

Análisis del acoplamiento cruzado entre frecuencias en la esquizofrenia durante la realización de una tarea cognitiva auditiva

A. Bachiller Matarranz¹, J. Poza Crespo^{1,2}, J. Gómez Pilar¹, C. Gómez Peña¹, V. Molina Rodríguez^{2,3}, R. Hornero Sánchez^{1,2}

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB), Universidad de Valladolid, Valladolid, España, alejandro.bachiller@uva.es, {jespoz, cargom, robhor}@tel.uva.es, javier.gomez@gib.tel.uva.es

² Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL), Universidad de Salamanca, Salamanca, España

³ Dpto. Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, vmolina@med.uva.es

Resumen

En este trabajo se ha estudiado el nivel de integración neuronal asociado a la esquizofrenia (SZ) mediante el análisis del electroencefalograma (EEG). Las señales EEG se registraron en 20 pacientes esquizofrénicos y 20 sujetos de control, mientras realizaban una tarea cognitiva de reconocimiento de patrones auditivos. De forma exploratoria, se ha realizado un barrido de frecuencias para estudiar el acoplamiento cruzado entre frecuencias (CFC, Cross-Frequency Coupling). Los resultados obtenidos revelaron que la amplitud para altas frecuencias (banda γ , 30-70 Hz) está modulada por la fase de la señal a bajas frecuencias (bandas θ , 4-8 Hz, y α , 8-13 Hz). Asimismo, se observó como la SZ provoca una disminución del CFC en comparación con el grupo de control. Esta diferencia es significativa en varios electrodos ($p < 0,05$) en el caso del acoplamiento θ - γ . Los resultados obtenidos sugieren que el estudio del CFC puede aportar información muy relevante en el estudio de los procesos de integración y distribución de la información neuronal en la SZ.

1. Introducción

La esquizofrenia (SZ) es una enfermedad psiquiátrica asociada con una disfunción en el procesamiento cognitivo y caracterizada por síntomas positivos, negativos y de desorganización [1]. Recientemente, la SZ ha sido propuesta como un ‘síndrome de desconexión’, asociado con una reducción de la capacidad para integrar la información entre las diferentes regiones cerebrales [2].

Las oscilaciones neuronales son un reflejo de la actividad neuronal coordinada subyacente [3]. De esta manera, la realización de diferentes tareas cognitivas puede modular estas oscilaciones en las diferentes bandas de frecuencia [3, 4]. Dichas oscilaciones neuronales se reflejan en la señal de electroencefalograma (EEG), producida por la activación sináptica sincronizada [4]. Habitualmente, las oscilaciones a diferentes frecuencias han sido tratadas de manera independiente. Numerosos estudios han mostrado como las oscilaciones en las bandas zeta (θ , 4-8 Hz) y gamma (γ , 30-70 Hz) son moduladas durante la realización de tareas de memoria y de percepción [3]. Sin embargo, son escasos los estudios que analizan las interacciones entre estas bandas de frecuencia. En este sentido, es importante destacar que recientemente, se ha

mostrado que existen interacciones entre la actividad neuronal a diferentes frecuencias [4, 5].

El acoplamiento cruzado entre frecuencias (CFC, *Cross-Frequency Coupling*) ha sido identificado como un mecanismo crucial para caracterizar la integración entre procesos locales y globales, permitiendo describir de manera precisa la relación entre los diferentes ritmos cerebrales [6]. A nivel funcional, el CFC ha sido asociado como un mecanismo de coordinación de las asociaciones neuronales y, por tanto, de la distribución de la información a nivel cerebral [7]. Existen diferentes formas de analizar el CFC [7]. La más extendida estudia el acoplamiento fase-amplitud (PAC, *Phase to Amplitude Coupling*). En este caso, la amplitud para altas frecuencias está modulada por la fase de la señal a bajas frecuencias [5, 7, 8]. De forma general, se ha obtenido un PAC entre la banda γ y las bandas θ y alfa (α , 8-13 Hz) [9]. Sin embargo, su influencia varía en función de la región cerebral y de la tarea cognitiva realizada [9].

Recientes estudios han analizado las características del CFC en humanos; sin embargo, los patrones de alteración en la SZ todavía no han sido bien delimitados [10]. Aún así, en varios estudios se ha planteado la hipótesis de que los patrones del CFC son alterados por los trastornos neuro-psiquiátricos, como la enfermedad de Parkinson o la SZ [6, 10, 11]. En este estudio se propone un análisis exploratorio del CFC, a través de un amplio barrido de frecuencias, con el objetivo de ayudar a profundizar en el conocimiento de los procesos neuronales y el intercambio de información en el cerebro de pacientes con SZ. Asimismo, este estudio profundizará en el análisis del acoplamiento entre dos bandas de frecuencia de especial interés: θ - γ y α - γ .

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos

Un total de 40 registros de EEG han sido analizados. De ellos, 20 se corresponden con pacientes crónicos y estables con SZ (14 varones y 6 mujeres, edad = $35,5 \pm 12,1$ años, media $\pm$ desviación estándar) y 20 son sujetos de control (14 varones y 6 mujeres, edad = $33,4 \pm 12,3$ años). El diagnóstico de la SZ fue realizado de acuerdo con el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los*

Trastornos Mentales (DSM-IV) y la sintomatología de los pacientes fue evaluada con la escala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Las puntuaciones medias obtenidas por el grupo con SZ fueron de $18,9 \pm 4,4$ para los síntomas positivos y de $20,9 \pm 5,8$ para los negativos. No se hallaron diferencias significativas en la edad media ni en las puntuaciones de ambos grupos ($p > 0.05$, test U de Mann-Whitney).

2.2. Registros de EEG

La actividad cerebral fue registrada en 17 electrodos (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T5, T6, Fz, Pz, Cz) mediante un electroencefalógrafo digital (BrainVision®, Brain Products GmbH; Munich, Alemania). Los registros de EEG fueron realizados mientras los sujetos se encontraban realizando una tarea cognitiva de reconocimiento auditivo. El experimento constaba de la reproducción aleatoria de 600 tonos a tres frecuencias (tono objetivo a 500 Hz, tono distractor a 1000 Hz y tono estándar a 2000 Hz). La probabilidad de repetición fue de 0,20, 0,20 y 0,60 respectivamente.

La frecuencia de muestreo fue de 250 Hz. En primer lugar, los registros fueron referenciados a la actividad promedio y filtrados mediante un filtro de ranura en 50 Hz y un filtro FIR paso banda entre 1 y 70 Hz. A continuación, se aplicó un análisis de componentes independientes, con el objetivo de eliminar los artefactos oculares. En una segunda etapa de preprocesado, se realizó un filtrado más selectivo. Sin embargo, para facilitar su comprensión, esta etapa se detalla en el siguiente apartado.

2.3. Medida del acoplamiento fase-amplitud (PAC)

El PAC refleja la dependencia estadística entre la fase de las oscilaciones neuronales a baja frecuencia y su amplitud a alta frecuencia [7, 9]. De esta manera, proporciona una medida efectiva de los mecanismos de integración de la actividad cerebral [9].

La modulación en amplitud en una frecuencia específica tiene lugar durante un intervalo temporal que incluye varios ciclos de fase en otra frecuencia [7]. Por ello, el filtrado de los datos es una de las partes más importantes en el análisis del CFC [12]. Varios estudios han demostrado que un incorrecto filtrado afecta a la sensibilidad en la medida del CFC y puede dar lugar a falsos negativos [6, 11]. Para el cálculo del PAC, la señal de EEG fue filtrada utilizando un vector de filtros de banda estrecha cuya frecuencia central cubre el rango de interés [12]. Es conveniente destacar que esta fase de filtrado selectivo ha sido aplicada al registro de EEG completo, antes de la segmentación. De esta manera, se previene la aparición del efecto de bordes [5].

Se han aplicado dos tipos de filtrado. Para la extracción de la fase a bajas frecuencias se requiere un filtro de banda estrecha [5, 6, 12]. Se ha utilizado un filtro FIR sin distorsión de fase con un ancho de banda de 4 Hz. La frecuencia central varía de 4 a 15 Hz, con pasos de 1 Hz. Por otro lado, la señal de amplitud estará modulada por la fase a bajas frecuencias. Por lo tanto, es necesario que el

filtrado a altas frecuencias incluya las bandas laterales de la modulación en amplitud [6]. Para ello, se utilizó un vector de filtros FIR con frecuencia central entre 30 y 55 Hz, con un ancho de banda de 30 Hz y pasos de 2,5 Hz.

A continuación, cada una de las señales filtradas ha sido segmentada en épocas de 1,5 s de duración (0,5 s previos y 1 s posterior a cada estímulo auditivo) y se ha llevado a cabo un proceso de rechazo de artefactos basado en umbralización [13]. Una vez obtenidas las épocas libres de artefactos, se calculó el PAC aplicando el siguiente algoritmo [8]:

- Se aplica la transformada de Hilbert para obtener la fase de la señal a bajas frecuencias ($\phi_L(t)$) y la envolvente de la amplitud a altas ($A_H(t)$).
- Se selecciona un intervalo temporal de la respuesta al estímulo (de 0,1 a 0,6 s posteriores al estímulo).
- Se concatenan los valores de ϕ_L y A_H en cada una de las épocas y se forma una matriz conjunta que relaciona la fase y la amplitud en cada instante temporal.
- Se cuantifica la fase en 30 intervalos uniformes entre -180° y 180° .
- Se obtiene la media de la amplitud en cada intervalo y se normaliza dividiendo la amplitud media en cada intervalo por la suma total. De esta manera, se obtiene una distribución de probabilidad normalizada (P).
- Se calcula el índice de modulación (IM) como la distancia de Kullback-Leibler (D_{KL}) entre la distribución obtenida y la distribución de probabilidad uniforme (U).

$$IM = \frac{D_{KL}(P,U)}{\log(N)}, \quad (1)$$

donde N es el número de intervalos de fase y la distancia D_{KL} entre dos distribuciones de probabilidad, P y Q , se calcula como [8]:

$$D_{KL}(P, Q) = \sum_{j=1}^N P(j) \cdot \log \left\{ \frac{P(j)}{Q(j)} \right\}. \quad (2)$$

2.4. Análisis estadístico

Con el objetivo de diferenciar el verdadero CFC de posibles resultados espurios, se ha realizado un proceso de subrogación [5, 8, 11]. Para ello, se realiza una permutación del valor de la fase en cada época, seleccionando un índice de manera aleatoria e intercambiando los dos intervalos obtenidos. Después se implementa el algoritmo del PAC de manera equivalente, obteniendo un IM subrogado (IM_{sub}) [11]. En este estudio se han obtenido 200 valores subrogados [8]. Finalmente, se corrige el valor del IM mediante la corrección estadística ‘z-score’ [5].

$$IM_n = \frac{IM - \langle IM_{sub} \rangle}{DE(IM_{sub})}, \quad (3)$$

donde $\langle \cdot \rangle$ representa el promedio y $DE(\cdot)$ la desviación estándar.

Por último, para estudiar la significación estadística del PAC entre dos bandas de frecuencia específicas se analizaron los valores IM_n de ambos grupos mediante el test U de Mann-Whitney ($\alpha = 0,05$).

3. Resultados y discusión

En este estudio se ha analizado el PAC de pacientes con SZ y un grupo de control mientras los sujetos se encontraban realizando una tarea cognitiva. Inicialmente, se calculó el PAC entre la fase a bajas frecuencias (de 2 a 17 Hz) y la amplitud a altas frecuencias (entre 15 y 70 Hz), obteniendo el denominado ‘comodulograma’ [6, 9]. En la Figura 1 se muestra un ejemplo de comodulograma, donde se representa el IM_n sobre un eje frecuencia-frecuencia. En el eje horizontal se representa la frecuencia central utilizada para la extracción de la fase (f_L) y en el eje vertical la correspondiente a la amplitud (f_H).

El análisis del PAC se realizó de manera independiente para la señal en cada electrodo. De esta manera, en la Figura 2 se muestran los comodulogramas promedio para el grupo de control y los pacientes con SZ. De forma general, los patrones de PAC obtenidos sugieren que el mayor acoplamiento se produce entre la fase en las bandas θ y α con respecto a la amplitud en la banda γ . En concreto, se observa como el mayor acoplamiento se produce aproximadamente para unos valores de frecuencia central $f_L \in [5, 11]$ y $f_H \in [40, 55]$ Hz. Este resultado es coherente con varios estudios anteriores que han constatado la importancia del PAC entre las bandas θ - γ y α - γ [4, 7, 9]. Varios estudios han demostrado que el PAC es especialmente relevante durante la ejecución de tareas cognitivas, en particular, en procesos de detección de señales, atención y memoria [7, 8, 9]. En concreto, puede interpretarse que la fase a bajas frecuencias proporciona un mecanismo de sincronización que controla el procesamiento neuronal a altas frecuencias [7].

En un segundo paso, se profundizó en el análisis del PAC entre las bandas θ - γ y α - γ . Para ello, se promedió el valor del IM_n correspondiente a dichas frecuencias. En la Figura

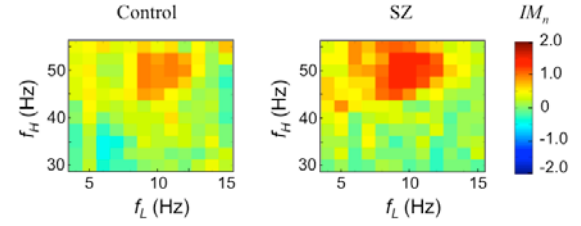


Figura 1. Representación en detalle del ‘comodulograma’ promedio para el grupo con SZ y de control en el electrodo C3. Muestra el valor del IM_n para diferentes valores de la frecuencia central a bajas (f_L) y a altas (f_H) frecuencias.

3 se muestra la distribución espacial del valor IM_n promedio para el grupo de control y de pacientes. De forma general, el análisis θ - γ muestra un mayor PAC en la zona frontal y temporal, mientras que el análisis α - γ presenta un mayor PAC en la zona posterior. Estos resultados coinciden con un estudio anterior que utilizó estímulos auditivos y visuales [14]. En este sentido, Voytek *et ál.* [14] han sugerido que las interacciones θ - γ podrían estar relacionadas con funciones de memoria, mientras que las interacciones α - γ tienen una mayor relación con los procesos de atención.

Asimismo, se observa un mayor PAC en los pacientes con SZ con respecto al grupo de control. La Figura 3 muestra la distribución de las diferencias significativas obtenidas mediante el test de U de Mann-Whitney. El análisis estadístico únicamente reveló diferencias significativas en los electrodos Fp2 ($Z = 2,8267$; $p = 0,0047$) y P3 ($Z = 2,7456$; $p = 0,0060$). De forma general, los estudios de CFC han constatado que las oscilaciones neuronales presentan una organización compleja y jerarquizada [15]. Sin embargo, aún no se han demostrado las alteraciones en los patrones del CFC provocadas por la SZ [10]. Al igual que en nuestro caso, un estudio anterior reveló que los pacientes con SZ muestran un aumento del PAC en los electrodos fronto-temporales [16]. Sin embargo, Kirihaara *et ál.* [15] no encontraron ninguna diferencia

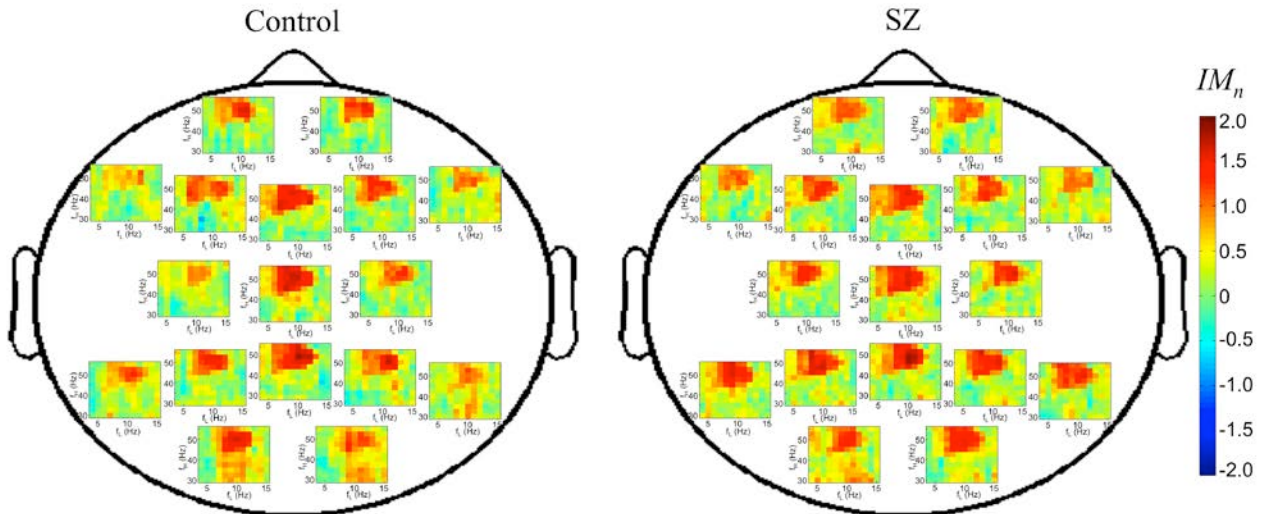


Figura 2. Comodulogramas promedio para el grupo de control y los pacientes con SZ. La posición de los comodulogramas sobre la cabeza se aproxima a la ubicación de los diferentes electrodos del registro de EEG. Los ejes de frecuencia en cada uno de los comodulogramas coinciden con los mostrados en detalle en la Figura 1.

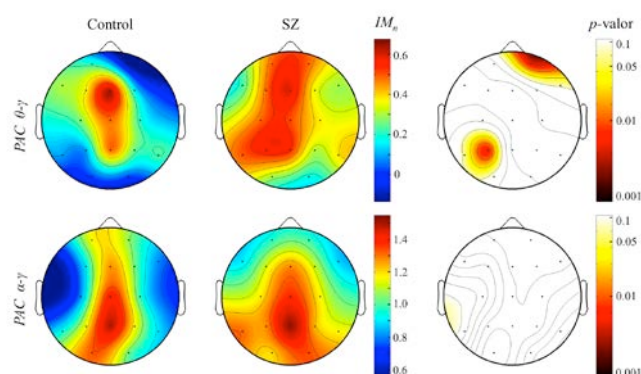


Figura 3. Distribución espacial del valor IM_n promedio para el grupo de control y de pacientes. La columna derecha representa los p -valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

significativa entre el grupo con SZ y los controles. Por lo tanto, es necesario seguir profundizando para caracterizar los patrones del CFC alterados por la SZ.

Finalmente, es necesario señalar algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, sería conveniente evaluar los métodos propuestos sobre una base de datos más amplia. En segundo lugar, en este estudio se ha calculado el PAC de forma exploratoria, sobre un amplio rango de frecuencias. Sin embargo, para un estudio más específico del PAC entre dos bandas de frecuencia sería conveniente un mejor ajuste de la frecuencia central y el ancho de banda del filtrado selectivo. Por último, los resultados obtenidos en este estudio motivan continuar profundizando en el análisis del CFC, analizando otros tipos de acoplamiento (p. ej. fase-fase o amplitud-amplitud), así como el acoplamiento entre la señal en diferentes electrodos del registro de EEG.

4. Conclusiones

El presente trabajo describe el estudio del PAC entre distintas bandas de frecuencia mientras los sujetos se encontraban realizando una tarea cognitiva auditiva. Los resultados obtenidos sugieren que el análisis del CFC puede ser de gran utilidad en la caracterización de los procesos de integración y distribución de la información a nivel neuronal. En concreto, se ha obtenido un mayor acoplamiento entre las bandas θ - γ y α - γ en los pacientes con SZ con respecto al grupo de control. Si bien una mayor profundización es necesaria para tratar de caracterizar las alteraciones en el CFC provocadas por la SZ.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto TEC2011-22987 del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER, el Proyecto Cero 2011 sobre Envejecimiento de la Fundación General CSIC, obra social de la Caixa y CSIC, el proyecto VA059U13 de la Conserjería de Educación (Junta de Castilla y León), el proyecto FIS PI1102203 del Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III) y el proyecto GRS 613/A/11, de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. A. Bachiller cuenta con una beca FPI-UVA de la Universidad de Valladolid.

Referencias

- [1] Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol. Psychiat.*, vol 50, 2001, pp 825-44.
- [2] Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr. Bull.*, vol 35, 2009, pp 509-27.
- [3] Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Neurosci.*, vol 11, 2010, pp 100-13.
- [4] Jensen O, Colgin LL. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn. Sci.*, vol 11, 2007, pp 267-9.
- [5] Cohen MX. Assessing transient cross-frequency coupling in EEG data. *J. Neurosci. Meth.*, vol 168, 2008, pp 494-9.
- [6] Berman JI, McDaniel J, Liu S, Cornew L, Gaetz W, Roberts TP, Edgar JC. Variable Bandwidth Filtering for Improved Sensitivity of Cross-Frequency Coupling Metrics. *Brain Connect.*, vol 2, 2012, pp 155-63.
- [7] Jirsa V, Müller V. Cross-frequency coupling in real and virtual brain networks. *Front. Comput. Neurosci.*, vol 7, 2013, pp 1-25.
- [8] Tort AB, Komorowski R, Eichenbaum H, Kopell N. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *J. Neurophysiol.*, vol 104, 2010, pp 1195-210.
- [9] Canolty RT, Knight RT. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn. Sci.*, vol 14, 2010, pp 506-15.
- [10] Moran L V, Hong L E. High vs low frequency neural oscillations in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, vol 37, 2011, pp 659-63.
- [11] Aru J, Aru J, Priesemann V, Wibral M, Lana L, Pipa G, Singer W, Vicente R. Untangling cross-frequency coupling in neuroscience. Disponible on-line: <http://arxiv.org/abs/1405.7965>. (Consultada: 5 de septiembre de 2014).
- [12] Dvorak D, Fenton AA. Toward a proper estimation of phase-amplitude coupling in neural oscillations. *J. Neurosci. Meth.*, vol 225, 2014, pp 42-56.
- [13] Bachiller A, Díez A, Suazo V, Domínguez C, Ayuso M, Hornero R, Poza J, Molina V. Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.*, vol 264, 2014, pp 533-43.
- [14] Voytek B, Canolty R T, Shestyk A, Crone N E, Parvizi J, Knight R T. Shifts in gamma phase-amplitude coupling frequency from theta to alpha over posterior cortex during visual tasks. *Front. Comput. Neurosci.*, vol 4, 2010, pp 1-9.
- [15] Kirihara K, Rissling AJ, Swerdlow NR, Braff DL, Light GA. Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. *Biol. Psychiat.*, vol 71, 2012, pp 873-80.
- [16] Allen E A, Liu J, Kiehl K A, Gelernter J, Pearlson G D, Perrone-Bizzozero N I, Calhoun V D. Components of cross-frequency modulation in health and disease. *Front. Syst. Neurosci.*, vol 5, 2011, pp 1-16.