



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Departamento de Psicología

Ph.D. Thesis

Características electrofisiológicas de la cognición dirigida internamente en la esquizofrenia

Autora:

Marta Prieto Alcántara

Directores:

Sergio Iglesias Parro

Francisco José Esteban Ruiz

María Felipa Soriano Peña

Jaén, marzo de 2023



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Departamento de Psicología

La memoria titulada “Características electrofisiológicas de la cognición dirigida internamente en la Esquizofrenia” que presenta la doctoranda Marta Prieto Alcántara, para optar al grado de doctora, ha sido realizada dentro del Programa de Doctorado en Psicología de la Universidad de Jaén bajo la dirección de los doctores Sergio Iglesias Parro, Francisco José Esteban Ruiz, profesores titulares del departamento de Psicología y Biología Experimental de la Universidad de Jaén; y María Felipa Soriano Peña, Psicóloga Clínica de la Unidad de Salud Mental del Hospital Universitario San Agustín de Linares (Jaén).

Para su evaluación, esta memoria se presenta como conjunto de trabajos publicados, acogándose y ajustándose a lo establecido en el punto 2 del artículo 25 del Reglamento de los Estudios de Doctorado de la Universidad de Jaén, reglamento aprobado por el Consejo de Gobierno de la Universidad de Jaén el 6 de febrero de 2012 (Modificado por el Consejo de Gobierno de la Universidad de Jaén el 25 de junio de 2015. Modificado por el Consejo de Gobierno de la Universidad de Jaén de fecha 18 de febrero de 2019).

Jaén, marzo de 2023

Doctoranda:

Directores:

Fdo: Marta Prieto Alcántara

Fdo: Sergio Iglesias Parro

Fdo: Francisco José Esteban Ruiz

Fdo: María Felipa Soriano Peña.

Este trabajo fue apoyado por fondos para Sergio Iglesias Parro de la Universidad de Jaén, de Junta de Andalucía (Proyecto de investigación en Ciencias Biomédicas y de la Salud: PI-0386-2016) y Agencia Estatal de Investigación, AEI, PID2019-105145RB-I00/10.13039/501100011033.

Agradecimientos.

La gratitud es la memoria del corazón. Es por ello por lo que quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que durante este tiempo han ayudado a que esta tesis sea hoy una realidad.

Un trabajo de investigación es siempre fruto de ideas, proyectos y esfuerzos previos que corresponden a otras personas. En este caso, yo debo agradecer a mis directores Dr. D. Sergio Iglesias Parro, Dra. D^a María Felipa Soriano Peña, Dr. D. Antonio Ibáñez Molina y Dr. D. Francisco José Esteban Ruiz, verdaderos referentes para mí y sin los cuáles nada de esto habría sido posible. Gracias por brindarme la oportunidad de formar parte de este gran equipo, por vuestra amabilidad y por haberme permitido aprender tanto de vosotros durante esta etapa.

A D. José Ignacio Aznarte, psiquiatra de la Unidad de Salud Mental del Hospital San Agustín de Linares, por su cercanía y sus conocimientos como miembro indispensable de este equipo.

A Dra. D^a Yasmina Crespo Cobo, la mejor compañera con la que haber podido compartir esta aventura.

A mi tutora, Dra. D^a María Concepción Paredes Olay, quién ha dedicado su tiempo a acompañarme durante este proceso.

A todos los participantes de nuestro estudio, especialmente a los pacientes de la Unidad de Salud Mental del Hospital Universitario San Agustín de Linares (Jaén), por su compromiso con la investigación y su participación altruista y desinteresada en este estudio.

Pero un trabajo de investigación es también fruto del reconocimiento y del apoyo vital que nos ofrecen las personas que nos quieren, sin el cual no tendríamos la fuerza y energía que nos anima a crecer como personas y como profesionales.

A mi familia y en especial, a mis padres, Joaquín y Carmen, por creer en mí y apoyarme incondicionalmente en esta y en todas las decisiones de mi vida. Gracias por ser siempre mi

refugio y acompañarme en este camino. Los valores que me habéis enseñado me han permitido ser la persona que soy ahora.

A mi hermano Joaquín y mi cuñada Bárbara, pilares fundamentales en mi vida y ejemplo para mí de fuerza y superación.

A Gonzalo, mi pareja y compañero de viaje, por tu apoyo incondicional en cada momento de esta etapa y por darme la motivación necesaria para continuar en este, no siempre fácil, camino.

A mis amigos, por estar siempre cerca aún en la distancia, comprender mis ausencias, aguantar mis charlas y por demostrarme que puedo contar con ellos en todos los momentos de la vida.

A mis compañeras del equipo de Atención Temprana, quiénes han aguantado mis días buenos y no tan buenos, gracias por vuestra paciencia y vuestros infinitos abrazos siempre que lo he necesitado.

Por último, si estás leyendo esto y de alguna manera no te sientes identificado en ninguno de los párrafos anteriores, gracias a ti también.

La investigación es una tarea en equipo y cada una de las líneas escritas en este trabajo, han sido posibles gracias a todas estas personas. Ojalá algún día pueda devolveros todo el apoyo recibido.

Finalmente, a aquellas personas que, por desgracia, no han podido acompañarme hasta el final de este camino. Abuelito, no he llegado a tiempo para que me veas desde aquí, pero ¡lo conseguimos! Espero que me sonriáis desde el cielo, cielo que, ahora que estáis juntos, brilla con más fuerza que nunca. Gracias por dejarnos ese baúl lleno de recuerdos que siempre conseguirán sacarnos una sonrisa al recordarlos.

“Todo lo que hacemos,
cada pensamiento que hemos tenido es producido por el cerebro humano.
Pero exactamente cómo funciona sigue siendo uno de los mayores misterios sin resolver
y parece que, cuanto más investigamos sus secretos,
más sorpresas nos encontramos”.

Neil deGrasse Tyson

Resumen.

“La investigación científica exige contención, prudencia y humildad; no puede pretender explicar la totalidad de las funciones del cerebro de una sola vez. Trata de explicar progresivamente y de aproximarse paso a paso al conocimiento objetivo”.

Jean-Pierre Changeux

El desafío a la hora de comprender la esquizofrenia es que los sistemas de diagnóstico actuales tienden a centrarse mayoritariamente en la manifestación de síntomas. Sin embargo, si reflexionamos sobre la larga historia de estudio de este trastorno, la esquizofrenia es una condición caracterizada por tener no solo contenidos mentales anormales sino también por una amplia variedad de déficits neurocognitivos que corresponden a cambios estructurales y funcionales en el cerebro y que interfieren en el funcionamiento cotidiano de los pacientes que la padecen. Una característica central del trastorno, que está presente desde el inicio de la enfermedad y se destaca en gran medida en los relatos en primera persona de los pacientes, es la noción de “estar en su mundo”. Esta sensación de estar separados de la realidad interfiere notablemente en el funcionamiento cotidiano de los pacientes y se caracteriza por un enfoque excesivo en el mundo interior acompañado de una desconexión frecuente de la atención de eventos externos, abriendo paso a un mundo interno delirante. En esta tesis doctoral utilizamos el término de cognición dirigida internamente para referirnos a esta experiencia. La cognición dirigida internamente ha sido denominada en inglés comúnmente como Mind Wandering (MW). El MW es, por naturaleza, un proceso mental interno espontáneo, no relacionado con la tarea externa que la persona está realizando en ese momento, que a menudo no es consciente y generalmente es difícil de controlar, documentar o replicar. El uso de medidas neurales para capturar directamente esta experiencia está ganando cada vez más protagonismo. En los últimos años ha aumentado el interés por examinar el MW mediante técnicas neurofisiológicas como la Electroencefalografía cerebral. No obstante, no existen apenas datos sobre el MW en la esquizofrenia y sus bases neurofisiológicas. La presente tesis doctoral tiene por objetivo facilitar el examen científico de este fenómeno intentando esclarecer el perfil de actividad oscilatoria que acompaña a estos estados separados de la realidad sensorial externa en este grupo de pacientes y facilitar la comprensión de cuáles son los correlatos neurales de esta experiencia interna. Esto puede proporcionar información valiosa para identificar características centrales o nucleares de este trastorno y sus bases neurales, que ayuden a establecer mejores criterios diagnósticos de los existentes hoy en día.

Abstract.

“Scientific research requires restraint, prudence and humility;
it cannot claim to explain all the functions of the brain at once.
It tries to explain progressively and to approach objective knowledge step by step”.

Jean-Pierre Changeux

The challenge in understanding schizophrenia is that current diagnostic systems tend to focus largely on the manifestation of symptoms. However, if we reflect on the long history of study of this disorder, schizophrenia is a condition characterized not only by abnormal mental contents but also by a wide variety of neurocognitive deficits that correspond to structural and functional changes in the brain and that interfere with the daily functioning of patients who suffer from it. A central characteristic of the disorder, which is present from the onset of the disease and is highlighted to a great extent in the patients' first-person accounts, is the notion of “being in their own world”. This feeling of being detached from reality significantly interferes with the daily functioning of patients and is characterized by an excessive focus on the inner world accompanied by a frequent disconnection of attention from external events, giving way to a delusional internal world. In this doctoral thesis we use the term internally directed cognition to refer to this experience. Internally directed cognition has been commonly referred to as Mind Wandering (MW). MW is by nature a spontaneous, non-task related internal mental process that is often unaware and generally difficult to control, document, or replicate. The use of neural measures to distinguish this experience is gaining more and more prominence. In recent years, interest in examining MW using neurophysiological techniques such as cerebral Electroencephalography has increased. However, there are scarce data about MW in schizophrenia and its neurological bases. The purpose of this doctoral thesis is to facilitate the scientific examination of this phenomenon by trying to clarify the profile of oscillatory activity that accompanies these cognitive states, detached of external reality, in this group of patients, and to facilitate the understanding of how the brain supports this internal experience. This can provide valuable information to identify the core characteristics of schizophrenia and its neural system, and to improve current systems of diagnostic classification.

Índice

Capítulo 1. Ph.D. Thesis Report.	11
1. Introducción.	12
1.1. Esquizofrenia.	12
1.1.1. Características clínicas.	13
1.1.1.1. Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia.	15
1.1.2. Principales técnicas de intervención.	18
1.2. Electroencefalografía cerebral (EEG).	19
1.2.1. EEG como biomarcador de Esquizofrenia.	20
1.2.1.1. Amplitud.	21
1.2.1.2. Coherencia.	23
1.2.1.3. Complejidad.	24
1.2.2. Variables de interés en el estudio de la dinámica oscilatoria en poblaciones clínicas.	25
1.3. Cognición dirigida internamente o Mind-wandering.	29
1.3.1. Bases neurológicas de la cognición dirigida internamente.	30
1.3.2. Evaluación de la cognición dirigida internamente.	32
1.3.2.1. Muestreo de pensamiento en tiempo real.	33
1.3.2.2. Evaluación retrospectiva.	34
1.3.3. Marcadores electrofisiológicos de la cognición dirigida internamente.	35
1.3.4. Cognición dirigida internamente en Esquizofrenia.	38
Capítulo 2. Objetivos.	41
Capítulo 3. Publicaciones.	42
3.1. Introspective and Neurophysiological Measures of Mind Wandering in Schizophrenia.	44
3.2. Local Oscillatory Brain Dynamics of Mind Wandering in Schizophrenia.	45
3.3. Alpha and Gamma Coherence during states of Mind Wandering in Schizophrenia.	46
Capítulo 4. Discusión de resultados.	47
Limitaciones y futuros estudios.	53
Consideraciones clínicas	55
Conclusiones	56
Referencias bibliográficas	59

Abreviaciones

1. CDI: Cognición dirigida internamente.
2. CPT: Tarea de Atención Continua.
3. CPUs: Unidades equivalentes de clorpromazina.
4. D2: Dimensión de correlación, medida no lineal de complejidad del EEG.
5. D-FPN: Red Dorsal Frontoparietal.
6. dlPFC: Corteza Prefrontal Dorsolateral.
7. DMN: Default Mode Network – Red por Defecto.
8. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición.
9. EEG: Electroencefalograma
10. ERP: Potenciales relacionados con eventos.
11. FPN: Frontoparietal Network – Red Ejecutiva Central.
12. IPL: Lóbulo Parietal Inferior.
13. IFL: Lóbulo Frontal Inferior.
14. L1: Exponente de Lyapunov, medida no lineal de complejidad del EEG.
15. LZC: Complejidad Lempel-Ziv, medida no lineal de complejidad del EEG.
16. MCCB: MATRICS Cognitiva Battery.
17. MW: Mind Wandering.
18. MWQ: Mind Wandering Questionnaire.
19. NIHM: National Institute of Mental Health.
20. PANSS: Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia.
21. PCC: Corteza Cingulada Posterior.
22. qEEG: EEG cuantitativo.
23. RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
24. SN: Salience Network – Red de Prominencia.
25. SZ: Esquizofrenia.
26. TMG: Trastorno Mental Grave.
27. vmPFC: Corteza Prefrontal Ventromedial.

Capítulo 1. Ph.D. Thesis Report.

Esta Tesis Doctoral se presenta como una colección de artículos, es decir, en formato de tesis recopilatoria, de acuerdo con lo dispuesto en el punto 3.d. del Artículo 23 de la Normativa de Estudios de Doctorado de la Universidad de Jaén. Este capítulo resume e integra el contenido de las publicaciones incluidas en el Capítulo 2 de esta Memoria de Tesis Doctoral.

En este capítulo comenzamos introduciendo el tema de la Tesis Doctoral y los problemas existentes. Actualmente, el diagnóstico de trastornos neuropsiquiátricos, incluida la esquizofrenia, suele ser clínico, basado principalmente en la aplicación de pruebas psicopatológicas y entrevistas semiestructuradas para la exploración de sintomatología clínica. Sin embargo, se sabe que distintos trastornos mentales graves comparten déficits cognitivos similares en comparación con personas sanas, y que éstos están presentes incluso antes del inicio de la presentación de la sintomatología clínica, lo que sugiere que las alteraciones cognitivas podrían subyacer al pobre funcionamiento global observable en distintos trastornos (Lozano et al., 2016). El diagnóstico neuropsicológico se centra en la aplicación de pruebas neuropsicológicas para el estudio de la sintomatología o deterioro cognitivos asociado al diagnóstico clínico (Sección [1.1.](#))

La evidencia científica ha demostrado que varias medidas electrofisiológicas, entre las que se encuentran la complejidad, amplitud y coherencia, se corresponden con algunas funciones cognitivas (Sección [1.2.](#)). En esta tesis doctoral se persigue explorar los cambios en diferentes medidas lineales y no lineales de EEG asociados a los estados cognitivos guiados externa e internamente (fenómeno conocido cognición dirigida internamente o, en inglés como Mind Wandering, Sección [1.3.](#)) en pacientes con un trastorno mental grave como la esquizofrenia y controles sanos. En concreto, se estudian las diferencias en distintas medidas electrofisiológicas entre pacientes y controles moduladas por el estado cognitivo. A partir de medidas lineales y no lineales de EEG se pretende obtener una serie de características electrofisiológicas diferenciales de la función cognitiva normal, así como funciones cognitivas alteradas. Estas características, basadas en medidas de complejidad, amplitud y coherencia de la dinámica oscilatoria cerebral, resultarán de gran utilidad en el diagnóstico y prevención de dicho trastorno mental grave.

1. Introducción.

Actualmente existe un creciente interés por el estudio del funcionamiento y alteraciones cognitivas ligadas a distintos trastornos mentales graves (TMG). El estudio de las alteraciones cognitivas supone un cambio fundamental en el concepto de enfermedad mental, desde la búsqueda de causas o mecanismos subyacentes, hasta los protocolos de intervención tradicionales. La investigación sobre alteraciones cognitivas ha sido abundante en la Esquizofrenia, donde los síntomas cognitivos han recibido una gran atención desde las primeras descripciones de la enfermedad.

En general, se ha encontrado que el funcionamiento cognitivo de los pacientes es significativamente peor que el de personas sanas, especialmente cuando se evalúan procesos de atención, memoria y/o funciones ejecutivas (Soriano et al., 2009a, 2009b). Al menos en la esquizofrenia, los déficits se presentan desde el inicio de la enfermedad y permanecen relativamente estables. En el caso de la esquizofrenia, se ha encontrado que existen déficits cognitivos previos al desarrollo de la enfermedad, y en pacientes de primer grado, lo que sugiere que podrían servir como marcadores de riesgo para desarrollar sistemas de detección precoz y prevención. Pero uno de los datos más relevantes es el descubrimiento de que las alteraciones cognitivas de los pacientes son los mejores predictores de su autonomía y funcionamiento global a largo plazo, por encima de la sintomatología clínica (e.g., Mur et al., 2007).

1.1. Esquizofrenia.

En su libro *“Hacia una teoría de la esquizofrenia”*, Bateson (1991) utiliza el término “double mind” para la emisión simultánea de dos mensajes contradictorios. Por ejemplo, una madre que le dice a su hijo que le perdona, y, sin embargo, todo su cuerpo dice lo contrario. Bateson caracteriza esta situación de “esquizofrénica” y considera que puede estar en el principio de la enfermedad.

La esquizofrenia (SZ) es una enfermedad neuropsiquiátrica crónica y severa de etiología desconocida, incapacitante y que provoca un deterioro funcional en todos los ámbitos de la vida diaria: la socialización, las actividades básicas de la vida diaria (actividades de

autocuidado), instrumentales (interacción de la persona con su entorno, disfrute de actividades de ocio) y avanzadas (aquellas que posibilitan el desarrollo de la persona dentro de la sociedad: rendimiento académico y laboral).

El trastorno típicamente aparece en la edad adulta temprana, y un período prodrómico precede frecuentemente al primer episodio psicótico. La prevalencia media a lo largo de la vida del trastorno está alrededor del 1%, cifra que representa una enorme carga para la atención de la salud (Andreasen, 2010; McCutcheon et al., 2020). El trastorno también se asocia con una esperanza de vida reducida: una persona con esquizofrenia tiene una esperanza de vida media unos 15 años menor que la población general y un riesgo de muerte por suicidio del 5% al 10% (Hjorthøj et al., 2017), siendo este una de las causas más frecuentes de mortalidad (Correll et al., 2022).

Los estudios epidemiológicos y clínicos muestran que la esquizofrenia tiene una etiología multifactorial que comprende factores de riesgo genéticos (vulnerabilidad genética) y ambientales en etapas tempranas y posteriores de la vida (Modai y Shomron, 2016). Estos últimos, por sí solos parecen tener un impacto relativamente débil en el individuo y pueden no ser suficientes para inducir el desarrollo de la esquizofrenia. En este sentido, aunque se han identificado varios factores de riesgo, todavía no está claro cómo provocan esquizofrenia. Un concepto llamado “hipótesis de doble impacto de la esquizofrenia” propone que la susceptibilidad genética (primer impacto) puede preparar al individuo para que responda mejor a las agresiones ambientales en una etapa temprana o posterior de la vida (segundo impacto) (Bayer et al., 1999; Guerrin et al., 2021; Maynard et al., 2001).

Los estudios de gemelos y otros han demostrado consistentemente que hay un gran componente genético en la esquizofrenia, con una heredabilidad estimada en alrededor del 80% (Sullivan et al., 2003). Además de los factores genéticos, los factores ambientales tempranos y posteriores en la vida se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar este trastorno (Guerrin et al., 2021).

1.1.1. Características clínicas.

Clínicamente, la esquizofrenia se describe como un trastorno neuropsiquiátrico de expresión heterogénea con múltiples síntomas agrupados en tres dominios principales (síntomas

positivos, síntomas negativos y déficits cognitivos) y numerosos factores de riesgo que interactúan entre sí.

Actualmente, el diagnóstico de la esquizofrenia se basa en una evaluación clínica y exhaustiva de antecedentes, signos y síntomas. En respuesta a las preocupaciones sobre la fiabilidad diagnóstica, las primeras descripciones narrativas del trastorno han sido reemplazadas por criterios codificados. Actualmente, la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, 2014) en su quinta edición del Manual de Criterios Diagnósticos de Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición - DSM-5) establece una serie de criterios clínicos en los cuales se basa el diagnóstico. De entre estos criterios, los síntomas positivos, como los delirios y las alucinaciones, son a menudo la razón por la que el paciente acude al médico. Sin embargo, el trastorno también se asocia con síntomas negativos, como desmotivación y retraimiento social, y síntomas cognitivos, incluidos déficits en la memoria de trabajo, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento. Mientras que las descripciones más recientes enfatizan los síntomas positivos, las conceptualizaciones anteriores veían los síntomas negativos como características centrales del trastorno (Bleuer, 1950), y los síntomas negativos y cognitivos contribuyen sustancialmente a la calidad de vida de los pacientes y a la carga a largo plazo asociada con el trastorno (Provencher y Mueser, 1997).

Desde la década de 1990 ha habido un interés renovado en la cognición en la psicosis, así como un reconocimiento creciente de que las enfermedades psicóticas son trastornos cognitivos (Green y Nuechterlein, 1999; Kahn y Keefe, 2013). En particular, el rendimiento cognitivo es uno de los determinantes más fuertes del funcionamiento comunitario en personas con esquizofrenia (Fett et al., 2011; Green, 1996). Por lo tanto, la cognición se ha establecido como un importante objetivo de tratamiento para mejorar los resultados funcionales en personas con psicosis. Más allá de los síntomas clínicos, la mayoría de las personas con esquizofrenia presentan una cognición significativamente alterada. Estos deterioros están indicados por un rendimiento reducido en las pruebas neuropsicológicas y tienen consecuencias graves para la recuperación funcional en esta población clínica (McCleery y Nuechterlein, 2019).

La esquizofrenia se asocia con déficits en varias funciones cognitivas, incluido el control atencional (Luck y Gold, 2008), así como un rendimiento reducido en tareas que requieren

vigilancia (Keefe y Harvey, 2012). Estos déficits se han asociado fuertemente con la discapacidad funcional en la enfermedad, y en general, se entiende que son refractarios a los tratamientos ampliamente disponibles (Minzenberg y Carter, 2012; Nuechterlein et al., 2011).

1.1.1.1. Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia.

En general, tal y cómo se ha hecho referencia con anterioridad, se considera que la alteración neuropsicológica en la esquizofrenia es un síntoma principal, que está presente desde el primer episodio hasta pacientes en remisión, pasando por cuadros de larga evolución a aquellos que están libres de tratamiento neuroléptico e incluso se ha llegado a encontrar en hermanos sanos de pacientes (Rodríguez-Jimenez et al., 2012).

El problema que plantean los estudios que tratan de establecer perfiles neuropsicológicos con pacientes con esquizofrenia es la variabilidad de síntomas y signos, que no dará un cuadro neuropsicológico específico o prototípico en las personas que sufren dicho trastorno. A esto hay que añadir la heterogeneidad entre los diferentes instrumentos utilizados para su evaluación cognitiva. En este sentido, una limitación notable de la investigación revisada anteriormente es la falta de consenso con respecto a cómo se evalúa la cognición, tanto en términos de las pruebas cognitivas específicas administradas como de la amplitud de los dominios cognitivos evaluados. Esta falta de consistencia hace que la comparación directa de los hallazgos entre grupos de diagnóstico y entre estudios sea muy difícil. Esto también ha sido una gran barrera para la investigación de tratamientos, particularmente para los ensayos clínicos de agentes farmacológicos de mejora cognitiva e intervenciones psicosociales (Marder y Fenton, 2004).

En 2004, surgió la iniciativa MATRICS de la mano del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos (Investigación de Medición y Tratamiento para Mejorar la Cognición en la Esquizofrenia) que tuvo como objetivo el desarrollo de una batería cognitiva de consenso. La batería cognitiva de consenso MATRICS (MCCB), fue un producto clave de la iniciativa MATRICS. La creación esta batería involucró un proceso de varios pasos (Green et al., 2004) que incluyó numerosas reuniones dirigidas a identificar los dominios cognitivos importantes y las pruebas candidatas para cada dominio (Kern et al., 2004; Nuechterlein et al., 2004), la evaluación de las pruebas candidatas y la selección de la batería de pruebas final (Nuechterlein et al., 2008), y la concordancia de la batería de pruebas en una muestra representativa de adultos sanos (Kern et al., 2008). Esta

batería consta de diez instrumentos de evaluación donde se evalúan los siete dominios cognitivos que han de evaluarse en la esquizofrenia: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas y cognición social. En nuestro país, el proceso de estandarización y datos normativos se llevó a cabo por el hospital Doce de Octubre en colaboración con el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza y el Hospital Virgen de la Luz en Cuenca.

Si nos preguntaran sobre el perfil típico de alteración en la esquizofrenia todo apuntaría a las funciones de atención, memoria y funciones ejecutivas. Pero ¿cómo se expresa esta sintomatología cognitiva?, y, por ende, ¿qué dificultades presentan los pacientes en su vida diaria? La repercusión en las actividades de la vida diaria aporta información valiosa para predecir el nivel de dependencia y grado de deterioro que presentan, información crucial de cara a intervenciones posteriores. Una característica común del trastorno, que está presente desde el inicio de la enfermedad y se destaca en gran medida en los relatos en primera persona de los pacientes es la noción de “estar en su mundo” (Humpston, 2014; Shin et al., 2015). Esta sensación de estar separados de la realidad interfiere notablemente en el funcionamiento cotidiano de los pacientes y se caracteriza por un enfoque excesivo en el mundo interior acompañado de una desconexión frecuente de la atención de eventos externos.

En psicopatología se ha relacionado la función atencional con los estados de consciencia. Según Belloch et al., (2008), los pacientes con esquizofrenia pierden la voluntad de controlar su atención y mantenerla fija. En este sentido, los pacientes con esquizofrenia tienen problemas para filtrar y seleccionar la información irrelevante, lo que conduce a una sobrecarga de información. De entre las quejas más típicas de los pacientes se encuentra esta de sobrecargarse fácilmente. Asimismo, refieren que no pueden retener la atención en estímulos concretos y, por tanto, no pueden prestar atención a nada (McGhie y Chapman, 1961). En otras palabras, en personas con esquizofrenia se produce una disminución de la atención a lo largo de la tarea (atención como vigilancia) así como una dificultad a la hora de atender selectivamente a la información, no pudiendo diferenciar entre lo relevante e irrelevante para la tarea en cuestión que están desempeñando.

Esta sobrecarga de información tiene repercusiones en otros procesos cognitivos, incluida la memoria. En lo que a procesos mnésicos respecta (Belloch et al., 2008), las personas con esquizofrenia requieren mayor exposición a estímulos visuales para discriminarlos, su

capacidad de recuerdo es también menor para estos estímulos, lo que refleja un análisis poco eficiente de la información. Presentan más número de olvidos y son más susceptibles a la interferencia. No parecen tener problemas en el reconocimiento, aunque los problemas atencionales, así como la susceptibilidad a la distracción cognitiva dificultan estas tareas. Sus problemas mnésicos derivan de sus funciones ejecutivas, pues son incapaces de utilizar estrategias para facilitar el recuerdo.

El lenguaje de la persona con esquizofrenia se caracteriza por ser un lenguaje incongruente, de ahí las dificultades que tiene a la hora de encontrar interlocutor. Este lenguaje no es más que una manifestación de un pensamiento disgregado. Sin embargo, se han descrito varios tipos de manifestación lingüística en función del tipo de paciente y el momento del episodio. El debate en las investigaciones sobre lenguaje en esquizofrenia ha girado en torno a entender si las alteraciones son consecuencia de problemas de comprensión verbal, si se deben a problemas en la producción o se trata de una desviación del lenguaje que afecta a los diferentes niveles de organización. Sea como fuere, nadie duda en la variabilidad de alteraciones lingüísticas que varían entre los diferentes tipos clínicos: paranoides, desorganizado, catatónico e indiferenciado; lo cual afecta a la evolución de los síntomas y a los tratamientos farmacológicos que reciben. Todas estas variables influyen en las manifestaciones clínicas del lenguaje en estos pacientes (Belloch et al., 2008).

Así como la sintomatología de deterioro cognitivo está asociada a los síntomas positivos, las dificultades en cognición social de estos pacientes que se asocia a los signos negativos. Reflejan la existencia de un problema con la acción espontánea, la pobreza del habla y de pensamiento. Identifican mal las expresiones emocionales y seguramente perciban las caras de forma anómala. También tienen dificultad para expresar emociones. Esto tiene claras repercusiones en el retraimiento social y aplanamiento afectivo, ya que la dificultad para leer las emociones de los otros dificultaría las interacciones sociales (Frith, 1995). Otra alteración importante que sufren subyace en la incapacidad para reflexionar sobre sus experiencias y su representación con el mundo. Es decir, que, ante la imagen mental de un objeto presente en una habitación, la percepción de ese objeto (trivial en sí mismo) está alterado, y esto en el caso de que puedan hacer dichas representaciones del mundo, ya que algunos que son incapaces de describir dichas experiencias internas (Hurlburt, 1990).

Recordemos que se trata de un trastorno muy heterogéneo en cuanto a sintomatología por lo que algunas alteraciones estructurales, cerebrales, neurofisiológicas o neuroquímicas pueden asociarse a sintomatologías específicas.

1.1.2. Principales técnicas de intervención.

A pesar de la extensa investigación sobre la fisiopatología de la esquizofrenia, los mecanismos exactos que subyacen al síndrome siguen sin estar claros. Una mejor comprensión de la fisiopatología de la esquizofrenia es fundamental para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de nuevos fármacos que puedan mejorar todos los síntomas.

El tratamiento farmacológico más común es la medicación antipsicótica que se dirige al sistema de neurotransmisores dopaminérgicos y mejora principalmente los síntomas positivos de la esquizofrenia (Patel et al., 2014). Si bien los antipsicóticos son efectivos en el tratamiento de la psicosis aguda y también reducen la probabilidad de recaída cuando se administran como medicación de mantenimiento. Grupos de síntomas restantes, como los síntomas negativos y cognitivos, no se benefician de este enfoque farmacológico (Haddad y Correll, 2018; Tiihonen, 2016).

Sin embargo, previamente establecimos que la cognición es un objetivo de tratamiento importante, dada la fuerte asociación entre la cognición y los resultados funcionales en personas con trastornos psicóticos como la esquizofrenia. La mayoría de los esfuerzos de investigación en esta área se enmarcan en enfoques relativamente establecidos, como agentes farmacológicos de mejora cognitiva o programas de entrenamiento cognitivo, o enfoques relativamente incipientes, como el ejercicio físico o la neuroestimulación (McCleery y Nuechterlein, 2019).

Aunque se han logrado avances significativos en las últimas décadas en el tratamiento de los trastornos psicóticos, la certeza diagnóstica sigue siendo un desafío y la nosología imprecisa. La experiencia clínica y los hallazgos de investigación sugieren que la esquizofrenia es un trastorno que comprende múltiples subtipos genéticos y neurofisiológicos con una respuesta diferencial al tratamiento. Es importante señalar que, además, la mayor parte del deterioro cognitivo en la esquizofrenia se ha mapeado en la corteza a través de diferentes procesos neurofisiológicos, incluidas las técnicas de electroencefalografía cerebral. Esta técnica ha

demostrado su utilidad para investigar la neurobiología de la esquizofrenia y sus subtipos. Además, cada vez son más estudios con EEG que aclaran los mecanismos neurofisiológicos que subyacen potencialmente a la sintomatología clínica y cognitiva (Hasey y Kiang, 2013).

1.2. Electroencefalografía cerebral (EEG).

“Pero aun con la ayuda de las técnicas más avanzadas de la neurociencia de que hoy disponemos, es poco probable que llegemos a describir toda la gama de fenómenos neurales asociados a un estado mental”.

"El cerebro creó al hombre" (2010)

Antonio Damásio

Una de las técnicas utilizadas para registrar los cambios de la actividad cerebral es la electroencefalografía cerebral, una prueba fisiológica que monitorea y registra la actividad eléctrica del cerebro. Las técnicas electroencefalográficas fueron desarrolladas y optimizadas a lo largo de la primera mitad del siglo XX. Una de las técnicas electroencefalográficas básicas es el Electroencefalograma (EEG) o registro continuo. El EEG se registra por períodos de tiempo de decenas de segundos hasta minutos. Puede realizarse mientras el sujeto realiza una tarea o durante estados de reposo (Junqué y Barroso, 2009). Desde hace años, son numerosos los estudios que han utilizado datos de EEG para explorar alteraciones cognitivas en TMG ya que contiene información valiosa obtenida de forma no invasiva que se puede utilizar para evaluar el funcionamiento cerebral patológico y la capacidad de procesamiento cerebral de pacientes con trastornos neuropsiquiátricos.

Esta técnica se encuentra limitada por el uso de sensores de superficie, que, en general, reflejan la actividad neuronal de las capas superficiales del córtex cerebral y por la distorsión de la señal debida a la conductancia del volumen existente entre el tejido nervioso y el hueso del cráneo. Su resolución espacial está determinada por la densidad de los electrodos colocados, que generalmente es del orden de unos pocos centímetros cuadrados de superficie cortical, y, por tanto, la capacidad limitada para detectar actividad eléctrica en sitios subcorticales. En contraste con lo dicho, la resolución temporal que puede obtenerse es muy buena y comparable a los tiempos de los sucesos neuronales, es decir del orden de milisegundos. La aplicación de electrodos directamente sobre la superficie del tejido cerebral (electrocorticografía) aumenta la resolución espacial porque elimina la distorsión producida por la conductancia eléctrica a través del cráneo (Junqué y Barroso, 2009). A diferencia de

las técnicas de neuroimagen del flujo sanguíneo, como la resonancia magnética nuclear (RMN), el EEG proporciona un índice directo y en “tiempo real” de las actividades neuronales a una escala de resolución de milisegundos que es relativamente fácil y económico de implementar. Debido a la alta resolución temporal, el EEG es ideal para examinar los patrones rápidamente cambiantes de las actividades cerebrales que subyacen a la función y disfunción cognitiva humana (Van der Stelt y Belger, 2007).

Las actividades de EEG registradas muestran cambios a lo largo del tiempo, que a menudo son rítmicos u oscilatorios en el sentido de que se alternan regularmente. Las actividades rítmicas en el EEG se suelen dividir en varias bandas de frecuencia (delta: <4 Hz; theta: 4-8 Hz; alfa: 8-12 Hz; beta: 12-30 Hz; y gamma: 30-70 Hz, centrado en 40 Hz), que se asocia con diferentes estados de comportamiento, que van desde el sueño y la somnolencia hasta la relajación y un mayor estado de alerta y concentración mental (Van der Stelt y Belger, 2007). La investigación también muestra que estas oscilaciones están muy modificadas en cerebros patológicos, especialmente en pacientes con deterioro cognitivo.

La esquizofrenia se asocia consistentemente con alteraciones en el procesamiento de la información cortical (Elvevag y Goldberg, 2000). Los mecanismos neurales subyacentes a tales déficits siguen siendo poco conocidos (Keshavan et al., 2004). Sin embargo, la detección cuantitativa y la estimación de alteraciones corticales pueden ayudar a comprender los mecanismos de tales trastornos. En el presente trabajo de tesis, hemos evaluado diferentes dimensiones del EEG para explorar la función cognitiva normal y alterada en un grupo de pacientes con esquizofrenia y en un grupo de controles sanos.

1.2.1. EEG como biomarcador de Esquizofrenia.

Cada vez más estudios afirman que el EEG se ha convertido en un biomarcador prometedor para una amplia gama de enfermedades neuropsiquiátricas, incluida la esquizofrenia (Dharmadhikari et al., 2018; Verrusio et al., 2015). Sin embargo, existe una falta de consenso sobre qué biomarcador puede ser más indicativo de este trastorno. Al estudiar la actividad electrofisiológica como biomarcador de enfermedades psiquiátricas, la mayor parte de la investigación se ha centrado en el EEG cuantitativo (qEEG): el análisis matemático del EEG a través de algoritmos estandarizados (Jackson y Bolger, 2014). qEEG es atractivo como biomarcador potencial debido a su facilidad de uso, costo relativamente bajo y amplia disponibilidad. La investigación se está expandiendo cada vez más con respecto al uso de

qEEG como posible biomarcador que ayude en el diagnóstico y como posible predictor de la respuesta al tratamiento para personas con trastornos neuropsiquiátricos (Olbrich et al., 2016; Widge et al., 2019).

Las entrevistas clínicas y otras pruebas psicológicas son las pruebas establecidas en la actualidad para diagnosticar la esquizofrenia. Sin embargo, cuando estos métodos convencionales no tienen éxito en el diagnóstico, las pruebas EEG podrían apoyar al diagnóstico diferencial. Las características electrofisiológicas tienen el potencial de clarificar y ayudar en el diagnóstico. De esta manera, un análisis válido de la actividad oscilatoria del EEG en busca de indicadores solo puede lograrse mediante la aplicación sucesiva de herramientas de análisis y no debe reducirse a la búsqueda de un rango de frecuencia dado o una modalidad de estímulo dada (Başar et al., 2016). Apoyando esta idea, Yeum y Kang, (2018), afirman que la aparición de EEG ha permitido a los investigadores extraer una multitud de variables que se pueden medir cuantitativamente, lo que ha hecho posible obtener estudios más objetivos sobre perfiles electrofisiológicos relacionados con diferentes trastornos neuropsiquiátricos. La variabilidad del EEG se refleja en diferente medida en diferentes características.

Varias características o valores se calculan a partir del EEG y se utilizan como indicadores del estado de la actividad cortical. Las estrategias de investigación más empleadas incluyen medidas espectrales como el análisis de la potencia espectral del EEG cuantitativo, medidas de conectividad basadas en la coherencia y el análisis de la complejidad de las señales para caracterizar los procesos neurocognitivos que subyacen a la sintomatología clínica y cognitiva. Por lo tanto, el propósito del estudio actual ha sido obtener indicadores a partir de EEG basados en las medidas de amplitud, coherencia y complejidad que ayuden a discriminar a los pacientes con esquizofrenia de individuos sanos.

1.2.1.1. Amplitud.

Las características basadas en la descomposición del espectro de potencia han sido el pilar del análisis de qEEG para fines clínicos y de investigación a día de hoy (Gudmundsson et al., 2007). La mayoría de oscilaciones cerebrales que se miden en el cuero cabelludo se transforman en señales eléctricas a través de interacciones recíprocas entre diferentes regiones corticales, así como a partir de interacciones cortico-subcorticales. Esta interacción recíproca está relacionada con un aumento o disminución en la amplitud de una banda de

frecuencia específica (Kim et al., 2015). La amplitud dentro de las bandas de frecuencia indexa la magnitud promedio de las oscilaciones en un rango de tiempo específico y se puede considerar un indicador de la energía o intensidad de la señal y, por tanto, de la activación neuronal. Una medida espectral común utilizada en el análisis de la amplitud es la relación entre la potencia en diferentes bandas.

Un estudio de metaanálisis que comparó características de EEG en individuos con diagnóstico de esquizofrenia y sujetos normales sugirió diferencias significativas en medidas de amplitud espectral en variedad de bandas de frecuencia (Boutros et al., 2008). Los investigadores encontraron que hubo un aumento en las ondas delta y theta, disminuciones en las ondas alfa y aumentos en las ondas beta y gamma en individuos con esquizofrenia (Alfimova y Uvarova, 2008; Boutros et al., 2008; Kim et al., 2015; Sponheim et al., 1994, 2000). El cambio más destacado se produjo en la potencia espectral delta, que puede respaldar el desarrollo de un marcador biológico para el diagnóstico de pacientes con esquizofrenia (Alfimova y Uvarova, 2008; Boutros et al., 2008; Sponheim et al., 2003). Numerosos estudios han apoyado la idea de que los aumentos en las amplitudes de las ondas lentas delta y theta en los patrones del EEG son indicativos de la esquizofrenia (Mientus et al., 2002). Estos resultados son consistentes con estudios recientes (Kim et al., 2015), cuyos hallazgos sugieren además que estos aumentos en la amplitud se observan principalmente en regiones frontales y que los cambios en los patrones de EEG no son inducidos por medicamentos. Estos autores examinaron la capacidad de discriminación de la potencia de frecuencia de EEG para diferenciar pacientes con esquizofrenia de individuos sanos. Las ondas delta y alfa se identificaron como útiles para su consideración en el diagnóstico, aunque la capacidad de discriminación de estas ondas era deficiente.

Asimismo, otros estudios (Hanslmayr et al., 2011; Hong et al., 2012) especulan que una amplitud elevada en la banda de frecuencia theta en reposo y la falta de modulación theta durante una tarea cognitiva desafiante pueden ser marcadores de respuesta al tratamiento. De hecho, Surmeli et al., (2012) usaron esta amplitud elevada theta como objetivo para un tratamiento de condicionamiento operante usando neurofeedback, e informaron una mejora del 82% en las puntuaciones de escalas psicopatológicas como la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) en pacientes con esquizofrenia.

1.2.1.2. Coherencia.

Más allá de la actividad anormal de las áreas focales del cerebro, se cree que las interacciones funcionales aberrantes entre las regiones del cerebro son una característica central de la esquizofrenia.

Se sabe que las oscilaciones de actividad eléctrica registradas por EEG reflejan actividad neural sincronizada (Nuñez et al., 2000). La sincronización del EEG parece apoyar la comunicación entre distintas regiones neuronales que pueden facilitar la cognición y el comportamiento coherentes (Varela et al., 2001; Ward, 2003). En este sentido, se han utilizado diferentes métricas para cuantificar la sincronía, desde las lineales, hasta las no lineales. Entre las medidas más destacadas de sincronía se encuentra la Coherencia, definida como la covarianza entre las amplitudes de los registros realizados en los diferentes canales para las distintas bandas de frecuencia (Andrew y Pfurtscheller, 1996). La coherencia de la actividad eléctrica (índice de conectividad de largo rango: entre áreas distantes) mide la extensión del acoplamiento oscilatorio o correlación lineal entre dos señales independientemente de la amplitud de las mismas. La coherencia es una medida de conectividad funcional lineal o correlación temporal entre diferentes regiones del cerebro en función de la frecuencia. El término conectividad funcional se utiliza para referirse a la interdependencia estadística entre dos canales de EEG o áreas corticales o de la interdependencia promedio o global de un canal o área de la corteza evaluada a partir de un conjunto de pares de canales EEG asociados a esta área. La conectividad funcional evaluada mediante la interdependencia entre dos canales de EEG está de acuerdo con el concepto de conectividad funcional dado por Lang et al., (2012) quienes la definieron como la correlación estadística temporal o dependencia entre eventos neurofisiológicos espacialmente remotos en áreas y grupos neuronales distribuidos.

La esquizofrenia se ha definido como un síndrome de desconexión caracterizado por una conectividad cerebral funcional aberrante a través de múltiples regiones y redes cerebrales (Schmitt et al., 2011). Estudios previos que analizaron la coherencia del EEG en pacientes con esquizofrenia se centraron en los cambios asociados con las actividades cognitivas o los síntomas psiquiátricos de los pacientes demostrado una actividad oscilatoria anormal en el grupo de pacientes con esquizofrenia. Autores como Yeum y Kang, (2018), apoyan que valores reducidos de coherencia caracterizan el perfil de EEG de pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, como la sincronización del EEG puede reflejar la conectividad funcional entre

diferentes regiones del cerebro, autores como Ray y Ram (2012) especulan que la manifestación clínica de la esquizofrenia puede deberse a una coherencia interhemisférica e intrahemisférica alterada que se puede atribuir a la existencia tanto de un déficit como de un exceso de conexiones neuronales, que se compensan entre sí.

1.2.1.3. Complejidad.

A pesar de sus amplias aplicaciones en la evaluación de la función cerebral, el análisis qEEG en sí mismo sigue siendo una tarea desafiante debido a la naturaleza periódica e irregular de las señales (Ibáñez-Molina et al., 2015), que pueden ser tanto no estacionarias como no lineales.

Durante los últimos años, los análisis dinámicos no lineales del EEG se han encontrado útiles para detectar cambios bajo diferentes estados fisiológicos o psicológicos (Fernández et al., 2013; Stam, 2005), que era difíciles con técnicas más convencionales (Li et al., 2008). La finalidad de esta alternativa a los análisis más tradicionales, generalmente, consiste en cuantificar cuál es la complejidad del sistema en su conjunto (Ruiz de Miras et al., 2019; Stam, 2005). En este sentido, la complejidad del EEG se ha considerado un estimador del número relativo de fuentes independientes que contribuyen a la señal del EEG. La complejidad debería estar en un punto intermedio entre el orden y el desorden; aunque la pérdida de complejidad se ha asociado a algunos estados patológicos, un alto grado de complejidad también puede revelar patología (Yang y Tsai, 2013). La idea general de la ciencia de la complejidad no es necesariamente establecer métodos para hacer predicciones exactas, sino más bien proporcionar información sobre la caracterización de la trayectoria largo plazo de un sistema complejo dado (Faure y Korn, 2001). Estos principios tienen sus raíces en una rama de las matemáticas llamada Teoría del Caos (ver Thiétart y Forgues, 1995 para más información), lo que ha llevado a varias disciplinas a adoptar el marco de los sistemas dinámicos complejos. Los sistemas complejos típicamente exhiben un comportamiento “caótico”, caracterizado por la imprevisibilidad e irregularidad, a menudo como resultado de una multitud de interacciones no lineales (Faure y Korn, 2001). Según Stam, (2005), la aplicación de la dinámica no lineal a la electroencefalografía ha abierto una gama de nuevas perspectivas para el estudio de la función cerebral normal y perturbada y se está desarrollando hacia un nuevo campo interdisciplinario.

Además de revelar procesos neuronales complejos del cerebro que pueden no ser posibles con enfoques lineales, los métodos de análisis no lineal aplicados a las señales de EEG se han utilizado ampliamente para investigar la dinámica cerebral anormal en la esquizofrenia y, en particular, los estimadores de complejidad del EEG han ido adquiriendo cada vez mayor relevancia demostrando su potencial como biomarcadores de psicopatología en este trastorno (Lau et al., 2022). Algunas de las principales razones expuestas por Breakspear, (2006) para el uso de estas medidas de complejidad para estudiar la dinámica cerebral en la esquizofrenia son: en primer lugar, las propiedades dinámicas básicas de los sistemas neuronales no son lineales; en segundo lugar, la sintomatología de la esquizofrenia es de naturaleza dinámica, lo que sugiere una interrupción en los procesos no lineales como transiciones de estado en los sistemas corticales además de que la fluctuación de la gravedad de los síntomas durante la psicosis aguda tiene un comportamiento complejo; y finalmente, la psicosis esquizofrénica produce un fallo en la estabilidad, autorregulación y ordenamiento jerárquico de los sistemas cerebrales. Sin embargo, los investigadores no han llegado a un consenso sobre la relación entre los ritmos EEG estándar y las formas complejas de actividad mental. Los primeros estudios informaron de una mayor complejidad en pacientes con esquizofrenia, asociada con una mayor variabilidad o “irregularidad” de las señales cerebrales. Sin embargo, investigaciones posteriores mostraron complejidad reducida, introduciendo así una clara divergencia. En la actualidad, se reportan valores de complejidad aumentados y reducidos (Fernández et al., 2013) y la dirección del cambio está modulada por diferentes factores.

1.2.2. Variables de interés en el estudio de la dinámica oscilatoria en poblaciones clínicas.

A pesar del amplio espectro de anomalías en la actividad electrofisiológica en pacientes con esquizofrenia descritas en la literatura, aún no existen biomarcadores confiables y consolidados para este trastorno que apoyen a los sistemas de diagnóstico actuales. Una posible causa radica en la heterogeneidad entre los resultados expuestos en la literatura. Por ejemplo, algunos estudios han detectado en pacientes con esquizofrenia, en general, una mayor complejidad y menor sincronía en la señal del EEG que en controles sanos, aunque otros han encontrado una complejidad reducida y diferentes patrones de sincronía (Yang y Tsai, 2013). Si bien es cierto que los niveles de complejidad, amplitud y coherencia en la esquizofrenia difieren de los controles sanos, la dirección del cambio está modulada por

diferentes factores, como por ejemplo síntomas positivos que aumentan la complejidad o agentes antipsicóticos que atenúan el nivel de esta.

En este sentido, la diversidad de los métodos de complejidad y sincronía del EEG es un tema relevante a tener en cuenta. Los algoritmos propuestos para estimar la complejidad y/o sincronía de una señal pueden reflejar diferentes características de los registros, como complejidad dimensional, regularidad o predictibilidad. Por lo tanto, la comparación de diferentes estudios no es directa y debe hacerse con cautela. Por ejemplo, en pacientes con esquizofrenia se ha encontrado una complejidad reducida con medidas de complejidad como D2 y L1, mientras que cuando se ha empleado LZC, se ha encontrado un incremento en la complejidad de la actividad cortical. Asimismo, se han utilizado diferentes métricas para cuantificar la sincronía, desde las lineales, hasta las no lineales, revelando resultados diferentes.

Otras variables relevantes a tener en cuenta en el estudio de las dimensiones del EEG son tales como la edad de los participantes, la duración de la enfermedad, la sintomatología o la influencia de la medicación neuroléptica, sin olvidar, la amplia variación en las condiciones experimentales o la selección de las muestras. Se ha demostrado que la complejidad aumenta con la edad en personas sanas. En pacientes (tanto en esquizofrenia como en otros trastornos mentales como depresión o TDAH) no se ha encontrado este aumento, e incluso algunos estudios observan la tendencia opuesta (Fernandez, 2009; Fernández et al., 2010), aunque sí se ha encontrado un aumento en la sincronía.

La importancia de la sintomatología de los pacientes había sido destacada previamente por (Raghavendra et al., 2009). Estos autores estudiaron la influencia de este factor en los valores de complejidad. Los pacientes con síntomas positivos tuvieron valores de complejidad similares o incluso mayores que los controles, mientras que el grupo de síntomas negativos tuvo valores más bajos. Parece que la disminución general de la complejidad se debió principalmente al efecto del grupo de síntomas negativos. Otros investigadores como Ray y Ram, (2012) examinaron la coherencia y el espectro de potencia en un grupo de pacientes con esquizofrenia dividido pacientes con síntomas positivos (trastorno formal del pensamiento) y con síntomas negativos. El análisis de la coherencia y del espectro de potencia revelaron que aquellos pacientes con síntomas positivos tenían una potencia regional y una coherencia intrahemisférica disminuidas. Sin embargo, la coherencia interhemisférica

aumentó en este grupo de pacientes esquizofrénicos. Este es otro ejemplo de que los síntomas de los pacientes ejercen una influencia fundamental en las medidas del EEG.

Estudios pioneros (Jeong et al., 1998; Kim et al., 2000), encontraron valores de complejidad menores en pacientes con esquizofrenia en regiones frontal y temporal. Analizaron la posible correlación entre los menores valores de complejidad de los pacientes y la dosis equivalentes de clorpromazina y, curiosamente, hallaron una correlación negativa cercana al nivel de significación en los electrodos frontales, lo que indica que dosis más altas, estaban ligeramente asociadas con valores de complejidad más bajos (Jeong et al., 1998). En una exhaustiva revisión de la literatura, (Fernández et al., 2013) concluyen que se observa un incremento en la complejidad del EEG en la esquizofrenia cuando los pacientes son jóvenes, sin medicación, y con predominio de síntomas positivos. En este sentido, Takahashi et al., (2010) también mostraron que los fármacos antipsicóticos disminuyen los elevados niveles de complejidad y desincronía del EEG de pacientes con esquizofrenia. También se ha observado una elevada complejidad del EEG en pacientes con depresión psicótica (Li et al., 2008) y, de forma similar, los antidepresivos disminuyen estos valores (Méndez et al., 2012).

La actividad dinámica oscilatoria depende también de los procesos cognitivos en funcionamiento. Durante la vigilia (en comparación con periodos de sueño) el cerebro aumenta su complejidad produciendo un patrón de EEG muy heterogéneo que se corresponde con una alta conectividad entre áreas muy distribuidas por la corteza cerebral. Varios estudios han mostrado también un incremento en la complejidad del EEG acompañado de una reducción de sincronía cuando participantes sanos están realizando tareas cognitivas complejas (Stam, 2005). Si bien es conocida la influencia de factores relacionados con la tarea como las demandas de procesamiento de las mismas en la dinámica cerebral. Actividades cognitivas reflejan cambios fisiológicos tales como aumentos en los valores de complejidad que aumentan de forma proporcional a la demanda cognitiva de la tarea. Resultados previos (Ibáñez-Molina e Iglesias-Parro, 2014, 2016) han puesto de manifiesto que la complejidad del EEG en personas sanas es menor cuando están atendiendo a estímulos visuales y auditivos que cuando están distraídos de esa actividad, con la atención dirigida hacia los propios pensamientos (fenómeno conocido como Cognición dirigida internamente, o en inglés, como Mind-Wandering, al que se hará referencia en líneas posteriores).

En el campo de los trastornos mentales, numerosos estudios han evaluado los cambios en el EEG en la esquizofrenia. La mayoría de estudios han explorado el EEG de pacientes en reposo (Kam, Bolbecker, et al., 2013), y existen algunos estudios realizados con métodos no lineales en los que se compara el EEG en reposo con la actividad cortical mientras se realizan tareas experimentales. Sin embargo, son escasos los estudios cuantitativos que han abordado los cambios en el EEG durante tareas cognitivas en pacientes con esquizofrenia. Kirsch et al., (2000) compararon el EEG de los pacientes con esquizofrenia en reposo y mientras realizaban una tarea de atención continua (CPT). Los autores no encontraron diferencias entre pacientes y controles en estado de reposo. Las personas sanas mostraron una disminución en la complejidad de su EEG mientras llevaban a cabo la tarea; sin embargo, no se observó ningún cambio en el EEG de los pacientes. Los autores entendieron que sus resultados eran una señal de cómo las personas sanas eran capaces de adaptar su sistema de procesamiento de información a la tarea cognitiva, mientras que los pacientes no podían hacerlo. Li et al., (2008) calcularon la complejidad en una muestra de pacientes con esquizofrenia no medicados, pacientes con depresión psicótica y controles. Los registros de EEG se realizaron en estado de reposo, pero también durante una tarea de aritmética mental. Los autores encontraron que LZC disminuyó en todos los grupos durante la tarea de aritmética mental en comparación con el estado de reposo. Más importante aún, los pacientes con esquizofrenia y depresión exhibieron LZC más grandes que los controles en los electrodos prefrontales en ambas condiciones. Resultados similares obtuvieron Carlino et al., (2012) en su estudio en el que registraron la actividad electrofisiológica en varias condiciones (ojos cerrados, ojos abiertos, conteo hacia delante y conteo hacia atrás). Mientras que el grupo de pacientes obtuvo valores de complejidad más elevados frente al grupo control, este último aumentaba los niveles de complejidad durante estados activos (ambas tareas cognitivas), lo cual reflejaría un aumento del procesamiento y la integración de la información, aspecto que no estaba presente en el grupo de pacientes con esquizofrenia. Los investigadores plantean la hipótesis de que esta capacidad para modular las redes neuronales puede subyacer al procesamiento deficiente de la información en la esquizofrenia, particularmente si se manifiesta como una incapacidad para distinguir estímulos internos de los externos.

El propósito de este estudio fue caracterizar las alteraciones del EEG, utilizando las medidas de complejidad, coherencia y amplitud en sujetos con esquizofrenia mientras realizaban una tarea de visionado de videos. Además, tal y cómo se ha expuesto en líneas anteriores, los escasos estudios que han explorado estas medidas de amplitud, coherencia y complejidad en

pacientes en función de la tarea han comparado la señal EEG mientras los participantes realizan en alguna tarea (normalmente atencional) y en estado de reposo. Sin embargo, en base a los resultados obtenidos por nuestro grupo (Ibáñez-Molina e Iglesias-Parro, 2014, 2016) en personas sanas, en la presente tesis doctoral exploramos diferentes dimensiones del EEG en función del estado cognitivo que surgen en el contexto de una tarea experimental (guiado por estímulos externos o dirigido hacia el propio pensamiento).

1.3. Cognición dirigida internamente.

“Los pensamientos serpentean
como un viento inquieto dentro de un buzón,
dan tumbos a ciegas
mientras se abren paso a través del universo”
John Lennon

El EEG también muestra cambios sistemáticos cuando una persona procesa un estímulo externo o interno específico, como un destello de luz o un sonido, o un pensamiento interno.

Como seres humanos, nuestras mentes a menudo se distraen de la tarea que tenemos entre manos sin intención ni consciencia (Giambra, 1989; Schooler, 2002; Smallwood, O'Connor, et al., 2007) o incluso de forma deliberada. La literatura ha sugerido que estos lapsos de atención pueden deberse a pensamientos intrusivos irrelevantes para la tarea. La cognición dirigida internamente o, en inglés, *Mind wandering* (MW), constituye una experiencia omnipresente de estar separado de la realidad, que comparte un énfasis en el procesamiento más allá del aquí y ahora (Smallwood, O'Connor, et al., 2007). Según algunos estudios, su mecanismo neural subyacente se asemeja mucho a la actividad cerebral de los participantes cuando están en estado de reposo, aunque esto no es del todo concluyente. Se trata de un cambio en la atención de las circunstancias externas hacia pensamientos y sentimientos personales (Smallwood, Fishman, et al., 2007; Smallwood, O'Connor, et al., 2007). Algunos nombres alternativos a este término (Mason et al., 2007; Smallwood y Schooler, 2006) en la literatura pasada y reciente incluyen “soñar despierto” (Giambra, 1979), “imágenes y pensamientos no relacionados con tareas” (Giambra y Grodsky, 1989), “pensamiento independiente del estímulo” (Teasdale et al., 1995), “pensamiento no relacionado con la tarea” (Smallwood et al., 2003), “autoprocesamiento incidental” (Gilbert et al., 2005), “diálogo interno” (Morin, 2009) y “pensamiento espontáneo” (Christoff et al., 2009)

La CDI o MW involucra procesos mentales que funcionan cíclicamente: la capacidad de separar la atención de la percepción, la capacidad de notar los contenidos continuos de la consciencia (conocidos como metaconsciencia) y la capacidad de transferir y mantener la atención hacia la actividad actual de uno (Smallwood y Schooler, 2006; Schooler et al., 2011; Hasenkamp et al., 2012).

Se han expuesto varias explicaciones de este fenómeno. El prominente marco atencional ejecutivo del MW predice que el esfuerzo mental dedicado a la tarea principal se reduce porque los procesos de MW consumen parte de los recursos cognitivos (Smallwood y Schooler, 2006, 2015). Sin embargo, la relación entre MW y funciones ejecutivas es más compleja. Según Robison y Unsworth (2015), la capacidad de memoria de trabajo juega un papel fundamental en la resistencia a la distracción mental. Según estos autores, aquellas personas con mayor capacidad de memoria de trabajo tienden a divagar de forma más estratégica, mientras que aquellas con menor capacidad de memoria de trabajo, son más susceptibles a la distracción mental independientemente del contexto. De manera similar, Seli et al., (2016), encontraron que en tareas de baja demanda cognitiva predomina un MW intencional, frente a tareas de mayor demanda cognitiva en las que aparece con más frecuencia un MW no intencional o involuntario. Sin embargo, el MW no solo consume recursos cognitivos, sino que también inhibe el procesamiento perceptivo de estímulos sensoriales externos, fenómeno comúnmente denominado “desacoplamiento perceptivo” (Schooler et al., 2011).

1.3.1. Bases neurológicas de la cognición dirigida internamente.

La relación entre los estados de MW y la actividad cerebral (Gruberger et al., 2011; Smallwood y Schooler, 2006) ha atraído un creciente interés por la literatura en la última década (Kucyi et al., 2013). Numerosos estudios indican que el MW involucra la actividad de la Red por Defecto (en inglés, Default Mode Network – DMN) en el cerebro (Christoff et al., 2009; Mason et al., 2007). La DMN se definió originalmente por su tendencia a desactivarse durante tareas de atención externa. Dicha red, constituida por un conjunto de regiones estructurales mediales (Corteza Prefrontal Ventromedial – vmPCF; Corteza Cingulada Posterior – PCC; y Lóbulo Parietal Inferior – IPL) conectadas funcionalmente que aumentan su actividad durante el descanso y reflexión, subyace a los estados de MW (Gusnard et al., 2001). Esta sugerencia se basa en dos características relevantes de la DMN. Por un lado, al igual que el MW, la actividad de la DMN ocurre durante estados de reposo y

muestra una correlación inversa con la carga cognitiva (Mason et al., 2007). Por otro lado, se ha demostrado que las activaciones relacionadas con tareas en las áreas prefrontal medial y parietal, que comprenden elementos sustanciales de la DMN, ocurren durante tareas relacionadas con uno mismo (Northoff et al., 2010; Spreng et al., 2010). Durante los estados centrados en la tarea, la activación de la DMN se ha asociado principalmente con la activación de procesos cognitivos específicos, como la recuperación de la memoria (Ranganath y Ritchey, 2012), la autorreflexión (van der Meer et al., 2010), memoria autobiográfica, la teoría de la mente y planificación futura (Andrews-Hanna, 2012; Andrews-Hanna et al., 2010; Spreng y Grady, 2010).

Los episodios de MW pueden ocurrir con y sin metacoscienza (Schooler, Reichle y Halpern, 2004; Schooler et al., 2011; Smallwood et al., 2007) y se sugiere que este último está asociado a un rendimiento más bajo y un mayor reclutamiento de la DMN y la red de control ejecutivo (Christoff et al., 2009). Hasenkamp et al., (2012) exploraron la actividad cerebral durante el MW y propusieron una asociación disociable de la DMN, la Red Frontoparietal o Red Ejecutiva Central (en inglés, Frontoparietal Network - FPN) y la Red de Prominencia (en inglés, Salience Network - SN) en cada elemento cognitivo del MW.

Por ejemplo, autores postulan una relación intrínsecamente opuesta con la “Red Frontoparietal Dorsal (D-FPN)”. Esta red, que incluye la Corteza Prefrontal Dorsolateral (dlPFC), el surco intraparietal (IPS) y los campos oculares frontales (FEF), aumenta su activación durante actividades enfocadas externamente. Se ha sugerido que la competencia o interferencia entre dichas redes es la base del rendimiento deficiente durante los periodos de mayor actividad de la DMN (Phillips et al., 2015). Se ha observado que estas redes están anticorrelacionadas principalmente durante estados de reposo (Kelly et al., 2008). Sin embargo, otros estudios refieren que esta anticorrelación se mantiene durante el desempeño efectivo de tareas (Phillips et al., 2015). Investigaciones previas sugieren que la activación de DMN no necesariamente va acompañada de la desactivación de la FPN y viceversa y que la naturaleza de dicha relación durante el desempeño de tareas es en realidad bastante dinámica con una pérdida de anticorrelación asociada con interrupciones en el comportamiento de la tarea. Es posible, que una mayor activación de la FPN durante estados de MW refleje un intento de superar esta distracción cognitiva y reorientarse hacia el estímulo externo (Weissman et al., 2006).

De igual forma, las funciones de la SN son permitir el cambio entre DMN y FPN, iniciar el reclutamiento de regiones cerebrales relevantes para procesar estímulos destacados actualmente y realizar autocontrol (Seeley et al., 2007). La teoría reciente sugiere que la funcionalidad anormal del SN conduce a una atribución de prominencia excesiva a la experiencia interna.

1.3.2. Evaluación de la cognición dirigida internamente.

El MW se encuentra entre las expresiones más sólidas y permanentes de la consciencia humana, clásicamente considerada por filósofos, médicos y científicos como un elemento central de un sentido intacto del yo (Gruberger et al., 2011). Sin embargo, la exploración científica del MW plantea desafíos únicos. La mayoría de intentos de detección de esta experiencia se centran en medidas de comportamiento como el seguimiento ocular y la pupilometría (Faber et al., 2018; Hutt et al., 2017; Mills et al., 2016) o medidas relacionadas con tareas, como el rendimiento en la conducción (Baldwin et al., 2017; Zhang y Kumada, 2018) y el tiempo de lectura (Mills y Mello, 2015). Otros estudios también han utilizado medidas fisiológicas como la frecuencia cardíaca o la conductancia de la piel (Smallwood et al., 2004), así como la sincronización de la respiración y la presión sensorial (Zheng et al., 2019). Sin embargo, las medidas neuronales pueden ser más efectivas para capturar directamente este estado de atención inherentemente encubierto.

El MW es, por naturaleza, un proceso mental interno espontáneo, fuera de la tarea, que a menudo no es consciente y generalmente es difícil de controlar, documentar o replicar. En consecuencia, hay controversia en las metodologías dirigidas a explorar este fenómeno en contextos experimentales, lo que lleva a una cantidad relativamente pequeña de estudios sobre la base neuronal de MW. Estos datos sirven para resaltar el valor de usar tanto medidas conductuales como fisiológicas para detectar pensamientos no relacionados con la tarea externa (MW) por encima de los niveles de probabilidad.

Las metodologías empleadas para cuantificar de forma directa el MW representan un intento directo de superar su naturaleza implícita y permiten que métodos experimentales convencionales sean útiles y aplicables para estudiarlo. Por ejemplo, el MW autoinformado puede utilizarse para agrupar sujetos antes de analizarlos, categorizar sesiones, o establecer correlaciones con la actividad cerebral en general o la activación de regiones corticales de interés (Gruberger et al., 2011). Sin embargo, el mayor desafío radica en que, en contraste

con la mayoría de mediciones de comportamiento, el seguimiento real de este fenómeno o incluso su mera verbalización en tiempo real influye de forma directa en su ocurrencia (Filler y Giambra, 1973). En otras palabras, cuando una persona informa su propio MW, tiene menos libertad para participar en un MW espontáneo en comparación que cuando su pensamiento fluye libremente. Este aspecto puede explicar la escasez de estudios de la literatura neurocognitiva dirigidos a cuantificar directamente el MW, y probablemente, los aún menos métodos desarrollados para hacerlo (Gruberger et al., 2011). En este sentido, la literatura recoge técnicas de cuantificación del MW, algunas dirigidas a la evaluación en tiempo real de los episodios de MW y otras centradas en el sondeo de preguntas post hoc de los sujetos.

1.3.2.1. Muestreo de pensamiento en tiempo real.

Normalmente una persona puede informar si un pensamiento está ocurriendo en su mente o no, si se le interrumpe y se le pide que lo haga en un momento dado. Este es el fundamento racional de la técnica de muestreo de MW (también conocida como "muestreo de pensamiento" o "sondeo de pensamiento") (Christoff et al., 2009; Mason et al., 2007; McKiernan et al., 2006; Stawarczyk et al., 2011). Un enfoque típico dentro del muestreo de MW utiliza un sondeo en intervalos pares (fijos) o desiguales (aleatorios) ya sea durante estados de reposo o una exploración durante tareas. Consiste en instruir a los sujetos para que indiquen si están experimentando un pensamiento espontáneo (es decir, no relacionado con el desempeño de la tarea) en momentos determinados (señalizados, por ejemplo, a través de estímulos auditivos – un tono; o a través de estímulos visuales – una imagen presentada en la pantalla). En la mayoría de las ocasiones, los sujetos son ocasionalmente interrumpidos a lo largo de una tarea orientada externamente y se les pide que indiquen si estaban teniendo un pensamiento relacionado con la tarea o un pensamiento no relacionado con la tarea (es decir, MW). Según Smallwood y Schooler (2015), esta técnica es considerada uno de los métodos más efectivos para estudiar MW. El que los participantes informen de forma intermitente sobre su experiencia permite brindar acceso a cambios momentáneos en la línea del estado mental de las personas (Christoff, 2012; Christoff et al., 2009).

En estudios de neuroimagen de diseño de bloques, cada sesión se califica de acuerdo con la tasa de respuestas "sí" dadas en el número total de interrupciones presentadas en la sesión. En otra versión, se les instruye a los sujetos para pulsar un botón cada vez que sus mentes divaguen. Este enfoque parece ser menos favorable y difícilmente se puede encontrar en

estudios de neuroimagen, probablemente porque impone una mayor metaconsciencia y concentración de los sujetos y, por lo tanto, interfiere con la ocurrencia natural de MW (Gruberger et al., 2011). Sin embargo, esta estrategia de muestreo de MW presenta una clara ventaja de ser una medición cuantificada, directa y en tiempo real de la ocurrencia de MW. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, hasta donde sabemos, nunca se ha probado sistemáticamente su validez y fiabilidad y, por lo tanto, se justifica principalmente por su franqueza e intuición. En otras palabras, este enfoque puede verse afectado por las características de la demanda o la falta de consciencia del estado de atención (Vinski y Watter, 2012; Weinstein, 2018).

1.3.2.2. Evaluación retrospectiva.

Este tipo de técnicas se centran en recopilar informes retrospectivos de los sujetos sobre la frecuencia con la que han experimentado MW durante un periodo de tiempo determinado, sin interferir en su ocurrencia, después de que finalice una sesión. No cabe duda de que, incluso en estos casos, el contenido del MW no siempre es accesible directamente para la memoria.

En este sentido, Singer y Antrobus, (1963), proponen el Mind Wandering Questionnaire (MWQ), en el que se pregunta directamente a los participantes la frecuencia con la que experimentaban distracción de las tareas que requieren atención (por ejemplo, “Durante una conferencia o un discurso, mi mente a menudo divaga”). Sin embargo, la distracción durante tareas cotidianas que requieren de atención sostenida puede deberse no solo a pensamientos no relacionados con la tarea sino también a otros tipos de pensamientos. Los cuestionarios estructurados elaborados para evaluar explícitamente este fenómeno en personas sanas son escasos, y los primeros ejemplos de la literatura (Giambra, 1979; Klinger y Cox, 1987; Matthews et al., 1999) no han trascendido más allá de la investigación del MW puramente conductual. En consecuencia, no existen datos consolidados en la literatura con respecto al uso de cuestionarios retrospectivos para evaluar el MW utilizando instrumentos experimentales validados y designados para el estudio de la base neural del MW que permitan extraer conclusiones sobre la eficacia de dicha técnica.

A pesar de los avances en su arquitectura de red, los patrones de actividad oscilatoria que sustentan los estados de MW son poco conocidos. La dinámica de MW sigue siendo esquiva porque es difícil rastrear cuando la mente de alguien divaga basándose únicamente en el

comportamiento. En la presente tesis doctoral evaluamos la utilidad de la medida neuronal para la detección de MW mediante el examen de la actividad eléctrica que se origina en el cerebro mediante EEG del cuero cabelludo durante este estado cognitivo orientado internamente. En concreto, exploramos la frecuencia de los episodios de MW en un grupo de pacientes con esquizofrenia y un grupo de sujetos sanos en el contexto de una tarea de atención sostenida de baja demanda cognitiva (visionado de vídeos). Se combinaron datos conductuales (obtenidos a través de la técnica de sondeo de pensamiento en tiempo real) con datos fisiológicos (obtenidos a través del registro continuo de la actividad eléctrica del cerebro) durante el transcurso de la tarea con la finalidad de caracterizar los sustratos neurales del MW en la esquizofrenia.

1.3.3. Marcadores electrofisiológicos de la cognición dirigida internamente.

La evidencia sobre estudios de EEG ha establecido un conjunto distinto de firmas electrofisiológicas del MW, lo que resulta prometedor para la detección de este fenómeno en tiempo real (Braboszcz y Delorme, 2011; Girn et al., 2017; Gruberger et al., 2011; Hawkins et al., 2015; Kam et al., 2011; Smallwood et al., 2008).

La investigación sugiere que los cambios en la amplitud de potenciales evocados por eventos (ERP) están asociados con un procesamiento sensorial externo reducido. En concreto, algunos estudios (Baird et al., 2017; Kam et al., 2011, 2018) hallaron una reducción en los componentes ERP P1 y N1 durante episodios de MW en respuesta a sondas visuales y auditivas en una tarea. La reducción tanto de P1 como de N1, componentes ERP muy tempranos que registran el procesamiento durante la etapa de la entrada sensorial, respaldan el efecto inhibitor del MW en la percepción externa. Estos hallazgos reflejan una atenuación significativa de respuestas evocadas por entradas sensoriales externas tanto visuales como auditivas lo que apoya la idea de que MW reduce el procesamiento sensorial externo con independencia de la modalidad sensorial. Según Kam y Handy, (2013), este efecto inhibitor podría ser una forma de proteger el flujo del pensamiento interno de ser interrumpido. Asimismo, otros estudios (Kam, Bolbecker, et al., 2013; Kam, Dao, et al., 2013; O'Connell et al., 2009; Smallwood et al., 2008) han documentado una reducción en el componente ERP P3, un índice electrofisiológico de procesamiento cognitivo, durante períodos de MW en relación con la tarea (Smallwood et al., 2008) lo que apoya la atenuación general de los procesos cognitivos superiores.

Otros estudios de análisis de qEEG también han informado de cambios en la amplitud de baja frecuencia durante MW. Muchos de ellos indican que los estados de MW (Boudewyn y Carter, 2018; Compton et al., 2019; Groot et al., 2021; Macdonald et al., 2011) y, en particular, la distracción (MW inconsciente) (Boudewyn y Carter, 2018), se caracterizan por una potencia alfa elevada. En este sentido, el aumento en la amplitud alfa en regiones posteriores se ha asociado con el MW (Baldwin et al., 2017; Compton et al., 2019; Macdonald et al., 2011; O'Connell et al., 2009). En esta línea, Jin et al., (2019) destacan el papel de la amplitud alfa en regiones parietales y frontal como marcador de diferencias significativas entre la tarea y MW, donde los episodios de MW se asocian con una amplitud de alfa mejorada. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que encontraron que una disminución en la amplitud medida a través de la potencia alfa predecía niveles más altos de atención (Macdonald et al., 2011) y se asociaba con un mecanismo activo de supresión atencional (Kelly et al., 2008). Se sugiere que las oscilaciones alfa apoyan los procesos relacionados con la inhibición (Klimesch, 2012; Palva y Palva, 2007) y supresión atencional (Foxe y Snyder, 2011), y están más implicados durante tareas de memoria de trabajo e imágenes mentales (Von Stein y Sarnthein, 2000), estados cerebrales orientados internamente (Cooper et al., 2003; Hanslmayr et al., 2011) y el habla interior (Villena-González et al., 2016), todos los cuales ocupan un lugar destacado en la experiencia de MW.

Otros estudios, en cambio, encontraron aumentos en theta y beta en la corteza prefrontal durante episodios de MW (van Son et al., 2019). En contraste con estos hallazgos, otros autores (Cavanagh et al., 2012; Kam et al., 2018) informaron de un aumento de la potencia theta frontocentral durante la cognición orientada externamente. Braboszcz y Delorme, (2011) informaron de aumentos en la amplitud theta y delta, así como de disminuciones en la actividad alfa durante MW. La actividad en estas bandas de frecuencia puede reflejar lapsos en la atención sostenida, la redirección de la atención de los estímulos externos a las representaciones internas o el mantenimiento de estas representaciones en la consciencia. Por ejemplo, las oscilaciones cerebrales de ondas lentas se asocian típicamente con una disminución de la atención sostenida relacionada con la tarea (Klimesch, 1999). También se ha reportado el papel de la banda de frecuencia delta en la inhibición de las interferencias sensoriales que pueden afectar el desempeño de las tareas mentales, posiblemente modulando la actividad de aquellas redes que deberían estar inactivas para realizar la tarea (Harmony, 2013), mientras que se ha mostrado consistentemente que la actividad theta se relaciona con el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo (Klimesch, 1999;

Mitchell et al., 2008). Esta heterogeneidad en cuanto a los patrones de amplitud de baja frecuencia como marcador del MW puede deberse a diferencias en la modalidad del estímulo, la manipulación experimental de procesos arriba-abajo o los sitios de electrodos en los que se registró la amplitud.

La evidencia convergente apunta hacia varios correlatos electrofisiológicos confiables del MW. Hasta la fecha, varios estudios han intentado obtener marcadores del MW basados únicamente en medidas del EEG. Kawashima y Kumano, (2017) utilizaron señales de EEG basadas en medidas de coherencia y amplitud en las bandas de frecuencia delta, theta, alfa, beta y gamma para predecir la intensidad del MW durante una tarea de atención sostenida a la respuesta. Descubrieron que los modelos de regresión no lineales que usaban múltiples electrodos dieron como resultado una mayor precisión a la hora de predecir MW que los modelos lineales que usaban un solo electrodo. Jin et al., (2019) ampliaron este trabajo prediciendo MW con un modelo no lineal que se generalizó a través de tareas. En concreto, realizaron un análisis discriminante para predecir MW a partir de marcadores de EEG (incluidos tanto componentes ERP P1, N1 y P3, así como la amplitud y coherencia de las bandas de frecuencia theta y alfa), informando una precisión de clasificación promedio dentro/fuera de la tarea de 60% que se generalizó en dos tareas visuales. En un estudio reciente, Dhindsa et al., (2019) ampliaron estos hallazgos detectando MW (con una precisión de detección promedio de 80%) en un escenario real. Para ello, registraron la actividad de EEG durante conferencias en vivo y utilizaron mediciones de amplitud de banda de frecuencia (theta, alfa y beta). Finalmente, Dong et al., (2021) examinaron si las medidas electrofisiológicas se pueden usar en modelos de aprendizaje automático para predecir con precisión los estados de MW. Sus resultados sugieren que se puede predecir de forma confiable el estado de atención de un individuo determinado en función de los patrones ERP observados en el grupo. En concreto, este estudio proporciona evidencia de que los marcadores electrofisiológicos pueden emplearse en modelos de aprendizaje automático para detectar MW. Además, estos modelos combinados se pueden generalizar no solo intra sino también entre individuos, destacando su potencial para la predicción en tiempo real de estados de atención encubiertos.

Finalmente, los hallazgos presentados en un reciente estudio sobre la fatiga mental (Tran et al., 2020) tienen implicaciones para las teorías que intentan explicar la sincronización y desincronización de la actividad espectral del EEG asociada con la función mental. Según

Tran et al., (2020), el aumento de la actividad EEG de onda lenta en el rango de frecuencia de 4 a 13 Hz (es decir, las bandas theta y alfa) puede considerarse biomarcador confiable de fatiga mental. Al igual que la fatiga mental, se ha demostrado que la actividad mental y cognitiva está asociada con la actividad cortical del EEG de 4 a 13 Hz (Fonseca et al., 2018; Sauseng et al., 2010). Por ejemplo, se ha encontrado que el aumento de potencia en la actividad de ondas lentas en las bandas de 4 a 13 Hz está asociado con el deterioro del rendimiento mental (Borghini et al., 2014). Según estos autores es más probable que estos aumentos ocurran sustancialmente en los sitios corticales centrales, seguidos de las regiones frontal y posterior. La investigación de conectividad ha demostrado que mientras la coherencia aumenta durante una tarea mentalmente agotadora en las regiones frontal, central y posterior, este aumento en la coherencia se asocia con un rendimiento mental menos eficiente (Zhao et al., 2012). Curiosamente, también se ha demostrado que la sincronización de ondas alfa está relacionada con la actividad de arriba hacia abajo, como el procesamiento cognitivo interno exigente en las regiones frontales del cerebro (Benedek et al., 2011).

1.3.4. Cognición dirigida internamente en Esquizofrenia.

En personas sanas, la mayoría de los pensamientos divagantes están relacionados con uno mismo (Baird et al., 2011; Smallwood et al., 2011) y están dirigidos a planificar y prepararse para los próximos eventos (Baird et al., 2011; Stawarczyk et al., 2011); sin embargo, se sabe que estas funciones están deterioradas en la esquizofrenia (Lysaker y Lysaker, 2010; Seter et al., 2011; Waters et al., 2012). El estudio de este fenómeno en la esquizofrenia no ha sido bien caracterizado. Se sabe que los pacientes con esquizofrenia muestran una mayor frecuencia de episodios de MW si los comparamos con población no clínica (Phillips et al., 2015; Shin et al., 2015) y que esta experiencia se considera una característica central del trastorno que está presente antes de la manifestación de la sintomatología.

Las anomalías electrofisiológicas descritas en apartados previos en la conectividad neuronal son consistentes con anomalías estructurales y funcionales observadas en la esquizofrenia (Kam, Bolbecker, et al., 2013). En este sentido, se ha demostrado que las funciones cognitivas asociadas con elementos de la DMN están alteradas en pacientes con esquizofrenia. En concreto, Liemburg et al., (2012) demostraron que el grado de conectividad dentro de la DMN en pacientes se correlacionó con una consciencia autorreflexiva atípicamente reducida. Otros grupos han encontrado una activación reducida en el PCC mientras los pacientes realizaban tareas autorreflexivas, en comparación con participantes sanos (van der Meer et

al., 2010). Alternativamente, es posible que estas desconexiones con la tarea en pacientes con esquizofrenia sean el resultado de activaciones reducidas en regiones positivas para la tarea (Anticevic et al., 2013), lo que tal vez resulte de una hiperactivación de la DMN como consecuencia. Tal déficit sugeriría que MW puede estar relacionado con la disfunción en el mismo circuito frontal-cingulado-parietal que subyace a los déficits de control cognitivo bien caracterizados observados en la enfermedad (Lesh et al., 2015).

No cabe duda de que los sistemas neuronales que subyacen al MW en pacientes con esquizofrenia son diferentes de los observados en personas sanas. Se puede predecir, en base a investigaciones previas con participantes sanos, que la hiperactividad dentro de la DMN dará como resultado más episodios de MW en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, existe cierta controversia en cuanto a los resultados expuestos por la literatura. Phillips et al., (2015), observaron distintos patrones de activación y conectividad asociados al MW en participantes sanos y en pacientes con esquizofrenia. En concreto, los pacientes mostraron disminuciones significativas en la activación en las regiones FPN, en lugar de la hiperactivación DMN que esperábamos. En términos de conectividad, los lapsos se asociaron con una mayor conectividad entre dlPFC e IPL en personas sanas, en relación con los pacientes. Esto es similar a otros estudios que informan una mayor conectividad entre las regiones FPN durante MW (Christoff, 2012). Además, los pacientes mostraron una conectividad significativamente mayor entre las regiones DMN y FPN, específicamente vmPFC y giro frontal inferior (IFG) durante MW (Phillips et al., 2015). Es posible que esta mayor conectividad entre las redes FPN y DMN pueda interrumpir el funcionamiento de la FPN en los pacientes, aunque se requiere más investigación.

Por su parte, los resultados obtenidos por Shin et al., (2015), revelaron que una mayor frecuencia de MW se correlacionó significativamente con los grados de conectividad en las regiones centrales de la DMN en adultos sanos. Sin embargo, y al contrario que estudios mencionados (Phillips et al., 2015), en la SZ hallaron una actividad reducida de la vmPFC derecha en la manifestación de disociación de la realidad externa arrojando resultados contradictorios (Shin et al., 2015). La vmPFC es particularmente importante en el procesamiento de información relevante para uno mismo, y el deterioro en vmPFC conduce a la incapacidad de desarrollar un modelo coherente de uno mismo (Northoff y Bermpohl, 2004; Northoff et al., 2006). Comprender la falta de atención en la esquizofrenia tiene el potencial de proporcionar nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad,

así como de revelar nuevos objetivos para los déficits cognitivos incapacitantes que se observan en este trastorno.

Capítulo 2. Objetivos.

“Para el investigador no existe alegría comparable a la de un descubrimiento, por pequeño que sea.”

Sir Alexander Fleming.

Desde una perspectiva investigadora, en esta tesis doctoral hemos tenido como objetivo principal el estudio del funcionamiento cerebral que subyace a la función cognitiva normal y alterada de pacientes con Esquizofrenia y controles sanos mediante la aplicación de diferentes medidas electrofisiológicas mientras presentan distintos estados cognitivos (guiado por estímulos externos vs MW), con la finalidad de alcanzar los siguientes objetivos específicos:

1. Explorar la frecuencia de estados cognitivos guiados por estímulos externos y guiados internamente (MW) en pacientes con esquizofrenia y en controles sanos. (Artículo 1).
2. Obtener indicadores electrofisiológicos basados en el análisis de la potencia espectral como medida de la amplitud de las oscilaciones del EEG de estados cognitivos guiados externa e internamente en pacientes con esquizofrenia y en controles sanos. (Artículo 2).
3. Obtener indicadores electrofisiológicos basados en el análisis de la conectividad a través de medidas basadas en la coherencia de estados cognitivos guiados externa e internamente en pacientes con esquizofrenia y en controles sanos. (Artículo 3).
4. Obtener indicadores electrofisiológicos basados en el análisis de la complejidad del EEG medida a través de la dimensión fractal de estados cognitivos guiados externa e internamente en pacientes con esquizofrenia y en controles sanos. (Artículo 1).
5. Estudiar características de los pacientes que influyan en las medidas electrofisiológicas, especialmente la sintomatología, el tratamiento farmacológico y el tiempo de evolución/duración de la enfermedad. (Artículo 1-2-3).

Capítulo 3. Publicaciones.

“La hipótesis es el principal instrumento intelectual en la investigación. Su función consiste en indicar nuevos experimentos y observaciones y, por consiguiente, muchas veces conduce a nuevos descubrimientos aun cuando ella misma no sea correcta.”

William Ian Beardmore Beveridge

En virtud del Artículo 23, punto 3, de la vigente Normativa de Doctorado de la Universidad de Jaén, a continuación, se relacionan las publicaciones que constituyen el núcleo de esta Tesis Doctoral. Estas publicaciones corresponden a tres artículos científicos publicados en revistas internacionales indexadas en el JCR (Journal Citation Reports), base de datos producida por el ISI (Institute for Scientific Information).

A menudo se ha considerado que los pacientes con esquizofrenia están "en su propio mundo". Sin embargo, aún no está claro cómo la desconexión de los pacientes con esquizofrenia del mundo sensorial externo está relacionada con su desconexión en el cerebro. Por lo tanto, en esta tesis doctoral buscamos explorar el cerebro en este estado mental separado de la realidad sensorial externa como modelo neurofenomenológico para la psicosis. Esto puede proporcionar información valiosa para identificar el núcleo clínico de SZ y su sistema neural que contribuye a las deficiencias que traspasan los límites del diagnóstico tradicional.

Para la consecución de los objetivos descritos en el Capítulo 2, el cuerpo de la presente Tesis Doctoral está constituido por un total de tres artículos presentados en orden correspondiente a su fecha de publicación. En el primero de los artículos, titulado “*Introspective and Neurophysiological Measures of Mind Wandering in Schizophrenia*” (Sección [3.1.](#)), se exploró el MW en la esquizofrenia bajo la hipótesis de que un predominio de éste sería una disfunción central en este trastorno. Con este fin, se recopilaron informes verbales y se midieron señales electrofisiológicas de pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia y controles sanos mientras se les presentaban segmentos de películas. Este estudio se centró en el análisis no lineal de la complejidad de las señales del EEG durante ambos estados cognitivos. Los datos obtenidos nos llevaron a la sugerencia de que el MW en la esquizofrenia podría ser de naturaleza neurofisiológica diferente. Además, algunas teorías actuales sobre la

esquizofrenia mantienen que varios de los hallazgos claves en esta enfermedad podrían deberse a un síndrome de desconexión tanto dentro de cada una de las diversas áreas corticales como en las conexiones entre ellas, por lo que se continuó en estudios posteriores explorando la dinámica cerebral subyacente a los estados de MW desde dimensiones electrofisiológicas ampliamente estudiadas para reflejar la actividad oscilatoria alterada en la esquizofrenia. Los cambios oscilatorios en múltiples ventanas de frecuencia y toda la corteza deben tenerse en cuenta mediante el análisis de cambios relevantes en la amplitud de las oscilaciones relacionadas con la función, junto con múltiples déficits de conectividad. De esta manera, en el segundo artículo publicado, *“Local Oscillatory Brain Dynamics of Mind Wandering in Schizophrenia”* (Sección [3.2.](#)) se exploraron los cambios dinámicos de la amplitud de las oscilaciones en diferentes bandas de frecuencia y áreas de la corteza. Finalmente, el tercer y último artículo, *“Alpha and gamma EEG coherence during on-task and mind wandering states in schizophrenia”* (Sección [3.3.](#)) estuvo centrado en el enfoque de coherencia EEG relacionado con la tarea para comprender el procesamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia y controles sanos.

3.1. Introspective and Neurophysiological Measures of Mind Wandering in Schizophrenia.

- Title: Introspective and Neurophysiological Measures of Mind Wandering in Schizophrenia.
- Authors: Sergio Iglesias Parro, María Felipa Soriano Peña, Marta Prieto Alcántara, José Ignacio Aznarte and Antonio José Ibáñez Molina.
- Journal: Scientific Reports.
- Category: Multidisciplinary Sciences-SCIE
- Publisher: Nature Publishing Group. Nature Research.
- Volume: 10. Article number: 4833.
- Date: Published 16 March 2020.
- DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61843-0>.

Iglesias-Parro, S., Soriano, M. F., Prieto, M., Rodríguez, I., Aznarte, J. I., & Ibáñez-Molina, A. J. (2020). Introspective and neurophysiological measures of mind wandering in schizophrenia. *Scientific Reports*, 10(1), 4833. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61843-0>

Abstract: Patients with schizophrenia have often been considered to be “in their own world”. However, this casual observation has not been proven by scientific evidence so far. This can be explained because scientific research has usually addressed cognition related to the processing of external stimuli, but only recently have efforts been made to explain thoughts, images and feelings not directly related to the external environment. This internally directed cognition has been called mind wandering. In this paper, we have explored mind wandering in schizophrenia under the hypothesis that a predominance of mind wandering would be a core dysfunction in this disorder. To this end, we collected verbal reports and measured electrophysiological signals from patients with schizophrenia spectrum disorders and matched healthy controls while they were presented with segments of films. The results showed that mind wandering was more frequent in patients than in controls. This higher frequency of mind wandering did not correlate with deficits in attentional, memory or executive functioning. In addition, mind wandering in patients was characterized by a different pattern of Electroencephalography (EEG) complexity in patients than in controls, leading to the suggestion that mind wandering in schizophrenia could be of a different nature. These findings could have relevant implications for the conceptualization of this severe mental disorder.

3.2. Local Oscillatory Brain Dynamics of Mind Wandering in Schizophrenia.

- Title: Local Oscillatory Brain Dynamics of Mind Wandering in Schizophrenia.
- Authors: Marta Prieto Alcántara, Sergio Iglesias Parro, María Felipa Soriano Peña and Antonio Ibáñez Molina.
- Journal: Brain Sciences. This article belongs to the Section Behavioral Neuroscience
- Category: Neurosciences - SCIE
- Publisher: MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute - MDPI
- Volume: 11.
- Date: Published 9 July 2021
- DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci11070910>.

Prieto, M., Iglesias-Parro, S., Soriano, M. F., & Ibáñez-Molina, A. (2021). Local oscillatory brain dynamics of mind wandering in schizophrenia. *Brain Sciences*, 11(7), 910. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070910>

Abstract: A number of studies have focused on brain dynamics underlying mind wandering (MW) states in healthy people. However, there is limited understanding of how the oscillatory dynamics accompanying MW states and task-focused states are characterized in clinical populations. In this study, we explored EEG local synchrony of MW associated with schizophrenia, under the premise that changes in attention that arise during MW are associated with a different pattern of brain activity. To this end, we measured the power of EEG oscillations in different frequency bands, recorded while participants watched short video clips. In the group of participants diagnosed with schizophrenia, the power in MW states was significantly lower than during task-focused states, mainly in the frontal and posterior regions. However, in the group of healthy controls, the differences in power between the task-focused and MW states occurred exclusively in the posterior region. Furthermore, the power of the frequency bands during MW and during episodes of task-focused attention correlated with cognitive variables such as processing speed and working memory. These findings on dynamic changes of local synchronization in different frequency bands and areas of the cortex can improve our understanding of mental disorders, such as schizophrenia.

3.3. Alpha and Gamma Coherence during states of Mind Wandering in Schizophrenia.

- Title: Alpha and Gamma Coherence during states of Mind Wandering in Schizophrenia.
- Authors: Marta Prieto-Alcántara, Antonio Ibáñez-Molina, Yasmina Crespo-Cobo, Rosa Molina, María Felipa Soriano and Sergio Iglesias-Parro.
- Journal: Clinical Neurophysiology.
- Publisher: El Sevier Ireland - LTD
- Volume: 146.
- Date: Published 25 November 2022
- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.11.010>

Prieto, M., Ibáñez-Molina, A., Crespo-Cobo, Y., Molina, R., Soriano, M. F., & Iglesias-Parro, S. (2023). Alpha and gamma EEG coherence during on-task and mind wandering states in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 146, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.11.010>

Abstract: Electroencephalographic (EEG) coherence is one of the most relevant physiological measures used to detect abnormalities in patients with schizophrenia. The present study applies a task-related EEG coherence approach to understand cognitive processing in patients with schizophrenia and healthy controls. EEG coherence for alpha and gamma frequency bands was analyzed in a group of patients with schizophrenia and a group of healthy controls during the performance of an ecological task of sustained attention. We compared EEG coherence when participants presented externally directed cognitive states (On-Task) and when they presented cognitive distraction episodes (Mind-Wandering). Results reflect cortical differences between groups (higher coherence for schizophrenia in the frontocentral and fronto-temporal regions, and higher coherence for healthy-controls in the postero-central regions), especially in the On-Task condition for the alpha band, compared to Mind-Wandering episodes. Few individual differences in gamma coherence were found. The current study provides evidence of neurophysiological differences underlying different cognitive states in schizophrenia and healthy controls. Differences between groups may reflect inhibitory processes necessary for the successful processing of information, especially in the alpha band, given its role in cortical inhibition processes. Patients may activate compensatory inhibitory mechanisms when performing the task, reflected in increased coherence in fronto-temporal regions.

Capítulo 4. Discusión de resultados.

“El cerebro es un sistema dinámico en el que algunas partes ejercen control o y otras partes lo suprimen. Y si tal vez uno tiene daños en una de las áreas que controlan o suprimen, entonces es posible la aparición de algo inesperado, puede tratarse de un ataque, un rasgo diferente o incluso una súbita pasión por la música”.

Óliver Sacks.

A pesar del amplio espectro de disfunciones neurofisiológicas en la esquizofrenia descritas en la literatura, aún no existen indicadores fiables para este trastorno que apoyen a los sistemas de diagnóstico actuales. El objetivo principal de la presente tesis doctoral consiste en esclarecer el perfil de actividad oscilatoria que acompaña a los estados separados de la realidad sensorial externa en este grupo de pacientes y facilitar la comprensión de cómo el cerebro apoya esta experiencia interna.

En este momento, cabe destacar que el EEG para el diagnóstico clínico no es una herramienta independiente; en cambio, sí podría formar parte de una evaluación integrada que favorezca a un diagnóstico precoz. Apoyando esta idea, la literatura ha demostrado que, en el caso de la esquizofrenia, el EEG es útil para distinguir entre pacientes e individuos sanos (Kim et al., 2015; Ruiz de Miras et al., 2023), mientras que no es adecuado para determinar otros trastornos mentales en adultos como la depresión y la demencia en adultos jóvenes. Así, siendo la esquizofrenia una enfermedad tan compleja y heterogénea, que afecta a la organización cerebral a diferentes escalas, se presume una gran cantidad de información en la actividad neuronal a la que aún no se tiene acceso y de ahí la necesidad de esclarecer un perfil de la actividad oscilatoria cerebral en estos pacientes. Además, es probable que el EEG, que es sensible a las funciones cognitivas, se vea influido por la susceptibilidad a la distracción cognitiva, y, por lo tanto, permita extraer indicadores prometedores de la actividad cerebral en este trastorno (Borghini et al., 2014; Clayton et al., 2015; Scammell et al., 2017; Tran et al., 2020). La mayoría de estudios expuestos en la literatura han caracterizado la cognición dirigida internamente en personas sanas, sin embargo, a día de hoy existe una comprensión limitada sobre qué mecanismos neurales subyacen a estos estados independientes de la tarea en poblaciones clínicas.

El objetivo de la presente tesis doctoral ha sido investigar el funcionamiento cerebral que subyace a diferentes estados cognitivos (guiados hacia estímulos externos o MW) que surgen

en el contexto de una tarea en pacientes con trastorno del espectro de la esquizofrenia a través de medidas de regularidad basadas en la complejidad, introducidas recientemente en la literatura de EEG, y compararlas con medidas electrofisiológicas tradicionales, como aquellas que miden cambios relevantes en la amplitud de las oscilaciones, junto a aquellas que exploran los déficits de conectividad de la señal. Basándonos en esta idea, utilizamos una sola tarea cognitiva ecológica de baja demanda que consiste en ver una serie de videos para caracterizar los sustratos neuronales de dos estados cognitivos que surgen dentro de la misma tarea (pensamientos no relacionados con la tarea o MW y atención centrada en la tarea). Partimos del supuesto de que los cambios en la atención que surgen durante los episodios de MW estarían asociados con un patrón diferente de actividad cerebral y que las propiedades disfuncionales asociadas con la cognición dirigida internamente (o MW) en la esquizofrenia podrían estar mediadas por déficits a nivel neural.

Para ello, el punto de partida consistió en explorar, a nivel comportamental, el predominio de la cognición dirigida internamente frente la cognición guiada hacia estímulos sensoriales externos durante la tarea experimental en el grupo de pacientes con esquizofrenia y en el grupo de controles sanos (Artículo [3.1](#)). Los resultados conductuales reflejaron que los episodios de MW eran más frecuentes en los pacientes que en los controles, lo cual apoya la idea de que el flujo del pensamiento en la esquizofrenia se caracteriza por una frecuente desvinculación de la atención de los eventos externos que iría acompañada de un enfoque excesivo en el mundo interior. Si atendemos a la literatura previa, esta mayor susceptibilidad de los pacientes a experimentar con más frecuencia MW es explicada por numerosos estudios desde diferentes perspectivas. Por ejemplo, la evidencia ha apoyado que algunos de los síntomas psicóticos más relevantes presentes en este trastorno, de entre los que se encuentran las alucinaciones y los delirios, resultan de la dificultad de la persona para inhibir pensamientos o imágenes intrusivos internos (Alderson-Day et al., 2019; Fawcett et al., 2015; Soriano et al., 2009b). Asimismo, la mayoría de descripciones fenomenológicas de la esquizofrenia enfatizan la disfunción del yo en el sentido de que habría una hiperreflexividad (una autoconsciencia exagerada o, en otras palabras, una tendencia a que la atención focal se dirija hacia sensaciones o sentimientos internos) acompañada de una perturbación de la percepción del mundo exterior (Borda y Sass, 2015). A su vez, el funcionamiento anormal de la DMN en la esquizofrenia, así como los patrones aberrantes de conectividad alterada en esta red e interacciones disfuncionales con otras redes cerebrales, especialmente atencionales (Buckner, 2013; Wang et al., 2015; Zhou et al., 2016), resultarían en una interrupción en el

equilibrio entre el procesamiento de entradas externas e internas difuminando los límites entre la imaginación y la realidad.

Partiendo de los datos conductuales, consideramos que la dinámica cerebral disfuncional en la esquizofrenia, y, por ende, las alteraciones en el procesamiento cortical podrían ser las responsables de desviar los recursos de atención cuando los pacientes intentan percibir, pensar o actuar en el mundo externo, lo que les lleva a un aumento de episodios de MW. Para ello, combinamos los datos subjetivos basados en informes verbales de los participantes con los datos objetivos obtenidos a partir del registro del EEG y analizamos diferentes medidas electrofisiológicas. En general, se ha demostrado que las medidas electrofisiológicas resultan útiles para identificar la dinámica cerebral oscilatoria que subyace a los cambios de activación cortical en pacientes y controles en diferentes condiciones experimentales. Sin embargo, no está claro cuáles son más útiles para caracterizar las alteraciones cognitivas relacionadas en el procesamiento de la información en la esquizofrenia. Según Başar et al., (2016), la identificación de indicadores diferenciales requiere amplios espectros de parámetros matemáticos y múltiples estrategias. Cada tipo de medida de EEG refleja aspectos distintos de la fisiología cortical, por lo que la valoración de múltiples marcadores nos permite definir de forma más completa el “perfil de EEG” de la esquizofrenia. En la presente tesis se ha abordado la complejidad, amplitud y coherencia del EEG como medidas neurofisiológicas para diferenciar entre MW y la atención centrada en la tarea en pacientes con esquizofrenia y en controles sanos. En línea con estudios anteriores (Taghavi et al., 2011), las características comparadas como la amplitud o potencia de la banda (Baird et al., 2014), la complejidad medida a través de la dimensión fractal (Lau et al., 2022; Raghavendra et al., 2009) y los coeficientes de conectividad (Jin et al., 2019; Kam, Bolbecker, et al., 2013) se han considerado características discriminatorias para clasificar a los pacientes psicóticos de los controles.

En primer lugar (Artículo [3.1.](#)), los episodios de MW se caracterizaron por una mayor complejidad de EEG en contraste a los estados de atención dirigida a estímulos visuales y auditivos, dando lugar a un patrón de EEG muy heterogéneo o “aleatorio”. Altos niveles de complejidad en el registro de EEG indican que los generadores neuronales de la señal tienden a estar ampliamente distribuidos y desincronizados que oscilan en una sincronía más baja. Las diferencias individuales entre la complejidad del EEG de pacientes y controles se basaron en una modulación grupal por sitios de electrodos en la que la complejidad del EEG fue

menor en los pacientes que en los controles en las áreas frontal y temporal. Pero el hallazgo más significativo de este estudio fue que mientras que los controles sanos mostraron un aumento claro de la complejidad del EEG durante los episodios de MW en comparación con estados de atención centrada en la tarea, el grupo de pacientes mostró una complejidad similar en estados de MW y estados de atención externa, lo cual es interesante porque nos indica que su pensamiento a nivel fisiológico tiende a no diferenciarse para estados dirigidos interna o externamente. Estos resultados pueden reflejar cómo las personas sanas eran capaces de adaptar su sistema de procesamiento de información a la tarea cognitiva, mientras que los pacientes no podían hacerlo.

Este último hallazgo, combinado con la mayor frecuencia de MW en pacientes, nos permite sacar algunas conclusiones provisionales del MW en la esquizofrenia. Por un lado, la evidencia ha demostrado que la DMN está hiperactivada en la esquizofrenia, mientras que la conectividad estructural de la red se reduce (especialmente en regiones frontales de la misma). Además, se ha demostrado que en la esquizofrenia no hay desactivación en la DMN durante la tarea externa. Los episodios de MW se han relacionado con la activación de la DMN y con un aumento de la complejidad del EEG. Según el modelo neurocomputacional propuesto por Ibáñez-Molina e Iglesias-Parro (2016), cuando se activa la DMN, la complejidad del EEG aumenta en presencia de estimulación externa. Cuando la DMN está desactivada, la complejidad disminuye. Teniendo en cuenta esta evidencia, proponemos que, en la esquizofrenia, la falta de desactivación de la DMN durante tareas externas (Zhou et al., 2016) daría lugar a un aumento de episodios de MW, pero el funcionamiento menos cohesivo de la red estaría relacionado con una naturaleza diferente de MW en pacientes, reflejada en la similitud de sus MW y estados dirigidos externamente en términos de complejidad. Es decir, los pacientes con esquizofrenia presentan una mayor frecuencia de estados de MW, pero estos estados, como surgen de una red desconectada, se caracterizan por una menor complejidad del EEG durante el MW que participantes sanos. Esto parece implicar que MW y estados de atención externa no estarían tan diferenciados en pacientes con esquizofrenia como en participantes sanos.

En segundo lugar (Artículo [3.2](#)), los episodios de MW se asociaron con una amplitud del EEG reducida en la mayoría de bandas de frecuencia en comparación con episodios de atención centrada en la tarea. Estos datos sugieren una activación neuronal local más débil durante los episodios de MW en el contexto de la tarea en curso. Según algunos autores

(Barid et al., 2014), MW modula el modo oscilatorio del cerebro durante la tarea externa ya que corresponde a una situación en la que el procesamiento de entradas o estímulos externos es menos estable, por lo que se requiere de mayor procesamiento cortical para permanecer atento a la tarea. En el grupo de pacientes con esquizofrenia, la amplitud de los estados de atención centrados en la tarea fue significativamente mayor que durante los episodios de MW, principalmente en las regiones frontal y temporal. Sin embargo, en el caso de los controles sanos, estas diferencias radicaron exclusivamente en la región posterior. Tomados en su conjunto, estos datos aportan datos diferenciales sobre la activación de regiones corticales específicas en la fluctuación entre pensamientos generados internamente y pensamientos externos relacionados con la tarea en cuestión en pacientes con esquizofrenia y en controles sanos. Postulamos que estos cambios de activación cortical podrían ser responsables de la mayor susceptibilidad al MW asociado con la esquizofrenia. En los pacientes, las diferencias en la amplitud entre los dos estados se ubicaron principalmente en regiones estrechamente relacionadas con la generación y manifestación de la sintomatología clínica y cognitiva, especialmente, con los deficientes mecanismos de control atencional responsables al inhibir la interferencia (ya sea externa o interna) con la tarea.

Estudios anteriores también han relacionado los episodios de MW con oscilaciones en frecuencias particulares de actividad neuronal en el cerebro. Al igual que estudios recientes sobre fatiga mental en población sana, la actividad de ondas delta, theta y alfa arrojaron diferencias significativas, mientras que los cambios espectrales de EEG en la actividad de ondas beta y gamma demostraron ser menos confiables y variados. La actividad en estas bandas de frecuencia puede reflejar lapsos en la atención sostenida, la redirección de la atención de los estímulos externos a las representaciones internas o el mantenimiento de estas representaciones en la consciencia. Por ejemplo, las oscilaciones cerebrales de ondas lentas se asocian típicamente con una disminución de la atención sostenida relacionada con la tarea (Klimesch, 1999). Además, en el grupo de controles sanos, las correlaciones reflejaron una desconexión relativa entre la amplitud de la región posterior y la de las regiones fronto-centrales cuando estaban prestando atención a la tarea lo cual describe la inhibición cortical funcional en el procesamiento en curso que se refleja en la actividad oscilatoria de la banda alfa. Específicamente, este marco predice que el rendimiento óptimo de la tarea se correlaciona con una disminución en la banda alfa en las regiones relevantes para el procesamiento de la tarea y un aumento en regiones irrelevantes para la tarea.

Y, en tercer lugar (Artículo 3.3.), el análisis de la coherencia del EEG también reflejó diferencias corticales entre los grupos. La coherencia mide la dependencia entre eventos neurofisiológicos espacialmente remotos en áreas y grupos neuronales distribuidos, es decir, el grado de conectividad entre redes cerebrales. El patrón de coherencia fue aparentemente muy similar tanto en pacientes como en controles sanos, tanto en MW como en atención centrada en la tarea. En general, hubo una reducción en la coherencia entre las regiones más distantes (es decir, fronto-occipital) y aumentos en la coherencia intrarregional, especialmente en las áreas frontal, temporal y occipital. Sin embargo, cuando se examinaron bandas de frecuencia específicas, surgió un patrón diferente.

Nuevamente, los resultados obtenidos brindan nueva evidencia de distinciones neurofisiológicas entre grupos (pacientes con esquizofrenia y controles sanos), en ambas condiciones y en diferentes bandas de frecuencia: diferencias corticales entre grupos especialmente en la condición de atención centrada en la tarea para la banda alfa. Los estados de MW, en contraste con los estados de atención externa, se caracterizarían por una mayor variabilidad en las señales del EEG o una respuesta neuronal más “aleatoria”. Encontramos un aumento de conectividad durante el procesamiento atencional de la tarea para esquizofrenia ubicado en regiones fronto-central y fronto-temporal, mientras que el grupo control en esta condición se caracterizó por un aumento en la coherencia más distribuido a lo largo de la corteza que abarca las regiones centro-posteriores. La coherencia tiende a aumentar con un mayor esfuerzo cognitivo (Gentili et al., 2011). Más concretamente, la coherencia de la banda alfa se ha relacionado con estados de atención orientados internamente y procesos de desactivación regional, principalmente con la actividad inhibitoria de regiones corticales irrelevantes para la tarea. Los pacientes con esquizofrenia tienen anormalidades cognitivas concomitantes que parecen estar asociadas con una actividad oscilatoria anormal en la banda alfa. Según Jensen y Mazaheri, (2010), la desincronización en la banda alfa en la esquizofrenia indica presumiblemente mecanismos inhibitorios alterados que hacen que el rendimiento cognitivo sea más exigente. Dada la disfunción inhibitoria que caracteriza a la esquizofrenia, los pacientes deben utilizar más recursos cognitivos, así como mecanismos inhibitorios compensatorios para mantener su atención enfocada en la tarea. Esta mayor demanda de procesamiento cognitivo en el grupo de pacientes para enfrentar su dificultad de concentrarse en la tarea externa se refleja de manera más consistente en regiones frontocentrales y frontotemporales en pacientes en comparación con personas sanas.

Las principales diferencias en la actividad cerebral entre pacientes y sujetos sanos se localizaron en regiones frontal, temporal y posterior. No sorprende que la actividad del EEG en estas regiones del cerebro se vea muy influida por el efecto de la tarea en cuestión. Fundamentalmente, el EEG durante el ciclo vigilia-sueño sufre cambios (notablemente en los espectros theta y alfa) debido a procesos circadianos y homeostáticos, regulados por el marcapasos circadiano en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y correspondiente a la liberación de melatonina (Aeschbach et al., 1999). Esto influye en la mayoría, si no en todas, las regiones neuronales. Además, la evidencia muestra que la actividad EEG lenta en los espectros theta y alfa aumenta en las regiones frontales (p. ej., la corteza frontal medial posterior) durante la atención sostenida (lo que produce fatiga), con las conexiones de sincronización de fase resultantes que se comunican a través de las regiones central y posterior, ejerciendo control sobre, por ejemplo, la función cognitiva, visual y perceptual (Clayton et al., 2015). La evidencia también sugiere que la actividad alfa es un índice de procesamiento de arriba hacia abajo en las regiones frontal, central y posterior en las que la corteza inhibe procesos no esenciales o conflictivos durante la atención sostenida que conduce a la distracción cognitiva (Bazanov y Vernon, 2014). Asimismo, la investigación de conectividad también ha demostrado que existen fuertes redes cerebrales entre las regiones corticales frontal, central y posterior cuando una persona se fatiga mentalmente (Fonseca et al., 2018; Liu et al., 2010; Sun et al., 2014).

Limitaciones y futuros estudios.

Si tomamos estos datos en su conjunto, cabe destacar algunos aspectos significativos que podrán ser objeto de estudio más exhaustivo en futuros trabajos. En primer lugar, una limitación notable de la investigación revisada es la falta de consenso a cómo se evalúa la cognición, tanto en términos de pruebas cognitivas específicas como de la amplitud de los dominios evaluados. Además, no se puede olvidar la menor reactividad durante el procesamiento de la información en pacientes con esquizofrenia y la variedad de déficits neurocognitivos a los que se ha hecho referencia en capítulos anteriores. Es decir, las personas con esquizofrenia generalmente no pueden realizar de forma exitosa numerosas tareas cognitivas debido a las alteraciones en el procesamiento de la información cortical que se observan como anomalías en las señales del EEG. La exploración neuropsicológica persigue documentar y describir las funciones cognitivas afectadas y preservadas, teniendo en cuenta los problemas clínicos, emocionales y conductuales, así como la funcionalidad del

paciente. Tal y cómo dijo Robert K. Heaton: *“La vida es un test neuropsicológico”*. Apoyando esta idea, en esta tesis doctoral se diseñó una tarea experimental que se asemejara en la medida de lo posible a una actividad cotidiana (ver la televisión) para el estudio del MW en la esquizofrenia, y así conocer cómo se pone de manifiesto la cognición de manera ecológica y lo más importante, cómo repercute funcionalmente este fenómeno en su día a día disminuyendo la posible interferencia del rendimiento en la tarea cognitiva o en el deterioro cognitivo presente en el grupo de pacientes. La cognición se pone de manifiesto en cada tarea que realizamos y en nuestro día a día, continuamente estamos realizando actividades, por lo que futuros estudios que exploren el MW en poblaciones clínicas pueden administrar tareas que pongan de manifiesto la cognición de forma “ecológica”.

En este sentido, aunque numerosos estudios han comparado marcadores específicos de EEG de pacientes y los de controles sanos, hay muy poca información disponible sobre las asociaciones entre los resultados de los marcadores de EEG bajo las mismas condiciones experimentales. En este estudio, combinamos observaciones concomitantes fisiológicas y conductuales como el muestreo de pensamiento además de los autoinformes de los participantes como medio para caracterizar el MW durante una única tarea de visionado de vídeos. Nuestros datos demuestran que, para ciertas medidas de EEG, las evaluaciones de la actividad cerebral durante diferentes estados cognitivos que surgen en durante tareas ecológicas son más informativas sobre la repercusión que éstas causan en el desempeño de actividades cotidianas. No obstante, al igual que la base neural del MW, su adaptabilidad y la naturaleza de su interacción con otros procesos y dominios cognitivos aún siguen siendo un punto ciego científico. Asimismo, existe controversia en cuanto a si el tipo de tarea constituye un factor distintivo de la actividad electrofisiológica. Por un lado, es conocida la influencia de factores relacionados con la tarea como las demandas de procesamiento o naturaleza de las mismas en la dinámica cerebral. En cambio, por otro lado, autores como Tran et al., (2020), postulan firmemente que el tipo de tarea no será un factor distintivo siempre que ésta implique un ejercicio mental prolongado. Se torna necesario que futuros estudios continúen indagando en variables que ayuden a esclarecer las diferencias en la dinámica oscilatoria entre grupos.

No cabe duda de que más estudios de muestras grandes que lleven a cabo una evaluación neurocognitiva y de los mecanismos biofisiológicos más extensa ayudaría a dilucidar los puntos débiles del presente estudio y aumentaría la comprensión de la fisiopatología de la

esquizofrenia y los trastornos relacionados con respecto a la actividad eléctrica cerebral. En nuestro caso, la dificultad para acceder a muestras clínicas, debido a su reticencia a participar activamente en experimentos, especialmente con EEG, ha sido la razón principal de nuestro tamaño de muestra relativamente pequeño. Además, estábamos interesados en que todas las grabaciones de EEG se llevaran a cabo en el mismo conjunto experimental. Animar a los participantes del grupo control a venir al hospital a participar en el experimento fue difícil, pero lamentablemente no fue posible conseguir que pacientes de otros hospitales vinieran a nuestro laboratorio. No cabe duda de que estos aspectos deben mejorarse en futuros estudios.

Asimismo, aunque la mayoría de estudios realizados con personas diagnosticadas de esquizofrenia se han realizado con personas medicadas, sería deseable poder realizar estudios con pacientes sin medicación. En nuestro caso esto no ha sido posible, y para intentar minimizar la variabilidad de dosis y moléculas activas hemos transformado los niveles de dosis a unidades equivalentes de clorpromazina (CPUs). Siguiendo las recomendaciones de Patel et al., (2013), hemos utilizado CPUs en análisis correlacionales para determinar la falta de relación entre el nivel de dosis y las variables dependientes, sin embargo, este procedimiento no evalúa con éxito los posibles efectos de confusión de la medicación. Por lo tanto, la investigación futura debe abordar el papel de la actividad oscilatoria cerebral analizada a partir de diferentes medidas lineales y no lineales del EEG en las tareas que demandan atención con respecto a condiciones de MW en pacientes no medicados.

Finalmente, estos resultados proporcionan información de partida relevante para futuros estudios que puedan ampliar el conocimiento sobre la fisiopatología de la esquizofrenia mediante tareas ecológicas que permitan investigar cómo afectan las alteraciones cognitivas al funcionamiento diario de estos pacientes y ayuden a un diagnóstico e intervención precoz.

Consideraciones clínicas

Llegados a este punto, no se debe olvidar que la esquizofrenia no es una enfermedad única, sino un síndrome muy heterogéneo con múltiples subtipos neurofisiológicos y con una gran diversidad de manifestaciones clínicas y cognitivas. Los hallazgos obtenidos nos aproximan a aumentar la comprensión sobre cómo se manifiestan las alteraciones en el procesamiento

de la información cortical que se observan como anomalías en las señales del EEG. El propósito de la presente tesis doctoral ha consistido en caracterizar dichas alteraciones del EEG de los pacientes con esquizofrenia durante la realización de una tarea de baja demanda cognitiva en la que se exploraba la frecuencia con la que dichos pacientes presentaban estados de MW.

El estudio del MW se encuentra en una posición emocionante de convertirse en un campo de investigación propio, especialmente en poblaciones clínicas. Actualmente, los mecanismos neurales subyacentes al MW en poblaciones clínicas siguen siendo poco conocidos. Aquí, aplicamos un enfoque de EEG relacionado con la tarea para comprender el procesamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Los resultados fisiológicos obtenidos a lo largo de los diferentes artículos que componen esta tesis doctoral corroboran la evidencia sobre las diferencias neurofisiológicas en la dinámica cerebral oscilatoria que subyace a los diferentes estados cognitivos en la esquizofrenia y controles sanos; y pueden contribuir a la comprensión de mecanismos diferenciales de la disfunción cognitiva en este trastorno.

Los datos expuestos parecen ser prometedores en vista al examen de la experiencia de la esquizofrenia de estar separados de la realidad a través de la frecuencia de MW y mecanismo neural subyacente. Como hemos referido en líneas anteriores, esquizofrenia es un trastorno complejo, y sería una simplificación argumentar que un solo núcleo fenomenológico podría explicar la diversidad de deficiencias encontradas en la enfermedad. Sin embargo, creemos que es importante plantear la posibilidad de que existiera una fenomenología central que se encuentre detrás de los síntomas psicóticos y/o repercusión funcional y podría servir como excelente objetivo para las intervenciones terapéuticas. Todavía queda mucho trabajo por hacer, pero al explorar más allá de la dimensión psicótica, se podría resolver la ininteligibilidad de la esquizofrenia de manera que nos acerque a comprender el funcionamiento de las personas con el trastorno, más allá de las etiquetas de síntomas.

Conclusiones

En esta tesis doctoral, se ha explorado la frecuencia de los estados cognitivos guiados por estímulos externos y guiados internamente en un grupo de pacientes con esquizofrenia y en un grupo de controles sanos. Los resultados conductuales obtenidos nos han permitido

detectar una mayor frecuencia de episodios de MW en el grupo de población clínica, lo cual apoya la idea de que el predominio de una cognición dirigida internamente constituiría una característica común en este trastorno.

En general, los resultados obtenidos nos permiten extraer indicadores electrofisiológicos basados en medidas de complejidad, amplitud y coherencia que reflejan características neurofisiológicas diferenciales sobre la actividad dinámica oscilatoria que subyace a los episodios de atención orientada externa e internamente:

- Los pacientes no muestran el aumento en la complejidad del EEG durante los episodios de MW, el cual es evidente en personas sanas. Especulamos que el funcionamiento cortical alterado en la esquizofrenia estaría relacionado con una naturaleza diferente de MW en pacientes reflejado en la similitud entre ambas condiciones (atención guiada externamente y MW) en términos de complejidad del EEG. Se podría decir que las personas sanas son capaces de adaptar su sistema de procesamiento de información a la tarea cognitiva, mientras que los pacientes no pueden hacerlo. Estos hallazgos pueden subyacer al procesamiento deficiente de la información en este trastorno, particularmente si se manifiesta como una incapacidad para distinguir entre el procesamiento de estímulos externos e internos, así como filtrar la información relevantes e irrelevantes para la tarea que están realizando.
- La firma neuronal del MW se caracteriza por una activación neuronal local más débil en la mayoría de oscilaciones en diferentes regiones cerebrales. Por el contrario, durante los estados de atención externa, la intensidad de la señal aumenta en regiones frontal y temporal para pacientes y en regiones posteriores para controles. Es posible, que una mayor activación neuronal en estas regiones durante la tarea refleje un intento de superar esta distracción cognitiva y reorientarse hacia el estímulo externo. Estas diferencias de activación cortical indican qué regiones corticales intervienen durante los cambios dinámicos entre ambos estados cognitivos en ambos grupos.
- MW modula el modo oscilatorio del cerebro durante la tarea externa ya que corresponde a una situación en la que el procesamiento de entradas o estímulos externos es menos estable, por lo que se requiere mayor procesamiento cortical para permanecer atento en la tarea. Las diferencias corticales entre grupos (mayor

conectividad en regiones frontotemporales en pacientes y mayor conectividad en regiones posterocentrales para controles sanos) parecen reflejar mecanismos inhibitorios necesarios para el procesamiento exitoso de la información, especialmente para la banda alfa, dado su papel en los procesos de inhibición cortical. Los pacientes pueden activar mecanismos inhibidores compensatorios al realizar la tarea, lo que se refleja en una mayor conectividad en regiones frontotemporales.

Finalmente, a través del estudio de las características de los pacientes (tales como la edad, sintomatología, tratamiento farmacológico, así como el tiempo de evolución/duración de la enfermedad) que pudiesen influir en las medidas electrofisiológicas, observamos una falta de relación entre las mismas. No obstante, estos datos deben tomarse con cautela si consideramos la influencia de estas variables en diferentes estudios recogidos en la literatura sobre diferentes medidas neurofisiológicas.

Referencias bibliográficas

- Aeschbach, D., Matthews, J. R., Postolache, T. T., Jackson, M. A., Giesen, H. A., & Wehr, T. A. (1999). Two circadian rhythms in the human electroencephalogram during wakefulness. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 277(6 46-6), 1771–1779. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.277.6.r1771>
- Alderson-Day, B., Smailes, D., Moffatt, J., Mitrenga, K., Moseley, P., & Fernyhough, C. (2019). Intentional inhibition but not source memory is related to hallucination-proneness and intrusive thoughts in a university sample. *Cortex*, 113, 267–278. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.12.020>
- Alfimova, M. V., & Uvarova, L. G. (2008). Changes in EEG spectral power on perception of neutral and emotional words in patients with schizophrenia, their relatives, and healthy subjects from the general population. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 38(5), 533–540. <https://doi.org/10.1007/s11055-008-9013-6>
- Andreasen, N. C. (2010). The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 409–415. <https://doi.org/10.31887/dcns.2010.12.3/nandreasen>
- Andrew, C., & Pfurtscheller, G. (1996). Event-related coherence as a tool for studying dynamic interaction of brain regions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(2), 144–148. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00228-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00228-6)
- Andrews-Hanna, J. R. (2012). The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist*, 18(3), 251–270. <https://doi.org/10.1177/1073858411403316>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Huang, C., & Buckner, R. L. (2010). Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *Journal of Neurophysiology*, 104(1), 322–335. <https://doi.org/10.1152/jn.00830.2009>
- Anticevic, A., Repovs, G., & Barch, D. M. (2013). Working memory encoding and maintenance deficits in schizophrenia: Neural evidence for activation and deactivation abnormalities. *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 168–178. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr107>
- American Psychiatric Association - APA. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. ed. --). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Baird, B., Smallwood, J., Lutz, A., & Schooler, J. W. (2017). The Decoupled Mind: Mind-wandering Disrupts Cortical Phase-locking to Perceptual Events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(11), 2596–2607. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00656

- Baldwin, C. L., Roberts, D. M., Barragan, D., Lee, J. D., Lerner, N., & Higgins, J. S. (2017). Detecting and quantifying mind wandering during simulated driving. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*(August), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00406>
- Başar, E., Gölbaşı, B. T., Tülay, E., Aydın, S., & Başar-Eroğlu, C. (2016). Best method for analysis of brain oscillations in healthy subjects and neuropsychiatric diseases. *International Journal of Psychophysiology*, *103*, 22–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.017>
- Bateson, G. (1991). *Hacia una teoría de la esquizofrenia*. Almagesto.
- Bayer, T. A., Falkai, P., & Maier, W. (1999). Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: The basis of the “Two hit hypothesis.” *Journal of Psychiatric Research*, *33*(6), 543–548. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(99\)00039-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(99)00039-4)
- Bazanov, O. M., & Vernon, D. (2014). Interpreting EEG alpha activity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *44*, 94–110. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.05.007>
- Belloch, A., Sandín, B., & Ramos, F. (2008). *Manual de Psicopatología* (McGrawHill). <https://serproductivo.org/wp-content/uploads/2017/04/Manual-de-psicopatología.-Volumen-I.pdf>
- Benedek, M., Bergner, S., Könen, T., Fink, A., & Neubauer, A. C. (2011). EEG alpha synchronization is related to top-down processing in convergent and divergent thinking. *Neuropsychologia*, *49*(12), 3505–3511. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.004>
- Bleuer, E. (1950). *Dementia praecox or the group of schizophrenia*.
- Borda, J. P., & Sass, L. A. (2015). Phenomenology and neurobiology of self disorder in schizophrenia: Primary factors. *Schizophrenia Research*, *169*(1–3), 464–473. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.024>
- Borghini, G., Astolfia, L., Vecchiato, G., Mattia, D., & Babiloni, F. (2014). Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *44*, 58–75. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.003>
- Boudewyn, M. A., & Carter, C. S. (2018). I must have missed that: Alpha-band oscillations track attention to spoken language. *Neuropsychologia*, *117*, 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.024>
- Boutros, N. N., Arfken, C., Galderisi, S., Warrick, J., & Pratt, G. (2008). *The Status of Spectral EEG Abnormality as a Diagnostic Test for Schizophrenia*. *99*(1–3), 225–237. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.020>

- Braboszcz, C., & Delorme, A. (2011). Lost in thoughts: Neural markers of low alertness during mind wandering. *NeuroImage*, *54*(4), 3040–3047. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.008>
- Breakspear, M. (2006). The nonlinear theory of schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *40*(1), 20–35. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1614.2006.01737.x>
- Buckner, R. L. (2013). The brain's default network: origins and implications for the study of psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*(3), 351–358. <https://doi.org/10.1093/ocmed/kqp065>
- Carlino, E., Sigaud, M., Pollo, A., Benedetti, F., Mongini, T., Castagna, F., Vighetti, S., & Rocca, P. (2012). Nonlinear analysis of electroencephalogram at rest and during cognitive tasks in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *37*(4), 259–266. <https://doi.org/10.1503/jpn.110030>
- Cavanagh, J. F., Zambrano-Vazquez, L., & Allen, J. J. B. (2012). Theta Lingua Franca: A Common Mid-Frontal Substrate for Action Monitoring Processes. *Psychophysiology*, *49*(2), 220–238. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01293.x>
- Christoff, K. (2012). Undirected thought: Neural determinants and correlates. *Brain Research*, *1428*, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.09.060>
- Christoff, K., Gordon, A. M., Smallwood, J., Smith, R., & Schooler, J. W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(21), 8719–8724. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900234106>
- Clayton, M. S., Yeung, N., & Cohen Kadosh, R. (2015). The roles of cortical oscillations in sustained attention. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(4), 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.02.004>
- Compton, R. J., Gearinger, D., & Wild, H. (2019). The wandering mind oscillates: EEG alpha power is enhanced during moments of mind-wandering. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *19*(5), 1184–1191. <https://doi.org/10.3758/s13415-019-00745-9>
- Cooper, N. R., Croft, R. J., Dominey, S. J. J., Burgess, A. P., & Gruzelier, J. H. (2003). Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *International Journal of Psychophysiology*, *47*(1), 65–74. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(02\)00107-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(02)00107-1)
- Correll, C. U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L. K., Rohani-Montez, S. C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., & Tiihonen, J. (2022). Mortality in people

- with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*, 21(2), 248–271. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Dharmadhikari, A. S., Tandle, A. L., Jaiswal, S. V., Sawant, V. A., Vahia, V. N., & Jog, N. (2018). Frontal Theta Asymmetry as a Biomarker of Depression. *East Asian Arch Psychiatry*, 28(1), 17–22. <https://doi.org/10.12809/eaap181705>
- Dhindsa, K., Acai, A., Wagner, N., Bosynak, D., Kelly, S., Bhandari, M., Petrisor, B., & Sonnadara, R. R. (2019). Individualized pattern recognition for detecting mind wandering from EEG during live lectures. *PLoS ONE*, 14(9), 1–30. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222276>
- Dong, H. W., Mills, C., Knight, R. T., & Kam, J. W. Y. (2021). Detection of mind wandering using EEG: Within and across individuals. *PLoS ONE*, 16(5 May 2021), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251490>
- Elvevag, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 14(1). <https://doi.org/10.1615/CritRevNeurobiol.v14.i1.10>
- Faber, M., Bixler, R., & D’Mello, S. K. (2018). An automated behavioral measure of mind wandering during computerized reading. *Behavior Research Methods*, 50(1), 134–150. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0857-y>
- Faure, P., & Korn, H. (2001). Is there chaos in the brain? I. Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation. *Comptes Rendus de l’Academie Des Sciences - Serie III*, 324(9), 773–793. [https://doi.org/10.1016/S0764-4469\(01\)01377-4](https://doi.org/10.1016/S0764-4469(01)01377-4)
- Fawcett, J. M., Benoit, R. G., Gagnepain, P., Salman, A., Bartholdy, S., Bradley, C., Chan, D. K. Y., Roche, A., Brewin, C. R., & Anderson, M. C. (2015). The origins of repetitive thought in rumination: Separating cognitive style from deficits in inhibitory control over memory. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 47, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.10.009>
- Fernandez, A. (2009). *Edinburgh Research Explorer Complexity Analysis of Spontaneous Brain Activity in Attention- Deficit / Hyperactivity Disorder : Diagnostic Implications*.
- Fernández, A., Gómez, C., Hornero, R., & López-Ibor, J. J. (2013). Complexity and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 267–276. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.03.015>
- Fernández, A., Hornero, R., Gómez, C., Turrero, A., Gil-Gregorio, P., Matías-Santos, J., & Ortiz, T. (2010). Complexity analysis of spontaneous brain activity in alzheimer disease

- and mild cognitive impairment: An MEG study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24(2), 182–189. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181c727f7>
- Fett, A. K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M. de G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Filler, M. S., & Giambra, L. M. (1973). Daydreaming as a function of cueing and task difficulty. *Perceptual and Motor Skills*, 37(2), 503–509. <https://doi.org/10.2466/pms.1973.37.2.503>
- Fonseca, A., Kerick, S., King, J. T., Lin, C. T., & Jung, T. P. (2018). Brain network changes in fatigued drivers: A longitudinal study in a real-world environment based on the effective connectivity analysis and actigraphy data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00418>
- Foxe, J. J., & Snyder, A. C. (2011). The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Frontiers in Psychology*, 2(JUL), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00154>
- Frith, C. (1995). *La esquizofrenia*. Barcelona: Ariel.
- Gentili, R. J., Bradberry, T. J., Oh, H., Hatfield, B. D., & Contreras Vidal, J. L. (2011). Cerebral cortical dynamics during visuomotor transformation: Adaptation to a cognitive-motor executive challenge. *Psychophysiology*, 48(6), 813–824. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01143.x>
- Giambra, L. M. (1979). Sex differences in daydreaming and related mental activity from the late teens to the early nineties. *International Journal of Aging and Human Development*, 10(1), 1–34. <https://doi.org/10.2190/01bd-rfne-w34g-9eca>
- Giambra, L. M. (1989). Task-unrelated-thought frequency as a function of age: a laboratory study. *Psychology and Aging*, 4(2), 136–143. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.4.2.136>
- Giambra, L. M., & Grodsky, A. (1989). Task-unrelated images and thoughts while reading. *Imagery*, 27–31. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0876-6_3
- Gilbert, S. J., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2005). Involvement of rostral prefrontal cortex in selection between stimulus-oriented and stimulus-independent thought. *European Journal of Neuroscience*, 21(5), 1423–1431. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03981.x>
- Girn, M., Mills, C., Laycock, E., Ellamil, M., Ward, L., & Christoff, K. (2017). Neural dynamics of spontaneous thought: an electroencephalographic study. In

- International Conference on Augmented Cognition (pp. 28-44). Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-58628-1_3
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, *153*(3), 321–330.
<https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>
- Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, *25*(2), 309–319.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033380>
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F., Goldberg, T. E., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kern, R. S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D. R., Zalcman, S., & Marder, S. R. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry*, *56*(5), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.023>
- Groot, J. M., Boayue, N. M., Csifcsák, G., Boekel, W., Huster, R., Forstmann, B. U., & Mittner, M. (2021). Probing the neural signature of mind wandering with simultaneous fMRI-EEG and pupillometry. *NeuroImage*, *224*, 117412.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117412>
- Gruberger, M., Ben-Simon, E., Levkovitz, Y., Zangen, A., & Hendler, T. (2011). Towards a neuroscience of mind-wandering. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*(56), 1–11.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00056>
- Gudmundsson, S., Runarsson, T. P., Sigurdsson, S., Eiriksdottir, G., & Johnsen, K. (2007). Reliability of quantitative EEG features. *Clinical Neurophysiology*, *118*(10), 2162–2171.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.06.018>
- Guerrin, C. G. J., Doorduyn, J., Sommer, I. E., & de Vries, E. F. J. (2021). The dual hit hypothesis of schizophrenia: Evidence from animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *131*(July), 1150–1168. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.025>
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(7), 4259–4264. <https://doi.org/10.1073/pnas.071043098>
- Haddad, P. M., & Correll, C. U. (2018). Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *8*(11), 303–318. <https://doi.org/10.1177/204512531>
- Hanslmayr, S., Gross, J., Klimesch, W., & Shapiro, K. L. (2011). The role of alpha oscillations

- in temporal attention. *Brain Research Reviews*, 67(1–2), 331–343.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2011.04.002>
- Harmony, T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7(DEC), 1–10.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00083>
- Hasenkamp, W., Wilson-Mendenhall, C. D., Duncan, E., & Barsalou, L. W. (2012). Mind wandering and attention during focused meditation: A fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states. *NeuroImage*, 59(1), 750–760.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.008>
- Hasey, G. M., & Kiang, M. (2013). A review of recent literature employing electroencephalographic techniques to study the pathophysiology, phenomenology, and treatment response of schizophrenia topical collection on schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 15(9). <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0388-x>
- Hawkins, G. E., Mittner, M., Boekel, W., Heathcote, A., & Forstmann, B. U. (2015). Toward a model-based cognitive neuroscience of mind wandering. *Neuroscience*, 310, 290–305.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.053>
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 295–301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
- Hong, L. E., Summerfelt, A., Mitchell, B. D., O'Donnell, P., & Thaker, G. K. (2012). A shared low-frequency oscillatory rhythm abnormality in resting and sensory gating in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 123(2), 285–292.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.07.025>
- Humpston, C. S. (2014). Perplexity and meaning: Toward a phenomenological “core” of psychotic experiences. *Schizophrenia Bulletin*, 40(2), 240–243.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbt074>
- Hurlburt, R. (1990). *Sampling inner experience in disturbed affect*. New York: Plenum Press
- Hutt, S., Mills, C., Bosch, N., Krasich, K., Brockmole, J., & D’mello, S. (2017). Out of the Fr-"Eye"-ing Pan: Towards gaze-based models of attention during learning with technology in the classroom. *UMAP 2017 - Proceedings of the 25th Conference on User Modeling, Adaptation and Personalization*, 94–103.
<https://doi.org/10.1145/3079628.3079669>
- Ibáñez-Molina, A. J., & Iglesias-Parro, S. (2014). Fractal characterization of internally and externally generated conscious experiences. *Brain and Cognition*, 87(1), 69–75.

- <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.03.002>
- Ibáñez-Molina, A. J., & Iglesias-Parro, S. (2016). Neurocomputational Model of EEG Complexity during Mind Wandering. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *10*, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00020>
- Ibáñez-Molina, A. J., Iglesias-Parro, S., Soriano, M. F., & Aznarte, J. I. (2015). Multiscale Lempel-Ziv complexity for EEG measures. *Clinical Neurophysiology*, *126*(3), 541–548. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.07.012>
- Jackson, A. F., & Bolger, D. J. (2014). The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us. *Psychophysiology*, *51*(11), 1061–1071. <https://doi.org/10.1111/psyp.12283>
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: Gating by inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*(November), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00186>
- Jeong, J., Kim, D. J., Chae, J. H., Kim, S. Y., Ko, H. J., & Paik, I. H. (1998). Nonlinear analysis of the EEG of schizophrenics with optimal embedding dimension. *Medical Engineering and Physics*, *20*(9), 669–676. [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(98\)00078-2](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(98)00078-2)
- Jin, C. Y., Borst, J. P., & van Vugt, M. K. (2019). Predicting task-general mind-wandering with EEG. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *19*(4), 1059–1073. <https://doi.org/10.3758/s13415-019-00707-1>
- Junqué, C., & Barroso, J. (2009). *Manual de Neuropsicología*. Editorial Síntesis SA Madrid. ISBN: 978-84-975663-1, 5.
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, *70*(10), 1107–1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kam, J. W. Y., Bolbecker, A. R., O'Donnell, B. F., Hetrick, W. P., & Brenner, C. A. (2013). Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(12), 1893–1901. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.09.009>
- Kam, J. W. Y., Dao, E., Blinn, P., Krigolson, O. E., Boyd, L. A., & Handy, T. C. (2013). Mind wandering and motor control: Off-task thinking disrupts the online adjustment of behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*(DEC), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00329>
- Kam, J. W. Y., Dao, E., Farley, J., Fitzpatrick, K., Smallwood, J., Schooler, J. W., & Handy, T. C. (2011). Slow Fluctuations in Attentional Control. *Journal of Cognitive Neuroscience*,

- 23(2), 460–470. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21443>.
- Kam, J. W. Y., & Handy, T. C. (2013). The neurocognitive consequences of the wandering mind: a mechanistic account of sensory-motor decoupling. *Frontiers in Psychology*, 4(October), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00725>
- Kam, J. W. Y., Solbakk, A. K., Funderud, I., Endestad, T., Meling, T. R., & Knight, R. T. (2018). Orbitofrontal damage reduces auditory sensory response in humans. *Cortex*, 101, 309–312. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.12.023>
- Kawashima, I., & Kumano, H. (2017). Prediction of Mind-Wandering with Electroencephalogram and Non-linear Regression Modeling. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(365), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00365>
- Keefe, R. S. E., & Harvey, P. D. (2012). Cognitive impairment in Schizophrenia. *Novel Antischizophrenia Treatments*, 213, 11–37. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2>
- Kelly, C. M., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2008). Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage*, 39(1), 527–537. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.008>
- Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Deng, B. H. (2004). NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.004>
- Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., Keefe, R. S. E., Mesholam-Gately, R., Mintz, J., Seidman, L. J., Stover, E., & Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-Norming and Standardization. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 214–220. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010043>
- Keshavan, M. S., Cashmere, J. D., Miewald, J., & Yeragani, V. K. (2004). Decreased nonlinear complexity and chaos during sleep in first episode schizophrenia: A preliminary report. *Schizophrenia Research*, 71(2–3), 263–272. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.02.015>
- Kim, D. J., Jeong, J., Chae, J. H., Park, S., Yong Kim, S., Jin Go, H., Paik, I. H., Kim, K. S., & Choi, B. (2000). An estimation of the first positive Lyapunov exponent of the EEG in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 98(3), 177–189. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00052-4](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00052-4)
- Kim, J. W., Lee, Y. S., Han, D. H., Min, K. J., Lee, J., & Lee, K. (2015). Diagnostic utility of quantitative EEG in un-medicated schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 589, 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.064>
- Kirsch, P., Besthorn, C., Klein, S., Rindfleisch, J., & Olbrich, R. (2000). The dimensional

- complexity of the EEG during cognitive tasks reflects the impaired information processing in schizophrenic patients. *International Journal of Psychophysiology*, 36(3), 237–246. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00077-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00077-5)
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2-3), 169–195. doi:10.1016/S0165-0173(98)00056-3 [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
- Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 606–617. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>
- Klinger, E., & Cox, W. M. (1987). Dimensions of Thought Flow in Everyday Life. *Imagination, Cognition and Personality*, 7(2), 105–128. <https://doi.org/10.2190/7k24-g343-mtqw-115v>
- Kucyi, A., Salomons, T. V., & Davis, K. D. (2013). Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(46), 18692–18697. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312902110>
- Lang, E. W., Tomé, A. M., Keck, I. R., Górriz-Sáez, J. M., & Puntonet, C. G. (2012). Brain connectivity analysis: A short survey. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2012(iii). <https://doi.org/10.1155/2012/412512>
- Lau, Z. J., Pham, T., Chen, S. H. A., & Makowski, D. (2022). Brain entropy, fractal dimensions and predictability: A review of complexity measures for EEG in healthy and neuropsychiatric populations. *European Journal of Neuroscience*, 56(7), 5047–5069. <https://doi.org/10.1111/ejn.15800>
- Lesh, T. A., Tanase, C., Geib, B. R., Niendam, T. A., Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., Solomon, M., & Carter, C. S. (2015). A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 226–234. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2178>
- Li, Y., Tong, S., Liu, D., Gai, Y., Wang, X., Wang, J., Qiu, Y., & Zhu, Y. (2008). Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. *Clinical Neurophysiology*, 119(6), 1232–1241. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.104>
- Liemburg, E. J., van der Meer, L., Swart, M., Curcic-Blake, B., Bruggeman, R., Knegtering, H., & Aleman, A. (2012). Reduced connectivity in the self-processing network of schizophrenia patients with poor insight. *PLoS ONE*, 7(8), 1–9.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042707>
- Liu, J. P., Zhang, C., & Zheng, C. X. (2010). Estimation of the cortical functional connectivity by directed transfer function during mental fatigue. *Applied Ergonomics*, *42*(1), 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2010.05.008>
- Lozano, V., Soriano, M. F., Aznarte, J. I., Gómez-Ariza, C. J., & Bajo, M. T. (2016). Interference control commonalities in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and borderline personality disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *38*(2), 238–250. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1102870>
- Luck, S. J., & Gold, J. M. (2008). The Construct of Attention in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*(1), 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.02.014>
- Lysaker, P. H., & Lysaker, J. T. (2010). Schizophrenia and alterations in self-experience: a comparison of 6 perspectives. *Schizophrenia bulletin*, *36*(2), 331–340. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn077>
- Macdonald, J. S. P., Mathan, S., & Yeung, N. (2011). Trial-by-trial variations in subjective attentional state are reflected in ongoing prestimulus EEG alpha oscillations. *Frontiers in Psychology*, *2*(MAY), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00082>
- Marder, S. R., & Fenton, W. (2004). Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.010>
- Mason, M. F., Norton, M. I., Horn, J. D. Van, Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science*, *315*(5810), 393–395. <https://doi.org/10.1126/science.1131295>
- Matthews, G., Joyner, L., Gilliland, K., Campbell, S., Falconer, S., & Huggins, J. (1999). Validation of a comprehensive stress state questionnaire: Towards a state “Big Three”? BT - Personality Psychology in Europe. *Personality Psychology in Europe*, *7*(7), 335–350. [papers3://publication/uuid/4848411B-9BE2-48FD-B579-6A7BC1DB601A](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(99)00010-1)
- Maynard, T. M., Sikich, L., Lieberman, J. A., & LaMantia, A. S. (2001). Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *27*(3), 457–476. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006887>
- McCleery, A., & Nuechterlein, K. H. (2019). Cognitive impairment in psychotic illness: Prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *21*(3), 239–248. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/amccleery>

- McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia - An Overview. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 201–210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- McGhie, A., & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology*, 34(2), 103–116. <https://doi.org/10.4324/9781315128955-3>
- McKiernan, K. A., D'Angelo, B. R., Kaufman, J. N., & Binder, J. R. (2006). Interrupting the “stream of consciousness”: An fMRI investigation. *NeuroImage*, 29(4), 1185–1191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.030>
- Méndez, M. A., Zuluaga, P., Hornero, R., Gómez, C., Escudero, J., Rodríguez-Palancas, A., Ortiz, T., & Fernández, A. (2012). Complexity analysis of spontaneous brain activity: Effects of depression and antidepressant treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 26(5), 636–643. <https://doi.org/10.1177/0269881111408966>
- Mientus, S., Gallinat, J., Wuebben, Y., Pascual-Marqui, R. D., Mulert, C., Frick, K., Dorn, H., Herrmann, W. M., & Winterer, G. (2002). Cortical hypoactivation during resting EEG in schizophrenics but not in depressives and schizotypal subjects as revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 116(1–2), 95–111. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(02\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(02)00043-4)
- Mills, C., Bixler, R., Wang, X., & D'Mello, S. K. (2016). Automatic gaze-based detection of mind wandering during narrative film comprehension. *Proceedings of the 9th International Conference on Educational Data Mining, EDM 2016*, 30–37.
- Mills, C., & Mello, S. D. (2015). Toward a Real-time (Day) Dreamcatcher : Sensor-Free Detection of Mind Wandering During Online Reading. *Proceedings of the 8th International Conference on Educational Data Mining*, 69–76.
- Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2012). Developing treatments for impaired cognition in schizophrenia. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.017>
- Mitchell, D. J., McNaughton, N., Flanagan, D., & Kirk, I. J. (2008). Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta.” *Progress in Neurobiology*, 86(3), 156–185. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.005>
- Modai, S., & Shomron, N. (2016). Molecular Risk Factors for Schizophrenia. *Trends in Molecular Medicine*, 22(3), 242–253. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.01.006>
- Morin, A. (2009). Inner Speech and Consciousness. *Encyclopedia of Consciousness*, 1, 389–402. <https://doi.org/10.1016/B978-012373873-8.00040-2>

- Mur, M., Portella, M., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Eduard Vieta, E. (2007). Persistent Neuropsychological Deficit in Euthymic Bipolar Patients: Executive Function as a Core Deficit. *Journal Clinical Psychiatry*, *68*(7), 1078-1086. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0715>
- Patel, M. X., Arista, I. A., Taylor, M., & Barnes, T. R. E. (2013). How to compare doses of different antipsychotics: A systematic review of methods. *Schizophrenia Research*, *149*(1–3), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.030>
- Phillips, R. C., Salo, T., & Carter, C. S. (2015). Distinct neural correlates for attention lapses in patients with schizophrenia and healthy participants. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00502>
- Provencher, H. L., & Mueser, K. T. (1997). Positive and negative symptom behaviors and caregiver burden in the relatives of persons with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *26*(1), 71–80. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00043-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00043-1)
- Raghavendra, B. S., Dutt, D. N., Halahalli, H. N., & John, J. P. (2009). Complexity analysis of EEG in patients with schizophrenia using fractal dimension. *Physiological Measurement*, *30*(8), 795–808. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/30/8/005>
- Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(10), 713–726. <https://doi.org/10.1038/nrn3338>
- Ray, D., & Ram, D. (2012). Electrophysiological examination of Formal Thought Disorder in schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, *5*(4), 327–338. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.07.005>
- Robison, M. K., & Unsworth, N. (2015). Working Memory Capacity Offers Resistance to Mind-Wandering and External Distraction in a Context-Specific Manner. *Applied Cognitive Psychology*, *29*(5), 680–690. <https://doi.org/10.1002/acp.3150>
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Garcia-Navarro, C., Aparicio, A. I., Lopez-Anton, R., Moreno-Ortega, M., Jimenez-Arriero, M. A., Santos, J. L., Lobo, A., Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Palomo, T. (2012). The MATRICS consensus Cognitive battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia Research*, *134*(2–3), 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.026>
- Ruiz de Miras, J., Ibáñez-Molina, A. J., Soriano, M. F., & Iglesias-Parro, S. (2023). Schizophrenia classification using machine learning on resting state EEG signal. *Biomedical Signal Processing and Control*, *79*(April 2022), 104233. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104233>
- Ruiz de Miras, J., Soler, F., Iglesias-Parro, S., Ibáñez-Molina, A. J., Casali, A. G., Laureys, S.,

- Massimini, M., Esteban, F. J., Navas, J., & Langa, J. A. (2019). Fractal dimension analysis of states of consciousness and unconsciousness using transcranial magnetic stimulation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *175*, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.04.017>
- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., & Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory: A possible function of EEG theta oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(7), 1015–1022. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.006>
- Scammell, T. E., Arrigoni, E., & Lipton, J. O. (2017). Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*, *93*(4), 747–765. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>
- Schmitt, A., Hasan, A., Gruber, O., & Falkai, P. (2011). Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *261*(SUPPL. 2), 150–154. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0242-2>
- Schooler, J. W.; Reichle, Erik D.; Halpern, D. V. (2004). Zoning Out while Reading: Evidence for Dissociations between Experience and Metaconsciousness. In *Thinking and seeing: Visual metacognition in ad* (pp. 203–226).
- Schooler, J. W., Smallwood, J., Christoff, K., Handy, T. C., Reichle, E. D., & Sayette, M. A. (2011). Meta-awareness, perceptual decoupling and the wandering mind. *Trends in cognitive sciences*, *15*(7), 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.05.006>
- Schooler, J. W. (2002). Re-representing consciousness: dissociations between experience and metaconsciousness. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(8), 339–344. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)01949-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)01949-6)
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *27*(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Seli, P., Risko, E. F., & Smilek, D. (2016). On the Necessity of Distinguishing Between Unintentional and Intentional Mind Wandering. *Psychological Science*, *27*(5), 685–691. <https://doi.org/10.1177/0956797616634068>
- Seter, C., Giovannetti, T., Kessler, R. K., & Worth, S. (2011). Everyday action planning in schizophrenia. *Neuropsychological Rehabilitation*, *21*(2), 224–249. <https://doi.org/10.1080/09602011.2010.544519>
- Shin, D. J., Lee, T. Y., Jung, W. H., Kim, S. N., Jang, J. H., & Kwon, J. S. (2015). Away from

- home: The brain of the wandering mind as a model for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 165(1), 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.021>
- Singer, J. L., & Antrobus, J. S. (1963). A factor-analytic study of daydreaming and conceptually-related cognitive and personality variables. *Perceptual and Motor Skills*, 17(1), 187–209. <https://doi.org/https://doi.org/10.2466/pms.1963.17.1.1>
- Smallwood, J., Beach, E., Schooler, J. W., & Handy, T. C. (2008). Going AWOL in the brain: Mind wandering reduces cortical analysis of external events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(3), 458–469. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20037>
- Smallwood, J., Davies, J. B., Heim, D., Finnigan, F., Sudberry, M., O'Connor, R., & Obonsawin, M. (2004). Subjective experience and the attentional lapse: Task engagement and disengagement during sustained attention. *Consciousness and Cognition*, 13(4), 657–690. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2004.06.003>
- Smallwood, J., Fishman, D. J., & Schooler, J. W. (2007). Counting the cost of an absent mind: Mind wandering as an underrecognized influence on educational performance. *Psychonomic Bulletin and Review*, 14(2), 230–236. <https://doi.org/10.3758/BF03194057>
- Smallwood, J. M., Baracaia, S. F., Lowe, M., & Obonsawin, M. (2003). Task unrelated thought whilst encoding information. *Consciousness and Cognition*, 12(3), 452–484. [https://doi.org/10.1016/S1053-8100\(03\)00018-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8100(03)00018-7)
- Smallwood, J., McSpadden, M., & Schooler, J. W. (2007). The lights are on but no one's home: Meta-awareness and the decoupling of attention when the mind wanders. *Psychonomic Bulletin and Review*, 14(3), 527–533. <https://doi.org/10.3758/BF03194102>
- Smallwood, J., O'Connor, R. C., Sudbery, M. V., & Obonsawin, M. (2007). Mind-wandering and dysphoria. *Cognition and Emotion*, 21(4), 816–842. <https://doi.org/10.1080/02699930600911531>
- Smallwood, J., & Schooler, J. W. (2006). The restless mind. *Psychological Bulletin*, 132(6), 946–958. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.6.946>
- Smallwood, J., & Schooler, J. W. (2015). The Science of Mind Wandering: Empirically Navigating the Stream of Consciousness. *Annual Review Of Psychology* 1, 66, 487–518. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015331>
- Smallwood, J., Schooler, J. W., Turk, D. J., Cunningham, S. J., Burns, P., & Macrae, C. N. (2011). Self-reflection and the temporal focus of the wandering mind. *Consciousness and Cognition: An International Journal*, 20(4), 1120–1126. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.12.017>
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., & Bajo, M. T. (2009a). Inhibitory processes in

- memory are impaired in schizophrenia: Evidence from retrieval induced forgetting. *British Journal of Psychology*, *100*(4), 661–673. <https://doi.org/10.1348/000712609X418912>
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., & Bajo, M. T. (2009b). Intentional Inhibition in Memory and Hallucinations: Directed Forgetting and Updating. *Neuropsychology*, *23*(1), 61–70. <https://doi.org/10.1037/a0013739>
- Sponheim, S. R., Clementz, B. A., Iacono, W. G., & Beiser, M. (1994). Resting EEG in first-episode and chronic schizophrenia. In *Psychophysiology* (Vol. 31, Issue 1, pp. 37–43). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1994.tb01023.x>
- Sponheim, S. R., Clementz, B. A., Iacono, W. G., & Beiser, M. (2000). Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *48*(11), 1088–1097. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00907-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00907-0)
- Sponheim, S. R., Iacono, W. G., Thuras, P. D., Nugent, S. M., & Beiser, M. (2003). Sensitivity and specificity of select biological indices in characterizing psychotic patients and their relatives. *Schizophrenia Research*, *63*(1–2), 27–38. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00385-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00385-7)
- Spreng, R. N., & Grady, C. L. (2010). Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(6), 1112–1123. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21282>
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Chamberlain, J. P., Gilmore, A. W., & Schacter, D. L. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage*, *53*(1), 303–317. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.016>
- Stam, C. J. (2005). Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology*, *116*(10), 2266–2301. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.06.011>
- Stawarczyk, D., Majerus, S., Maj, M., Van der Linden, M., & D'Argembeau, A. (2011). Mind-wandering: phenomenology and function as assessed with a novel experience sampling method. *Acta Psychologica*, *136*(3), 370–381. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2011.01.002>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence from a Meta-analysis of Twin Studies. *Archives of General Psychiatry*, *60*(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>

- Sun, Y., Lim, J., Kwok, K., & Bezerianos, A. (2014). Functional cortical connectivity analysis of mental fatigue unmasks hemispheric asymmetry and changes in small-world networks. *Brain and Cognition*, *85*(1), 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.12.011>
- Surmeli, T., Ertem, A., Eralp, E., & Kos, I. H. (2012). Schizophrenia and the efficacy of qEEG-guided neurofeedback treatment: A clinical case series. *Clinical EEG and Neuroscience*, *43*(2), 133–144. <https://doi.org/10.1177/1550059411429531>
- Taghavi, M., Boostani, R., Sabeti, M., & Taghavi, S. M. A. (2011). Usefulness of approximate entropy in the diagnosis of schizophrenia. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, *5*(2), 62–70.
- Takahashi, T., Cho, R. Y., Mizuno, T., Kikuch, M., Murata, T., Takahashi, K., & Wada, Y. (2010). Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naive schizophrenia: A multiscale entropy analysis. *Neuroimage*, *51*(1), 173–182. <https://doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.009>.
- Teasdale, J. D., Dritschel, B. H., Taylor, M. J., Proctor, L., Lloyd, C. A., Nimmo-Smith, I., & Baddeley, A. D. (1995). Stimulus-independent thought depends on central executive resources. *Memory & Cognition*, *23*(5), 551–559. <https://doi.org/10.3758/BF03197257>
- Thiéart, R. A., & Forgues, B. (1995). Chaos Theory and Organization. *Organization Science*, *6*(1), 19–31. <https://doi.org/10.1287/orsc.6.1.19>
- Tiihonen, J. (2016). Real-world effectiveness of antipsychotics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *134*(5), 371–373. <https://doi.org/10.1111/acps.12641>
- Tran, Y., Craig, A., Craig, R., Chai, R., & Nguyen, H. (2020). The influence of mental fatigue on brain activity: Evidence from a systematic review with meta-analyses. *Psychophysiology*, *57*(5), 1–17. <https://doi.org/10.1111/psyp.13554>
- van der Meer, L., Costafreda, S., Aleman, A., & David, A. S. (2010). Self-reflection and the brain: A theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(6), 935–946. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.004>
- Van der Stelt, O., & Belger, A. (2007). Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(4), 955–970. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm016>
- van Son, D., De Blasio, F. M., Fogarty, J. S., Angelidis, A., Barry, R. J., & Putman, P. (2019). Frontal EEG theta/beta ratio during mind wandering episodes. *Biological Psychology*, *140*, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.11.003>

- 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>
- Verrusio, W., Ettorre, E., Vicenzini, E., Vanacore, N., Cacciafesta, M., & Mecarelli, O. (2015). The Mozart Effect: A quantitative EEG study. *Consciousness and Cognition*, 35, 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.05.005>
- Villena-González, M., López, V., & Rodríguez, E. (2016). Orienting attention to visual or verbal/auditory imagery differentially impairs the processing of visual stimuli. *NeuroImage*, 132, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.013>
- Vinski, M. T., & Watter, S. (2012). Priming honesty reduces subjective bias in self-report measures of mind wandering. *Consciousness and Cognition*, 21(1), 451–455. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.11.001>
- Von Stein, A., & Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: From local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International Journal of Psychophysiology*, 38(3), 301–313. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00172-0](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00172-0)
- Wang, H., Zeng, L. L., Chen, Y., Yin, H., Tan, Q., & Hu, D. (2015). Evidence of a dissociation pattern in default mode subnetwork functional connectivity in schizophrenia. *Scientific Reports*, 5(May), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep14655>
- Ward, L. M. (2003). Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(12), 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.10.012>
- Waters, F., Woodward, T., Allen, P., Aleman, A., & Sommer, I. (2012). Self-recognition deficits in schizophrenia patients with auditory hallucinations: a meta-analysis of the literature. *Schizophrenia bulletin*, 38(4), 741–750. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq144>
- Weinstein, Y. (2018). Mind-wandering, how do I measure thee with probes? Let me count the ways. *Behavior Research Methods*, 50(2), 642–661. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0891-9>
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*, 9(7), 971–978. <https://doi.org/10.1038/nn1727>
- Widge, A. S., Bilge, M. T., Montana, R., Chang, W., Rodriguez, C. I., Deckersbach, T., Carpenter, L. L., Kalin, N. H., & Nemeroff, C. B. (2019). Electroencephalographic biomarkers for treatment response prediction in major depressive illness: A meta-

- analysis. *American Journal of Psychiatry*, 176(1), 44–56.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121358>
- Yang, A. C., & Tsai, S. J. (2013). Is mental illness complex? From behavior to brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 253–257.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.09.015>
- Yeum, T. S., & Kang, U. G. (2018). Reduction in Alpha Peak Frequency and Coherence on Quantitative Electroencephalography in Patients with Schizophrenia. *Journal of Korean Medical Science*, 33(26), e179. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e179>
- Zhang, Y., & Kumada, T. (2018). Automatic detection of mind wandering in a simulated driving task with behavioral measures. *PLoS ONE*, 13(11), 1–17.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207092>
- Zhao, C., Zhao, M., Liu, J., & Zheng, C. (2012). Electroencephalogram and electrocardiograph assessment of mental fatigue in a driving simulator. *Accident Analysis and Prevention*, 45, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2011.11.019>
- Zheng, Y., Wang, D., Zhang, Y., & Xu, W. (2019). Detecting mind wandering: An objective method via simultaneous control of respiration and fingertip pressure. *Frontiers in Psychology*, 10(FEB), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00216>
- Zhou, L., Pu, W., Wang, J., Liu, H., Wu, G., Liu, C., Mwansisya, T. E., Tao, H., Chen, X., Huang, X., Lv, D., Xue, Z., Shan, B., & Liu, Z. (2016). Inefficient DMN Suppression in Schizophrenia Patients with Impaired Cognitive Function but not Patients with Preserved Cognitive Function. *Scientific Reports*, 6, 1–10.
<https://doi.org/10.1038/srep21657>

Material complementario.

Participación y ponencias en congresos.

- Prieto-Alcántara, M., Rodríguez-Osuna, I., Ibáñez-Molina, A. J., Esteban, F. J. e Iglesias-Parro, S. (2018). Búsquedas en Internet como indicador de la frecuencia de algunas enfermedades neurodegenerativas. *II Congreso Internacional de Investigación Multidisciplinar en Salud*. Universidad de Jaén.
- Rodríguez-Osuna, I., Prieto-Alcántara, M., Esteban, F. J., Ibáñez-Molina, A. J. e Iglesias-Parro, S. (2018). Motores de búsqueda como herramienta de ayuda en la toma de decisiones en el embarazo. *II Congreso Internacional de Investigación Multidisciplinar en Salud*. Universidad de Jaén
- Prieto-Alcántara, M., Esteban, F. J. e Iglesias-Parro, S. (2018). Análisis descriptivo de series temporales de Internet como herramienta de ayuda en la toma de decisiones en salud. *II Jornadas de Estadística como Herramienta Científica*. Universidad de Jaén.
- Rodríguez-Osuna, I., Prieto-Alcántara, M. e Iglesias-Parro, S. (2018). "Análisis de series temporales de búsquedas en Internet como indicador del interés de enfermedades neurodegenerativas. *II Jornadas de Estadística como Herramienta Científica*. Universidad de Jaén.