conductual, incluso han sido asociados a rasgos de personalidad (Grace Whitaker, 2017). Esto implica que, aunque se hayan encontrado patrones comunes entre participantes por el HsMM, esta herramienta podría utilizarse para observar cambios en los patrones de activación cerebrales, codificados en los BS de manera individual. Para lo anterior, una exploración sobre la relación entre estas variables conductuales y genéticas podría ahondar en como la modulación de los sistemas dopaminérgicos y sus alteraciones en condiciones patológicas generan cambios de conectividad en el cerebro y su relación con la sintomatología de estos pacientes. Recientemente se ha explorado sobre las posibilidades de utilizar HsMM por sobre otras metodologías para entender cómo se relaciona la conectividad del cerebro y sintomatologías como las alucinaciones verbales en esquizofrenia (Honcamp et al., 2022).

6.6 Limitaciones del estudio

Debido a limitaciones computacionales, la muestra del estudio tuvo que ser reducida en comparación a los participantes utilizados. De los 31 participantes reclutados, finalmente se utilizaron 12 participantes en las 3 condiciones para el entrenamiento del modelo. Debido a

un bajo tamaño muestral, las conclusiones de este estudio deben ser exploradas con una mayor cantidad de participantes.

6.7 Proyecciones y trabajo futuro

Los efectos farmacológicos sobre la conectividad, pueden ser mejor observados al utilizar HsMM-MAR, una extensión de HsMM con un modelo de observación tipo Modelo autoregresivo multivariado, para estimar estados basados en la conectividad funcional encontrada en los datos (Trujillo-Barreto et al., 2019b; Vidaurre et al., 2016). Esta se diferencia de la implementación utilizada en el estudio actual ya que permite un ancho de banda mucho mayor para la estimación de los estados cerebrales. Además, los cambios de un estado a otro están dados por el cambio en la conectividad y no por cambios en la covarianza o promedio de la amplitud de los datos. Además de esto el modelo puede ser entrenado en base a datos en el espacio de las fuentes en lugar de en los sensores, encontrando asociaciones proyectadas a un espacio donde ya se ha visto diferencias en la conectividad funcional en base a la modulación dopaminérgica. Por último, para estimar BS que estén basados en las redes de estado de reposo, se propone entrenar el modelo en base a los participantes en condición placebo.

7. Conclusiones

En este estudio, se concluyó que tanto la tasa de ocupación de los estados, como las duraciones, cambian en algunos estados cerebrales estimados al administrar un agonista D2 o un antagonista D2. A pesar de que estos estados no se hayan asociado directamente a la SMN, DMN o SN, sí se observaron relaciones en la activación de las áreas pertenecientes a estas redes. Principalmente a la DMN y SN (Figura 11C y 12C). Específicamente, se hipotetizó que ante la administración del antagonista D2, los BS asociados a la SN y SMN disminuirían, mientras que la DMN aumentaría en su tasa de ocupación. Contrario a lo propuesto, el BS FP aumentó significativamente su tasa de ocupación por la administración del antagonista, el cual se encontró asociado a un área de la SN. Ningún otro estado asociado a la SMN y DMN cambió en su tasa de ocupación o en su duración debido a la administración del antagonista. En cambio, se hipotetizó que ante la administración de un agonista D2, los BSs asociados a la SN y SMN aumentarían su tasa de ocupación y que los BSs asociados a la DMN disminuirían su tasa de ocupación. Contrario a lo hipotetizado, ningún estado cambió su tasa de ocupación. Sin embargo, el

BS PTG disminuyó su duración promedio debido a la administración del agonista. Este estado se asoció a la activación de un área de la DMN.

8. Bibliografía

- Baik, K., Cha, J., Ham, J. H., Baek, G.-M., Sunwoo, M. K., Hong, J. Y., Shin, N.-Y., Kim, J. S., Lee, J.-M., Lee, S.-K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2014). Dopaminergic modulation of resting-state functional connectivity in de novo patients with Parkinson's disease: Dopamine and Resting-state Networks in De Novo PD. *Human Brain Mapping, 35*(11), 5431–5441. <https://doi.org/10.1002/hbm.22561>
- Baker, A. P., Brookes, M. J., Rezek, I. A., Smith, S. M., Behrens, T., Probert Smith, P. J., & Woolrich, M. (2014). Fast transient networks in spontaneous human brain activity. *ELife, 3*, e01867. <https://doi.org/10.7554/eLife.01867>
- Bartholomew, R. A., Li, H., Gaidis, E. J., Stackmann, M., Shoemaker, C. T., Rossi, M. A., & Yin, H. H. (2016). Striatonigral control of movement velocity in mice. *European Journal of Neuroscience, 43*(8), 1097–1110. <https://doi.org/10.1111/ejn.13187>
- Bastos, A. M., & Schoffelen, J.-M. (2016). A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls. *Frontiers in Systems Neuroscience, 9*, 175. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00175>
- Bellucci, G., Münte, T. F., & Park, S. Q. (2019). Resting-state dynamics as a neuromarker of dopamine administration in healthy female adults. *Journal of Psychopharmacology, 33*(8), 955–964. <https://doi.org/10.1177/0269881119855983>
- Bentivoglio, M., & Morelli, M. (2005). Chapter I The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain. En *Handbook of Chemical Neuroanatomy* (Vol. 21, pp. 1–107). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0924-8196\(05\)80005-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8196(05)80005-3)
- Bočková, M., & Rektor, I. (2019). Impairment of brain functions in Parkinson's disease reflected by alterations in neural connectivity in EEG studies: A viewpoint. *Clinical Neurophysiology, 130*(2), 239–247. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.11.013>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.020>
- Brown, P., & Williams, D. (2005). Basal ganglia local field potential activity: Character and functional significance in the human. *Clinical Neurophysiology, 116*(11), 2510–2519. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.05.009>
- Cabral, J., Kringelbach, M. L., & Deco, G. (2014). Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Progress in Neurobiology, 114*, 102–131. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.12.005>
- Carbonell, F., Nagano-Saito, A., Leyton, M., Cisek, P., Benkelfat, C., He, Y., & Dagher, A. (2014a). Dopamine precursor depletion impairs structure and efficiency of resting state brain functional networks. *Neuropharmacology, 84*, 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.12.021>
- Chung, Y.-C., Park, T.-W., Yang, J.-C., Huang, G.-B., Zhao, T., Oh, K.-Y., & Kim, M.-G. (2012). Cognitive Effects of a Single Dose of Atypical Antipsychotics in Healthy Volunteers Compared With Placebo or Haloperidol. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 32*(6), 778–786. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318272d10c>

- Civelli, O., Bunzow, J. R., & Grandy, D. K. (1993). Molecular Diversity of the Dopamine Receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 33(1), 281–307. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.33.040193.001433>
- Cohen, M. X., Krohn-Grimberghe, A., Elger, C. E., & Weber, B. (2007). Dopamine gene predicts the brain's response to dopaminergic drug: Dopamine gene predicts the brain's response to dopaminergic drug. *European Journal of Neuroscience*, 26(12), 3652–3660. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05947.x>
- Cole, D. M., Beckmann, C. F., Oei, N. Y. L., Both, S., van Gerven, J. M. A., & Rombouts, S. A. R. B. (2013). Differential and distributed effects of dopamine neuromodulations on resting-state network connectivity. *NeuroImage*, 78, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.034>
- Conio, B., Martino, M., Magioncalda, P., Escelsior, A., Inglese, M., Amore, M., & Northoff, G. (2020). Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: Review and implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 25(1), 82–93. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0406-4>
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U–Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biological Psychiatry*, 69(12), e113–e125. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Custo, A., Van De Ville, D., Wells, W. M., Tomescu, M. I., Brunet, D., & Michel, C. M. (2017). Electroencephalographic Resting-State Networks: Source Localization of Microstates. *Brain Connectivity*, 7(10), 671–682. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0476>
- da Cruz, J. R., Favrod, O., Roinishvili, M., Chkonia, E., Brand, A., Mohr, C., Figueiredo, P., & Herzog, M. H. (2020). EEG microstates are a candidate endophenotype for schizophrenia. *Nature Communications*, 11(1), 3089. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16914-1>
- Deco, G., Jirsa, V. K., & McIntosh, A. R. (2011). Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(1), 43–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2961>
- Del Dotto, P., & Bonuccelli, U. (2003). Clinical Pharmacokinetics of Cabergoline: *Clinical Pharmacokinetics*, 42(7), 633–645. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00003>
- Delcker, A., Schoon, M., Oczkowski, B., & Gaertner, H. (1990). Amisulpride Versus Haloperidol in Treatment of Schizophrenic Patients—Results of a Double-Blind Study. *Pharmacopsychiatry*, 23(03), 125–130. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014494>
- DeLong, M. R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. *Archives of Neurology*, 64(1), 20. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.1.20>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Desantis, A., Chan-Hon-Tong, A., Collins, T., Hogendoorn, H., & Cavanagh, P. (2020). Decoding the Temporal Dynamics of Covert Spatial Attention Using Multivariate EEG Analysis: Contributions of Raw Amplitude and Alpha Power. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 570419. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.570419>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Di Lorenzo, G., Daverio, A., Ferrentino, F., Santarnecchi, E., Ciabattini, F., Monaco, L., Lisi, G., Barone, Y., Di Lorenzo, C., Niolu, C., Seri, S., & Siracusano, A. (2015). Altered resting-state EEG source functional connectivity in schizophrenia: The effect of illness duration. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00234>

- Doucet, G. E., Lee, W. H., & Frangou, S. (2019). Evaluation of the spatial variability in the major resting-state networks across human brain functional atlases. *Human Brain Mapping, 40*(15), 4577–4587. <https://doi.org/10.1002/hbm.24722>
- Frank, M. J., & O'Reilly, R. C. (2006). A mechanistic account of striatal dopamine function in human cognition: Psychopharmacological studies with cabergoline and haloperidol. *Behavioral Neuroscience, 120*(3), 497–517. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.3.497>
- Friston, K. J. (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research, 30*(2), 115–125. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00140-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00140-0)
- George, J. S., Strunk, J., Mak-McCully, R., Houser, M., Poizner, H., & Aron, A. R. (2013). Dopaminergic therapy in Parkinson's disease decreases cortical beta band coherence in the resting state and increases cortical beta band power during executive control. *NeuroImage: Clinical, 3*, 261–270. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.07.013>
- Gerlach, M., Double, K., Arzberger, T., Leblhuber, F., Tatschner, T., & Riederer, P. (2003). Dopamine receptor agonists in current clinical use: Comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *Journal of Neural Transmission, 110*(10), 1119–1127. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0027-5>
- Grace Whitaker. (2017). *Investigating the Role of Striatal Dopamine in Attentional Inhibition*. University of Manchester.
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., & Clerc, M. (2010). OpenMEEG: Opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *BioMedical Engineering OnLine, 9*(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-9-45>
- Grimm, O., Kopfer, V., Küpper-Tetzel, L., Deppert, V., Kuhn, M., Greck, M., & Reif, A. (2020). Amisulpride and L -DOPA modulate subcortical brain nuclei connectivity in resting-state pharmacologic magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping, 41*(7), 1806–1818. <https://doi.org/10.1002/hbm.24913>
- Gross, J., Kujala, J., Hamalainen, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., & Salmelin, R. (2001). Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 98*(2), 694–699. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.694>
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Gerevini, V. D., Dwivedi, Y., Grayson, D. R., Impagnatiello, F., Pandey, G., Pesold, C., Sharma, R., Uzunov, D., & Costa, E. (2000). Decrease in Reelin and Glutamic Acid Decarboxylase67 (GAD67) Expression in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Postmortem Brain Study. *Archives of General Psychiatry, 57*(11), 1061. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.11.1061>
- Hinkley, L. B. N., Vinogradov, S., Guggisberg, A. G., Fisher, M., Findlay, A. M., & Nagarajan, S. S. (2011). Clinical Symptoms and Alpha Band Resting-State Functional Connectivity Imaging in Patients With Schizophrenia: Implications for Novel Approaches to Treatment. *Biological Psychiatry, 70*(12), 1134–1142. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.029>
- Honcamp, H., Schwartze, M., Linden, D. E. J., El-Dereby, W., & Kotz, S. A. (2022). Uncovering hidden resting state dynamics: A new perspective on auditory verbal hallucinations. *NeuroImage, 255*, 119188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119188>
- Irving, C. B., Adams, C. E., & Lawrie, S. (2006). Haloperidol versus placebo for schizophrenia. En The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD003082.pub2). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003082.pub2>
- Jackson, D. M., & Westlind-Danielsson, A. (1994). Dopamine receptors: Molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacology & Therapeutics, 64*(2), 291–370. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(94\)90041-8](https://doi.org/10.1016/0163-7258(94)90041-8)
- Jackson, N., Cole, S. R., Voytek, B., & Swann, N. C. (2019). Characteristics of Waveform Shape in Parkinson's Disease Detected with Scalp Electroencephalography. *Eneuro, 6*(3), ENEURO.0151-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0151-19.2019>

- Jann, K., Kottlow, M., Dierks, T., Boesch, C., & Koenig, T. (2010). Topographic Electrophysiological Signatures of fMRI Resting State Networks. *PLoS ONE*, *5*(9), e12945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012945>
- Khanna, A., Pascual-Leone, A., & Farzan, F. (2014). Reliability of Resting-State Microstate Features in Electroencephalography. *PLoS ONE*, *9*(12), e114163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114163>
- Kybic, J., Clerc, M., Abboud, T., Faugeras, O., Keriven, R., & Papadopoulos, T. (2005). A common formalism for the Integral formulations of the forward EEG problem. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *24*(1), 12–28. <https://doi.org/10.1109/TMI.2004.837363>
- Levey, A. I., Hersch, S. M., Rye, D. B., Sunahara, R. K., Niznik, H. B., Kitt, C. A., Price, D. L., Maggio, R., Brann, M. R., & Ciliax, B. J. (1993). Localization of D1 and D2 dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*(19), 8861–8865. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.19.8861>
- Meer, J. N. van der, Breakspear, M., Chang, L. J., Sonkusare, S., & Cocchi, L. (2020). Movie viewing elicits rich and reliable brain state dynamics. *Nature Communications*, *11*(1), 5004. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18717-w>
- Melgari, J.-M. (2014). Alpha and beta EEG power reflects L-dopa acute administration in parkinsonian patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00302>
- Michel, C. M., & He, B. (2019). EEG source localization. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 160, pp. 85–101). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00006-0>
- Michel, C. M., & Koenig, T. (2018). EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *NeuroImage*, *180*, 577–593. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062>
- Möller, H.-J. (2003). Amisulpride: Limbic specificity and the mechanism of antipsychotic atypicality. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *27*(7), 1101–1111. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.09.006>
- Odaka, H., Numakawa, T., Adachi, N., Ooshima, Y., Nakajima, S., Katanuma, Y., Inoue, T., & Kunugi, H. (2014). Cabergoline, Dopamine D2 Receptor Agonist, Prevents Neuronal Cell Death under Oxidative Stress via Reducing Excitotoxicity. *PLoS ONE*, *9*(6), e99271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099271>
- Papanicolaou, A. C. (2015). *The Default Mode and Other Resting State Networks* (A. C. Papanicolaou, Ed.; Vol. 1). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199764228.013.003>
- Park, C.-H., Park, T.-W., Yang, J.-C., Lee, K.-H., Huang, G.-B., Tong, Z., Park, M.-S., & Chung, Y.-C. (2012). No negative symptoms in healthy volunteers after single doses of amisulpride, aripiprazole, and haloperidol: A double-blind placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, *27*(2), 114–120. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283502773>
- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koukkou, M., Kochi, K., Anderer, P., Saletu, B., Tanaka, H., Hirata, K., John, E. R., Prichep, L., Biscay-Lirio, R., & Kinoshita, T. (2011). Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, *369*(1952), 3768–3784. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0081>
- Piray, P., den Ouden, H. E. M., van der Schaaf, M. E., Toni, I., & Cools, R. (2017). Dopaminergic Modulation of the Functional Ventrodorsal Architecture of the Human Striatum. *Cerebral Cortex*, *27*(1), 485–495. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv243>
- Popov, T., Oostenveld, R., & Schoffelen, J. M. (2018). FieldTrip Made Easy: An Analysis Protocol for Group Analysis of the Auditory Steady State Brain Response in Time, Frequency, and Space. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 711. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00711>

- Quinn, A. J., Vidaurre, D., Abeysuriya, R., Becker, R., Nobre, A. C., & Woolrich, M. W. (2018). Task-Evoked Dynamic Network Analysis Through Hidden Markov Modeling. *Frontiers in Neuroscience, 12*, 603. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00603>
- Ramsay, I. S., Lynn, P. A., Schermitzler, B., & Sponheim, S. R. (2021). Individual alpha peak frequency is slower in schizophrenia and related to deficits in visual perception and cognition. *Scientific Reports, 11*(1), 17852. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97303-6>
- Rinne, U., Bracco, F., Chouza, C., Dupont, E., Gershanik, O., Masso, J. M., Montastruc, J., & Marsden, C. (1998). Early Treatment of Parkinson's Disease with Cabergoline Delays the Onset of Motor Complications: Results of a Double-Blind Levodopa Controlled Trial. *Drugs, 55*(Supplement 1), 23–30. <https://doi.org/10.2165/00003495-199855001-00004>
- Schmidt, M. J., & Mirnics, K. (2015). Neurodevelopment, GABA System Dysfunction, and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 40*(1), 190–206. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.95>
- Serrano, J. I., del Castillo, M. D., Cortés, V., Mendes, N., Arroyo, A., Andreo, J., Rocon, E., del Valle, M., Herreros, J., & Romero, J. P. (2018). EEG Microstates Change in Response to Increase in Dopaminergic Stimulation in Typical Parkinson's Disease Patients. *Frontiers in Neuroscience, 12*, 714. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00714>
- Shappell, H., Caffo, B. S., Pekar, J. J., & Lindquist, M. A. (2019). Improved state change estimation in dynamic functional connectivity using hidden semi-Markov models. *NeuroImage, 191*, 243–257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.013>
- Shim, M., Hwang, H.-J., Kim, D.-W., Lee, S.-H., & Im, C.-H. (2016). Machine-learning-based diagnosis of schizophrenia using combined sensor-level and source-level EEG features. *Schizophrenia Research, 176*(2–3), 314–319. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.007>
- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns. *Cerebral Cortex, 22*(1), 158–165. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr099>
- Tardieu, S., Micallef, J., Gentile, S., & Blin, O. (2003). Weight gain profiles of new anti-psychotics: Public health consequences. *Obesity Reviews, 4*(3), 129–138. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789X.2003.00105.x>
- Trujillo-Barreto, N. J., Araya, D., & El-Deredy, W. (2019b). *The discrete logic of the Brain—Explicit modelling of Brain State durations in EEG and MEG* [Preprint]. Neuroscience. <https://doi.org/10.1101/635300>
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 44*(9), 867–880. <https://doi.org/10.1109/10.623056>
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience, 2*(4), 229–239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Vidaurre, D., Quinn, A. J., Baker, A. P., Dupret, D., Tejero-Cantero, A., & Woolrich, M. W. (2016). Spectrally resolved fast transient brain states in electrophysiological data. *NeuroImage, 126*, 81–95. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.047>
- Vinding, M. C., Tsitsi, P., Waldthaler, J., Oostenveld, R., Ingvar, M., Svenningsson, P., & Lundqvist, D. (2020). Reduction of spontaneous cortical beta bursts in Parkinson's disease is linked to symptom severity. *Brain Communications, 2*(1), fcaa052. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa052>
- Volk, D. W., Austin, M. C., Pierri, J. N., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2000). Decreased Glutamic Acid Decarboxylase67 Messenger RNA Expression in a Subset of Prefrontal Cortical γ -Aminobutyric Acid Neurons in Subjects With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 57*(3), 237. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.3.237>

- Xiao, Y., Huang, X., Van Wert, S., Barreto, E., Wu, J., Gluckman, B. J., & Schiff, S. J. (2012). The role of inhibition in oscillatory wave dynamics in the cortex: Oscillatory wave dynamics in the cortex. *European Journal of Neuroscience*, *36*(2), 2201–2212. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08132.x>
- Yao, J., & Dewald, J. P. A. (2005). Evaluation of different cortical source localization methods using simulated and experimental EEG data. *NeuroImage*, *25*(2), 369–382. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.036>
- Zink, N., Mückschel, M., & Beste, C. (2021). Resting-state EEG Dynamics Reveals Differences in Network Organization and its Fluctuation between Frequency Bands. *Neuroscience*, *453*, 43–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.11.037>