

A. Fernández<sup>1,2</sup>  
M. Andreina Méndez<sup>2</sup>  
R. Hornero<sup>3</sup>  
T. Ortiz<sup>1,2</sup>  
J. J. López-Ibor<sup>1,4</sup>

# Análisis de complejidad de la actividad cerebral y trastornos mentales

<sup>1</sup>Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica  
Universidad Complutense de Madrid

<sup>3</sup>Grupo de Ingeniería Biomédica  
Universidad de Valladolid

<sup>2</sup>Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego  
Universidad Complutense de Madrid

<sup>4</sup>Instituto de Psiquiatría y Salud Mental  
Hospital Universitario San Carlos de Madrid

El conocimiento sobre los procesos cerebrales que subyacen tras los trastornos mentales ha incrementado significativamente en las últimas décadas, pero a pesar del importante esfuerzo investigador no disponemos de ningún marcador biológico para estos trastornos. Por ejemplo, las técnicas neurofisiológicas (EEG o MEG) se han utilizado ampliamente en la investigación de los síndromes psiquiátricos más importantes como la esquizofrenia, la depresión mayor, el trastorno bipolar o el trastorno obsesivo/compulsivo. Los resultados de algunos de estos estudios permitieron la construcción de modelos estadísticos con alta sensibilidad y especificidad, aunque estos modelos no han alcanzado la práctica clínica diaria. Una posible explicación para esta situación sería la utilización de procedimientos de análisis inadecuados que podrían perder elementos importantes de la información contenida en la señal cerebral. En este sentido se han propuesto nuevos métodos de análisis no-lineal para los datos neurofisiológicos. De particular interés resulta el análisis de complejidad de la señal cerebral que se ha utilizado ampliamente en la investigación de trastornos psiquiátricos. Los parámetros de complejidad EEG o MEG generalmente estiman la predictibilidad de las oscilaciones cerebrales y/o el número de osciladores independientes que subyacen tras las señales observadas. Más importante aun, los parámetros de complejidad parecen ser sensibles a los componentes temporales de la actividad cerebral y por tanto podrían reflejar bien la naturaleza dinámica de los trastornos psiquiátricos. Este artículo revisa alguno de los estudios más importantes dentro de este campo, en especial aquellos que se centran en el diagnóstico, el seguimiento y la respuesta al tratamiento.

**Palabras clave:**  
marcadores biológicos, complejidad, EEG, MEG

*Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(4):229-238

## Brain Complexity analysis and mental disorders

The knowledge on the brain processes underlying mental disorders has significantly increased during the last decades, but in spite of this very important research effort a biological marker is not available for such disorders. For example, neurophysiological techniques (EEG and MEG), have been broadly utilized in the investigation of the most important psychiatric syndromes such as schizophrenia, major depression, bipolar disorder or obsessive/compulsive disorder. The outcomes of some of those neurophysiological studies allowed the building of statistical models with very high sensitivity and specificity, although those models did not reach a day to day clinical practice. A potential explanation for this situation is an inadequate analysis procedure which might be missing some important quantum of information contained in brain signals. In this vein, new methods of non-linear analysis have been proposed for the investigation of neurophysiological data. Particularly, the analysis of brain signals' complexity have been broadly utilized in the investigation of psychiatric disorders. Parameters of EEG-MEG complexity usually estimate the predictability of brain oscillations and/or the number of independent oscillators underlying the observed signals. More importantly, complexity parameters seem to be sensitive to the temporal components of brain activity, and therefore might reflect the dynamical nature of psychiatric disorders. This paper reviews some of the most relevant studies within this field, especially those focusing on the diagnosis, follow-up and prediction of response to treatment.

**Keywords:**  
biological markers, complexity, EEG, MEG

## INTRODUCCIÓN: MAGNETOENCEFALOGRAFÍA EN TRASTORNOS MENTALES, EL PROBLEMA DEL MARCADOR BIOLÓGICO

Durante los últimos años se ha producido un aumento muy importante en el conocimiento de los procesos cerebrales que subyacen a los trastornos mentales. Esperamos ade-

**Correspondencia:**  
Alberto Fernández Lucas  
Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego  
Universidad Complutense de Madrid, Avda. Complutense s/n 28040, Madrid  
Telf/Fax: +34913942296/ +34913942294  
Correo electrónico: aferlucas@med.ucm.es

más que este conocimiento juegue un papel fundamental en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mentales, así como en el seguimiento de la evolución de las mismas. Las técnicas neurofisiológicas forman parte de esa pléyade de métodos que pretenden solventar el gran problema al que nos enfrentamos en la actualidad: no existen marcadores biológicos para la mayor parte de los trastornos mentales. Más aun, cuando hablamos de "marcadores" no nos referimos exclusivamente a la cuestión básica del marcador diagnóstico, sino a marcadores destinados al seguimiento de la enfermedad y a la predicción de la respuesta terapéutica.

La MEG, como contrapartida neuromagnética del EEG, es una técnica relativamente reciente y por tanto su utilización en población psiquiátrica se centra, en estos momentos, en la investigación básica o básico-clínica y aun no en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes psiquiátricos. No obstante, la aplicación de la MEG en la investigación de los trastornos psiquiátricos es amplísima y una breve revisión de la literatura así lo indica. Ya en el año 1999<sup>1</sup> existían datos suficientes como para recopilar un artículo monográfico sobre las aplicaciones de la MEG en Psiquiatría. Posteriormente el número de investigaciones se ha ido incrementando y no existe trastorno psiquiátrico "mayor" que no haya sido abordado mediante estudios MEG. Aunque sería extraordinariamente prolijo referirnos a todos ellos, no podemos dejar de señalar algunos ejemplos: depresión mayor<sup>2-10</sup>, esquizofrenia<sup>11-19</sup>, trastorno bipolar<sup>20-26</sup>, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)<sup>27-34</sup>, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)<sup>35-40</sup>, etc.

Estos estudios están enfocados a investigar tanto la actividad basal del cerebro de los pacientes como su respuesta ante determinadas tareas cognitivas. En general las investigaciones MEG han confirmado lo que sabíamos previamente gracias a la literatura EEG: la actividad cerebral de base está de alguna forma alterada en los pacientes con trastornos mentales y su actividad cognitiva muestra variaciones significativas frente a los sujetos de control. Hay que señalar que la mayor parte de los estudios cognitivos han estado enfocados hacia la pura investigación básica y no se ha calculado en ellos la potencia diagnóstica para estos trastornos. Los estudios realizados sobre la actividad cerebral espontánea de los pacientes y en especial los que han realizado un análisis del espectro de potencia tradicional de la señal registrada (bandas delta, theta, alfa, etc.) sí han pretendido plantear estas pruebas como herramienta clínica ¿con qué resultados?

La primera respuesta a esta pregunta es que la realidad es tozuda y resulta evidente que ni el EEG (de larga tradición) ni la MEG se utilizan, en la actualidad, como pruebas diagnósticas en las enfermedades mentales. Esto es así a pesar de que algunos estudios (ver por ejemplo Monastera et al.,<sup>41</sup>) arrojan valores de sensibilidad/especificidad verdaderamente notables ¿Cuál es el problema entonces? No podemos descartar que dentro del "cambio de paradigma" que se ha producido en la investigación psicopatológica, las

técnicas neurofisiológicas hayan salido mal paradas frente a las técnicas de neuroimagen que ofrecen resultados de una comprensión mucho más intuitiva dado su carácter visual. Sin embargo esta es sólo una explicación parcial.

Si revisamos la literatura, resulta patente el hecho de que la mayor parte de los trastornos que afectan el estado mental de los individuos producen una variación muy similar en el patrón de actividad cerebral basal, esto es, la denominada "lentificación" de los trazados. Este patrón de lentificación, que se define de forma operativa como un aumento de la potencia en las bandas de baja frecuencia (delta y especialmente theta) frente a las de alta frecuencia (alfa y beta) aparece al menos en: la esquizofrenia, el TOC, el TDAH, las demencias, el deterioro cognitivo y parcialmente en la depresión y el trastorno bipolar<sup>41-50</sup>. Algunos trastornos presentan características particulares, como la "disritmia" de la esquizofrenia<sup>51</sup> o el "small sharp spike pattern" (actividad paraxosística similar a la epiléptica) del trastorno bipolar<sup>52</sup>. La depresión muestra un patrón algo especial, ya que varios trabajos han descrito un aumento asimétrico de la potencia de la banda alfa en el cortex frontal, acompañado de una disminución en la potencia delta<sup>53, 54</sup>. Es interesante comprobar, además, que este patrón cambia con el tratamiento antidepressivo efectivo<sup>55</sup>.

Vistos todos estos datos, parece que podemos emitir una respuesta más sólida para explicar el poco éxito de las técnicas neurofisiológicas: los estudios actuales pueden ser muy sensibles pero son tremendamente inespecíficos. Si patologías diversas comparten un mismo "signo", la utilidad de ese signo es muy relativa. Para añadir más leña al fuego, la mayoría de los estudios EEG-MEG se han realizado en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con psicofármacos que, por sí mismos, producen una variación significativa en el patrón de actividad cerebral que es bien conocida<sup>56</sup>.

Ante esta situación, los investigadores en el área plantearon hace tiempo si las técnicas empleadas para analizar la actividad EEG o MEG eran las adecuadas y, especialmente, si estaban teniendo en cuenta las características físicas de las señales eléctricas y magnéticas para extraer de ellas toda la información que contienen. De este planteamiento surge una línea de investigación completamente nueva: los métodos de análisis no-lineal.

## UNA PROPUESTA ALTERNATIVA: LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS NO-LINEAL DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL

El análisis no-lineal de la actividad cerebral ha supuesto un avance radical, dadas las dificultades de los métodos de análisis tradicional para extraer toda la información que nos ofrecen las técnicas neurofisiológicas<sup>57</sup>. La asunción fundamental de estos métodos es que las señales de EEG o MEG son generadas por procesos deterministas que refle-

jan asociaciones no-lineales entre poblaciones de neuronas. Más aun, se asume que la no-linealidad del cerebro está implícita desde el nivel neuronal<sup>58</sup>, ya que el comportamiento dinámico de las neuronas individuales está gobernado por fenómenos de umbral y saturación. Estos dos fenómenos, que están en la base del comportamiento de la neurona, son típicamente no-lineales, es decir, reflejan que la respuesta de la neurona no es proporcional a los estímulos que recibe en cada momento.

Los primeros estudios que aplicaron este marco teórico se realizaron en 1985 en el cortex motor del mono<sup>59</sup> y se denominaron "análisis del caos". Posteriormente estas medidas se han desarrollado hasta la situación actual donde contamos con varios estimadores no-lineales entre los que destacan los estimadores de la complejidad de la señal cerebral. Muchos de estos estimadores no-lineales tienen en cuenta otra característica básica de las señales cerebrales ignorada por los métodos de análisis tradicional: la no-estacionariedad<sup>57</sup>. De manera formal podemos definir la estacionariedad como la propiedad mediante la cual las características estadísticas básicas de la señal (media, desviación típica, etc.) se mantienen estables a lo largo del tiempo. Esta propiedad es fundamental ya que recoge una de las esencias de la actividad cerebral: el cambio a través del tiempo. Los métodos de análisis espectral asumen que la señal cerebral recogida a lo largo de un periodo ideal de 5 minutos se mantiene estable a lo largo del tiempo (es estacionaria), de tal modo que no perdemos información relevante si extraemos la potencia de una banda de frecuencia considerando ese periodo como un "todo". Ahora sabemos que esto no es cierto y que sólo durante periodos de tiempo muy variables la señal cerebral se mantiene estable como para cumplir los requisitos de la estacionariedad. La señal del cerebro es esencialmente cambiante y por tanto no-estacionaria.

Casualmente, dejando a un lado el campo de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo, ha sido en el ámbito de la Psiquiatría donde más se ha empleado el análisis no-lineal y en particular el análisis de la complejidad cerebral. Así lo señala la gran cantidad de trabajos publicados hasta el momento<sup>60-69</sup>. Estos estudios se centran en la aplicación de los estimadores de complejidad-variabilidad como elemento de apoyo diagnóstico o en su utilización para la predicción de la respuesta terapéutica tanto en depresión mayor como en esquizofrenia. Pero primero veamos de forma más detallada en que consisten los métodos no-lineales de análisis de la complejidad cerebral.

## Introducción al concepto de complejidad: Complejidad de Lempel-Ziv

Una característica básica que describe los sistemas biológicos es su complejidad. Esta complejidad se debe a la

interacción de un incontable número de unidades estructurales que operan en un gran rango de escalas temporales y espaciales que permiten al organismo adaptarse al medio. Para describir y cuantificar los mecanismos de estos comportamientos los investigadores han empleado nuevas técnicas derivadas de la teoría de la complejidad, pero ¿qué entendemos por complejidad en el marco de las señales biológicas? Es muy complicado ofrecer una definición sencilla, no obstante los algoritmos de complejidad que se están utilizando en este momento miden, de forma general, dos aspectos de los sistemas biológicos: 1. El grado de entropía o "predictibilidad" del sistema (entropía aproximada, entropía espectral, etc.) y 2. El número mínimo de variables, componentes o generadores que permiten describir el comportamiento de ese sistema (dimensión de correlación, componentes de Lyapunov, complejidad de Lempel-Ziv, etc., ver Pereda et al.,<sup>70</sup>). Si seguimos la teoría de Goldberger<sup>71</sup>, los sistemas biológicos sanos son más complejos y cualquier enfermedad o el propio envejecimiento producirían una disminución de la complejidad de los mismos. Luego veremos que las cosas son más complicadas y determinados trastornos están caracterizados por un aumento de los valores de complejidad<sup>72</sup>.

Como hemos podido comprobar, existen multitud de estimadores de la complejidad de los sistemas biológicos que pueden aplicarse a las señales cerebrales pero desde hace tiempo nuestro grupo de investigación viene trabajando con un estimador denominado complejidad de Lempel-Ziv (LZ)<sup>73</sup> que resulta ideal por diversas razones. Valores más elevados de complejidad LZ (en una escala de cero a uno) se corresponden con una mayor complejidad en los datos analizados. Esta medida no depende de si la señal a analizar ha sido generada por un proceso aleatorio o determinista<sup>73</sup>. Además, contiene la noción de complejidad en el sentido estadístico del término (entropía de Shannon), así como en el determinista (complejidad de Kolmogorov)<sup>74</sup>. Es decir, la complejidad de una secuencia depende del número de bits del programa más corto capaz de generar la misma<sup>73</sup>. Así pues esta medida de complejidad está relacionada con el número de subsecuencias presentes en la serie original y con la tasa de repetición de las mismas<sup>75</sup>.

Debido a estas características, la complejidad LZ ha sido aplicada en muy diferentes ámbitos. Por ejemplo, se ha empleado esta métrica para analizar señales EEG y MEG de pacientes con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve<sup>73, 76, 77</sup> y para medir la profundidad de la anestesia<sup>78</sup>. Así mismo, se ha demostrado que la complejidad LZ permite predecir ataques epilépticos<sup>75</sup>. Dentro del campo de la Psiquiatría Li y colaboradores han utilizado la complejidad LZ en pacientes con depresión psicótica y esquizofrenia<sup>66</sup> y nuestro grupo ha empleado este parámetro en pacientes con TDAH<sup>31</sup>, depresión mayor<sup>79</sup> y esquizofrenia<sup>80</sup>.

Ahora que sabemos para qué se utiliza la complejidad LZ y cuales son sus características técnicas, debemos en-

tender qué significa en el ámbito de las señales cerebrales. Una de las formas de definir intuitivamente el concepto de complejidad LZ es que esta medida captura la estructura temporal de la señal cerebral, es decir, la complejidad LZ es sensible a los cambios que se producen en la actividad cerebral a lo largo del tiempo. Ya hemos visto que el cambio es una de las características básicas del cerebro sano, los cerebros sanos son en general más cambiantes que los cerebros de pacientes con ciertas patologías como la epilepsia o la enfermedad de Alzheimer. Igualmente ciertos fármacos, como algunos anestésicos, influyen en la actividad cerebral haciendo esta más homogénea, es decir, de nuevo disminuyendo esa tendencia "normal" al cambio<sup>78</sup>. Sin embargo ese concepto de "capacidad de detectar el cambio" es meramente intuitivo, mientras que si no conocemos el significado real de esta medida de complejidad su aplicación clínica es dudosa.

En este sentido Aboy y colaboradores<sup>81</sup> llevaron a cabo un estudio fundamental. Los autores probaron qué tipo de características de la señal producían cambios significativos, en sentido de aumento o disminución, en la complejidad LZ. Un primer dato importante teniendo en cuenta las limitaciones de la MEG y otras técnicas de neuroimagen es que el ruido (interferencias externas) no influye significativamente en los valores LZ. Si nos referimos a la predominancia de determinados patrones de frecuencia, observamos que la predominancia de actividad en frecuencias bajas (típica en algunas patologías como ya vimos) produce una disminución marginal de los valores de complejidad. El factor que realmente produce una elevación de los valores de complejidad LZ es el "número de componentes de frecuencia" que tiene la señal. Esto es, cuantos más cambios de patrones de frecuencia haya en un registro dado de actividad cerebral, esta presentará valores más altos de complejidad LZ. Si la actividad se mantiene estable (o sincronizada) en una determinada frecuencia (alfa, theta, beta, delta, gamma, etc.) los valores de complejidad disminuyen significativamente. Una mayor variabilidad en frecuencias induce valores más altos de complejidad. El ejemplo más claro de esta tendencia lo encontramos en las crisis epilépticas generalizadas, que precisamente se caracterizan porque durante las mismas el cerebro se sincroniza de forma patológica (ver las "crisis de ausencia"). Inmediatamente antes de la crisis y durante la misma los valores de complejidad disminuyen de forma dramática, para aumentar cuando la crisis desaparece<sup>75</sup>. Un caso menos dramático pero también significativo es el recientemente demostrado en enfermos de Alzheimer<sup>73, 77</sup>, en los que la complejidad de su actividad cerebral disminuye de forma generalizada cuando se les compara con ancianos sanos. En sentido contrario nos encontramos con patologías como la esquizofrenia donde una mayor variabilidad de la actividad cerebral (recordemos la "disritmia") está asociada con un aumento en los valores de complejidad LZ<sup>66, 80</sup>.

Es evidente que la aplicación de este método a poblaciones clínicas es muy reciente y por tanto queda mucho aun por determinar, no obstante es esperable que cualquier patología en la que se produzca una alteración funcional cerebral, ya sea global o focalizada, sea susceptible de ser investigada mediante el parámetro de complejidad LZ.

### Complejidad de Lempel-Ziv y trastornos mentales: diagnóstico, evolución y predicción de la respuesta terapéutica

Hasta el momento hemos descrito algunas características generales de los métodos de análisis no-lineal y de la complejidad LZ, también sobre los beneficios y las características técnicas del parámetro. No obstante aun tenemos por delante el reto más importante: justificar sobre qué bases se sustenta la motivación de utilizar un parámetro de complejidad para el diagnóstico, seguimiento de la evolución y predicción de la respuesta terapéutica de los trastornos mentales. Esa motivación tiene tres fundamentos que interactúan entre sí y que pasamos a definir por orden de importancia:

1. La complejidad LZ es, como ya vimos, menos sensible a factores externos (ruido) que puedan afectar a los registros fisiológicos. Desde nuestra experiencia, la consecuencia de esa menor sensibilidad es que la señal cerebral registrada no está tan afectada por fuentes adicionales de variabilidad, si exceptuamos las impuestas por la condiciones del sujeto que es registrado. Dentro del ámbito de los registros MEG esta propiedad adquiere una relevancia especial, ya que es bien conocido que los métodos de análisis tradicional están muy influidos por las condiciones de ruido magnético y artefactos que aparecen durante el registro. Esto convierte a la medida de complejidad LZ en ideal para realizar estudios de seguimiento donde se evalúe, por ejemplo, el efecto de un determinado psicofármaco y donde el paciente sea registrado en varias ocasiones para comprobar los cambios que el fármaco produce en su actividad cerebral. En este caso podemos esperar que esas potenciales variaciones en la señal cerebral se deban exclusivamente a un cambio en el estado fisiológico del paciente y no a un cambio en las condiciones ambientales en las que se ha realizado el registro. Esto tiene una importancia fundamental para asegurar la relevancia de los estudios.
2. La complejidad LZ es un índice de la variabilidad de los patrones de frecuencia de nuestra actividad cerebral ¿de qué depende esa variabilidad? La literatura clásica sobre EEG<sup>82</sup> nos habla de la importancia que tiene la preservación de las conexiones tálamo-corticales y cortico-corticales en la generación de los ritmos cerebrales. De hecho, es bien conocido cómo patologías neurodegenerativas donde existe un grado importante de desconexión (un claro ejemplo es el Alzheimer) pro-

ducen una disminución en la variabilidad de estos ritmos y una tendencia hacia la predominancia de bandas de baja frecuencia.

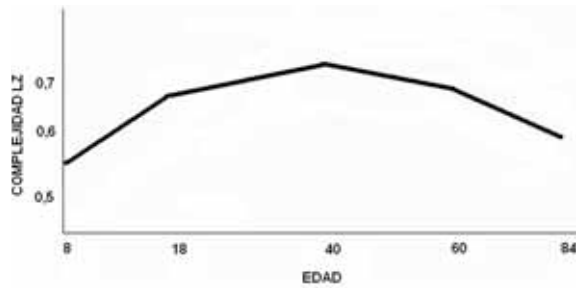
Con estos antecedentes podríamos hipotetizar que las variaciones en complejidad dependen también del mayor o menor grado de conectividad del cerebro que genera las señales que registramos. Esta hipótesis ha sido evaluada por al menos dos autores con resultados contradictorios. Karl Friston<sup>83, 84</sup> prueba esta hipótesis en el contexto de la investigación sobre la neuropatología de la esquizofrenia. Para Friston el problema neurobiológico básico que subyace a la esquizofrenia es la desconexión entre áreas cerebrales más que la lesión de una zona particular del cerebro. Bajo estas condiciones, realiza un estudio programando una red neuronal que simulara las características de lo que podríamos denominar un "cerebro con esquizofrenia" y calculando las consecuencias del funcionamiento de esa red en términos de complejidad. Sus resultados indicaban que la desconexión está asociada con un aumento de los valores de complejidad, lo que resultaría en cierto modo contradictorio con los conocimientos neurofisiológicos de los que disponemos. Sporns y colaboradores<sup>85</sup> realizaron una revisión de la literatura sobre conectividad cerebral y complejidad, centrándose en la relación entre neuroanatomía y dinámica de la actividad cerebral. La hipótesis de Sporns era que los cerebros más conectados producen funcionamientos más complejos. Para probar su hipótesis realizaron también varias simulaciones, comprobando en este caso que las redes neuronales más conectadas arrojan valores de complejidad funcional más elevados.

Es evidente que estos trabajos de simulación deben tomarse con mucha cautela y que deberíamos contar con estudios donde se correlacionara la conectividad cerebral "real" con los valores de complejidad de la señal neurofisiológica. En este sentido nuestro grupo de investigación está realizando una investigación que podría resultar importante para arrojar luz sobre este problema básico. Siguiendo la hipótesis de Sporns y colaboradores que plantea una relación positiva entre complejidad y conectividad, realizamos un estudio correlacional en el que por un lado obtuvimos los valores de complejidad LZ y por otro calculamos los valores de anisotropía fraccional a partir del tensor de difusión de las resonancias magnéticas de 17 adultos sanos<sup>86</sup>. Los valores de anisotropía fraccional son un indicador de la integridad axonal y por tanto valoran la conectividad cerebral real. Como esperábamos existe una correlación significativa y siempre positiva entre los valores de anisotropía fraccional y los valores de complejidad, que aparece en zonas fundamentales para el funcionamiento cerebral como el cuerpo calloso o la sustancia blanca temporal medial. Esto indica que una mejor conectividad anatómica está asociada con valores de complejidad más elevados.

¿Qué importancia puede tener esto para la investigación de trastornos mentales? Desde nuestro punto de vista, fundamental. Pero para justificar esta afirmación pasemos al último punto.

3. Como acabamos de ver, parece que diversas líneas de evidencia convergen en una relación positiva entre conectividad cerebral y complejidad de la señal y esa sería la razón por la que patologías que cursan con algún tipo de proceso de desconexión como las demencias producirían valores de complejidad más bajos. Sin embargo las cosas no son tan sencillas. Nos encontramos con la esquizofrenia donde, en general, se han encontrado valores más elevados de complejidad y donde una de las hipótesis neuropatológicas más importantes es la de la desconexión ¿no es esto contradictorio? Lo es, a menos que tengamos en cuenta la última pieza del puzzle: el carácter evolutivo de la conectividad cerebral ligado con el neurodesarrollo. Hasta el momento hemos considerado estudios en los que, como por otra parte es habitual, se considera simplemente la existencia de diferencias significativas entre grupos de control y grupos patológicos. Los pacientes muestran a veces valores de complejidad más altos y a veces más bajos pero la investigación no va mucho más allá. Sin embargo Anokhin y colaboradores<sup>87</sup> y Meyer-Lindenberg<sup>88</sup> describieron un hecho fundamental: existe una regla que asocia los valores de complejidad con el proceso de maduración, de tal manera que estos valores suben de forma brusca desde la infancia hasta la adolescencia y mantienen esta tendencia, aunque de forma sostenida y no brusca, hasta los 60 años, edad en la que terminan las muestras de ambos autores. Esto es, existiría un proceso normativo de evolución de la complejidad asociado con la edad.

Recientemente nuestro grupo confirmó este hallazgo para el segmento de edades entre la infancia y la adolescencia<sup>77</sup>, pero demostró que el proceso de aumento de complejidad alcanza un punto de estabilización a partir del cual los valores de complejidad comienzan a reducirse de forma paulatina hasta la vejez tardía<sup>77</sup>. Todos los autores que hemos contribuido a esta línea de investigación sostenemos que debe existir una ligazón clara entre este patrón de crecimiento-estabilización-reducción de los valores de complejidad EEG-MEG y algún proceso básico del neurodesarrollo. En este momento, y teniendo en cuenta los datos de los que disponemos y que ya han sido parcialmente descritos, el proceso que cuenta con una base más firme es el de maduración de la sustancia blanca y por tanto (volvemos al punto anterior) de establecimiento de las conexiones nerviosas efectivas. De acuerdo con Bartzokis<sup>89</sup>, la sustancia gris alcanza su punto máximo de volumen en la adolescencia y comienza a decrecer en forma de pendiente negativa hasta la vejez. La sustancia blanca evoluciona de una forma totalmente distinta. Primero existe un proceso de aumento de volumen muy importante hasta la



La figura muestra la relación entre complejidad de la actividad cerebral y edad. Como puede observarse los valores de complejidad aumentan de forma brusca hasta la adolescencia, mantienen un crecimiento sostenido hasta los 40 años aproximadamente y a partir de esta edad comienzan a reducirse de forma paulatina. Esta reducción es más importante a partir de los 65-70 años.

Figura 1

adolescencia, que se mantiene de forma sostenida hasta alcanzar un máximo a los 44 años y empieza a decrecer suavemente hasta la vejez. Efectivamente, como puede comprobarse en la Figura 1 es un proceso que emula de forma casi perfecta lo que hemos descrito para la complejidad LZ.

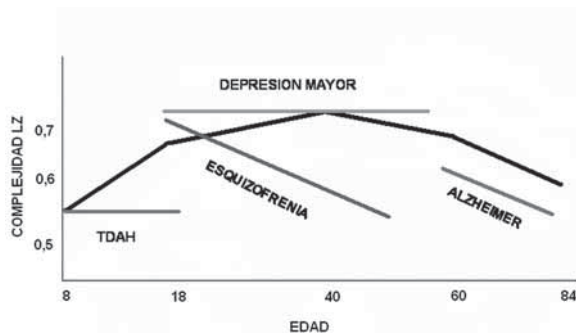
Las consecuencias de estos hallazgos son muy importantes. La primera de ellas es que no debemos contemplar las diferencias entre pacientes y controles de forma estática sino de forma evolutiva. Los pacientes pueden mostrar valores de complejidad más altos o más bajos pero lo verdaderamente importante es observar cual es su comportamiento dentro de un proceso evolutivo. Así, los pacientes con TDAH muestran valores de complejidad LZ frontal más bajos que los niños control; pero aun más importante, mientras los controles ven aumentados sus valores de complejidad de forma brusca hasta los 14 años, los niños con TDAH no siguen esa tendencia de tal manera que las diferencias entre pacientes y controles se va haciendo más grandes con la edad hasta alcanzar una sensibilidad de 92% y una especificidad del 100% en niños mayores de 9 años<sup>31</sup>.

El ejemplo del TDAH es relevante porque indica que la complejidad LZ podría ser un marcador diagnóstico en todos aquellos trastornos mentales y/o conductuales donde exista un componente neuromadurativo. Teniendo en cuenta esta premisa debíamos probar la sensibilidad de la complejidad LZ en un trastorno donde el debate entre las hipótesis neuromadurativa y neurodegenerativa alcanza una importancia capital: la esquizofrenia. Nuestros resultados<sup>30</sup> fueron concluyentes. Los pacientes más jóvenes con esquizofrenia mostraban valores de complejidad más elevados que los controles de su misma edad, sin embargo mientras los controles cumplían esa "norma" de incrementar los valores LZ en función de la edad, los enfermos con esquizofrenia mostraban la

tendencia opuesta. Aquí es importante señalar que los niños TDAH no veían sus valores de complejidad aumentados en función de la edad, pero la tendencia era que esos valores se mantuvieran relativamente estables. Los pacientes con esquizofrenia mostraban una pendiente negativa claramente significativa, idéntica a la que muestran los pacientes de Alzheimer. Estos datos nos hablarían de un componente de alteración del proceso "normal" de maduración pero también de un componente neurodegenerativo. De nuevo el hecho de contar con el proceso evolutivo de las puntuaciones de complejidad aumentó la sensibilidad y especificidad del modelo.

Por último nos enfrentamos con un trastorno en el que no existe un componente neuromadurativo o neurodegenerativo claro pero en el que es fundamental determinar un marcador para intentar predecir el éxito de la terapia: la depresión mayor. En este caso los resultados resultaron especialmente interesantes (ver 79). Los pacientes con depresión mayor mostraban valores iniciales de complejidad más elevados que los controles pero de nuevo sus puntuaciones no evolucionaban de forma positiva en función de la edad sino más bien se mantenían estables, mostrando una línea de crecimiento plana. Tras 6 meses de tratamiento con mirtazapina, que resultó efectivo en todos los casos, los valores de complejidad de los pacientes se redujeron en todo el cerebro y, más importante aun, los pacientes recobraron la tendencia "normal" a que sus valores de complejidad aumentaran con la edad. ¿Existía algún dato que nos permitiera predecir la buena respuesta terapéutica? La respuesta fue complicada ya que todos los pacientes mejoraron de forma significativa, así que tuvimos que dividirlos en aquellos con "mejora" (puntuación escala Hamilton de 17 ítems entre 7 y 10 puntos) y "total remisión" (puntuación escala Hamilton de 17 ítems inferior a 7 puntos). Los resultados mostraron: 1. Que aquellos pacientes más jóvenes y, sobre todo, con valores de complejidad inicial más altos estaban dentro del grupo de "total remisión" y 2. Que aquellos pacientes en los que los valores de complejidad se habían reducido más en la medida post-tratamiento eran de nuevo los que se encontraban dentro del grupo de "total remisión".

De acuerdo con los datos que hemos presentado en tres patologías de enorme relevancia: TDAH, esquizofrenia y depresión mayor; el cálculo de complejidad LZ nos permitiría establecer un potencial marcador para el diagnóstico, la evolución y la predicción de la respuesta terapéutica. Esta afirmación se sustenta en la existencia de un proceso "normal" de evolución de los valores de complejidad en función de la edad que viene probablemente determinado por la maduración de la sustancia blanca cerebral y por el establecimiento de conexiones cerebrales efectivas. La patología en sí puede aumentar o disminuir los valores de complejidad pero en todos los casos "rompe" ese proceso natural de evolución. Cuando, como en el TDAH, el trastorno supone un retraso del proceso neuromadurativo las puntuaciones de complejidad LZ muestran también un retraso en su proceso de aumento



La figura muestra de nuevo la relación entre complejidad de la actividad cerebral y edad, incluyendo ahora las variaciones asociadas con ciertas patologías. Como puede observarse existen patrones que podemos considerar diferencias meramente "cuantitativas", como es el caso de la enfermedad de Alzheimer. Aquí sujetos sanos y pacientes muestran idénticas tendencias hacia valores más bajos en función de la edad pero en el Alzheimer esa reducción es más pronunciada. En los restantes ejemplos (TDAH, depresión mayor, esquizofrenia) la tendencia de los valores de complejidad representa una ruptura frente a un curso "normal" de la evolución.

Figura 2

en función de la edad. Cuando la patología tiene un componente neurodegenerativo (Alzheimer y tal vez esquizofrenia) esa ruptura se ve caracterizada por una disminución brusca y progresiva de los valores de complejidad en función de la edad y no se modifica con el tratamiento. Cuando el tratamiento es efectivo como en nuestro estudio sobre depresión mayor, los valores de complejidad recuperan esa tendencia natural al crecimiento.

Sin duda estas últimas líneas resumen la esencia del cambio de perspectiva que estamos planteando con nuestros estudios: frente a la tradicional perspectiva estática afirmamos que es posible captar el componente evolutivo y dinámico de los trastornos mentales (90) y, lo que es más importante, que ese componente evolutivo maximiza la potencia diagnóstica y pronóstica de las herramientas de evaluación. La Figura 2 muestra un resumen de estos hallazgos y de la relación entre el proceso "normal" de evolución de la complejidad LZ y sus variaciones en las patologías estudiadas.

#### BIBLIOGRAFIA

- Rojas DC, Arciniegas DB, Teale PD, Reite ML. MEG and magnetic source imaging: technology overview and applications in psychiatric neuroimaging. *CNS Spectr* 1999; 4: 37-43.
- Sperling W, Martus P, Alschbach M. Evaluation of neuronal effects of electroconvulsive therapy by magnetoencephalography (MEG). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 1339-54.
- Heikman P, Salmelin R, Makela JP, Hari R, Katila H, Kuoppasalmi K. Relation between frontal 3-7 Hz MEG activity and the efficacy of ECT in major depression. *J ECT* 2001; 17: 136-40.
- Maestu F, Fernández A, Simos PG, Lopez-Ibor MI, Campo P, Criado J, et al. Profiles of brain magnetic activity during a memory task in patients with Alzheimer's disease and in non-demented elderly subjects, with or without depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1160-2
- Fernández, A., Rodríguez-Palancas, A., Lopez-Ibor, M., Zuluaga P, Turrero A, Maestu F, et al. Increased occipital delta dipole density in major depressive disorder determined by magnetoencephalography. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 17-23.
- Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 105-24.
- Kahkonen S, Yamashita H, Rytala H, Suominen K, Ahveninen J, Isometsa E. Dysfunction in early auditory processing in major depressive disorder revealed by combined MEG and EEG. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32: 316-22.
- Moratti S, Rubio G, Campo P, Keil A, Ortiz T. Hypofunction of right temporoparietal cortex during emotional arousal in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 532-41.
- Takei Y, Kunano S, Hattori S, Uehara T, Kawakubo Y, Karai K, et al. Preatentive dysfunction in major depression: a magnetoencephalography study using auditory mismatch negativity. *Psychophysiology* 2009; 46: 52-61.
- Salvadore G, Cornwell BR, Colon-Rosario V, Coppola R, Grillon C, Zarate CA, Manji HK. Increased anterior cingulate cortical activity in response to fearful faces: a neurophysiological biomarker that predicts rapid antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry* 2009; 4: 289-95.
- Huang MX, Edgar JC, Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN, Lee RR, et al. Predicting EEG responses using MEG sources in superior temporal gyrus reveals source asynchrony in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 835-50.
- Koudabashi A, Fujimoto T, Takeuchi K, Tamura T, Sekine M, Nakamura K, et al. Spatiotemporal characteristics of MEG and EEG entrainment with photic stimulation in schizophrenia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004; 6: 4465-8.
- Kawaguchi S, Ukai S, Shinosaki K, Ishii R, Yamamoto M, Ogawa A, et al. Information processing flow and neural activations in the dorsolateral prefrontal cortex in the Stroop task in schizophrenic patients. A spatially filtered MEG analysis with high temporal and spatial resolution. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 191-203.
- Rockstroh B, Junghofer M, Elbert T, Buodo G, Miller GA. Electromagnetic brain activity evoked by affective stimuli in schizophrenia. *Psychophysiology* 2006; 43: 431-9.
- Rockstroh BS, Wienbruch C, Ray WJ, Elbert T. Abnormal oscillatory brain dynamics in schizophrenia: a sign of deviant communication in neural network? *BMC Psychiatry* 2007; 7: 44.
- Rojas DC, Slason E, Teale PD, Reite ML. Neuromagnetic evidence of broader auditory cortical tuning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 97: 206-14.
- Naatanen R, Kahkonen S. Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 57: 1-11.
- Thoma RJ, Hanlon FM, Petropoulos H, Miller GA, Moses SN, Smith A, et al. Schizophrenia diagnosis and anterior hippocampal volume make separate contributions to sensory gating.

- Psychophysiology 2008; 3: 12-9.
19. Vierling-Claassen D, Siekmeier P, Stufflebeam S, Kopell N. Modeling GABA alterations in schizophrenia: a link between impaired inhibition and altered gamma and beta range auditory entrainment. *J Neurophysiol* 2008; 99: 2656-71.
  20. Reite M, Teale P, Rojas DC, Arciniegas D, Sheeder J. Bipolar disorder: anomalous brain asymmetry associated with psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1159-63.
  21. Nishida T, Kudo T, Nakamura F, Yoshimura M, Matsuda K, Yagi K, et al. Postictal mania associated with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 102:110.
  22. Nishida T, Kudo T, Inoue Y, Nakamura F, Yoshimura M, Matsuda K, et al. Postictal mania versus postictal psychosis: differences in clinical features, epileptogenic zone, and brain functional changes during postictal period. *Epilepsia* 2006; 12: 2104-14.
  23. Chen, S.S., Tu, P.C., Su, T.P., Hsieh, J.C., Lin, Y.C., Chen, L.F.(2008). Impaired frontal synchronization of spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 135: 22-9.
  24. Kopecek M, Tislesova B, Sos P, Bares M, Novak T, Krapca V, et al. QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 295-302.
  25. Reite M, Teale P, Rojas DC, Reite E, Asherin R, Hernandez O. MEG auditory evoked fields suggest structural/functional asymmetry in primary but not secondary auditory cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11: 371-81.
  26. Rich BA, Holroyd T, Carver F, Onelio L, Mendoza J, Cornwell BR, et al. A preliminary study of the neural mechanisms of frustration in pediatric bipolar disorder using magnetoencephalography. *Depress Anxiety* 2009; En prensa.
  27. Capilla-Gonzalez A, Etchepareborda MC, Fernández-Gonzalez S, Mulas F, Campo P, Maestu F, et al. The neurofunctional foundation of cognitive rigidity in attention deficit hyperactivity disorder: some preliminary findings. *Rev Neurol* 2004; 38: S145-8.
  28. Wienbruch C, Paul I, Bauer S, Kivelitz H. The influence of methylphenidate on the power spectrum of ADHD children - an MEG study. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 29.
  29. Mulas F, Capilla A, Fernández S, Etchepareborda MC, Campo P, Maestu F, et al. Shifting-related brain magnetic activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 373-9.
  30. Banaschewski T, Brandeis D. Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48: 415-35.
  31. Demanuele C, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Distinguishing low frequency oscillations within the 1/f spectral behaviour of electromagnetic brain signals. *Behav Brain Funct* 2007; 3: 62.
  32. Dockstader C, Gaetz W, Cheyne D, Wang F, Castellanos FX, Tannock R. MEG event-related desynchronization and synchronization deficits during basic somatosensory processing in individuals with ADHD. *Behav Brain Funct* 2008; 4: 8.
  33. Dockstader C, Gaetz W, Cheyne D, Tannock R. Abnormal neural reactivity to unpredictable sensory events in attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 376-83.
  34. Fernández A, Quintero J, Hornero R, Zuluaga P, Navas M, Gómez C, et al. Complexity analysis of spontaneous brain activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic implications. *Biol Psychiatry* 2009a; 65: 571-7.
  35. Amo C, Quesney LF, Ortiz T, Maestu F, Fernández A, Lopez-Ibor MI, et al. Limbic paroxysmal magnetoencephalographic activity in 12 obsessive-compulsive disorder patients: a new diagnostic finding. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 156-62.
  36. Bucolo M, Fortuna L, Frasca M, La Rosa M, Virzi MC, Shannahoff-Khalsa D. A nonlinear circuit architecture for magnetoencephalographic signal analysis. *Methods Inf Med* 2004; 43: 89-93.
  37. Ciesielski KT, Hamalainen MS, Lesnik PG, Geller DA, Ahlfors SP. Increased MEG activation in OCD reflects a compensatory mechanism specific to the phase of a visual working memory task. *Neuroimage* 2005; 24: 1180-91.
  38. Amo C, Fernández A, Leon JM, Ortiz T, Maestu F, Ferre F, et al. Paroxysmal MEG activity in obsessive compulsive patients without SSRIs therapy. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 139-41
  39. Ciesielski KT, Hamalainen MS, Geller DA, Wilhelm S, Goldsmith TE, Ahlfors SP. Dissociation between MEG alpha modulation and performance accuracy on visual working memory task in obsessive compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 2007; 28: 1401-14.
  40. Maihofner C, Sperling W, Kaltenhauser M, Bleich S, de Zwaan M, Wiltfang J, et al. Spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain Res* 2007; 1129: 200-5.
  41. Monastra VJ, Lubar JF, Linden M. The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies. *Neuropsychology* 2001; 15:136-44.
  42. Buchan RJ, Nagata K, Yokohama E, Langman P, Yuya H, Hirata Y, et al. Regional correlations between the EEG and oxygen metabolism in dementia of the Alzheimer's type. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1997; 103: 409-417.
  43. Canive JM, Lewine JD, Edgar JC, Davis JT, Torres F, Roberts B, et al. Magnetoencephalographic assessment of spontaneous brain activity in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 741-50.
  44. Dierks T, Jelic V, Pascual-Marqui RD, Wahlund L, Julin P, Linden DE, et al. Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer disease. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 1817-1824.
  45. Elbert T, Lutzenberger W, Rockstroh B, Berg P, Cohen R. Physical aspects of the EEG in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 595-606.
  46. Fehr T, Kissler J, Wienbruch C, Moratti S, Elbert T, Watzl H, et al. Source distribution of neuromagnetic slow-wave activity in schizophrenic patients--effects of activation. *Schizophr Res* 2003; 63: 63-71.
  47. Fernández A, Maestu F, Amo C, Gil-Gregorio P, Winbruch C, Rostrock B, et al. Focal temporo-parietal slow activity in Alzheimer's disease revealed by magnetoencephalography. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 764-770.
  48. Fernández A, Arrazola J, Maestu F, Amo C, Gregorio P, Wienbruch C, et al. Correlations of hippocampal atrophy and focal low frequency magnetic activity in Alzheimer's disease: A volumetric MRI-MEG study. *Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 481-487.
  49. Hansen ES, Pritchep LS, Bolwig TG, John ER. Quantitative electroencephalography in OCD patients treated with paroxetine. *Clin Electroencephalogr* 2003; 34: 70-4.



50. Pogarell O, Juckel G, Mavrogiorgou P, Mulert C, Folkerts M, Hauke W, et al. Symptom-specific EEG power correlations in patients with obsessive-compulsive disorder. *Int J Psychophysiol* 2006; 62: 87-92.
51. Itil TM. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1977; 3: 61-79
52. Small JG. Small sharp spikes in a psychiatric population. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 3: 47-58.
53. Alper K. Quantitative EEG and evoked potentials in adult psychiatry. *Adv Biol Psychiatry* 1995; 1: 65-112.
54. Wienbruch C, Moratti S, Elbert T, Vogel U, Fehr T, Kissler J, et al. Source distribution of neuromagnetic slow wave activity in schizophrenic and depressive patients. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2052-60.
55. Ulrich G, Renfordt E, Frick K. The topographical distribution of alpha-activity in the resting EEG of endogenous-depressive inpatients with and without clinical response to pharmacotherapy. *Pharmacopsychiatria* 1986; 19: 272-3.
56. Knott V. Quantitative EEG methods and measures in human psychopharmacological research. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000; 15: 479-98.
57. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1490-505.
58. Andrzejak RG, Lehnertz K, Mormann F, Rieke C, David P, Elger CE. Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: dependence on recording region and brain state. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2001; 64: 619-27.
59. Babloyantz A, Belleman A. Pattern regulation in reaction-diffusion systems--the problem of size invariance. *Bull Math Biol* 1985; 47: 475-87.
60. Fingelkurts AA, Rytala H, Suominen K, Isometsa E, Kahkonen S. Composition of brain oscillations in ongoing EEG during major depression disorder. *Neurosci Res* 2006; 56: 133-44.
61. Fingelkurts AA, Rytala H, Suominen K, Isometsa E, Kahkonen S. Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Hum Brain Mapp* 2007; 28: 247-61.
62. Jeong J, Kim SY, Han SH. Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease with optimal embedding dimension. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 220-8.
63. Kim DJ, Jeong J, Chae JH, Park S, Yong Kim S, Jin Go H, et al. An estimation of the first positive Lyapunov exponent of the EEG in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000; 98: 177-89.
64. Kotini A, Anninos P. Detection of non-linearity in schizophrenic patients using magnetoencephalography. *Brain Topogr* 2002; 15: 107-13.
65. Koukkou M, Lehmann D, Wackermann J, Dvorak I, Henggeler B. Dimensional complexity of EEG brain mechanisms in untreated schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 397-407.
66. Li Y, Tong S, Liu D, Gai Y, Wang X, Wang J, et al. Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1232-41.
67. Nandrino JL, Pezard L, Martinerie J, el Massioui F, Renault B, Jouvent R, et al. Decrease of complexity in EEG as a symptom of depression. *Neuroreport* 1994; 5: 528-30.
68. Paulus MP, Braff DL. Chaos and schizophrenia: does the method fit the madness? *Biol Psychiatry* 2003; 53: 3-11.
69. Thomasson N, Pezard L. Dynamical systems and depression: a framework for theoretical perspectives. *Acta Biotheor* 1999; 47: 209-18.
70. Pereda E, Quian-Quiroga R, Bhattacharya J. Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology* 2005; 77: 1-37.
71. Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging* 2002; 23: 23-6.
72. Vaillancourt DE, Newell KM. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 1-11.
73. Gómez C, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, López M. Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients. *Med Eng Phys* 2006; 28: 851-59.
73. Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEEE Trans. Inf. Theory* 1976; 22: 75-81.
74. Zozor S, Ravier P, Buttelli O. On Lempel-Ziv complexity for multidimensional data analysis. *Physica A* 2005; 345: 285-302.
75. Radhakrishnan N, Gangadhar BN. Estimating regularity in epileptic seizure time-series data. A complexity-measure approach. *IEEE Eng Med Biol* 1998; 17: 89-94.
76. Abásolo D, Hornero R, Gómez C, García M, López M. Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure. *Med Eng Phys* 2006; 28: 315-22.
77. Fernández A, Hornero R, Gómez C, Turrero A, Gil-Gregorio A, Matías-Santos J, et al. Complexity analysis of spontaneous brain activity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: a MEG Study. *Alz Dis Assoc Dis* 2009b; En Prensa.
78. Zhang XS, Roy RJ. Predicting movement during anaesthesia by complexity analysis of electroencephalograms. *Med Biol Eng Comput* 1999; 37: 327-34.
79. Méndez MA. Análisis de complejidad de la actividad cerebral espontánea en pacientes depresivos mediante Magnetoencefalografía. Universidad Complutense de Madrid 2009; Tesis Doctoral.
80. Fernández A, López-Ibor MI, Turrero A, Matías-Santos J, Morón MD, Hornero R, et al. Complexity and the neurodevelopmental versus neurodegenerative debate in schizophrenia research. Enviado para publicación.
81. Aboy M, Hornero R, Abásolo D, Álvarez, D. Interpretation of the Lempel-Ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53: 2282-288.
82. Niedermeyer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography. Basic principles and related fields* (5ª Ed). Philadelphia: Lippincot, Williams y Wilkins, 2005.
83. Friston KJ. Theoretical neurobiology and schizophrenia. *Br Med Bull* 1996; 52: 644-55.
84. Friston KJ. Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry* 2002; 1: 66-71.
85. Sporns O, Tononi G, Edelman GM. Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Netw* 2000; 13: 909-22.
86. Fernández A, Ríos M, Abásolo D, Hornero R, Alvarez-Linera J, Paul N, Ortiz T. The correlation between white-matter integrity and the complexity of spontaneous brain activity: a Diffusion Tensor Imaging-MEG study. Enviado para publicación.
87. Anokhin AP, Birbaumer N, Lutzenberger W, Nikolaev A, Vogel F. Age increases brain complexity. *Electroencephalogr Clin*

- Neurophysiol 1996; 99: 63-8.
88. Meyer-Lindenberg A. The evolution of complexity in human brain development: an EEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99: 405-11.
89. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein H, Edwards N, Mintz J. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men. A MRI study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 461-465.
90. Mackey MC, Milton JG. Dynamical diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 504: 16-32.