

REPÚBLICA DE CUBA
CENTRO DE NEUROCIENCIAS DE CUBA



EVALUACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA Y MORFOMÉTRICA EN REOS VIOLENTOS CON
TRASTORNO DE PERSONALIDAD ANTISOCIAL Y CON PSICOPATÍA

Tesis en opción al título de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dra Ana Agustina Calzada Reyes

Tutor: DrC Alfredo Álvarez Amador

Asesores: DrC Lídice Galán García
DrC Mitchell Valdés Sosa

Habana
2014

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la oportunidad que he tenido de llevar a cabo esta investigación en primer lugar porque representa una etapa superior en mi desarrollo profesional, y en segundo lugar porque ha favorecido mi crecimiento como ser humano, incentivándome a esforzarme y a dedicar cada día mayor tiempo a la investigación científica, cuyos aportes significan una esperanza y una opción para innumerables personas.

A mi madre porque ha sido y continúa siendo mi guía de esfuerzo y sacrificio.

A la memoria de mi padre.

A Carrillo por su apoyo y comprensión.

A mi familia materna.

A mi centro de trabajo, por favorecer mi participación en la investigación.

A las Licenciadas en enfermería Yulizen, Magyury, Maria del Carmen y a las técnicas Belkis por su apoyo en el registro de los casos y sobre todo por su amistad.

A los Departamentos de Neurofisiología y Neurociencias Cognitivas del Centro de Neurociencias de Cuba por aceptarme y hacerme sentir como miembro de ambos.

A la Dra C. Lidice Galán García por su profesionalidad y ayuda incondicional en el procesamiento estadístico de los datos y en todos los momentos de esta tesis.

Al Dr C. Mitchell Valdés Sosa por dedicar tiempo a mis resultados y a mi tesis, a pesar de sus enormes responsabilidades.

Al Dr C. Alfredo Álvarez Amador por su tutoría, sus orientaciones certeras y apoyo desde los inicios de esta tesis, su ayuda en la elaboración y publicación de los artículos, sus recomendaciones oportunas y su profesionalidad.

Al resto de los compañeros del Centro de Neurociencias de Cuba, con los que trabajé, interactué o compartí dudas, tristezas o alegrías, por toda la ayuda brindada.

A todos mis amigos por su preocupación y apoyo en especial a Triny, Piedad, Yanelly, Clarita, Vicente, Carina, Lidia, Aymara, Valia, Daylin, Raudel, Antonieta, Mónica, Mabel, Lily, Vivian Martín, Fortuny y el Dr Luis Sauchay.

A dos amigas que no son cubanas, pero ofrecieron su ayuda en la revisión de los artículos la Dra Ima -Obong A Ekanem de la Universidad de Calabar, Nigeria y Nalda Vigezzi una amiga solidaria que reside en Boston.

A todas las personas que leyeron el trabajo y me dieron su opinión al respecto.

A todos los que de una forma u otra colaboraron para que fuese posible la realización de esta investigación.

DEDICATORIA

A mi madre

SÍNTESIS

SÍNTESIS

En este trabajo se propone identificar posibles marcadores neurobiológicos que contribuyan a la propuesta de un modelo explicativo de la génesis del Trastorno de Personalidad Antisocial (TPA) y la psicopatía. Estos neuromarcadores incluyen las alteraciones morfofuncionales detectadas a través del análisis del Electroencefalograma (EEG) y del grosor cortical calculado a partir de las imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). En el diseño del estudio se tuvo en cuenta dos limitaciones de estudios previos. Primero, la caracterización adecuada de las muestras de sujetos violentos mediante criterios y escalas estandarizadas, para el diagnóstico de TPA y psicopatía. Segundo, la selección de muestras controles, integradas por individuos violentos que se encuentren en prisión, sin TPA, ni psicopatía. Este trabajo se extendió al estudio de la población de mujeres reas violentas. Así como, propone otros parámetros descriptores del funcionamiento cerebral, con la inclusión del análisis cuantitativo del EEG (EEGq). Los resultados demostraron diferencias entre los reos violentos con y sin diagnóstico psiquiátrico, tanto para TPA como la psicopatía. El patrón de las anomalías difirió entre mujeres y hombres psicópatas. Los sujetos violentos con TPA y psicopatía presentan un déficit en el procesamiento emocional, dado el patrón de anomalías identificadas en el circuito paralímbico. El EEG y la RMN estructural, fueron útiles para identificar posibles neuromarcadores, asociados con estas entidades psicopatológicas.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	Pág. 1
Hipótesis.....	Pág. 6
Objetivos.....	Pág. 7
Actualidad del trabajo y aporte científico	Pág. 8
Tareas	Pág. 9
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	Pág. 10
1. Agresividad y violencia	Pág. 11
2. Trastorno de la Personalidad Antisocial.....	Pág. 12
3. Psicópatas	Pág. 12
4. Modelos propuestos en la génesis de la violencia y la psicopatía	Pág. 14
4.1 Modelos sociales	Pág. 14
4.2 Modelos psicológicos	Pág. 15
4.3 Modelos biológicos	Pág. 16
4.3.1 Modelos neurocognitivos.....	Pág. 18
5. Influencia de la experiencia temprana en el desarrollo del Sistema Nervioso	Pág. 21
6. Electroencefalografía.....	Pág. 22
6.1 Electroencefalograma (EEG)	Pág. 22
6.2 Actividades electroencefalográficas de base en el EEG del adulto	Pág. 23
6.3Trastornos organizativos de la actividad de base.....	Pág. 23
6.4 Actividades lentas en el EEG	Pág. 24
6.4.1 Origen de la actividad delta y theta.....	Pág. 24
6.5 Actividades paroxísticas patológicas	Pág. 25
6.6 Análisis del EEG.....	Pág. 26
7. Análisis de los generadores de la actividad eléctrica cerebral	Pág. 27
8. EEG en el estudio de sujetos violentos.....	Pág. 28
9. EEG cuantitativo	Pág. 31
10. Estudios de neuroimágenes estructurales	Pág. 32
11. Morfometría	Pág. 33

11.1 Grosor Cortical	Pág. 34
12. Principales estudios de neuroimágenes estructurales.....	Pág. 34
12.1 Lóbulo Frontal.....	Pág. 34
12.2 Lóbulo Temporal.....	Pág. 37
12.3 Lóbulos parietales, occipitales y el cerebelo.....	Pág. 38
12.4 Estriado.....	Pág. 38
12.5 Cuerpo calloso.....	Pág. 39
12.6 Regiones límbicas y paralímbicas.....	Pág. 39
13. Biomarcadores.....	Pág. 42
METODOLOGÍA GENERAL DE LOS ARTÍCULOS.....	Pág. 45
RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS	Pág. 51
Primer Artículo.....	Pág. 60
Segundo Artículo.....	Pág. 65
Tercer Artículo.....	Pág. 71
Cuarto Artículo	Pág. 79
Quinto Artículo.....	Pág. 91
DISCUSIÓN GENERAL	Pág. 101
CONCLUSIONES.....	Pág. 119
RECOMENDACIONES	Pág. 120
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág. 121
ANEXOS.....	Pág. 142
LISTA DE ABREVIATURAS	Pág. 149
GLOSARIO DE TÉRMINOS	Pág. 151

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La investigación de los marcadores neurobiológicos del espectro de conductas violentas ha centrado su atención en los últimos 45 años en dos importantes entidades psicopatológicas, el Trastorno de la Personalidad Antisocial (TPA) y la psicopatía (Scarpa y Raine, 1997). A pesar de que los sujetos diagnosticados con estos trastornos presentan una clara inadaptación social y una marcada agresividad, en los criterios diagnósticos del TPA están más representadas las conductas delictivas y antisociales, mientras que en la psicopatía las principales alteraciones están centradas en la personalidad del individuo (Lykken, 2006; López Miguel y Núñez Gaitán, 2009).

El Trastorno de Personalidad Antisocial (TPA) aparece descrito entre los trastornos de la personalidad que forman parte del grupo B, en el Manual de Diagnóstico de las Enfermedades Mentales (DSM-IV-R). La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) lo refiere en el acápite relacionado con los trastornos de la personalidad y del comportamiento en el adulto. La principal característica en este tipo de diagnóstico es la trasgresión de leyes, normas y regulaciones, la falta de culpa y la total falta de respeto por la vida y los bienes de los demás. La persona debe ser mayor de 18 años y el comportamiento antisocial, no debe ser producto exclusivo de una esquizofrenia o un episodio maniaco.

La psicopatía no aparece descrita en el DSM-IV-R ni en la CIE-10. Sin embargo, el psicólogo canadiense Robert D. Hare desarrolló la Escala de Clasificación de Psicopatía

(PCL; del inglés The Psychopathy Check List; Hare, 1985), herramienta generalmente aceptada para la evaluación de la psicopatía en adultos.

En la actualidad se utiliza la versión revisada (PCL-R; del inglés The Psychopathy Check List Revised; Hare, 1991). La psicopatía es un tipo de personalidad compleja marcada por componentes afectivos-interpersonales (como la falta de empatía y de sentimientos de culpa) y conductuales (dados por la actividad criminal y el pobre control de la conducta; Harpur y col., 1988). Se ha demostrado que existe una íntima relación entre la violencia y la psicopatía (Hare, 2000), ya que muchas de las características que son importantes para la inhibición de las conductas violentas y antisociales, se encuentran seriamente disminuidas o simplemente ausentes en los psicópatas.

Los conocimientos actuales relacionados con las bases neurales asociadas de ambas entidades psicopatológicas, se basan en la identificación de las anomalías morfo-funcionales en sujetos con estos diagnósticos. Los estudios han abarcado desde la evaluación de la conducta por medio de pruebas neuropsicológicas, hasta los más recientes que utilizan técnicas de neuroimágenes. A partir de los resultados obtenidos diferentes investigadores han propuesto la participación de determinadas regiones cerebrales, en la génesis de las alteraciones en la conducta. No obstante, aún no se han identificado con exactitud la totalidad de los mecanismos cerebrales disfuncionales (Blair, 2013). El propósito de realizar un diagnóstico temprano y la elección del tratamiento adecuado conlleva a la búsqueda de marcadores neurobiológicos que expliquen los mecanismos fisiopatológicos de estas entidades (Blair, 2013).

En el TPA se han sugerido alteraciones a nivel de una o más de las siguientes regiones cerebrales: corteza orbitofrontal, prefrontal medial, el giro angular, el cíngulo posterior y la amígdala (Glenn y Raine, 2011). En la psicopatía, Blair (2007) postuló que las alteraciones

funcionales están localizadas en regiones frontales ventromediales y orbitales. Otro grupo de científicos han puntualizado que la disfunción primaria radica en la amígdala cerebral (Kiehl y col., 2001; Veit y col., 2002; Birbaumer y col., 2005; Blair, 2007). Se han reportado también anomalías en el hipocampo y el cuerpo calloso (Laakso y col., 2001; Raine y col., 2003; Raine y col., 2004). Dos estudios recientes han demostrado una disminución de la conectividad entre regiones prefrontales y la amígdala (Craig y col., 2009; Motzkin y col., 2011).

La localización de las estructuras anómalas reportadas hasta el momento en su mayoría forman parte del sistema paralímbico. El sistema paralímbico está conformado por una red de estructuras cerebrales, con similares características neuroanatómicas y citoarquitectónicas. Este sistema incluye al giro temporal superior (polo temporal), cortezas cingulada anterior y posterior, ínsula, corteza orbitofrontal, parahipocampo, hipocampo y la amígdala (Mesulam, 2000). Estas regiones desempeñan un rol importante, en la asociación entre regiones corticales filogenéticamente nuevas, responsables de los procesos cognitivos, con estructuras filogenéticamente más antiguas vinculadas al procesamiento emocional (Mesulam, 2000). A partir de estos conocimientos, algunos investigadores han sugerido que los déficits emocionales y del aprendizaje en sujetos violentos principalmente en los psicópatas, están asociados con anomalías en los principales componentes del sistema paralímbico (Davidson y col., 2000; Kiehl, 2006a). A esta hipótesis Kiehl (2006a) la identifica como Teoría Paralímbica.

Estas anomalías pueden ser evaluadas con el estudio del electroencefalograma (EEG). El EEG refleja la actividad eléctrica generada por la corteza cerebral y permite la evaluación funcional del Sistema Nervioso Central (SNC). La mayoría de los trabajos publicados que emplean la electroencefalografía, en la investigación de las conductas violentas, han evidenciado, fundamentalmente por inspección visual, un exceso de actividad lenta en regiones frontales y

temporales (Wong y col., 1994; Blake y col., 1995; Evans y Park ,1997; Fenwich, 1997; Ostrosky-Solis y col., 2008). Un funcionamiento anómalo a nivel de dichas regiones cerebrales en los sujetos violentos, pudiera vincularse con el exceso de actividad lenta descrito en los EEGs.

Existen escasos estudios, que utilizan el análisis cuantitativo del EEG y ninguno que identifique los generadores de la actividad eléctrica cerebral, en estas entidades. El análisis en el dominio de las frecuencia, utilizando el EEG cuantitativo y las distribuciones de fuentes, constituyen herramientas que pudieran contribuir a la identificación de las regiones cerebrales implicadas en los trastornos de conducta en sujetos con estos diagnósticos psiquiátricos (Duffy y col., 1994; Thatcher y col., 2005; Thatcher, 2010).

En los últimos 15 años también se ha utilizado la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para el estudio del cerebro de sujetos con TPA y con psicopatía. Estas investigaciones han descrito la presencia de anormalidades morfométricas en muestras de individuos violentos. Se ha encontrado disminución del grosor cortical en regiones frontales y temporales del hemisferio derecho (Yang col, 2009a), temporales derechas (Howner y col., 2012), en ínsula, corteza cingulada dorsal y anterior izquierda, giro precentral derecho, cortezas temporales anteriores en ambos hemisferios y giro frontal inferior derecho en psicópatas (Ly y col., 2012).

Tanto los estudios reportados utilizando el EEG como la RMN presentan limitaciones en el diseño de los mismos que pudieran estar en relación con las discrepancias entre los resultados reportados (Koenigs y col., 2010; Raine y col., 2011). A continuación enunciamos las más relevantes:

1. Evalúan un número reducido de sujetos violentos y controles.
2. La conformación de las muestras en las diferentes investigaciones no se realiza a partir de un único universo de estudio. Se han seleccionado muestras procedentes de la comunidad, de

entidades psiquiátricas que cursan con violencia, de reos que se encuentran en prisiones o muestras forenses.

3. La influencia del género en los hallazgos encontrados, ha sido poco evaluada. Las diferencias en la conducta violenta, entre mujeres y hombres es un factor a considerar.

4. Escasos estudios utilizando la cuantificación del EEG y ninguno el análisis de los generadores de fuentes.

5. Escasos estudios que utilizan diferentes modalidades de neuroimágenes para evaluar el funcionamiento cerebral en la misma muestra.

El presente trabajo constituye la fase inicial de un proyecto para la búsqueda de posibles marcadores neurobiológicos asociados al TPA y la psicopatía. Esta etapa tiene dos objetivos. En primer lugar la identificación de las medidas de neuroimágenes que con mayor precisión discriminen los patrones anómalos de estas entidades. En segundo lugar, la determinación del diseño adecuado para conformar las poblaciones de estudio. Teniendo en cuenta las limitaciones enunciadas anteriormente se propone lo siguiente:

1. Caracterización de las muestras de sujetos violentos mediante criterios y escalas estandarizadas, para el diagnóstico de TPA y psicopatía. Estos criterios serían de mucha utilidad, para garantizar mayor homogeneidad en la conformación de los grupos.

2. Selección de muestras controles, integradas por individuos violentos que se encuentren en prisión, que no cumplan los criterios diagnósticos de TPA, ni de psicopatía. Es preciso tener en cuenta además, que el tiempo de permanencia en prisión, la edad, la escolaridad y el tipo de delito cometido, sea similar al grupo que se estudia.

3. Evaluación comparativa del funcionamiento del SNC, entre hombres y mujeres violentas utilizando el EEG.

4. Evaluación del grosor cortical de sustancia gris y su asociación con la puntuación total de la escala de psicopatía, con el propósito de incrementar los conocimientos relacionados con las alteraciones morfométricas, presentes en este tipo de sujetos.

HIPÓTESIS

La disfunción en estructuras cerebrales específicas contribuye como factor predisponente o agravante de la conducta violenta presente en el Trastorno de la Personalidad Antisocial y la Psicopatía. Esta disfunción puede medirse mediante técnicas de neuroimágenes.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existen alteraciones en la función y/o anatomía cerebral en presos violentos, especialmente en los que tienen diagnóstico de Trastorno de Personalidad Antisocial y de Psicopatía.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los parámetros del EEG, que evidencian las diferencias entre reos violentos con diagnóstico de Trastorno de Personalidad Antisocial y reos violentos sin diagnóstico psiquiátrico.
2. Evaluar si existen diferencias electrofisiológicas en el EEGq y las medidas de densidad de corriente, relacionadas con el diagnóstico de Psicopatía en reos masculinos violentos extremos.
3. Definir si existe un comportamiento similar en los parámetros espectrales del EEGq y los generadores de densidad de corriente entre mujeres psicópatas que cumplen prisión y los reos masculinos psicópatas violentos.
4. Determinar si existen diferencias en el grosor de sustancia gris evaluado por RMN entre reos masculinos violentos con y sin Psicopatía.

ACTUALIDAD DEL TRABAJO Y APORTE CIENTÍFICO

Los principales resultados de este conjunto de investigaciones, fueron publicados en el libro; Psychology of Personality, 3 artículos en una revista internacional de ciencias forenses (Journal of Forensic and Legal Medicine) y 1 artículo publicado en la revista CNIC de Ciencias Biológicas. Estos trabajos ofrecen aportes significativos, para el conocimiento de las bases neurales de la conducta violenta asociada al Trastorno de la Personalidad Antisocial y la Psicopatía y forman parte de la primera fase en la investigación de posibles marcadores neurobiológicos asociados a estas entidades. En ellos se evalúan el EEG en el dominio del tiempo y de la frecuencia, así como se identifican por primera vez los generadores de la actividad patológica del EEG. El diseño del estudio contempló la población de reclusos que cometieron delitos de extrema violencia (asesinatos, homicidios y/o lesiones graves). Las muestras fueron seleccionadas acorde a los criterios estandarizados del DSM-IV-R y la Psicopatía, medida a través de la escala de psicopatía de Hare revisada (PCL-R). Se evalúa la influencia de género, en la muestra de reos clasificados como psicópatas. Por otra parte la identificación de regiones cerebrales con disminución de grosor cortical en psicópatas, se realizó aplicando una metodología estadística para datos de alta dimensionalidad. Los resultados obtenidos permiten extender y precisar los conocimientos actuales relacionados con las alteraciones morfométricas presentes en este tipo de individuos

TAREAS

1. Evaluación del comportamiento del EEG, en el dominio del tiempo y de la frecuencia, en las muestras conformadas de reos violentos, utilizando los criterios estandarizados en el diagnóstico del Trastorno de Personalidad Antisocial (DSM-IV-R) y en la psicopatía (escala de Psicopatía, PCL-R).
2. Comparación estadística del EEG entre los grupos controles y las muestras conformadas con TPA y psicopatía.
3. Estudio del comportamiento diferencial del EEGq, en un grupo de mujeres violentas psicópatas, que cumplen prisión.
4. Identificación de los generadores de varias frecuencias del EEG, en reos con TPA y en psicópatas, de ambos géneros en este último diagnóstico.
5. Evaluación de la asociación del grosor cortical y la puntuación total de la escala de psicopatía en una muestra de reos psicópatas violentos extremos.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1- *Agresividad y Violencia*

La agresividad es un elemento vital del comportamiento de cualquier especie, es una conducta innata desarrollada naturalmente, que se despliega automáticamente ante determinados estímulos y que, cesa ante la presencia de inhibidores muy específicos (San Martín, 2007). En el reino animal en general y en el ser humano en particular, constituye un mecanismo que garantiza sobrevivir, procrearse y asegurar la supervivencia de su descendencia (Siever, 2008; Siegel y Victoroff, 2009).

La Organización Mundial de la Salud en el informe mundial de la salud (1996) define la violencia, como el uso intencional de la fuerza o del poder físico, de hecho o como amenaza, contra uno mismo, otra persona, un grupo o comunidad, que cause o tenga muchas probabilidades de causar lesiones, muerte, daños psicológicos, trastornos del desarrollo o privaciones.

Los avances recientes en el estudio de la agresión y la violencia han confirmado la utilidad de clasificar el comportamiento violento en dos tipos básicos diferentes:

Violencia Reactiva: Está precedida por niveles elevados de actividad del sistema nervioso autónomo (sistema nervioso simpático) y caracterizada por emociones intensas de ira y/o miedo. Es una respuesta ante algo que se percibe como una amenaza inminente. Este tipo de violencia tiene como propósito defenderse adecuadamente por medio del uso de la agresión, contra un peligro percibido.

Violencia Proactiva: Está precedida por una actividad mínima del sistema nervioso autónomo. La violencia es perpetrada en un momento determinado, de forma consciente, deliberada y sopesada. Es una conducta dirigida a un objetivo, en la cual no existe percepción de amenaza inminente. El agresor planifica y premedita sus acciones porque su reactividad emocional es escasa o nula.

Los sujetos que utilizan este tipo de violencia son considerados como los de mayor peligrosidad, debido a 3 razones fundamentales:

1. La violencia es planificada y deliberada.
2. No existen signos conductuales que predigan este tipo de violencia.
3. La violencia proactiva se encuentra frecuentemente asociada con diversas entidades psicopatológicas, como es el caso de la psicopatía.

2- *Trastorno de la Personalidad Antisocial*

Un trastorno de la personalidad es un patrón permanente e inflexible de experiencia interna y de comportamiento, que se aparta acusadamente de las expectativas de la cultura del sujeto. Puede manifestarse en dos o más de estas áreas: cognición, afectividad, control de impulsos y relaciones interpersonales (DSM-IV-R, 2000).

El Trastorno de Personalidad Antisocial, está caracterizado fundamentalmente por un patrón general de desprecio y violación de los derechos de los demás, que comienza en la infancia o al principio de la adolescencia y continúa en la edad adulta (DSM-IV-R 2000). Los criterios diagnósticos aparecen reflejados en el Anexo 1.

La prevalencia total de este trastorno en muestras de la población general, es aproximadamente de un 3 % en el sexo masculino y de un 1 % en mujeres, cifras que se incrementan marcadamente en el marco forense o en las cárceles. Esta entidad psicopatológica tiene un curso

crónico, pero pueden hacerse sus manifestaciones menos notorias o remitir, a medida que el sujeto se va haciendo mayor, especialmente hacia la cuarta década de la vida.

Este trastorno en muchas ocasiones ha recibido la denominación de Psicopatía, Sociopatía o Trastorno Disocial de la Conducta. Sin embargo Psicopatía y TPA, no son entidades similares. Aunque pueden coexistir ambos diagnósticos en un mismo sujeto, el Trastorno de la Personalidad Antisocial incluye a un grupo de mayor heterogeneidad que la Psicopatía.

3- *Psicópatas*

Dentro de los individuos violentos existe un subgrupo que caracteriza a un tipo de personalidad compleja, que generalmente puede acompañarse de actividades antisociales cuyo inicio es a edad temprana, continuando con estas acciones durante una gran parte de su vida, que son los denominados psicópatas.

En la actualidad Robert D. Hare ha desarrollado la escala de psicopatía, que permite identificar este trastorno y que en estos momentos se aplica a nivel internacional (Hare, 2000). Hare es considerado como uno de los expertos mundiales más destacados en el estudio de la psicopatía.

En el ámbito interpersonal los psicópatas son caracterizados como superficiales, insensibles, arrogantes, presuntuosos, dominantes y manipuladores; en cuanto a sus afectos se caracterizan por ser irritables, carentes de remordimientos y empatía e incapaces de establecer vínculos emocionales profundos. Su estilo de vida se define como socialmente desviado, e incluye comportamientos impulsivos e irresponsables y una tendencia a ignorar o violar las convenciones o normas sociales. Dados estos rasgos, los psicópatas poseen un alto riesgo de ser violentos. La prevalencia de dicho trastorno se reporta en el 1% de la población general y entre el 15 y 25% en la penal (Hare, 2003).

Aproximación Diagnóstica a la Psicopatía

La Escala de Calificación de la Psicopatía Revisada (PCL-R), permite evaluar con alta confiabilidad diagnóstica, este tipo de personalidad.

Este instrumento tiene 20 ítems. El individuo que obtenga un puntaje alto es considerado psicópata. El punto de corte varía según la región. En poblaciones de Norteamérica el valor es 30 y en países europeos 25. (Anexo 2)

El análisis factorial del PCL-R ha revelado dos dimensiones correlacionadas o factores (Harpur y col., 1988). El Factor 1 incluye el **área interpersonal y emocional**, es decir, todos aquellos atributos personales que hacen que el sujeto se desentienda de su componente más básicamente humano: su capacidad para tratar bondadosamente a los otros, su capacidad de sentir pena o arrepentimiento y su potencial para vincularse de una manera realmente significativa con quienes le rodean. Esta variante no necesariamente debe ser antisocial, es decir, se puede obtener una alta puntuación en ellos sin ser un delincuente. De esta manera, representaría una variante narcisista del patrón psicopático, que muestra tendencias al egocentrismo, a la superficialidad, a la manipulación, al egoísmo, a la crueldad y a la falta de remordimiento y de empatía.

El Factor 2 está relacionado con las personas que presentan un **estilo de vida** claramente **antisocial y agresivo**, que cometen actos delictivos desde la infancia, buscan sentir tensión y excitación y manifiestan una baja tolerancia a la frustración, un frecuente abuso de sustancias, una forma de vida parasitaria, impulsividad y con frecuencia comportamientos ilegales o criminales. La persona resultante se comporta de modo absurdo, sin que parezca obtener nada valioso de sus actos, con poco autocontrol y ninguna meta que parezca lógica a la vista.

Existen diversas aproximaciones teóricas (sociales, psicológicas y biológicas), que intentan explicar la génesis y el desarrollo de la violencia en estas entidades psicopatológicas.

4- *Modelos propuestos en la génesis de la violencia.*

Históricamente han confluído tres tipos de modelos que han tratado de explicar la génesis de la violencia, los modelos sociales, los psicológicos y los biológicos (Pablos de Molina, 1996).

4.1 Modelos sociales

Los modelos sociales contemplan a la violencia, como un fenómeno puramente social, aplicando a sus análisis diversos marcos teóricos, a partir de los cuales elaboran diversas teorías (Pablos de Molina, 1996).

Teorías ecológicas: Consideran que el crimen es producto de la desorganización propia de las grandes ciudades, en las que se debilita el control social y se deterioran las relaciones humanas, propagándose un clima de vicio y corrupción contagioso.

Teorías de conflictos: Presuponen la existencia dentro de la sociedad, de una pluralidad de grupos y subgrupos que, eventualmente discrepan en sus pautas valorativas. En estas teorías, el crimen es una expresión de los conflictos existentes en la sociedad, discrepancias que no son necesariamente nocivas, para la misma.

Teorías subculturales: Para estos teóricos tanto la conducta normal, regular, conforme al derecho, como la delictiva, se definirían en relación con los respectivos sistemas de normas y valores oficiales o subculturales. Esto es, contarían con una estructura y significación muy semejante, puesto que al autor en definitiva (delincuente o no delincuente), lo que hace es reflejar con su conducta el grado de aceptación y asunción de los valores de la cultura o subcultura a la que pertenece.

Teorías de la anomia: Sus postulados de mayor trascendencia criminológica son dos: la normalidad y la funcionalidad del crimen. Normalidad, porque el crimen no tendría su origen en ninguna patología individual, ni social, sino en el normal y regular funcionamiento de todo orden social. Aparecería inevitablemente, unido al desarrollo del sistema social y a fenómenos normales de la vida cotidiana. Funcionalidad, en el sentido de que tampoco sería un hecho necesariamente nocivo, dañino para la sociedad, sino todo lo contrario, funcional, en orden a la estabilidad y el cambio social.

Teoría del proceso social: De acuerdo a estos investigadores, toda persona tiene el potencial necesario para convertirse en criminal en algún momento de su vida. No obstante, las oportunidades, son mayores en los miembros de clases sociales bajas, por una serie de carencias que concurren en los mismos (pobreza, bajo estatus social). Sin embargo, los individuos de la clase media y alta también pueden convertirse en criminales, si sus procesos de interacción con las instituciones, resultan pobres o destructivos.

4.2 Modelos psicológicos

La psicología moderna ha elaborado cuatro modelos fundamentales, los biológicos-conductuales, los socioconductuales o del aprendizaje social, los del desarrollo moral y procesos cognitivos y los factorialistas, de rasgos o variables de la personalidad (Pablos de Molina, 1996).

Modelos biológicos-conductuales o modelos de condicionamiento del proceso de socialización: Se trata de un conjunto de construcciones teóricas, que explican no cómo se aprende el comportamiento criminal, sino por qué ciertas personas (los delincuentes) fracasan en la inhibición eficaz de las conductas socialmente prohibidas, que el resto de los ciudadanos han aprendido a evitar.

Modelos socioconductuales o del aprendizaje social: Intentan explicar cómo se aprende el comportamiento criminal. Su premisa es que la adquisición de pautas y modelos criminales, se lleva a cabo a través de un proceso de aprendizaje evolutivo, que descansa en la observación e imitación del comportamiento delictivo de otros (aprendizaje observacional).

Teoría del desarrollo moral y procesos cognitivos: Atribuyen el comportamiento criminal no al defectuoso condicionamiento del proceso de socialización del autor- ni al aprendizaje de pautas delictivas por éste- sino a ciertos procesos cognitivos. Dentro de estos procesos se incluyen, el modo de percibir el mundo, el propio contexto subjetivo del criminal, el grado de desarrollo y evolución moral, las normas, valores y otras variables cognoscitivas de la personalidad.

Teoría factorialistas de rasgos o variables de la personalidad: Tratan de identificar rasgos de la personalidad relacionados con el comportamiento criminal. Es decir, dimensiones de la personalidad del infractor, con validez transituacional, independientes de otras variables y que cuenten con elevado poder predictivo, utilizando para ello instrumentos objetivos de medición.

4.3 Modelos biológicos

Los primeros intentos que trataron de explicar las diferencias entre el comportamiento de los hombres que llegaban a cometer un crimen, de aquellos que se limitaban a presentar conductas coléricas, comenzaron por el desarrollo de las ciencias fisionómicas. Los protagonistas de estas tendencias, consideraron la posibilidad de establecer una relación entre el rostro y el carácter del individuo. Su aporte fundamental estuvo basado, en la descripción del "hombre de maldad natural" (Lombroso, 1876).

A estas teorías se añadió en el siglo XIX la aparición de la Frenología, precursora de la Neurofisiología y la Neuropsiquiatría moderna, que trataba de localizar en el cerebro humano, las diversas funciones psíquicas del hombre y explicar el comportamiento criminal como

consecuencias de malformaciones cerebrales. Los representantes de esta línea investigativa, coincidían en destacar que el crimen, era consecuencia de un desarrollo parcial y no compensado del cerebro (Escera, 2004).

En los siglos XIX y XX, caracterizados por el desarrollo sistemático de la neuroanatomía y la fisiología, la investigación médica y científica, dedicada al estudio de este tipo de comportamiento, comenzó a focalizar sus estudios, en el papel de los lóbulos frontales y temporales. Se formularon posibles "curas de la agresividad", que incluyeron la lobotomía frontal y la psicocirugía de precisión. De igual manera, se identificó el síndrome de descontrol, un trastorno psiquiátrico que se acompaña de alteraciones electroencefalográficas, localizadas en los centros "activadores de la violencia" (Nieffot, 1999).

Con el avance de las neurociencias, especialmente con los hallazgos descritos por los estudios de neuroimágenes, se han elaborados modelos que identifican regiones y circuitos neurales claves, en el desarrollo de la conducta antisocial y psicopática. Sin embargo, resulta necesario destacar que estas hipótesis, reconocen que la integridad anatomofuncional de las regiones cerebrales propuestas, puede afectarse tempranamente por la influencia de factores psicosociales (Blair, 2013; Raine y col., 2010).

Raine (2000a) ha propuesto que en los individuos violentos, el defecto primario radica en la corteza prefrontal. Esta anomalía puede conllevar a una serie de cambios, que incrementan la propensión para la conducta violenta. Desde el punto de vista neurofisiológico, puede conducir a una pérdida de la inhibición de las estructuras más anteriores. A nivel conductual, favorecer explosiones emocionales, agresivas y conductas polémicas. En el plano de la personalidad, puede ser la causa de impulsividad, inmadurez, pérdida de autocontrol y el desarrollo de un juicio social pobre. En la esfera cognitiva, dar lugar a un razonamiento pobre y pensamiento divergente.

Davidson (2000) ha propuesto que las anomalías a nivel del SNC, están ubicadas en cualquier nivel de la vía encargada de regular las emociones, corteza prefrontal, amígdala, hipocampo, hipotálamo, cíngulo anterior o en sus interconexiones. Estas anomalías pueden ser de tipo estructural o funcional y predisponer al desarrollo de la conducta violenta.

En la actualidad, se proponen los **modelos neurocognitivos**, para explicar las bases neurobiológicas asociadas con la violencia humana y particularmente de la Psicopatía (Blair, 2005).

4.3.1 Modelos neurocognitivos

Modelo de disfunción del lóbulo frontal: Se acompaña de un fallo en las funciones ejecutivas. Las regiones implicadas en este modelo son las regiones prefrontales ventrolaterales y orbitales. Las implicaciones de este fallo son descritas como sigue:

- A nivel neurofisiológico: Puede conllevar a una pérdida de la inhibición que la corteza prefrontal ejerce sobre estructuras filogenéticamente anteriores
- En la conducta: Puede producir incremento de comportamientos de riesgo, agresividad y desarrollo de conductas polémicas.
- En la personalidad: Puede originar impulsividad, pérdida del autocontrol, inmadurez y un juicio social pobre. Debido a que produce un deterioro de las habilidades sociales, necesarias para formular soluciones no agresivas, al conflicto.
- En la esfera cognitiva: Puede dar lugar al desarrollo de un pensamiento divergente y un razonamiento pobre.

Modelo de déficit en la modulación del conjunto de respuestas: En este modelo la disfunción se localiza en la región prefrontal ventromedial. En el mismo se argumenta que en los psicópatas, cuando procesan algún tipo de información relevante, existe una incapacidad para evaluar

información, que se localice fuera de su foco de atención. A partir de este déficit se explican las anomalías que estos individuos presentan en el procesamiento de las emociones.

Modelo de disfunción del miedo: Sugiere un importante rol de la amígdala cerebral y enfatiza el papel del miedo en la socialización. Los sujetos sanos normalmente sienten temor ante los castigos y generalmente establecen asociaciones entre el miedo y los castigos, lo cual garantiza la estructuración de sus acciones futuras. En el caso de los psicópatas, existe una respuesta aversiva menor ante el castigo. La disminución de la respuesta conlleva a la formación de una asociación débil, entre las acciones que van a desarrollar y las sanciones que por este motivo se puedan recibir. Por tanto hace a este tipo de sujetos, más proclives a ejecutar acciones futuras más desenfrenadas, sin temor a sus resultados. Esta hipótesis sugiere que las alteraciones emocionales de la psicopatía, pueden estar relacionadas con alteraciones de los mecanismos neurofisiológicos, que modulan la conducta del miedo.

Mecanismo de inhibición de la violencia: Considera que la amígdala cerebral es la estructura afectada y que sus alteraciones se vinculan con los déficits en la empatía, o sea en la capacidad de ser sensible a los sentimientos, pensamientos y experiencias de otra persona, sin que estos hayan sido comunicados de manera explícita, durante el desarrollo de la conducta de socialización. Este mecanismo se activa normalmente ante señales de miedo y angustia, dando lugar a un incremento de la actividad del sistema nervioso autónomo, de los mecanismos de la atención y a una activación del sistema de alerta en el tallo cerebral. En los psicópatas, durante la ejecución de actos enmarcados fundamentalmente dentro de la violencia proactiva, existe una alteración en este mecanismo.

Sistema integrador de la emoción: En este sistema se agrupan los modelos de disfunción del miedo y el de inhibición de la violencia. En este modelo se sugiere que en la psicopatía, la

alteración primaria se localiza en la amígdala cerebral, lo que conlleva a la pérdida de las habilidades para la formación de asociaciones estímulo-refuerzo y en particular estímulo-castigo. Los individuos que presentan este tipo de alteración tienen mayores probabilidades de desarrollar conductas antisociales para lograr sus objetivos.

De igual manera, este modelo plantea que las disfunciones en las cortezas prefrontales ventrolaterales y orbitales, pudieran ser el resultado de una disminución de los impulsos aferentes desde la amígdala. Este decremento en la transmisión de impulsos provoca alteraciones en el desarrollo de las señales de aviso que normalmente desencadenan las respuestas del SN ante cambios eventuales. Esta deficiencia se ha asociado con un incremento de la agresión de tipo reactiva.

Estos nuevos modelos de manera general, abordan el vínculo entre los déficits funcionales en el Sistema Nervioso Central y el comportamiento violento humano.

Kiehl (2006a) postuló la teoría **de disfunción paralímbica**, la cual argumenta que los déficits en el procesamiento afectivo de los psicópatas, son consecuencia de un funcionamiento atípico en regiones límbicas y paralímbicas. Diferentes estructuras cerebrales están incluidas en esta hipótesis, como la amígdala (Gordon y col., 2004 ; Kiehl y col., 2001 ; Müller y col., 2003), la corteza cingulada (Kiehl y col., 2001; Müller y col., 2003; Sterzer y col., 2005), el hipocampo, parahipocampo (Mesulam, 2000), la ínsula (Hyde y col., 2013) y varias regiones de los lóbulos frontales y temporales, tales como, el polo temporal y la corteza orbitofrontal (Intrator y col., 1997; Kiehl y col., 2006b; Kiehl y col., 2004). Todas estas regiones cerebrales, juegan un importante rol en el procesamiento emocional, control atencional e inhibición de la conducta. Alteraciones funcionales o estructurales a nivel de estas áreas, pueden conducir al desarrollo de conductas no controladas y sociopatía.

Estas aproximaciones teóricas, enfatizan en el funcionamiento del lóbulo frontal y su papel en la inhibición de la conducta, la memoria operativa, la atención y sus nexos con el incremento del riesgo para la agresión de tipo reactiva. La amígdala es la otra región cerebral destacada en estas teorías. Si existe alguna alteración anatómica o funcional en esta estructura, pueden perderse las habilidades para la formación de la asociación estímulo-refuerzo, lo cual posee un valor importante en el desarrollo de la empatía.

Los modelos más acertados son los que establecen la interacción activa bidireccional de factores de riesgo biológico y ambiental, vinculado a múltiples hormonas, neurotransmisores y otras sustancias y un complejo sistema neural. Estos modelos plantean la estrecha vinculación entre la genética, el ambiente y su influencia sobre el sistema nervioso, su manifestación en las dimensiones de la personalidad y la posibilidad de acuerdo a estas dimensiones, del desarrollo de una conducta delictiva.

5- Influencia de la experiencia temprana en el desarrollo del Sistema Nervioso (SN)

A partir del período prenatal ya comienzan a ejercer influencia diversos factores externos sobre el desarrollo del SN. El estrés en las madres afecta procesos importantes del neurodesarrollo, incluidos la neurogénesis, la sobreproducción de sinapsis, la poda sináptica y la mielinización. De igual forma, el consumo de drogas incluido el alcohol y la malnutrición materna ejercen una influencia negativa en el desarrollo del cerebro del feto (Teicher y col., 2003; Greenough y col., 1987).

Entre las consecuencias sobre el desarrollo del sistema nervioso, que ejercen los factores psicosociales adversos, se han identificado, la disminución de las dimensiones del cuerpo calloso, el desarrollo atenuado de la neocorteza izquierda, del hipocampo y la amígdala, el incremento de la irritabilidad eléctrica en estructuras límbicas y la disminución de la actividad

funcional del vermis del cerebelo (Teicher y col., 2003). Todos estos hallazgos han sido obtenidos en estudios que evalúan animales de experimentación (Harlow y col., 1965; Harlow y col., Harlow, 1966) y en personas víctimas de maltrato durante la infancia (Bremner y col., 1997; Glaser, 2000; Kaufman y col., 2000).

La asociación entre entidades psiquiátricas, trastornos conductuales y los efectos deletéreos de factores psicosociales (Teicher y col., 2002; 2003), constituyen otras evidencias, que respaldan la necesidad de evaluar estos elementos, dentro de las teorías neurobiológicas que intentan explicar la conducta violenta.

6- Electroencefalografía

En las últimas décadas se ha producido un rápido progreso en la Neurofisiología Clínica, vinculado al desarrollo de la electrónica y la computación. Estas técnicas ofrecen nuevas posibilidades para el diagnóstico y seguimiento de forma evolutiva en el tiempo de las afecciones neurológicas y psiquiátricas (Shelley y col., 2008; Vellingiri y col., 2011; Michel y Murray, 2012).

6.1 Electroencefalograma (EEG)

El EEG es el registro gráfico de la actividad eléctrica espontánea, que se genera en la corteza cerebral (Hughes, 1994; Niedermeyer, 1999; Emerson y col., 2005).

El origen principal de la actividad electroencefalográfica, lo constituyen los potenciales locales de las dendritas apicales de las células piramidales, localizadas en las capas más superficiales de la corteza cerebral. La actividad eléctrica originada en estas neuronas se propaga radialmente y en sentido perpendicular a la superficie del cuero cabelludo, donde se colocan los electrodos de registro.

El EEG posee una alta resolución temporal (<1 milisegundo) y su resolución espacial es baja.

6.2 Actividades electroencefalográficas de base en el EEG del adulto

Ritmo alfa: Es una actividad con una frecuencia de oscilación entre 8-13 Hz y una amplitud entre 30-50 μv . Se encuentra localizada en regiones posteriores, sobre todo en región occipital. Es reactiva a la apertura de los ojos, bilateral, simétrica y sincrónica. Modula en forma de husos.

Actividad beta: Es una actividad con frecuencia de oscilación entre 9-14 Hz y con amplitud entre 20 y 25 μv . Modulación fusiforme. Localización en regiones frontales. Es unilateral, asimétrica. Es reactiva ante movimientos del hemicuerpo contralateral.

6.3 Trastornos organizativos de la actividad de base

Dentro de los trastornos organizativos de la actividad de base se incluyen:

- 1) Alteraciones en la frecuencia del EEG: Generalmente se limitan al ritmo alfa, la actividad beta y los husos de sueño.
- 2) Alteraciones de voltaje: Se consideran patológicas, cuando los valores absolutos de voltaje están fuera de los rangos considerados como normales para una determinada edad. De igual manera, cuando se presentan diferencias entre dos puntos homólogos de ambos hemisferios.
- 3) No existencia de un gradiente anteroposterior de amplitud. Normalmente existe mayor frecuencia y menos amplitud en regiones anteriores, en comparación con las posteriores.
- 4) Asimetría interhemisférica entre dos derivaciones homólogas: Ya sea en el rango de las frecuencias y/o de la amplitud.
- 5) No reactividad del EEG: Ante determinados estímulos, como la apertura y cierre de los ojos, el desarrollo de una actividad mental, movimiento del miembro contralateral, entre otras maniobras de activación del EEG.

6.4 Actividades lentas en el EEG

Actividades lentas (delta y theta): Son actividades con frecuencia de oscilación dentro del rango de la bandas delta (0.5 a 3.5Hz) y theta (3.6 a 7.5Hz).

6.4.1 Origen de la actividad delta y theta

El conocimiento sobre el origen de ambos tipos de actividades electroencefalográficas, está basado fundamentalmente en estudios experimentales con animales. La actividad delta se ha estudiado principalmente en gatos. Se ha identificado una actividad delta con una frecuencia menor de 1 Hz, cuyo origen es cortical. Esta actividad no desaparece, cuando en los gatos se realiza una talamectomía. También se ha descrito un ritmo delta con frecuencia que oscila entre 1-4 Hz, cuyo origen está localizado a nivel del tálamo. El ritmo delta tálamico, se conserva, cuando en estos animales, se realiza desconexión entre el cerebro y el tálamo (Steriade, 2006).

La actividad theta ha sido estudiada fundamentalmente en roedores. Se ha demostrado la presencia de dos tipos de actividad theta, una denominada actividad lenta rítmica con un espectro de frecuencia entre 3-10 Hz y el ritmo theta con frecuencia entre 4-7 Hz. Las estructuras cerebrales vinculadas con el origen de ambos tipos de actividad, se localizan en regiones límbicas que incluyen la corteza entorrinal, el hipocampo y el cíngulo (Steriade, 2006).

Este tipo de actividad delta o theta fisiológica, puede presentarse en determinadas edades o durante el sueño, no debe confundirse con la actividad delta o theta patológica.

Las actividades delta y theta patológicas reflejan signos de sufrimiento o disfunción cortical, de agotamiento metabólico o de daño estructural. La magnitud de la disfunción cerebral se incrementa a medida que se reduce la frecuencia, o sea que mientras mayor actividad de tipo delta, más patológico es el electroencefalograma y mayor nivel de daño morfo-funcional, existe en el cerebro que origina dicha actividad (Hughes, 1994; Emerson y col., 2005).

De acuerdo al aspecto morfológico, estas actividades patológicas, pueden ser monomorfas o polimorfas. Cuando acompañan a un daño a nivel cortical, no son reactivas a la apertura de los ojos (no cambian sus características morfológicas, ni de frecuencia con esta maniobra). Mientras que cuando es una manifestación de daño en estructuras subcorticales, son reactivas a la apertura de los ojos, es decir que desaparecen ante este tipo de maniobra.

6.5 Actividades paroxísticas patológicas

Un paroxismo puede ser definido como un grafoelemento que es independiente de la actividad de base del EEG, tiene al menos el doble de amplitud de esta actividad, aparece bruscamente en el trazado y es transiente. Puede adoptar diferentes formas: puntas, punta-onda, polipuntas, polipunta ondas, ondas lentas angulares, complejos trifásicos. La diferencia entre estos términos radica en la duración y la morfología de la descarga. Por ejemplo, las puntas tienen una duración menor de 70 mseg, mientras que las punta-ondas entre 70 y 120 mseg. Además, el tipo de paroxismo puede estar reflejando la profundidad del foco desde la superficie. El término de punta-onda se refiere sólo a la presencia de una onda prominente después de cada punta, la cual probablemente refleje el proceso de hiperpolarización inhibitorio, después de la punta excitatoria. La adición de este tipo de ondas está usualmente relacionada con un foco irritativo relativamente activo. Se postula que las puntas probablemente tienen su origen en un foco localizado más superficialmente que las ondas lentas angulares y los complejos punta-ondas (Hughes, 1994).

Las actividades agudas, paroxísticas se relacionan con fenómenos de hiperexcitabilidad neuronal (epilepsias, anomalías electrolíticas locales de diversos orígenes) o con fenómenos de sincronización de las células nerviosas. Por supuesto existen excepciones en este patrón, por lo

que es de suma importancia contextualizar los hallazgos de acuerdo a la edad y las manifestaciones clínicas del paciente.

6.6 Análisis del EEG

La evaluación del EEG se realiza de dos formas, la primera mediante la inspección visual del trazado durante el tiempo que se realizó el registro, a esto se le llama comúnmente evaluación en el dominio del tiempo o análisis convencional del EEG. La segunda valoración, se efectúa analizando los parámetros extraídos de modelos que determinan la cantidad de energía en cada una de las frecuencias que componen la señal del EEG y se le denomina análisis cuantitativo.

El análisis en el dominio del tiempo del EEG, se realiza fuera de línea utilizando montajes bipolares (longitudinal y transverso). Incluye la evaluación de las características globales de la actividad de base en todos los estados registrados (Ojos Cerrados, Ojos Abiertos, Hiperventilación 1ro, 2do y 3er minuto y recuperación). Además, evalúa el ritmo alfa con una descripción de su amplitud, frecuencia, modulación y reactividad, así como de las anomalías lentas o paroxísticas que pudieran existir.

Para el análisis en el dominio de la frecuencia del EEG, se seleccionan de 18 a 24 segmentos de EEG digital en cada estado, de acuerdo al protocolo de registro del EEG. A partir de estos segmentos, se obtienen las matrices de espectros cruzados, mediante la aplicación de la Transformada Rápida de Fourier (FFT, del inglés Fast Fourier Transform), procediéndose al cálculo del espectro de frecuencia promedio, de cada una de las derivaciones monopares que componen el montaje de registro (John y col., 1977; Ferrero y Ferrero, 1995).

Con el objetivo de eliminar la influencia del factor edad, se calcula la transformada Z de los valores del espectro de frecuencia promedio, comparando con datos normativos obtenidos de la población normal (Valdés y col., 1990; Szava, 1994).

El análisis cuantitativo del EEG se realiza para cada sujeto, mediante la visualización de los valores correspondientes de las diferentes medidas espectrales. Se considera anomalía, el aumento o disminución de la energía en cada frecuencia, por encima o por debajo de dos desviaciones estándar, con respecto a la población normal.

7- *Análisis de los Generadores de la Actividad Eléctrica Cerebral*

El análisis en el dominio del tiempo y de la frecuencia del EEG, sólo son el reflejo sobre el cuero cabelludo de la corriente eléctrica primaria (CEP) que se genera dentro del cerebro. Con estas evaluaciones no es posible localizar con precisión, las fuentes generadoras de la actividad eléctrica.

Se requiere de algoritmos matemáticos, para inferir la localización de la fuente neuronal que observamos en la superficie, a partir de la distribución espacial del voltaje sobre el cuero cabelludo. Su dificultad estriba en que la relación entre la CEP y el EEG depende de las propiedades conductoras de la cabeza (ej. geometría, conductividad, permeabilidad eléctrica y magnética).

Los trabajos de Wang y col. (1992), Scherg y col. (1993), Hämäläinen y Ilmoniemi (1994), Fuchs y col. (1995) en la localización de dipolos, marcaron los primeros esfuerzos por estimar los generadores de la actividad eléctrica a partir del registro del EEG, lo que se conoce como la solución del Problema Inverso (PI) de la Electroencefalografía.

Entre los modelos de fuentes distribuidas para la solución del PI, uno de los más utilizados es la Tomografía Electromagnética de Baja Resolución (LORETA, del inglés Low Resolution Electromagnetic Tomography; Pascual y col., 1994). En este modelo se asume por simplicidad que la geometría y propiedades conductoras de corriente de la cabeza, pueden ser aproximadas por tres esferas concéntricas, la más interna representa al cerebro, la del medio al hueso y la

más externa al cuero cabelludo. Su implementación computacional es relativamente sencilla y eficiente en tiempo.

LORETA resuelve el problema inverso restringiendo la actividad eléctrica neuronal, teniendo en cuenta el cumplimiento de la propiedad de sincronización máxima, asumiendo una activación similar entre las fuentes neuronales vecinas.

Para obtener una solución inversa adecuada es necesario tener una alta resolución espacial, lo cual puede lograrse si se registra el EEG con un número elevado de electrodos. Por otra parte, a partir de las imágenes estructurales obtenidas de la RMN, es posible obtener una geometría realista de cada sujeto. Este paso requiere que las posiciones donde se colocan los electrodos para el registro del EEG, se igualen a la superficie del cuero cabelludo definida por la RMN, utilizando algunas operaciones de transformación como son las rotaciones y traslaciones.

Estos parámetros normalmente se obtienen midiendo algunos marcadores comunes durante ambos registros. Numerosos estudios utilizan una plantilla (del inglés template) única. Específicamente, se emplea como plantilla el Atlas Cerebral Probabilístico de Talairach, digitalizado en el Instituto Neurológico de Montreal, consistente en 2394 vóxeles de 7 mm de resolución espacial, lo que permite asumir un sistema de coordenadas de electrodos estándar.

8- EEG en el estudio de sujetos violentos

La inspección visual del electroencefalograma (EEG) en sujetos violentos fue utilizada prácticamente desde los inicios de la electroencefalografía misma. Hill y Watterson (1942) describieron en los EEGs de adultos agresivos psicópatas, un exceso de actividad lenta de tipo theta. Este incremento de actividad lenta fue considerado como reflejo de la inmadurez en el desarrollo del Sistema Nervioso Central en estos sujetos. Similares resultados fueron

encontrados en otros estudios (Silverman, 1943, 1944; Gibbens, 1956; Gibbens y col., 1959; Murdoch, 1972).

Stafford-Clark y Taylor (1949) evaluaron el EEG en 94 asesinos. Estos investigadores reportaron que en más de la mitad de la muestra, existían alteraciones del EEG. A partir de sus hallazgos, establecieron una relación directa entre las anomalías electroencefalográficas y el tipo de crimen cometido. Similares correlaciones fueron reportadas por otros investigadores (Silverman, 1943, 1944; Jones y col., 1955; Verdeaux y Verdeaux, 1955; Winkler y Train, 1959).

En concordancia con lo reportado anteriormente, Hill y Pond (1952) en un estudio de 105 asesinos, encontraron que alrededor de la mitad de ellos tenían EEGs patológicos. Las alteraciones mayores, se presentaron en asesinos psicóticos y aquellos cuyos actos delictivos fueron sin motivación, en relación a los homicidas autores de hechos con un motivo aparente. En esta misma línea de pensamiento Monroe y Russell (1978) concluyeron, que existían evidencias de disfunciones neurológicas en delincuentes no considerados afectados por las mismas y que sólo una parte mínima de estas, se localizaban en el lóbulo temporal. El grupo que mostraba anomalías en el EEG, era el más agresivo, antisocial y conflictivo de las instituciones, presentando un número mayor de cicatrices y secuelas del nacimiento, en relación al grupo que exhibía un EEG normal.

La actividad de tipo paroxística también se ha encontrado en adultos violentos. Diferentes grupos de investigadores han descrito la presencia de descargas en forma de puntas en los EEGs de asesinos, cuyos actos fueron sin causas aparentes (Schwade y Geiger, 1953; Winfield y Ozturk, 1959; Stehle, 1960; Woods, 1961). Cohn y Nardini (1958), describieron un foco de actividad anormal en regiones occipitales, en un adulto joven, que presentaba hostilidad y agresividad.

Yoshii y col. (1963) argumentaron que este tipo de patrón es más frecuente en sujetos reincidentes y con mayor proclividad a cometer crímenes violentos.

Small (1987) ha descrito en sujetos con trastornos de conducta que han cometido delitos, anomalías lentas y paroxísticas en regiones temporales.

Wong y col. (1994) reportaron en los EEGs de los sujetos violentos (30% del total de la muestra estudiada), pérdida de los ritmos fundamentales y anomalías en el lóbulo temporal, dadas por actividad lenta y/u ondas lentas angulares. De igual manera encontraron correlaciones positivas entre las anomalías del EEG, los resultados de las pruebas neuropsicológicas y los hallazgos de la Tomografía Axial Computada a nivel del lóbulo temporal (cuerno temporal dilatado y/o disminución de tamaño de este lóbulo).

Blake y col. (1995) han descrito en sus estudios alteraciones lentas en región temporal, en 8 de 20 sujetos homicidas. Fenwich (1997) ha reportado alteraciones paroxísticas en la región temporal derecha en reos procesados por homicidio, evaluando sus EEGs en estado de vigilia, durante el sueño y utilizando maniobras de activación como la inducción alcohólica. Hallazgos similares han sido observados al estudiar 14 asesinos, 2 de ellos del sexo femenino y compararlo con un grupo control (Gatzke-Kopp y col., 2001).

Ostrosky-Solis y col. (2008) encontraron en el EEG de una mujer asesina en serie con tendencia psicopática, ondas lentas angulares localizadas en regiones fronto-centro-temporales y enlentecimiento difuso en región central y fronto-temporal del hemisferio izquierdo.

Zukov y col. (2008) describen que existe un mayor número de anomalías lentas y/o paroxísticas, en el análisis visual del EEG en sujetos violentos impulsivos, al compararlo con controles sanos, transgresores proactivos y un subgrupo de sujetos que cometieron delitos clasificados como no violentos y no impulsivos.

9- *EEG Cuantitativo*

A pesar de la existencia de múltiples estudios electroencefalográficos en la literatura que hace referencia a sujetos con conducta violenta, resulta significativo la casi inexistencia de investigaciones que describan el comportamiento de las variables cuantitativas del EEG en el dominio de la frecuencia.

Liu (1991) encontró un incremento del poder espectral de las bandas rápidas en región central y una disminución del poder de todas las bandas (1-30Hz) en regiones occipitales, en 41 adolescentes femeninas con trastornos de la conducta disocial, al compararlas con 55 controles normales.

Convit y col. (1991) reportaron un incremento de la actividad de la banda delta y una disminución del alfa en regiones temporales y parieto-occipitales en pacientes psiquiátricos violentos internados en unidades para el manejo de este tipo de conducta. El análisis cuantitativo demostró un aumento del poder de la banda delta en el hemisferio izquierdo que se correlacionó significativamente con los niveles de violencia. Evans y Park (1997) reportaron diferencias significativas en la coherencia, la asimetría de fase y la amplitud, en los EEGs de 20 asesinos condenados a pena de muerte, al compararlos con una base de datos de controles sanos. El mayor número de anomalías se localizó en ambos lóbulos frontales y en las regiones temporal y parietal del hemisferio derecho.

Lindberg y col. (2005) encontraron una reducción global del poder alfa, asociado a un incremento del poder de las bandas theta y delta, en 16 sujetos del género masculino con trastornos de la personalidad de tipo antisocial, comparados con un grupo control de sujetos sanos similares en edad y género.

Vendemia y col. (2006) examinaron el EEG de 73 asesinos condenados a pena de muerte, encontrando una disminución de la amplitud de todas las bandas de frecuencias, similar al comportamiento observado en los espectros de EEGs en el envejecimiento. En las regiones anteriores estos sujetos exhibían una reducción de la actividad theta y elevada actividad alfa sugestiva de deterioro de la atención. Estos hallazgos sustentaron su teoría de que el tiempo en prisión facilita el "envejecimiento cognitivo".

De manera general todos los estudios han demostrado la existencia de alteraciones funcionales del Sistema Nervioso detectables a través del análisis del electroencefalograma tanto en su forma convencional, como con el empleo de métodos de análisis en el dominio de la frecuencia. Estas anomalías se manifiestan a través de diferentes patrones de actividad lenta o en menor grado como actividad paroxística y se localizan principalmente en los lóbulos frontales y temporales. Aunque las alteraciones del EEG no son específicas de este tipo de entidad, sustentan la existencia de disfunciones neurológicas en estos sujetos (Yaralian y Raine, 2000).

10- Estudios de neuroimágenes estructurales

La resonancia magnética nuclear (RMN) destaca frente a las otras técnicas de neuroimágenes, por su excelente resolución espacial. El rasgo fundamental que permite definir una estructura o región de interés en una imagen, es la homogeneidad en la intensidad de la señal, que a su vez está determinada por la homogeneidad tisular. En una imagen la extensión espacial que tiene intensidad similar es agrupada perceptualmente en una región (Kennedy y col., 2002). Una vez determinadas las distintas regiones, surgen los descriptores morfométricos como volumen, forma, localización y composición (características de la intensidad de la señal dentro de una región dada). El proceso por el cual las regiones de rasgos homogéneos son

delimitadas en las imágenes, se denomina segmentación. Después de realizada la segmentación, puede procederse al análisis morfométrico.

11- Morfometría

Existen dos grandes tipos de procedimientos morfométricos: la morfometría con delimitación manual o semiautomatizada de las regiones de interés (ROI, del inglés Region of Interest) y los procedimientos de morfometría computarizada

Los métodos morfométricos computarizados incluyen la morfometría basada en vóxeles (VBM, del inglés Voxel Based Morphometry), la morfometría basada en deformaciones (DBM, del inglés Deformation Based Morphometry) y métodos basados en la superficie (SBM, del inglés Surface Based Methods). La VBM involucra una comparación por vóxel de la concentración local de sustancia gris y sustancia blanca en imágenes estructurales de RMN. La DBM realiza análisis de las relaciones espaciales entre estructuras anatómicas. Los SBM permiten localizar regiones que involucren cambios en la forma de las superficies entre grupos de imágenes, utilizando los campos de deformación calculados con la morfometría basada en deformaciones (May y Gaser, 2006).

La comparación interindividual de los parámetros morfométricos requiere del atlas cerebral referido con anterioridad, denominado como Atlas Cerebral Probabilístico de Talairach. Estos atlas están basados en la representación detallada y precisa de la neuroanatomía de un encéfalo individual, en un sistema de coordenadas tridimensionales estandarizado, denominado espacio estereotáxico. Los atlas cerebrales funcionan como plantillas, que facilitan la unificación (unimodal) de los mapas cerebrales individuales (Toga y Mazziotta, 2002).

Grosor Cortical

Dentro de los métodos basados en la superficie se encuentra el cálculo del grosor cortical (May y Gaser, 2006).

La corteza cerebral es una estructura muy compleja debido a que presenta un elevado grado de plegamientos, lo cual probablemente está relacionado con la necesidad evolutiva de incrementar el área de superficie, sin aumentar el tamaño intracraneal (Magnotta y col., 1999).

El grosor cortical se evalúa comúnmente a partir de la segmentación de la sustancia gris obtenida a través de las imágenes de RMN, midiendo la distancia promedio o local entre la superficie de sustancia blanca y la superficie pial. En otros casos se calcula por promediación de la distancia entre la superficie de sustancia blanca y la sustancia gris.

El grosor cortical típico en los seres humanos es de 2 a 5 mm. Con la edad la corteza adelgaza en un porcentaje aproximado de 10 μ m por año.

El grosor cortical varía dependiendo de la región de la corteza, existe igualmente una considerable variación entre los cerebros individuales, así como entre los hemisferios del mismo cerebro (Kabani y col., 2001). En cerebros normales la corteza tiende a ser más delgada en la región calcarina con un grosor alrededor de 2 mm y más gruesa en la circunvolución precentral con alrededor de 4 mm (Jones y col., 2000).

12- Principales estudios de neuroimágenes estructurales en sujetos violentos

12.1 Lóbulo Frontal

Diferentes estudios de RMN anatómicos han encontrado reducción significativa de la sustancia gris prefrontal en individuos antisociales y psicópatas. Raine y col. (1998 a,b) realizaron evaluaciones volumétricas de la sustancias gris y blanca prefrontal en voluntarios no institucionalizados con trastorno de personalidad antisocial y dos grupos controles. El primer

grupo control compuesto por sujetos sin trastorno de la personalidad antisocial y el segundo por sujetos con dependencia a drogas y al alcohol. Estos investigadores encontraron que el grupo de sujetos antisociales presentaba una disminución del volumen de sustancia gris prefrontal. La reducción fue de un 11% del volumen total, en comparación con los controles sanos y del 13,9% al compararlos con los drogodependientes (Raine y col., 2000b).

Woermann y col. (2000) describieron una asociación entre la reducción de la sustancia gris frontal y la agresión reactiva, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y episodios de agresividad, mostraron una disminución de la sustancia gris en el lóbulo frontal izquierdo, más marcada que los pacientes con igual diagnóstico, pero sin episodios agresivos.

Yang y col. (2005) describen una reducción significativa del volumen de sustancia gris en cortezas frontal medial, orbitofrontal y la amígdala, en 16 psicópatas no exitosos, comparados con un grupo de psicópatas exitosos y con controles no psicópatas, similares en edad y sexo. Una nueva investigación realizada en 16 psicópatas no exitosos, con metodologías que incluyeron la medición del grosor cortical y volumetría, confirmó estos resultados (Yang y col., 2010a).

Narayan y col. (2007) evidenciaron una asociación entre la violencia y la disminución del grosor cortical en cortezas frontal inferior y sensori-motora lateral del hemisferio derecho y en las áreas de asociación (áreas de Brodmann 10, 11, 12 y 32). El diseño del estudio incluyó cuatro grupos de sujetos (el primero integrado por individuos con TPA e historia de violencia, el segundo por pacientes esquizofrénicos violentos, el tercer grupo por pacientes esquizofrénicos no violentos y un grupo control de sujetos sanos no violentos). La disminución del grosor en la corteza frontal mesial inferior, sólo fue observada en los sujetos con TPA.

Un estudio reciente reportó que delincuentes con TPA y psicopatía, presentaban una disminución del volumen cerebral en corteza prefrontal rostral (área 10 de Brodmann) y en polos temporales (áreas 20/38 de Brodmann) de ambos hemisferios (Gregory y col., 2012).

La investigación neurológica ha indicado que los individuos con lesiones orbitofrontales son típicamente desinhibidos, impulsivos e indiferentes, con las consecuencias de su comportamiento (Brower y Precio, 2001).

Laakso y col. (2002) evaluaron el volumen prefrontal (total, sustancia blanca prefrontal y cortezas dorsolateral, orbitofrontal y frontal media), en imágenes de RMN. Su diseño contempló 24 sujetos del sexo masculino con diagnóstico de TPA, psicopatía y alcoholismo tipo 2 y lo compararon con los resultados obtenidos en 33 controles sanos. Estos científicos, evidenciaron que los sujetos con TPA tenían menos volumen en las tres regiones corticales y en general este déficit de volumen, estaba relacionado fundamentalmente con las variables, educación y alcoholismo.

de Oliveira-Souza y col. (2008), utilizando la morfometría basada en vóxeles compararon 15 pacientes procedentes de la comunidad con elevada puntuación en la escala de psicopatía y 15 voluntarios sanos. Como resultado, reportaron que en los pacientes existía, una disminución del volumen de sustancia gris en corteza frontopolar, y temporal anterior (izquierda>derecha), en regiones orbitofrontal lateral e ínsula medial anterior (derecha>izquierda) y en el giro temporal superior con reducción similar en ambos hemisferios.

Yang y col. (2011) encontraron en 27 psicópatas procedentes de una agencia empleadora, correlaciones significativas entre la reducción del grosor cortical en regiones orbitofrontal y temporal de ambos hemisferios y las respuestas perseverativas en la prueba de Sorteo de Cartas (Wisconsin Card Sorting), al compararlos con controles sanos.

Una investigación que evaluó el grosor cortical en un grupo de 27 psicópatas reclutados de la comunidad, evidenció una disminución del grosor en las regiones prefrontal y temporal derecha, al compararlos con un grupo control. Esta reducción de grosor estuvo correlacionada significativamente, con el incremento de la puntuación del factor 1 de la escala de Hare (Yang y col., 2009a).

12.2 Lóbulo Temporal:

Es la segunda área cerebral tradicionalmente asociada con el comportamiento antisocial y agresivo (Raine, 1993).

El primer estudio que utilizó la RMN y TAC fue Tonkonogy (1991). El estudio fue realizado en un grupo de pacientes psiquiátricos, que presentaban un trastorno mental de base orgánica (causado por abuso de alcohol, por accidentes cerebrovasculares o por traumatismos craneoencefálicos). Los resultados reportaron un mayor índice de lesiones localizadas en el lóbulo temporal inferior anterior, en el subgrupo que presentaba episodios de conducta violenta.

Otro estudio encontró una atrofia temporal medial en 6 de los pacientes psiquiátricos violentos estudiados (Chesterman y col., 1994).

Conclusiones similares han sido reportadas por Dolan y col. (2002) y por Barkatari y col. (2006).

El primero estudió a 18 sujetos con TPA y los comparó con controles sanos. Este grupo experimental mostró una reducción del volumen del lóbulo temporal, de más de un 20%, en relación a los controles. El segundo estudio comparó dos grupos experimentales, uno conformado por 13 sujetos con TPA y el segundo de 13 con diagnóstico de esquizofrenia e historia de violencia y dos grupos controles. Este segundo estudio, encontró en el grupo de antisociales reducción del volumen cerebral total, del lóbulo temporal e incremento del volumen del putamen. El grupo con diagnóstico de esquizofrenia y con conducta violenta, presentó

reducción del volumen cerebral total y del hipocampo e incremento del volumen del putamen. Los hallazgos encontrados en estos grupos fueron considerados como evidencia, de que existen anomalías neurales comunes, en ambos trastornos.

Muller y col. (2008) utilizando morfometría basada en vóxeles, compararon los volúmenes de sustancia gris, entre una muestra forense conformada por 17 psicópatas masculinos y un grupo control de 17 voluntarios no psicópatas. Como resultado, estos investigadores reportaron, una reducción de sustancia gris en regiones frontal y temporal de ambos hemisferios y en particular, una pérdida significativa de volumen en el giro temporal superior derecho.

Howner y col. (2012) encontraron una disminución del grosor cortical del lóbulo temporal y de todo el hemisferio derecho en 7 reos psicópatas, al compararlo con 12 sujetos sanos no criminales. De igual manera, demostraron correlaciones negativas entre el puntaje de la escala de psicopatía y el grosor cortical de estas regiones, antes enunciadas.

12.3 Lóbulos parietales, occipitales y cerebelo:

Tiihonen y col. (2008) reportaron un incremento de volumen de la sustancia blanca en los lóbulos parietal y occipital de ambos hemisferios y en el cerebelo izquierdo, así como un volumen incrementado de sustancia gris en cerebelo derecho, en una muestra de sujetos violentos. Esta muestra estaba conformada por 26 delincuentes reincidentes, con trastorno de la personalidad antisocial y dependencia de sustancias. El análisis de los resultados de la morfometría basada en vóxeles reveló atrofia focal, simétrica y bilateral, en giro postcentral, corteza frontopolar y orbitofrontal. Los sujetos con psicopatía mostraron menor volumen en estas áreas.

12.4 Estriado:

Resultados del estudio de un grupo conformado por 22 individuos psicópatas al compararlo con un grupo control, evidencian un incremento de un 9,6% del volumen del estriado. El análisis de

los sub-factores de la escala de psicopatía, reveló que el volumen del cuerpo del caudado estuvo primariamente asociado con rasgos afectivos e interpersonales de la psicopatía. Mientras que, el volumen de la cabeza del caudado se asoció con los rasgos de impulsividad y la búsqueda de sensaciones (Glenn y col., 2010a).

Boccardi y col. (2013) encontraron cambios morfológicos en el putamen dorsal derecho y disminución de volumen del núcleo acumbens, al comparar 26 psicópatas con un grupo control de sujetos sanos.

12.5 Cuerpo caloso:

Un incremento del volumen de la sustancia blanca, de la longitud del cuerpo caloso asociado con disminución del grosor de esta estructura, fue encontrado en sujetos con trastorno de la personalidad antisocial y elevado grado de psicopatía, al compararse con controles sanos (Raine y col., 2003).

12.6 Regiones límbicas y paralímbicas:

Algunos investigadores han evaluado sólo los cambios morfométricos de áreas cerebrales específicas, que forman parte del sistema límbico y paralímbico.

Amígdala:

Wong y col. (1997) reportaron una disminución en el volumen de la amígdala en delincuentes violentos. Un segundo estudio de 28 sujetos con elevada puntuación en la escala de psicopatía encontró un volumen de la amígdala cerebral derecha inferior de un 20 a un 21 %, comparado con delincuentes con puntuaciones intermedias o bajas y con controles que no han cometido delitos (Tiihonen y col., 2000). Otra investigación ha demostrado, disminución del volumen de esta estructura, tanto en psicópatas exitosos como en los no exitosos, en relación a controles sanos (Yang y col., 2006b).

La evaluación de 27 individuos clasificados como psicópatas, encontró una disminución significativa de volumen de esta estructura en ambos hemisferios, al compararlos con un grupo control. Las deformaciones de la superficie de la amígdala fueron localizadas en la vecindad de los núcleos basolateral, cortical y central (Yang y col., 2009b). Este mismo grupo de investigadores en un nuevo estudio, con 16 psicópatas no exitosos, confirmaron la reducción volumétrica de esta estructura e identificaron como más prominentes las deformaciones de su superficie, en el grupo de núcleos superficial y basolateral (Yang y col., 2010b). Pardini y col. (2014) demostraron al estudiar 56 individuos con antecedentes de conducta violenta, que el subgrupo que presentó menor volumen de la amígdala, exhibía elevados niveles de agresividad y rasgos psicopáticos, desde la infancia. Contrario a estos resultados un estudio reciente reveló mayor volumen de la amígdala, el núcleo accumbens izquierdo, la cabeza del caudado derecho y menor volumen de la ínsula en prisioneros violentos, al compararlos con prisioneros no violentos (Schiffer y col., 2011)

Hipocampo:

Un estudio realizado con 18 delincuentes violentos con TPA mostró una disminución bilateral de la mitad posterior del hipocampo (Laakso y col., 2001). Este mismo autor reportó una disminución del volumen del hipocampo en un grupo de delincuentes con diagnóstico de TPA y alcoholismo tipo 2 (Laakso y col., 2002). Estudios en psicópatas no exitosos demuestran una marcada asimetría estructural en la región anterior del hipocampo (derecho > izquierdo) en relación a los sujetos controles y psicópatas no exitosos (Raine y col., 2004).

Una investigación con muestras de pacientes esquizofrénicos violentos, ha encontrado disminución del volumen del hipocampo (Barkataki y col., 2006).

Boccardi y col. (2010) reportaron en 12 sujetos violentos con elevado puntaje en la escala de psicopatía, una depresión significativa del eje longitudinal y de las partes ventral y dorsal del hipocampo, medido manualmente en imágenes de RMN. Los controles para comparar fueron sanos y un grupo de psicópatas con una puntuación intermedia en la escala de Hare. Además encontraron un alargamiento anormal de los bordes laterales derechos e izquierdos de esta estructura cerebral, tanto en el grupo de psicópatas con puntuaciones superiores a 30 puntos, como en los clasificados con una puntuación intermedia, en relación a los controles.

Yang y col. (2010b) evidenciaron una disminución del volumen de sustancia gris en el hipocampo y el parahipocampo en 74 asesinos con esquizofrenia comparados con controles sanos.

Ínsula:

Disminución del grosor cortical en la ínsula y corteza cingulada dorsal anterior, giro precentral, corteza temporal de ambos hemisferios y giro frontal inferior derecho, fue reportado en el estudio de un grupo de psicópatas que se encontraban en prisión. De igual manera se encontró una conectividad funcional reducida entre la ínsula y la región dorsal anterior de la corteza cingulada izquierda (Ly y col., 2012).

Otros investigadores han evaluado cambios morfométricos teniendo en cuenta todas las regiones que conforman el sistema límbico y paralímbico

El estudio de un grupo de 77 sujetos con diagnóstico de abuso de sustancias utilizando la morfometría basada en vóxeles encontró correlaciones negativas entre la puntuación total de la escala de psicopatía, el factor 2 y el volumen de sustancia gris, en giros temporal superior y medial, giro occipital medio, corteza parietal inferior, cingulado posterior del hemisferio izquierdo y en el caudado. El factor 1 mostró una correlación negativa con el volumen de sustancia gris, en diversas regiones cerebrales, que incluyeron la ínsula, giro temporal medial, giro temporal

superior, giro parahipocampal , amígdala, cíngulo anterior y posterior, en ambos hemisferios, polo temporal y corteza orbitofrontal derecha y en el tálamo (Cope, 2009).

Igual método de evaluación en una muestra de 296 sujetos encarcelados encontró una asociación entre la psicopatía y el decremento de la sustancia gris regional en diversas áreas límbicas y paralímbicas, que incluyen parahipocampo, amígdala e hipocampo, polo temporal, corteza cingulada posterior y corteza orbitofrontal en ambos hemisferios (Ermer y col., 2012).

En resumen, la interpretación de los estudios de neuroimagen en diversas poblaciones violentas, con TPA o psicopatía, han evidenciado diferentes anomalías cerebrales de tipo estructural.

La investigación futura necesariamente tiene que estar encaminada más allá de la identificación simple de estructuras dañadas en la conducta violenta, para acercarse a la delineación más compleja de los circuitos neurales que se encuentran alterados. De acuerdo a todos estos hallazgos ninguna estructura cerebral por sí sola es crítica en el desarrollo de comportamiento antisocial. Dos estudios recientes que se ajustan a esta visión son los realizados por Craig y col. (2009) y Motzkin y col. (2011) utilizando imágenes de RMN con tensor de difusión, los que han encontrado una reducción significativa del fascículo unciforme (conjunto de haces que unen la base y la segunda circunvolución del lóbulo frontal con la parte anterior de la corteza temporal y la amígdala) en psicópatas, comparado a controles de igual edad.

13- Biomarcadores

El Instituto Nacional de Salud en Estados Unidos define como **Biomarcador**: "Una característica que puede ser medida objetivamente, como un indicador de un proceso biológico normal, proceso patológico, o respuesta farmacológica a la intervención terapéutica" (De Gruttola y col. 2001).

En la práctica clínica se incluyen medidas

- Que sugieren la etiología, la susceptibilidad a, los niveles de actividad de, o el progreso de una enfermedad.
- Alteraciones en el paciente, asociadas con el biomarcador pueden ser utilizadas para predecir la evolución clínica o una reacción adversa al tratamiento.
- Medidas de la acción del medicamento (Biomarcadores que correlacionan con la respuesta al medicamento y los que cuantifican la extensión de la interacción del medicamento con receptores específicos en el tejido blanco).

En neuropsiquiatría se han sugerido como biomarcadores: patrones de expresión de receptores, medidas obtenidas a partir de imágenes y parámetros electrofisiológicos. (Macaluso y col., 2012; McLoughlin y col., 2013)

La validez para el diagnóstico de un biomarcador se define por la evaluación objetiva usando los siguientes indicadores (Mayeux, 1998):

Sensibilidad: Capacidad para identificar un porcentaje sustancial de pacientes con la enfermedad de interés.

Especificidad: Capacidad que tiene la prueba para distinguir entre la condición objeto de estudio, de una condición normal (ej envejecimiento) y otras condiciones patológicas.

Probabilidad Previa: La frecuencia de ocurrencia de una enfermedad en una población particular.

Valor Predictivo Positivo: Porcentaje de personas en los que se ha encontrado una prueba positiva y es posible mostrar un examen definitivo (ej Autopsia o Biopsia) que confirmen la enfermedad.

Valor Predictivo negativo Porcentaje de personas con una prueba negativa y que con posterioridad se valida con un examen definitivo la ausencia de la enfermedad.

Esta investigación se encuentra enmarcada dentro de la primera fase para la búsqueda de posibles biomarcadores en individuos con conducta violenta (con TPA y psicopatía). En el anexo 3 aparecen descritas las fases necesarias en la identificación de biomarcadores.

METODOLOGÍA GENERAL DE LOS ESTUDIOS

METODOLOGÍA GENERAL DE LOS ESTUDIOS

1. EEG

Registro del EEG

Los EEGs fueron registrados utilizando los sistemas RAPTOR 26 y MEDICID 5, desarrollados por el Centro de Neurociencias de Cuba, con el sistema de programas TrackWalker que permiten la adquisición, procesamiento y análisis de las señales electrofisiológicas. Los amplificadores de estos sistemas tienen una ganancia de 2442 y 10000 respectivamente y filtros pasabandas de 0.5 a 30 Hz. Se utilizó una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Los EEGs se almacenaron en un disco duro de una microcomputadora Pentium V. Los registros se realizaron en estado de vigilia, con los ojos cerrados, descansando los sujetos en decúbito supino, en una habitación donde se controló el ruido y la temperatura.

Se utilizaron electrodos de superficie en forma de disco de plata, colocados en todas las derivaciones del sistema internacional 10-20 (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1, O2). Las impedancias de la interfase entre el electrodo y la piel estuvieron por debajo de 5 KOhm, en todos los registros. Se registraron 10 minutos con los ojos cerrados (OC), 2 minutos con ojos abiertos(OA), 3 minutos de hiperventilación (Hpv1,Hpv2,Hpv3) y 2 minutos de recuperación (R).

Análisis en el dominio del tiempo

El análisis en el dominio del tiempo del EEG, se realizó fuera de línea utilizando montajes

bipolares (longitudinal y transverso). Incluyó la evaluación de las características globales de la actividad de base en todos los estados registrados (OC, OA, Hpv1, Hpv2 y Hpv3 y R). La evaluación del ritmo alfa, con una descripción de su amplitud, frecuencia, modulación y reactividad, así como de las anomalías lentas o paroxísticas que pudieran existir. Este análisis se clasificó en diferentes categorías: Normal, Paroxístico, Lento y Lento- Paroxístico.

EEG normal: Un EEG fue considerado normal, cuando tenía una organización de la actividad de base que se correspondía con la edad del individuo. En el registro existía una diferenciación espacial bien definida de los gradientes de amplitud y frecuencia, un ritmo alfa, reactivo, modulado y ausencia de actividad lenta o paroxística.

EEG lentos: Se incluyeron en esta categoría los EEGs, caracterizados por la presencia de actividad de tipo delta y theta entremezclada con la actividad de base.

EEG paroxístico: Esta categoría abarcó a los EEGs que presentaron grafoelementos patológicos, que no formaban parte de la actividad de base y que superaban al menos el 50 % de su amplitud.

EEG lentos y paroxísticas: Estos estaban caracterizados por la presencia de las dos alteraciones antes expuestas

Se calcularon las frecuencias observadas en cada una de estas categorías y se determinaron los porcentajes correspondientes.

Análisis en el dominio de la frecuencia

Para el análisis en el dominio de la frecuencia del EEG, se seleccionaron de 18 a 24 segmentos de EEG digital en el estado de ojos cerrados (OC) libres de artefactos. Las ventanas fueron seleccionadas con una duración de 2.56 segundos.

A partir de estos segmentos, se obtuvieron las matrices de espectros cruzados, mediante la aplicación de la Transformada Rápida de Fourier (FFT, del inglés Fast Fourier Transform), procediéndose al cálculo del espectro de frecuencia promedio, de cada una de las derivaciones monopolares, que componen el montaje de registro (John y col., 1977; Ferrero y Ferrero, 1995). Con el objetivo de eliminar la influencia del factor edad, se calculó la transformada Z de los valores de los espectros de frecuencia promedio, comparando con datos normativos obtenidos de la población normal (Valdés y col., 1990; Szava, 1994). Se consideró anomalía, el aumento o disminución de la energía de cada frecuencia, por encima o por debajo de dos desviaciones estándares.

Procesamiento estadístico

Con el objetivo de contrastar la prueba de hipótesis que planteó la igualdad entre las medias de los Z espectros en los dos grupos estudiados, se realizó una prueba de permutaciones (Galán y col., 1997). A través de esta metodología se desarrolla una prueba multivariada considerando cada frecuencia y electrodo. La probabilidad observada es exacta y se compara con el nivel de significación $\alpha=0.05$.

Cálculo de los generadores del EEG

A partir de los potenciales eléctricos registrados en el cuero cabelludo, se calculó la distribución tridimensional de los generadores neurales de la actividad eléctrica. El método utilizado fue la tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA, del inglés The Low-Resolution Electromagnetic Tomography).

Los programas utilizados fueron el análisis cuantitativo del EEG (Neuronic S.A.) y el Programa de Localización de Fuentes, (Neuronic S.A.).

Para identificar diferencias regionales en la densidad de corriente, entre dos grupos en una frecuencia seleccionada, se utilizó el estadígrafo t-Student. Los p valores observados fueron corregidos a través del uso del FDR (del inglés False Discovery Rate) ($q=0.01$, $q=0.02$). Las coordenadas de las activaciones significativas fueron representadas en el espacio de Talairach (Vizualizador Tomográfico, Neuronic, SA).

2. Cálculo del grosor cortical

Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Obtención de las imágenes

La imagen anatómica 3D de alta resolución T1 se obtuvo en todos los sujetos, utilizando un equipo de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Siemens Symphony 1,5 T (Erlangen, Alemania). La secuencia de pulsos MPRAGE cubrió todo el cerebro con los parámetros siguientes: 160 lascas contiguas de 1 mm de grosor en orientación sagital; en el plano FOV = 256,256 mm² y las dimensiones de la matriz 256 × 256 flexibles con una resolución espacial de 1×1 mm² y tamaño de vóxel de 1×1×1 mm. El tiempo de eco (TE), el tiempo de repetición (TR), y el tiempo de inversión (TI) fue determinado hasta TE/TR/TI, 3,93 mseg/3000 mseg/1100 mseg con un ángulo de inclinación FA = 15°. El informe médico radiológico, en todos los evaluados fue normal.

Procesamiento de las imágenes

Grosor cortical

Las imágenes estructurales de RMN fueron procesadas mediante herramientas del método iterativo CIVET (del inglés Corticometric Iterative Vertex- based Estimation of Thickness). Para calcular el grosor cortical, las imágenes nativas de RMN fueron primeramente registradas dentro del espacio estereotáxico (Talairach y Tournoux) utilizando un parámetro de transformación lineal

de 9. En este paso se transformaron las imágenes de RMN de todos los sujetos, a un sistema de coordenadas estándar, lo cual se logró haciendo corresponder cada imagen individual con una imagen estándar (del inglés template). Simultáneamente, las imágenes fueron corregidas para eliminar artefactos de no uniformidad utilizando el algoritmo N3, con la finalidad de que cada vóxel posea la misma ubicación en el cerebro en todas las imágenes

El pre-procesamiento de las imágenes de RMN, también incluyó el uso de métodos estadísticos para realizar la segmentación del tejido cerebral, identificando los vóxeles que pertenecen a sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. En este estudio, las imágenes registradas y corregidas fueron segmentadas utilizando un clasificador neural avanzado, en tres tipos de tejidos, sustancia gris, blanca y líquido cerebroespinal, además de una actividad de fondo. La superficie de sustancia gris interna y externa fue extraída automáticamente, desde cada volumen de RMN con el empleo del método automatizado restringido Laplaciano. Posteriormente, su segmentación se realizó a través del algoritmo de Proximidades (CLASP) y el grosor cortical fue medido en el espacio nativo estimando la distancia que relaciona estas dos superficies en los 40,962 vértices en cada hemisferio a través de toda la corteza.

Los mapas de grosor cortical individual fueron divididos mediante las herramientas del programa IBASPM (Atlas de cerebros individuales, utilizando el programa estadístico de mapeo paramétrico, disponibles en <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#IBASPM>; Alemán y col., 2006), a través del registro de las imágenes de RMN de cada sujeto, hacia una plantilla volumétrica presegmentada que utiliza deformaciones no lineales (Anexo 6). La etiqueta con el nombre correspondiente de la estructura cerebral fue transformada hacia la superficie cortical asignando el valor de la etiqueta del vóxel a cada vértice de la superficie.

El grosor cortical para cada región fue medido como la media del grosor de todos los vértices pertenecientes a esa región.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando herramientas del programa SurfStat (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>) para Matlab (R2007a, The Mathworks, Natick, MA).

Para explorar la asociación entre el grosor cortical y el puntaje total de la escala de psicopatía se realizó un análisis de regresión múltiple utilizando como covariable la edad. En este análisis se aplicó una corrección por múltiples comparaciones por medio del FDR (de inglés False Discovery Rate) con un umbral de $p < 0.01$; para disminuir la probabilidad de falsos positivos.

RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS

RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS

En la introducción se hizo referencia a las limitaciones de los estudios llevados a cabo en sujetos violentos mediante el uso de las neuroimágenes, señalando que:

1. La conformación de las muestras no fue homogénea en las diferentes investigaciones.
2. La existencia de escasos estudios que utilizaron la cuantificación del EEG

Los estudios electroencefalográficos realizados en muestras de individuos violentos, no han analizado a los sujetos según el diagnóstico psiquiátrico, consideran a los mismos como un grupo homogéneo (Wong y col., 1994; Blake y col., 1995; Evans y Park, 1997; Fenwich, 1997; Vendemia y col., 2006). Sin embargo, existen evidencias que tanto los rasgos de personalidad como el comportamiento social difieren entre los sujetos violentos con y sin diagnóstico psiquiátrico (Esbec y Echeburúa, 2010). Además, existen pocas investigaciones que evalúan el comportamiento de las variables cuantitativas del EEG (Convict y col., 1991; Gatzke-Kopp y col., 2001; Lindberg y col., 2005) constituyendo la segunda limitante. Otra dificultad de los escasos trabajos publicados, es el uso de montajes bipolares, lo que pudiera hacer desaparecer actividades anormales comunes a los dos electrodos que componen la derivación bipolar.

Tomando en cuenta estas limitaciones, se realizó una comparación entre un grupo de sujetos violentos con TPA y un grupo de sujetos violentos sin diagnóstico psiquiátrico, introduciendo el análisis cuantitativo del EEG. Los sujetos estudiados fueron evaluados por psiquiatras forenses de manera rigurosa, con criterios estandarizados del DSM IV-R.

La muestra estuvo conformada por 28 individuos autores de hechos violentos (18 con TPA y 10 sin diagnóstico psiquiátrico alguno).

Si bien el tamaño de la muestra resulta aún no representativo, constituye una primera estimación del funcionamiento cerebral, dada una adecuada identificación de los subgrupos que se compararon. En este trabajo se introduce el uso de técnicas de análisis cuantitativo en el dominio de la frecuencia (parámetros espectrales de banda estrecha) calculados a partir del montaje monopolar y valores estandarizados con el uso de la base normativa cubana. Los resultados aparecen publicados en el primer artículo. La inspección visual de los EEGs en ambos grupos de sujetos violentos encontró una elevada incidencia de anomalías electroencefalográficas. El conjunto de anomalías más relevantes fueron: los trastornos de la electrogénesis cerebral, el ritmo alfa atenuado y la actividad theta - delta incrementada en el lóbulo frontal. Por otra parte, los resultados del análisis cuantitativo demostraron la existencia de diferencias (actividad theta-delta incrementada y alfa disminuida en el grupo con TPA; Tabla 2).

Otras de las limitaciones enumeradas en la introducción, que no son resueltas con la primera investigación de esta tesis son:

1. Evaluación de un número reducido de sujetos violentos y controles
2. Ningún estudio que incluya el análisis de los generadores de fuentes en el diagnóstico de TPA.

La segunda investigación constituye una extensión del primer estudio, aborda las dos limitaciones mencionadas con anterioridad y tiene como elemento novedoso el análisis de los generadores de la actividad eléctrica cerebral. Estos no han sido descritos previamente, en los trabajos que aparecen hasta hoy reportados en la literatura internacional, relacionada con la conducta violenta.

Esta investigación se llevó a cabo con una muestra conformada por 84 reos violentos extremos (homicidas, asesinos y autores de robo con violencia), 50 con diagnóstico de TPA y los 34 restantes sin diagnóstico psiquiátrico alguno. Todos los sujetos fueron evaluados de forma rigurosa por psiquiatras entrenados, teniendo en cuenta los criterios del DSM-IV-R. En conjunto con el análisis convencional y cuantitativo del EEG (parámetros espectrales de banda estrecha), se analizan los generadores de la actividad eléctrica cerebral. Ninguna investigación previa, utiliza la Tomografía Electromagnética de Baja Resolución, para definir estructuras anatómicas relacionadas con el incremento patológico de actividad del EEG, en sujetos que cometen delitos violentos. Los resultados aparecen publicados en el segundo artículo.

La prevalencia de anomalías en los EEGs por inspección visual, fue similar para ambos grupos estudiados, en los reos con TPA (82%) y en los controles sin diagnóstico psiquiátrico (79%). El análisis del EEGq mostró un patrón de exceso de actividad delta en región parietal izquierda, theta en regiones temporales de ambos hemisferios y central izquierda y decremento de la banda alfa en las regiones fronto- temporales derechas y temporo-parietales izquierdas, en el grupo con TPA (Tabla 2). Los generadores de densidad de corriente obtenidos a través del uso de LORETA, mostraron que el incremento de la frecuencia (5.08 Hz) dentro de la banda theta, en el grupo con TPA, en relación a los prisioneros sin diagnóstico psiquiátrico, se localizaron en regiones parietal y temporal izquierdas (Tabla 3). Un grupo de estas estructuras forma parte de áreas corticales paralímbicas y estructuras límbicas. Estos hallazgos indican que el análisis del EEGq y las técnicas de localización de fuentes, pueden revelar diferencias de la actividad eléctrica cerebral en reos con TPA, que no resultan obvias en la inspección visual.

La comparación de los hallazgos del análisis visual del EEG con el primer estudio, mostró un menor porcentaje de reos con EEGs clasificados como lentos y un mayor porcentaje como

paroxísticos. No obstante, los resultados de ambas investigaciones pueden ser interpretadas como evidencias de disfunciones del SNC, presentes en sujetos con diagnóstico de TPA. En el análisis del EEGq, existieron diferencias en la localización topográfica de las anomalías encontradas, lo cual puede estar relacionado con la muestra estudiada y ser reflejo de la heterogeneidad presente en el diagnóstico de TPA. La heterogeneidad de esta entidad psicopatológica pudiera ser causada por la presencia de sujetos violentos con psicopatía, dentro del grupo con TPA

La solución a la heterogeneidad en la muestra se realizó mediante la inclusión en el diseño del estudio de los diagnósticos de TPA y psicopatía como parte de la tercera investigación.

A través de la escala de psicopatía revisada (PCL-R) se identificó un grupo de 58 reos (31 psicópatas y 27 no psicópatas). La PCL-R es la herramienta recomendada a nivel internacional para realizar este diagnóstico, por su alta confiabilidad. Sin embargo, no ha sido utilizada en estudios anteriores que evalúan el EEG para la identificación de esta patología, la cual posee una elevada representación en individuos autores de delitos violentos. En esta investigación se empleó como punto de corte el valor de 30 puntos, recomendado para muestras de Norteamérica (Hare, 2003) y validado en la población carcelaria cubana (Medina y col., 2013). Los resultados están publicados en el artículo tres de este trabajo.

El análisis del EEGq mostró un patrón de exceso de actividad beta en regiones parieto-temporales izquierdas y áreas occipitales bilaterales y decremento de la banda alfa en derivaciones centro-temporales izquierdas y parieto-central en el grupo de psicópatas (Tabla 2). Los generadores de densidad de corriente, obtenidos a través del uso de LORETA, mostraron que el incremento de la frecuencia (17.18 Hz) de la banda beta, en el grupo de psicópatas, en

relación a los prisioneros no psicópatas, se localizó en regiones fronto-temporo-límbicas (Tabla 3).

Ambos tipos de análisis del EEG demostraron que los reos violentos en términos de perfil electroencefalográfico no exhiben el mismo comportamiento cuando clasifican como psicópatas en comparación con los violentos diagnosticados sólo con TPA.

En la introducción también se apuntaba como una limitación la existencia de escasos reportes de estudios en mujeres violentas. Con este propósito, fueron estudiadas 35 prisioneras violentas extremas, utilizando las clasificaciones del DSM-IV-R y la escala de psicopatía (PCL-R). La muestra quedó constituida por 12 psicópatas y 23 no psicópatas.

En el artículo cuatro se compara el comportamiento de los parámetros espectrales y las fuentes generadoras del EEG, entre reclusas psicópatas y no psicópatas. La localización topográfica de las anomalías encontradas en la muestra de mujeres violentas psicópatas, coincide con los hallazgos descritos en la literatura internacional, que demuestran el importante rol en la conducta violenta de las redes cerebrales localizadas en región frontal derecha (Tabla 2). El patrón de anomalías evaluado a través de los generadores de densidad de corriente muestra que el incremento de la frecuencia theta (3.906) en el grupo de mujeres psicópatas, se localizó en regiones fronto-temporales y áreas asociativas occipitales de ambos hemisferios (Tabla 3).

Con posterioridad, se realizó una comparación de ambas medidas obtenidas a partir del EEG, entre hombres y mujeres psicópatas.

Las figuras 1 y 2 respectivamente, muestran las diferencias encontradas al comparar los parámetros espectrales del EEG y los generadores de densidad de corriente, entre hombres y mujeres psicópatas. En los reos masculinos psicópatas, existe un incremento de la energía en la frecuencia beta en regiones frontales bilaterales y centro-parietales, en relación a las mujeres

violentas psicópatas que cumplen prisión (Figura 1). Los generadores de densidad de corriente que se corresponden con el incremento de energía en la frecuencia (14.06 Hz) de la banda beta, se localizaron en regiones frontal opercular inferior izquierda, precentral derecha, rolándica opercular, temporal superior, helschl, temporal medial, insula, supramarginal, occipital superior, calcarino, lingual y cuneus en ambos hemisferios. El incremento de energía es mayor en los reos masculinos psicópatas. Un número importante de estas regiones integran las redes neurales límbicas y paralímbicas propuestas dentro de la hipótesis paralímbica.

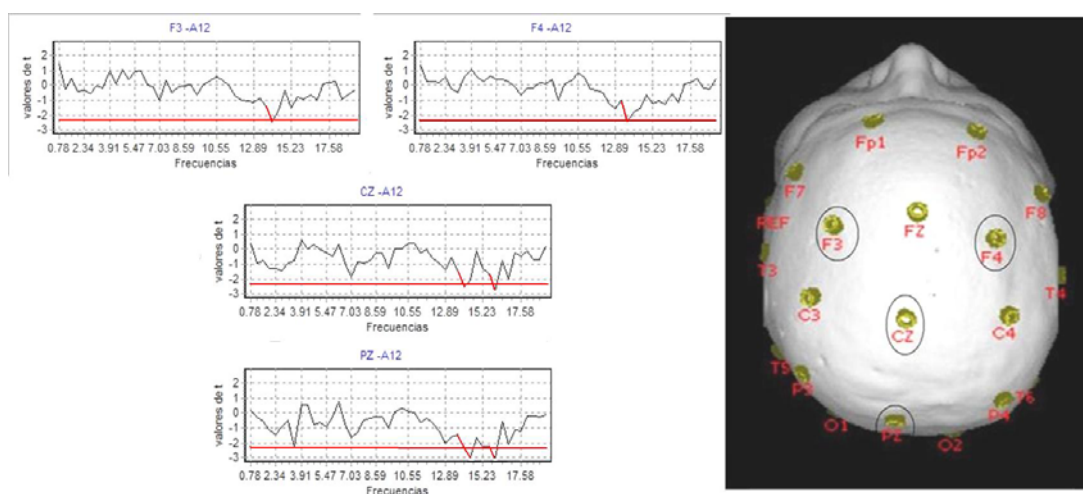


Figura 1. Resultados de la comparación de medidas cross espectrales entre reos violentos psicópatas y mujeres violentas psicópatas utilizando t de student. El eje de las "x" representa las frecuencias del EEG y en el eje de las "y" los valores de t. Las frecuencias donde se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos aparecen representadas en color rojo y sobrepasan la línea de igual color.

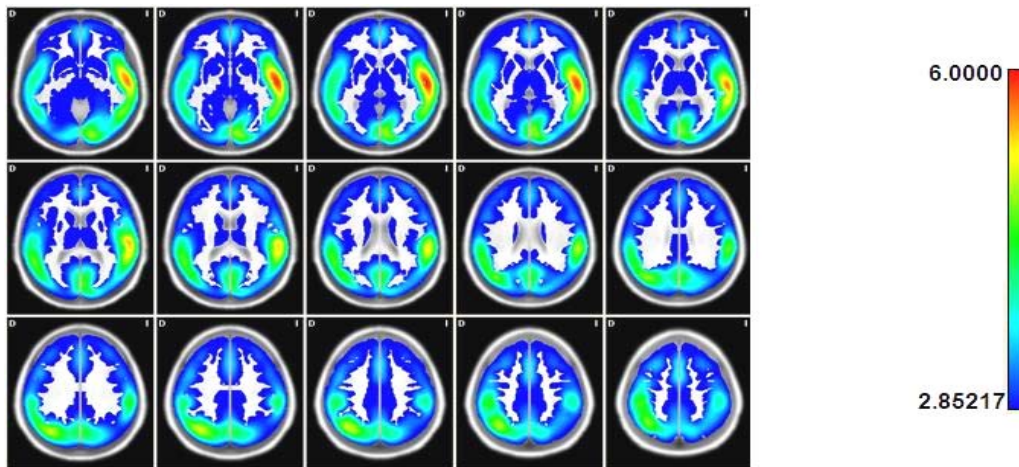


Figura. 2. Distribución anatómica de los valores de t máximos entre el grupo de reos violentos psicópatas y mujeres violentas psicópatas (valor de $p < 0.05$, corregido por múltiples comparaciones utilizando FDR). La comparación entre el grupo de reos violentos psicópatas y mujeres violentas psicópatas, utilizando t de student (muestras independientes) mostró que los generadores del incremento de la actividad beta en los reos masculinos psicópatas, se localizaron en regiones frontal opercular inferior izquierda, precentral derecha, rolándica opercular, temporal superior, helschl, temporal medial, insula, supramarginal, occipital superior, calcarino, lingual, cuneus en ambos hemisferios. Todos los valores de t son positivos (la media del grupo de reos violentos psicópatas es mayor que la media del grupo de mujeres violentas psicópatas). D. Hemisferio derecho; I Hemisferio izquierdo

Los hallazgos incluidos en el cuarto artículo y los resultados de las comparaciones entre hombres y mujeres psicópatas, demuestran que:

1. El comportamiento de las funciones cerebrales se modifica en las mujeres psicópatas. El análisis del EEGq mostró un patrón de exceso de actividad theta en región frontal derecha. Los generadores de las fuentes de actividad eléctrica mostraron que el incremento de la actividad theta (3.906 Hz) en el grupo de psicópatas en relación al grupo de mujeres no psicópatas, se localizó en regiones fronto-temporales y áreas asociativas occipitales.
2. El patrón topográfico de anomalías caracterizado en mujeres psicópatas difiere del patrón de hombres psicópatas. Las mujeres exhiben un patrón de anomalía focalizado en región frontal

derecha, a diferencia de los hombres cuyas anomalías son menos focalizadas abarcando áreas más extensas que incluyen regiones parieto-temporales izquierdas y occipitales bilaterales.

Otros posibles marcadores neurobiológicos vinculados con la conducta violenta, en estas entidades psicopatológicas, pueden obtenerse a partir del análisis morfométrico de las imágenes de RMN. Existen escasos estudios que utilizan las diferentes modalidades de neuroimágenes para evaluar el funcionamiento cerebral, en la misma muestra. Con el cálculo del grosor cortical obtenido a partir de las imágenes de RMN y el análisis del EEG es posible superar esta limitación.

En el quinto artículo se muestran los resultados de la comparación del grosor cortical en 97 reos violentos extremos (29 con psicopatía y 68 sin psicopatía). Los grupos fueron constituidos a partir de la puntuación alcanzada en la escala de psicopatía (PCL-R).

Para el procesamiento de imágenes estructurales de RMN fue empleado el método iterativo para estimar el grosor cortical. A partir de la segmentación obtenida, en un análisis de la totalidad de la corteza, se correlacionó el grosor cortical con la puntuación total de la escala de psicopatía. Los resultados demostraron una disminución del grosor cortical en corteza cingulada dorsal anterior y el polo temporal del hemisferio izquierdo, en psicópatas.

La localización de las anomalías descritas a partir del cálculo del grosor cortical concuerda con la topografía de generadores de la actividad beta incrementada en el grupo de psicópatas, descritos en el tercer artículo.

Estos hallazgos concuerdan con estudios que muestran la presencia de anomalías en regiones paralímbicas en psicópatas (Cope, 2009; Ermer y col., 2012; Juárez y col., 2013). También sustentan la hipótesis que plantea, que las alteraciones en ambas regiones cerebrales contribuyen al procesamiento empático y emocional deficiente, asociado con la psicopatía.

La detección de los correlatos neurales de la psicopatía puede tener profundas implicaciones en el manejo clínico y legal de los psicópatas, así como para la comprensión básica de los sustratos neurales, subyacentes a la conducta social humana. En general, la búsqueda de posibles neuromarcadores iniciada con en esta tesis, contribuirá a una comprensión más adecuada, de la etiología de los trastorno emocionales y de la conducta, en ambas entidades psicopatológicas.

PRIMER ARTÍCULO

Anormalidades en el EEG convencional y cuantitativo en reos violentos con trastorno de personalidad antisocial

Qualitative and quantitative EEG abnormalities in violent offenders with antisocial personality disorder. Journal of Forensic and Legal Medicine.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Forensic and Legal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/jflm

Original Communication

Qualitative and quantitative EEG abnormalities in violent offenders with antisocial personality disorder

Ana Calzada Reyes MD (Assistant Professor)^{a,*}, Alfredo Alvarez Amador MD PhD (Senior Research)^{b,1}^a Clinical Neurophysiology Speciality, Neurophysiology Department, Legal Medicine Institute, Avenue 25, No. 15202, Cubanacan, Playa, Havana City, Cuba^b Clinical Neurophysiology Speciality, Clinical Neurophysiology Department, Cuban Neuroscience Center, Avenue 25, No. 15202, Cubanacan, Playa, Havana City, Cuba

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 March 2008

Accepted 16 August 2008

Available online 1 October 2008

Keywords:

Electroencephalogram

Antisocial personality disorder

Violent offender

Quantitative EEG analysis

ABSTRACT

Resting eyes closed electroencephalogram was studied in a group of violent offenders evaluated at Psychiatric Department of the Legal Medicine Institute in Cuba (18 with antisocial personality disorder, ASPD, and 10 without psychiatric diagnosis). Characteristics of the EEG visual inspection and the use of frequency domain quantitative analysis techniques (narrow band spectral parameters) are described. Both groups were compared to Cuban normative database. High incidences of electroencephalographic abnormalities were found in both groups of violent offenders. The most frequent were: electrogenesis alterations, attenuated alpha rhythm and theta and delta activities increase in the frontal lobe. In the quantitative analysis theta and delta frequencies were increased and alpha activity was decreased in both groups. Differences appear for the topographical patterns present in subjects of both groups. EEG abnormalities were more severe in ASPD than in control group. Results suggest that EEG abnormalities in violent offenders should reflect aspects of brain dysfunction related to antisocial behaviour.

© 2008 Elsevier Ltd and Faculty of Forensic and Legal Medicine. All rights reserved.

1. Introduction

Antisocial personality disorder (ASPD) is a relatively common psychiatric diagnosis. Prevalence estimates in the general population are 3% for men and 1% for women (DSM-IV-R, American Psychiatric Association, 2000).¹ This disorder is associated with a pervasive pattern of disregard for and violation of the rights of others, that begins in childhood or early adolescence and continues into adulthood, and not surprisingly, the highest prevalence rates of ASPD are found in prisons and forensic settings.¹ Several studies indicate an interaction between biological factors and social factors in the development of antisocial behaviour.^{2–7}

In the last years there has been an increased interest in studying the neurobiology of personality disorders^{8–10}, and in particular ASPD.^{11,12} The brain regions more compromised in antisocial populations include frontal and temporal lobes.^{4,13,14} Functional alterations in these regions have been related with different types of violent behaviours while temporal lobe dysfunction may be associated with sexual offending, frontal lobe dysfunction has been claim to be associated with non-sexual violent offending.¹⁵

Neuroimaging studies have shown the involvement in this pathological condition of prefrontal areas, especially orbitofrontal cortex, and amygdala.^{16–20} Also, impaired serotonin (5-HT) neuro-

transmission has been implicated, since subject with ASPD present alterations in measures of 5-HT system, such as blunted hormonal response to 5-HT pharmacological challenges and reduced 5-HT receptors numbers.^{21–25}

A large number of studies have found EEG abnormalities in violent offenders. Hill and Pond (1952) and Bach-y-Rita et al. (1971) examined large samples of violent offenders and observed EEG abnormalities in about 50% of the subjects.^{26,27} These findings have been replicated by other studies of murderers and other types of violent offenders.^{16,28–31} One of the most frequently observed EEG abnormality consists of excessive slow wave activity. Whereas earlier studies were generally more qualitative, EEG technology has become increasingly more advanced, allowing for detailed quantitative computerized analyses instead of clinical visual inspection.

EEG studies of antisocial groups have become less common over the last several years. The reason has been due to the development of more advanced functional brain imaging techniques such as PET and fMRI that has begun to dominate the field. These techniques provide better spatial resolution and allow for the examination of specific subcortical structures, but there is evidence that EEG is sufficiently sensitive to detect differences when comparing these subjects with controls, even in relatively small sample sizes.^{31,32}

However, the increasing information of neurological impairment in antisocial individual, very few studies have been conducted specifically to assess abnormal findings by means of quantitative EEG analysis in subjects with this disorder. For this reason the aim of this study was to investigate whether visual

* Corresponding author. Tel.: +53 7 208 6321; fax: +53 7 208 6707.

E-mail addresses: anacalz@infomed.sld.cu, anacalz2002@yahoo.es (A.C. Reyes), alfredo@cneuro.edu.cu (A.A. Amador).¹ Tel.: +53 7 208 6321; fax: +53 7 208 6707.

and quantitative analysis of EEG could differentiate violent offenders with ASPD, and those without this psychiatric diagnosis and to quantify the nature of these differences. It is hypothesised that subject with ASPD will have increased theta activity, with reduced levels of alpha compared to normal subjects, and that violent offenders without this disorder have similar abnormalities but at a lesser degree.

2. Methods

2.1. Subjects

The study included 28 males who underwent forensics evaluation at the Psychiatric Department of the Legal Medicine Institute of Cuba for having been authors of criminal acts during the period of January 2002 to December 2005. Written informed consent was obtained from all subjects prior the study. This study was approved by the Ethics Committee of the Legal Medicine Institute.

The experimental group comprised 18 violent offenders with ASPD according to the DSM-IV-R criteria (mean age 28.5, SD = 7.82 years). The control group consisted of 10 male violent offenders (mean age of 26.7, SD = 6.5 years) whom not fulfil the criteria of the DSM-IV-R for any diagnosis of personality disorder.

The psychiatric diagnosis was made using clinical and forensic histories of all subjects, which included personal history, education, drug use, mental status, results of structured clinical interview for DSM-IV-R and psychometric tests performed by forensics psychiatrist and psychologist. None of the offenders had a history of major traumatic brain injury and all scored within the range of normal intelligence, measured by the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R). The criteria for ASPD, included a behavioural pattern that begins before age 15 and comprised at least three of the following behaviours: repeated criminal acts, deceitfulness, impulsiveness, repeated fights or assaults, disregard for the safety of others, irresponsibility and lack of remorse. No subjects were taking any medication at the time of testing.

2.2. EEG procedure

A 21-channel digital EEG equipment from Neuronic SA (RAPTOR 26, Cuba) and an IBM compatible computer were used in the acquisition and storage of EEG data. EEG was recorded from 19 electrode sites (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1 and O2) according to the International 10–20 system, using surface electrodes referenced to linked ears. Impedance was kept below 5 kV. EEG was amplified by 10,600, with a bandpass at 0.5–30 Hz and sampled through a 12-bit analogue-to-digital converter at 200 Hz.

Electrodes were fitted while subjects were familiarised with the testing equipment and procedure. EEG record was carried out in a quiet, air-conditioned room with the experimenter and recording equipment present. All subjects were instructed to relax and to remain still during testing to minimise artefacts produced by ocular movements, and to avoid excessive blinking. During the recording the subjects were awake with eyes closed, lying on the bed.

Eight to ten minutes of EEG with closed eyes, 2 min of open eyes, 3 min of hyperventilation, 2 min of recuperation were obtained from each subject. In this paper only closed eyes EEG data will be presented.

2.3. Visual assessment of the EEG

Longitudinal and transverse bipolar montages were used for off-line EEG interpretation. The EEG was considered NORMAL if it had an adequate organization of the background activity (accord-

ing to the subject's age), well defined spatial differentiation, rhythmic alpha activity and absence of paroxysmal activity. The SLOW EEG subgroup was characterized by the presence of persistent non-rhythmic theta–delta slow waves. PAROXYSMAL category included the EEG with activity such as spikes, sharp wave and spike and wave. EEGs with both types of previously described abnormalities were considered in the SLOW and PAROXYSMAL category. Ratios and percentages in all categories were calculated.

2.4. Quantitative EEG analysis (QEEG)

Tracings were visually inspected and edited off-line in order to eliminate epochs with movement artefacts, eye blinking, muscle activity, or drowsiness. For each subject 20–24 EEG segments (without artefact) of 2.56 s at the closed eyes state were selected. Spectral analysis using Fast Fourier Transform (FFT) was carried out in order to obtain the cross-spectral matrixes estimation in all individual records.^{33,34} Cross-spectral matrixes were calculated for every 0.39 Hz, from 0.78 to 19.53 Hz. All QEEG analysis was made on monopolar leads (linked ears used as reference).

2.5. Statistical analysis

Both experimental and control groups were compared with Cuban normative database by using the Z transform.³⁵ This normative database was constructed from the EEG of 211 normal subjects (105 males, 106 female) and covers an age range from 5 to 97 years. Normative coefficients were obtained by carrying out a polynomial regression with age of each log spectral value. Normalized values, expressed as the number of standard deviations from the mean of the norm, were calculated for every frequency and electrode and stored as a "Z spectrum"³⁵. Factors like age might affect EEG data by increasing inter-individual variability.³⁶ The use of normalized values for statistical analysis eliminates these effects that, otherwise, should have been taken into account for comparisons between the groups.

Z values of power for each frequency of both groups were compared by a non-parametric combination of permutation tests.^{37,38} This technique allows a distribution-free analysis of the data, and also controls for type I errors, while permitting multiple comparisons in order to detect significant differences in frequencies and electrodes between the groups. Analyses were performed for all measures using a specific software system developed to accomplish it. The level of significance was 0.05 in all cases.

3. Results

3.1. Visual inspection

Visual analyses of rest EEG revealed that 10 violent offenders (42.6%) had disorganization of the background activity, with amplitude of medium voltage range and alpha rhythm attenuation, sometimes barely incipient. Eight of them met ASPD criteria.

Table 1 presents details of the EEG visual analysis results. In both groups results were very similar; SLOW EEG was the category with most subjects in it (around 70%). It was followed by NORMAL EEG (around 20%). Only three subjects of both groups belong to the other two categories. Comparison by means of a Pearson Chi square test found no significant differences between the two

Table 1
Classification of the subject's EEG in both groups by visual inspection

Group	Normal	Slow	Paroxysmal	Slow and paroxysmal
Experimental	3 (16.7%)	13 (72.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
Control	2 (20%)	7 (70%)	1 (10%)	0 (0%)

groups for the presence of EEG abnormalities by visual inspection in these four categories ($\chi^2 = 0.78$, $df = 3$, $p = 0.85$). Nevertheless, it should be said that in subjects of the ASPD group the amount of slow waves is greater when editing the EEGs than in the control group.

The total amount of abnormal EEGs were of 15 (83.3%) in the experimental group and 8 (80%) in the control group, 23 (82.1%) of the whole sample.

Table 2 shows the topographical distribution of the EEG abnormalities found in both groups. The presence of the EEG abnormality in all recorded brain regions (widespread) was the most frequent localization. Frontal lobe was the single brain region most affected by slow EEG alterations in both groups. A comparison using the Pearson Chi square was made taking into consideration only the SLOW category (due to the fact that it was the EEG abnormality most frequent in both groups) and comparing only widespread vs. frontal localizations. There were no groups differences between these topographical distributions of slow EEG activity ($\chi^2 = 0.33$, $df = 1$, $p = 0.57$).

Widespread abnormalities were found in 8 (44.4%) of the experimental group and in 5 (50%) of the control group, 13 (46.4%) of the subjects of both groups taken together.

3.2. Quantitative EEG analysis

Fig. 1 shows the results of the comparison of narrow band spectral frequency values of the ASPD group vs. non-ASPD group using the permutation test. Statistical significant differences were found in:

- Increased delta energy (frequency range 0.78–3.5 Hz) at T3, C4 and P4.
- Increased theta energy (frequency range 4.30–6.64 Hz) at F3, F7 and Pz.
- Increased beta energy (frequency range 14.89–18.75 Hz) at C3, C4, Cz, F4 and P3.
- Decreased alpha energy (frequency range 8.20–10.55 Hz) at T3, C4, PZ, T4 and T5.

In summary the experimental group when compared with the control one basically has an increase of delta at left mid temporal and right central leads, increased theta energy at left frontal region, a decrease of alpha energy at right centro-temporal and left temporal derivations and an excess of beta energy at the central part of the head.

Table 2
EEG abnormalities topographic distribution

Abnormality	Frontal		Temporal		Widespread	
	Experimental group	Control group	Experimental group	Control group	Experimental group	Control group
Slow	5 (27.7%)	2 (20%)	1 (5.6%)	0 (0%)	7 (38.9%)	5 (50%)
Paroxysmal	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Slow and paroxysmal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)

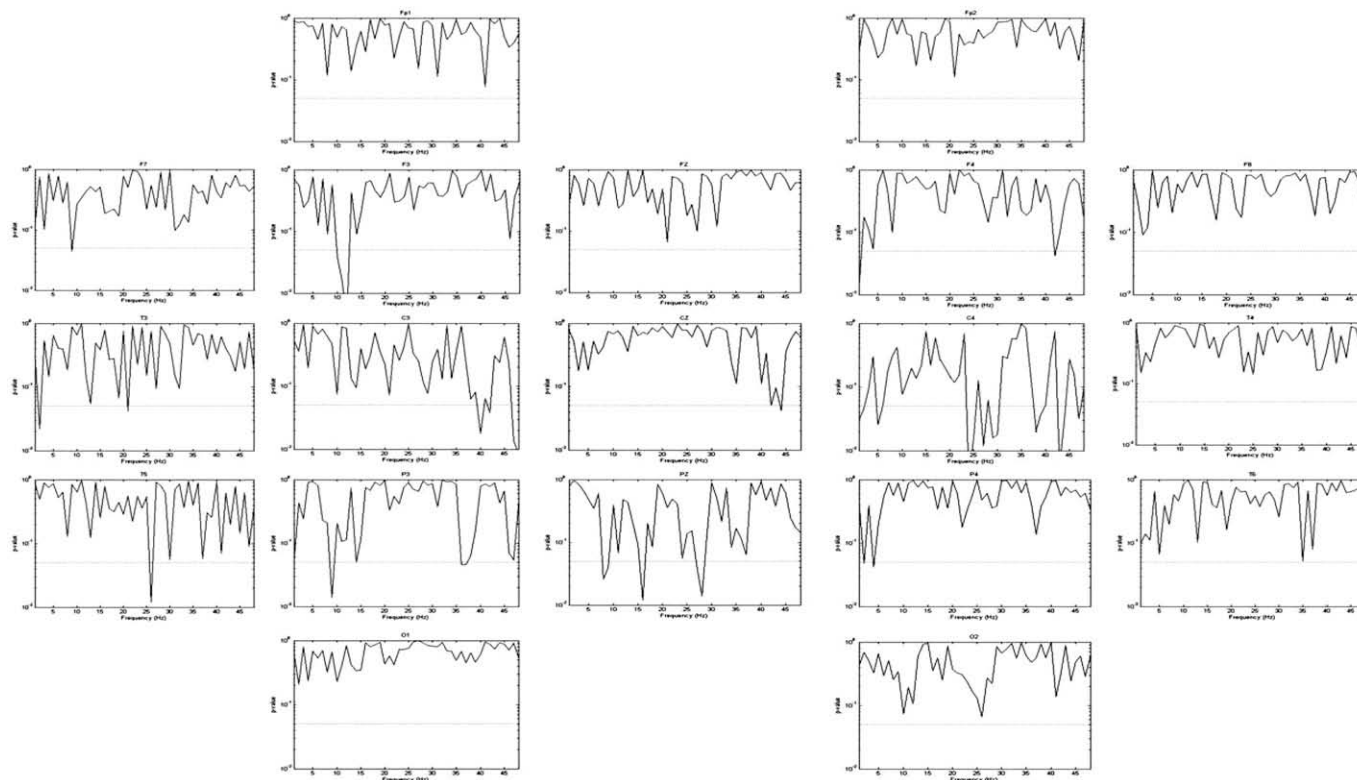


Fig. 1. Comparison of the Z values for each frequency component (narrow band spectral frequency analysis) between subjects of the ASPD group versus subject of the non-ASPD group by means of a permutation *t*-test. The scale of the abscissa axis indicates the 48 frequencies (in Hz) of the spectral analysis and the ordinate axis the *t* values expressed in a logarithm scale. Each panel represents an electroencephalographic derivation. Discontinuous lines indicate, where the probability is equal to a signification level of 0.05, significant values are below the lines.

4. Discussion

Widespread and frontal slow wave presence were the localizations and abnormality more frequently found in both groups by visual inspection of the EEGs. Also, disorganization of the background activity was found in subjects of both groups. There were no statistical differences between the experimental and control groups for the presence of abnormalities found neither for the localization of the increased slow wave activity.

Previous research evaluating groups of criminal subjects has reported increased slow waves (delta and theta) activity by visually examining the EEG record.^{39–42} Fishbein et al. described that aggressive subjects had more delta and less alpha activity in the spontaneous EEG.⁴³ All these findings support the presence of CNS abnormalities in violent subjects. None of these works include the diagnosis of ASPD in the subjects studied, and the common conduct characteristic among them is the violent behaviour. Our results are similar to the previously mentioned findings, if it is considered that, although more evident in the ASPD group, the slow wave presence and the decrease of the alpha activity is also present in the control group (violent subjects without the diagnosis of ASPD) and that subjects fulfilling the criteria for ASPD diagnosis should be present in these samples used in previous published work in this area.

Mednick et al. made a review of the studies in which the EEG was evaluated in violent offenders and conclude that there is a high prevalence of EEG abnormalities in violent criminals (ranging from 25% to 50%), especially in recidivistic offenders.²⁸ The prevalence we found is higher, reaching the 82.1% when considering subjects of both experimental and control groups. In this sense Evan and Park have also found an 85% of abnormal electrophysiological findings in a sample of men convicted of murder.⁴⁴

Quantitative EEG analysis extended the results found by the visual evaluation and differentiated both groups. The experimental group has an excess of energy at the slow frequency bands and a decrease of alpha activity when compared with the control one.

Other authors studying violent subject samples using quantitative EEG analysis had described increased delta and decreased alpha activity in the temporal and parieto-occipital regions²⁹ or increased delta power in the temporal lobes.³¹ These results are, in general, similar to ours. The main difference is related to the localization of the EEG abnormalities. In both previously cited papers bipolar derivations to calculate the broad band spectral parameter were used, and in that case it is important to keep in mind that when assessing voltages, the use of bipolar montages of electrodes may be misleading, since the primary information they provide are related to voltage gradients between the two recording electrodes. For that reason, abnormal EEG activity common to two recording leads used to obtain a bipolar one is been eliminated. Moreover, the diagnosis of ASPD was not used in none of these two articles.

In this sense, Lindberg et al. in 2005 evaluated 16 men with a history of recurrent violent acts, with the diagnosis of ASPD and used quantitative EEG analysis.⁴⁵ They found a decrease of alpha power and an increase of theta and delta powers in the waking EEG mostly in occipital regions. Once again, they calculated the broad band spectral parameters from bipolar lead, which is an essential difference with our work. It is curious the fact that in this study all EEG records were classified to be within normal limits by visual inspection, which is a very surprising finding not common in violent offenders samples.

Control group in our study had less severe types of abnormalities. So it is logically to assume that the EEG abnormalities are more in relation with the violent behaviour than with the diagnosis of ASPD. Topographical localizations of abnormalities in our

subjects suggest the possible dysfunction of temporal–central regions. The larger amount of abnormalities and the higher severity found in the experimental group in relation to the control one (especially in the quantitative EEG analysis) is a clear evidence that this group of subjects has their brain with more anatomical and/or functional alterations in brain regions, often associated with regulating socially appropriate behaviours. The temporal lobes are involved in affective regulation, sexual behaviour, audition, and speech perception. The anterior–inferior portion of the temporal lobes includes aspects of the limbic system, which is a set of structures, including the amygdala, hippocampus, septum, and cingulate gyrus. Learning and memory, motivation, and emotion regulation are among the most important functions of the limbic system. Abnormalities within the anterior–inferior regions of the temporal lobes are associated with violence.^{4,7}

Results of this research may serve as support to the growing evidence of brain dysfunction underlying the diagnosis of ASPD in subject authors of crimes. The use of non-invasive technology like the EEG appears to allow accurate identification of substantial CNS abnormalities. Thus, the visual and quantitative analysis of the resting EEG may continue to be an important tool in the neurological assessment of personality disorder subject.

One aspect that should be emphasized is that some subjects with violent behaviour have a normal EEG record. This fact has been described in every published paper on this matter. So, one person could be an aggressive and violent subject with a normal EEG, and although having a normal EEG does not exclude pathology with its genesis in a dysfunction of the Central Nervous System, it is clear that the presence of slow EEG activity is not a pathognomonic sign of violent behaviour. It could be reflecting a comorbidity situation very frequent in this group of subjects.

Trying to explain the differential patterns that emerge from the experimental and control groups when using the QEEG are difficult and maybe unnecessary. The ASPD diagnosis is based on the presence of a number of maladaptive behaviours or mental states identified from a larger set, it is by definition a heterogeneous group, and consequently it lacks specificity. This fact limits the investigation of specific causal factors. Being a heterogeneous group, logically the pattern of abnormalities found in this work should reflect the mean of abnormalities present in the subjects that compose this particular sample. This could explain, at least partially, the discrepancies of results published in this area. It is necessary to reach a more precise specification of the adult antisocial behaviour in order to design a research work more adequately and efficiently to understand the underlying affected process.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

No funding.

Ethical Approval

No ethical approval is needed as it is a short report.

References

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. revised. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
2. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, et al. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. *Arch Gen Psychiat* 1989;**46**:587–99.

3. Pablos de Molina AG. La moderna criminología científica y los diversos modelos teóricos. In: Tirant lo Blanch, editor. *Criminología*. Una introducción a sus fundamentos teóricos para juristas, Valencia, 1996.
4. Niehoff D. *The biology of violence: how understanding the brain, behaviour, and environment can break the vicious circle of aggression*. New York: The Free Press; 1999.
5. Holmes SE, Saugher JR, Kashani J. Risk factors in childhood that lead to the developmental of conduct disorder and antisocial personality disorder. *Psychiat Hum Dev* 2001;**31**:183–93.
6. Raine A. Biosocial studies of antisocial and violent behaviour in children and adults: a review. *J Abnorm Child Psychol* 2002;**30**:11–326.
7. Del-Ben CM. Neurobiología do transtorno de personalidade antisocial. *Rev Psiq Clin* 2005;**32**:27–36.
8. Siever LJ, Davis KL. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiat* 1991;**148**:1647–58.
9. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiat* 1993;**50**:975–90.
10. Raine A, Venables PH, Williams M. High autonomic arousal and electrodermal orienting at age 15 years as protective factors against criminal behaviour at age 29 years. *Am J Psychiat* 1995;**152**:1595–600.
11. Goodman M, New A, Siever L. Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. *Ann NY Acad Sci* 2004;**1032**:104–16.
12. Völlm B, Richardson P, Stirling J, Elliott R, Dolan M, Chaudhry I, et al. Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Crim Behav Mental Health* 2004;**14**:39–54.
13. Kandel E, Freed D. Frontal-lobe dysfunction and antisocial behaviour: a review. *J Clin Psychol* 1989;**45**:404–13.
14. Bigler ED. Frontal lobe pathology and antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiat* 2001;**58**:609–11.
15. Wright P, Nobrega J, Langevin R, Wortzman G. Brain density and symmetry in pedophilic and sexually aggressive offenders. *Ann Sex Res* 1990;**3**:319–28.
16. Wong MT, Lumsden J, Fenton GW. Electroencephalography, computed tomography and violent rating of male patient in a maximum security mental hospital. *Acta Psychiat Scand* 1994;**90**:97–101.
17. Raine A, Meloy JR, Bihrls S, Stoddard J, LaCasse L, Buchsbaum M. Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behav Sci Law* 1998;**16**:319–23.
18. Raine A, Lencz T, Bihrls S, LaCasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiat* 2000;**57**:19–27.
19. Raine A, Lencz T, Taylor K, Hellige JB, Bihrls S, LaCasse L, et al. Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Arch Gen Psychiat* 2003;**60**:1134–42.
20. Tiihonen J, Hodgson S, Vaurio O, Laakso M, Repo E, Soininen H, et al. Amygdaloid volume loss in psychopathy. *Soc Neurosci Abstr* 2000:2017.
21. Cherek DR, Lane SD. Effect of d-fenfluramine on aggressive and impulsive responding in adult males with a history of conduct disorders. *Psychopharmacology* 1999;**146**:437–81.
22. Fairbank LA, Melega WP, Jorgensen MJ, Kaplan JR, Mcguire MT. Social impulsivity inversely associated with CSF 5HIAA fluoxetine exposure in vervet monkeys. *Neuropharmacology* 2001;**24**:370–8.
23. Dolan M, Anderson IM, Deakin JF. The relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offender with personality disorders. *Br J Psychiat* 2001;**178**:352–9.
24. Tiihonen J, Virkkunen M, Rasanen P, Pennanen S, Sainio EL, Callaway J, et al. Free L-tryptophan plasma levels in antisocial offender. *Psychopharmacology* 2001;**157**:395–400.
25. Virkkunen M, Ebeling H, Moilanen I, Tani P, Pennanen S, Liesivuori J. Total plasma L-tryptophan, free L-tryptophan and competing amino acid level in a homicidal male adolescent with conduct disorder. *Acta Psychiat Scand* 2003;**8**:244–6.
26. Hill D, Pond DA. Reflections on 100 capital cases submitted to electroencephalography. *J Ment Sci* 1952;**98**:23–43.
27. Bach-y-Rita G, Lion JR, Climent CE, Ervin FR. Episodic dyscontrol: a study of 130 violent patients. *Am J Psychiat* 1971;**127**:473–1478.
28. Mednick SA, Volavka J, Gabriellik WF. EEG as a predictor of antisocial behaviour. *Criminology* 1981;**19**:219–31.
29. Convict A, Czobor P, Volavka J. Lateralized abnormality in the EEG of persistently violent psychiatric inpatient. *J Biol Psychiat* 1991;**30**:363–70.
30. Pillman F, Rohde A, Ullrich S, Draba S, Sannemuller U, Marneros A. Violence, criminal behaviour, and the EEG: significance of left hemispheric focal abnormalities. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1999;**11**:454–7.
31. Gatzke-Kopp LM, Raine A, Buchsbaum M, LaCasse L. Temporal Lobe deficits in murderers: EEG finding undetected by PET. *Neuropsychiat Clin Neurosci* 2001;**13**:486–91.
32. Swick D, Kutas M, Neville HJ. Localizing the neural generators of event-related brain potentials. In: Kertesz A, editor. *Localization and neuroimaging in neuropsychology*. San Diego, CA: Academic Press; 1994. p. 73–121.
33. John ER, Karmel B, Coming W, Easton P, Brown D, Ahn H, et al. Neurometrics: numerical taxonomy identifies different profiles of brain dysfunctions within groups of behaviourally similar people. *Science* 1977;**196**:1393–410.
34. Ferrero RG, Ferrero AR. *Análisis computado del EEG*. 1ra. Ed. Buenos Aires: Las Heras; 1995.
35. Valdés PA, Biscay R, Galán L, Bosch J, Száva S, Virués T. High resolution spectral norms for topography. *Brain Topogr* 1990;**32**:281–2.
36. Szava S, Valdés P, Biscay R, Galán L, Bosch J, Clark I, et al. High resolution quantitative EEG analysis. *Brain Topogr* 1994;**6**:211–9.
37. Blair R, Karniski RW. An alternative method for significance testing of waveform difference potential. *Psychophysiology* 1993;**30**:518–24.
38. Galán L, Biscay R, Rodríguez JL, Pérez-Abalo MC, Rodríguez R. Testing topographic differences between events related brain potentials by using non-parametric combinations of permutation test. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997;**102**:240–7.
39. Hill D, Waterson D. Electroencephalographic studies of psychopathic personalities. *J Neurol Psychiat* 1942;**5**:47–65.
40. Scarpa A, Raine A. Psychophysiology of anger and violent behaviour. *Psychiatr Clin North Am* 1997;**20**:375–93.
41. Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2001;**71**:720–6.
42. Moya-Albiol L. Bases neurales de la Violencia. *Rev Neurol* 2004;**38**:1067–675.
43. Fishbein DH, Herning RI, Pickworth WB, Haertzen CA, Hickey JE, Jaffe JF. EEG and brainstem auditory evoked response potentials in adult male drug abusers with self-reported histories of aggressive behaviour. *Biol Psychiat* 1989;**26**:595–611.
44. Evans JR, Park NS. Quantitative EEG finding among men convicted of murder. *J Neurotherapy* 1997;**2**:31–9.
45. Lindberg N, Tani P, Virkkunen M, Porkka-Heiskanen T, Appelberg B, Naukkarinen H, et al. Quantitative electroencephalographic measures in homicidal men with antisocial personality disorder. *Psychiat Res* 2005;**15**:7–15.

SEGUNDO ARTÍCULO

Anormalidades electroencefalográficas en el trastorno de personalidad antisocial
Electroencephalographic abnormalities in antisocial personality disorder. Journal of
Forensic and Legal Medicine.

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.ScienceDirect.com)

Journal of Forensic and Legal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jflm

Short report

Electroencephalographic abnormalities in antisocial personality disorder

Ana Calzada-Reyes MD, Clinical Neurophysiology Speciality^{a,*}, Alfredo Alvarez-Amador PhD, Clinical Neurophysiology Speciality, Senior Research^b, Lídice Galán-García PhD, Senior Research^c, Mitchell Valdés-Sosa PhD, Clinical Neurophysiology Speciality, Senior Research^d

^a Department of Clinical Neurophysiology, Institute of Legal Medicine, Independence Avenue, Plaza, Havana City, Cuba

^b Department of Clinical Neurophysiology, Cuban Center of Neuroscience, 15202 25th Avenue, Playa, Havana City, Cuba

^c Department of Neurostatistic, Cuban Center of Neuroscience, 15202 25th Avenue, Playa, Havana City, Cuba

^d Department of Cognitive Neuroscience, Cuban Center of Neuroscience, 15202 25th Avenue, Playa, Havana City, Cuba

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 December 2010

Received in revised form

23 September 2011

Accepted 3 October 2011

Available online xxx

Keywords:

EEG

QEEG

LORETA

Antisocial

Offenders

ABSTRACT

The presence of brain dysfunction in violent offenders has been frequently examined with inconsistent results. The aim of the study was to assess the EEG of 84 violent offenders by visual inspection and frequency-domain quantitative analysis in 84 violent prisoners. Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) was also employed for theta band of the EEG spectra. Antisocial personality disorder (ASPD) was present in 50 of the offenders and it was absent in the remaining 34. The prevalence of EEG abnormalities, by visual inspection, was similar for both the ASPD group (82%) and non-ASPD group (79%). The brain topography of these anomalies also did not differ between groups, in contrast to results of the EEG quantitative analysis (QEEG) and LORETA that showed remarkable regional differences between both groups. QEEG analysis showed a pattern of excess of theta-delta activities and decrease of alpha band on the right fronto-temporal and left temporo-parietal regions in the ASPD group. LORETA signified an increase of theta activity (5.08 Hz) in ASPD group relative to non-ASPD group within left temporal and parietal regions. Findings indicate that QEEG analysis and techniques of source localization may reveal differences in brain electrical activity among offenders with ASPD, which was not obvious to visual inspection.

© 2011 Elsevier Ltd and Faculty of Forensic and Legal Medicine. All rights reserved.

1. Introduction

Antisocial personality disorder (ASPD) is a psychiatric diagnosis^{1,2} related to criminal and violent behaviour.^{3,4} Although the contribution of neurobiological factors to this personality disorder remains uncertain,⁵ anatomical and functional cerebral impairments, that could be directly or indirectly involved in the expression of violent behaviour have been described in several studies.^{6–10} In a previous study we described electroencephalographic abnormalities in a group of 18 subjects suffer from ASPD.¹⁰ Here, we are presenting the results from a larger group of violent behaviour offenders. The study aimed to determine the presence of electrophysiological differences between violent offenders with and without ASPD, specifically we wanted to re-assess whether the results reported in our previous study¹⁰ could be explain by the implicit heterogeneity of ASPD diagnosis.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

The study included 84 violent male offenders, mean age was 30.3 years (SD = 8.47) from a prison located in Havana City, serving sentences for committing violent criminal acts (homicides or murders). Assessment was conducted during a 2 years period, from January 2004 to December 2005.

The psychiatric diagnosis was made using offenders clinical findings and institutional files, which included personal and educational history, past history of drugs use, mental status, the results of a Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM-IVR (4th ed. Revised) and the structured clinical interview performed by a trained psychiatrist.¹¹ All offenders scored within the normal intelligence range on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R).¹² Fifty violent offenders were diagnosed with ASPD (mean age = 30.2, SD = 8.13 years). Offenders diagnosed with ASPD, fulfilled the DSM-IVR criteria, of the onset of the violent behaviour patterns before the age of 15-year-old and comprised at

* Corresponding author. Tel.: +53 78601792.

E-mail address: anacalz@infomed.sld.cu (A. Calzada-Reyes).

least three of the following behaviours: repeated criminal acts, deceitfulness, impulsiveness, recurrent fights or assaults, disregard for other persons' safety, irresponsibility and lack of remorse. The non-ASPD group was composed of 34 violent offenders that did not fulfil DSM-IVR criteria for any personality disorder diagnosis (mean age = 30.4, SD = 9.15 years).

The study inclusion criteria considered, with the exception of ASPD, the lack of any current or previous history of neurological or psychiatric diseases. Alcoholics or any other drug addiction were not included. All the offenders were medication free at the time of testing. Written informed consent was obtained from all offenders (the data from five additional offenders were excluded from the final analysis, because they opted to withdraw from the study after their participation had begun). The study was approved by the Ethics Committee of the Cuban Center of Neurosciences.

2.2. EEG recording

EEGs were recorded using a 21-channel MEDICID IV EEG system (Neuronic S.A., Havana). Surface electrodes were placed at 19 sites of the International 10–20 system¹³ (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1 and O2), and referenced to linked ear lobes. Electrodes impedance was equal or less than 5 kΩ. EEG was amplified by 10,600, with a bandpass from 0.5 to 30 Hz and sampled through a 12-bit analogue-to-digital converter at 200 Hz. The EEG was recorded in a temperature and noise controlled room while the participant was lying on a bed. All individuals were asked to relax and remain at rest during the test in order to minimize artifacts produced by movements, and also to avoid excessive blinking.

Each resting EEG was obtained during eight to 10 min with closed eyes. Subsequently, 2 min of alternation between close and open eyes, following 3 min carrying out hyperventilation, and then 2 min of recovery were also recorded. Taking into account that sleepiness could have caused an enhancement of theta activity, the individual vigilance level was checked during EEG acquisition, seeking for slowing of the EEG background activity or for the appearance of typical sleep patterns. In addition, at the end of the recording process, individuals were asked about whether they were awake during the whole recording session.

2.3. Visual assessment of the EEG

Several bipolar montages were used for off line EEG interpretation. The EEG was considered normal if it had adequate organization of the background activity (according to the individual age), a well-defined spatial differentiation, rhythmic alpha activity and absence of slow or paroxysmal activity.¹⁴ Slow EEG activity was defined as the presence of persistent nonrhythmic theta-delta slow waves. Paroxysmal EEG activity included spikes, sharp waves, and spike and slow wave complexes. EEGs presenting both types of previously described abnormalities were included in the slow and paroxysmal category. Ratios and percentages in all categories were calculated.

2.4. Quantitative EEG analysis (QEEG)

Selection of EEG segments for QEEG analysis was done by visual inspection, and segments containing artifact (i.e. eye movements, eye blinks, muscle activity, or other artifacts) were excluded. For this reason, it was only possible to obtain 20–24 closed eyes state segments (without artifact) of 2.56 s from each individual for quantitative EEG analysis. The exact number of segments depended on how cooperative the individual was, getting a minimum of 20 required for the study entry. One minute of artifact-free EEG is

considered the minimum amount of EEG required to obtain reliable quantitative measures.^{15,16} Fast Fourier Transform (FFT) was applied in order to obtain the cross spectral matrixes of all individual records¹⁷ which were calculated with a spectral resolution of 0.39 Hz, from 0.78 to 19.53 Hz.

Quantitative measures were log-transformed to obtain a normal distribution. All spectral measures were compared to gender and age-matched normative database using Z-scores (see the statistics section for database details).

2.5. EEG source estimation

The Low-Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)¹⁸ was used to compute, from the scalp-recorded electric potential distribution, the three-dimensional distribution of electrical activity (i.e., the current density) produced by neuronal generators within a three-shell spherical head model. The head model includes scalp, skull, and brain compartment. The brain compartment was coregistered to the Talairach probability brain atlas, digitized at the Brain Imaging Center of the Montreal Neurologic Institute and consisted of 2394 voxels at 7 mm spatial resolution. The LORETA functional images represent the electrical activity at each voxel as squared magnitude (i.e., power) of computed current density.

Using the Neuronic QEEG analysis software (Neuronic S.A.), selected EEG frequency range (theta band) was saved in a "text" format to be read later on through a specific software system developed for this purpose. Current density vectors (CD) were calculated for each individual from all the data segments using the Neuronic Source Localizer software (Neuronic S.A.). This program provided a spatially restricted solution to cortical gray matter and basal ganglia in the Talairach Human Brain Atlas.

2.6. Statistical analysis between groups

In order to determine the dependence among categorical variables, Chi square test, exact F Fischer and McNemar chi-squared were used for analysis (Statistic 6.0 for Windows). The level of statistical significance was set at 0.05 for all the tests.

In order to compare the present data with our previously published results, two proportion tests were used. The equation for the test was:

$$|t| = \sqrt{[(N_1 * N_2)/(N_1 + N_2)] * |p_1 - p_2| / \sqrt{(p * q)}}$$

where N_i is the sample size of the group, p_i is the proportion of the group.

$$p = (p_1 * N_1 + p_2 * N_2) / (N_1 + N_2)$$

$$q = 1 - p$$

The degrees of freedom were computed as

$$N_1 + N_2 - 2$$

2.6.1. QEEG analysis Z spectrum

The mean of EEG cross-spectral parameters for both ASPD and non-ASPD groups were compared with the Cuban normative database using the Z transform.¹⁹ This normative database was constructed from the EEG of 211 normal subjects' (105 males, 106 females) with an age range from 5 to 97 years. Normative coefficients were obtained by carrying out a polynomial regression with

age of each log spectral value. Normalized values, expressed as the number of standard deviations from the mean of the norm, were calculated for every frequency and electrode and stored as a “Z spectrum”.¹⁹ Factors like age might affect EEG data by increasing inter-individual variability.²⁰ The use of normalized values for statistical analysis eliminates these effects that, otherwise, should have been taken into account for comparisons between the groups.

2.7. Statistical methodology to compare the Z spectra mean of both groups

In order to evaluate differences between the Z spectra of both groups, a permutation test was used.^{21–24} The permutation test has the following advantages: free distribution – which controls the experiment wise error for simultaneous univariate comparisons. No assumption of an underlying correlation structure. Providing exact *p*-values for any number of individuals, frequency points and recording sites.

The *t* statistics and max(*t*) were calculated. Max(*t*) represented the maximum of *t* statistic in each electrode, and frequency.

Multivariate statistics can be used to summarize and test differences between two Z spectra obtained from the maximum value of all the univariate statistics.

These statistics were obtained as follows

Step 1: the observations were repeatedly permuted between groups. Both statistics were calculated for every repetition.

Step 2: the distribution was estimated using the statistics calculated in the step above.

Step 3: significance levels was set using the *t* and max(*t*) of the original samples with the distribution estimated in Step 2.^{21–24}

2.7.1. Inverse solution analysis

In order to identify significant regional differences between groups in current density (CD) for slow EEG bands, a *t*-test for independent samples with correction for multiple comparisons was performed (Neuronic Statistica software, Neuronic S.A.). The final outcome was a map of the *t*-test values for each voxel thresholded at a false discovery rate (FDR) *q* = 0.2. Coordinates of main activation are represented in Talairach space (Neuronic Tomographic Viewer, Neuronic, SA).

3. Results

3.1. Visual inspection

Table 1 presents details of the obtained outcomes of the EEG visual evaluation. They were very similar for both groups. The prevalence of EEG anomalies subtypes did not differ between the two groups (Pearson chi-square = 0.23, *df* = 3, *p* < 0.97).

Table 2 shows the topographical distribution of the EEG abnormalities found in ASPD and non-ASPD groups. Over 30% of the cases presented widespread EEG abnormalities. The frontal and temporal lobes were the most affected brain regions due to slow EEG alterations, whereas paroxysmal activity mostly affected the

frontal region. There were no groups differences in topographical distribution of slow EEG activity (Pearson chi-square = 0.41, *df* = 2, *p* < 0.81).

When groups were confronted, statistically significant differences were not found (total frontal abnormalities × groups – Fisher: *p* < 0.50; total temporal abnormalities × groups – Fisher *p* < 0.31).

In spite of the homogeneous topographical distribution of these EEG abnormalities in both groups, the proportions of frontal and temporal slow and paroxysmal activities were higher in ASPD group (frontal slow activity McNemar chi-square = 7.31; *p* < 0.01; temporal slow activity McNemar chi-square = 27.7, *p* < 0.001; frontal paroxysmal activity McNemar chi-square = 22.1, *p* < 0.001; temporal paroxysmal activity McNemar chi-square = 29.6, *p* < 0.001).

Comparisons between our previous reported data¹⁰ and the current outcomes, with regard to different visual assigned EEG categories were carried out using a proportion test. Significant difference regarding the slow EEG presence (*p* < 0.05) was found. Present ASPD group showed less slow EEG activity and statistically significant increase of paroxysmal activity (*p* < 0.001) when it was compared to previous research.

3.2. Quantitative EEG analysis

Using the permutation test, statistically significant differences were found for the mean of the parameters of cross-spectral measurements between ASPD and non-ASPD groups in the following regions and frequencies:

- Delta band (1.17 Hz) on the left parietal region,
- Theta band within a frequency range of 3.52–7.41 Hz, on bilateral temporal regions and the left central lead,
- Beta band within a frequency range of 15.23–18.75 Hz on the right frontal-temporal areas and the left temporal region.

The power values for these frequencies were increased for the ASPD group, but on the contrary, for frequency range of the alpha band within the 7.81–13.28 Hz, a decrease of the energy was found on the right frontal-temporal and left temporal-parietal regions for the ASPD group.

3.3. EEG generator analysis

LORETA source imaging revealed a significant increase of theta activity at 5.08 Hz on the following Brodmann's areas: 21 (left middle temporal gyrus); 20 (left inferior temporal gyrus); 37 (left fusiform gyrus); 48 (left retrosubicular); 41 and 42 (left Heschl gyrus); 43 (left postcentral area); 38 (left superior temporal pole); 39 (left gyrus angular); 2 and 3 (left postcentral gyrus) and 40 (left inferior parietal lobule) in the ASPD group when they were compared with offenders without the psychiatric disorders (*p* < 0.05 after false discovery rate correction for multiple comparisons; Fig. 1)

4. Discussion

In previous study, the examination of the electrophysiological characteristics in smaller ASPD group found slow wave activity with abnormalities of the background activity in most of the individuals. Contrary to our predictions, concerning the type of abnormalities present in the visual analysis of the EEG or its localization, in this research, there was no found any significant difference between ASPD and non-ASPD violent offenders; however significant differences in regional current source density

Table 1
Classification of the subject's EEG in both groups by visual inspection.

Group	Normal	Slow	Paroxysmal	Slow and paroxysmal
ASPD	9 (18%)	24 (48%)	8 (16%)	9 (18%)
Control	7 (20.6%)	15 (44.1%)	5 (14.7%)	7 (20.6%)

Table 2
EEG abnormalities topographic distribution

Group	Slow				Paroxysmal		Slow and paroxysmal		
	Frontal	Temporal	Parietal	Widespread	Frontal	Temporal	Frontal	Temporal	Widespread
ASPD	4 (8%)	4 (8%)	1 (2%)	15 (30%)	7 (14%)	1 (2%)	4 (8%)	1 (2%)	4 (8%)
Control	2 (5.9%)	1 (2.9%)	3 (8.8%)	9 (26.5%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	3 (8.8%)	0 (0%)	4 (11.8%)

were found between these groups when LORETA analysis was performed.

Slow wave abnormality was present in offender groups, ASPD and the non-ASPD. It suggests that this type of abnormality may be related to the central nervous system (CNS) dysfunction present in many types of violent behaviours.²⁵

Although both, generalized and focal patterns of abnormal function were observed, frontal and temporal cortical regions showed higher numbers of slow and paroxysmal abnormalities. The number of offenders with these EEG alterations was higher in the ASPD group. These findings demonstrate that dysfunction in these regions play an important role in ASPD diagnosis. Frontal lobes are crucial for the so-called executive functions of anticipation, goal selection, planning, self-monitoring, use of feedback, and completion of purposeful activities. They are important indeed for

selection and control of socially relevant behaviour.^{25–28} When this function is impaired, all the other cognitive systems are affected. Since frontal lobes regulate the abilities to control impulses, reason and make socially responsible judgments, injury to these lobes may cause violent and aggressive behaviour.

Temporal lobes take part in sensory, affective, and higher cognitive processing.^{29,30} If those areas do not function properly, a person may act impulsively and inappropriately. The associated inability to act in a “civilized” manner, so often results in augment of criminality.^{25–28}

Independently of the sleepiness deprivation is one of the variables may influence on the origin of EEG-slowing,^{31,32} we considered that the excess of slow activity found in this study did not depend on this factor. In the current research all offenders, prior to EEG recording, had a psychiatry assessment and were questioned

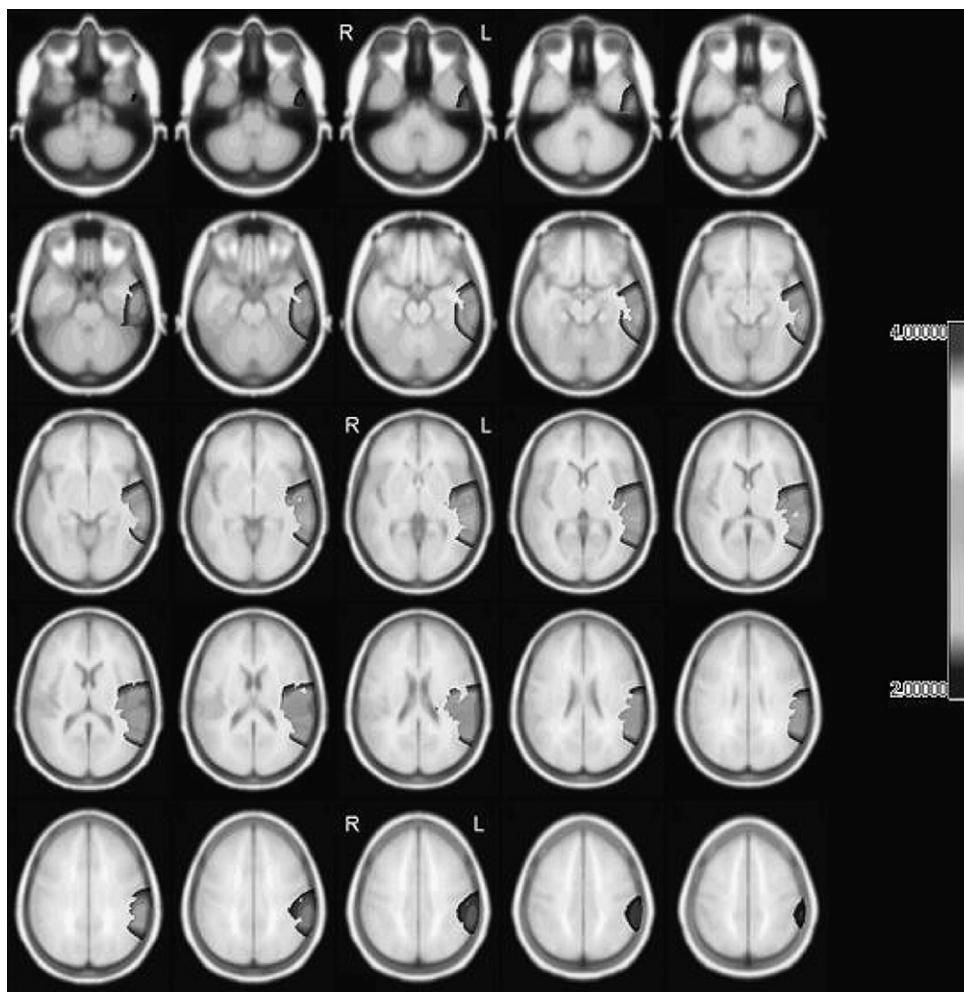


Fig. 1. Anatomical distribution of maximum t values between ASPD and Control groups (q -value: 0.2, after false discovery rate correction for multiple comparisons). The highest significant differences were found on the left hemisphere, mainly increase of theta activity on the left middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus, left fusiform gyrus, left retrosubicular, left heschl gyrus, left postcentral area, left superior temporal pole, left gyrus angular, postcentral gyrus and left inferior parietal lobule. R, right hemisphere; L, left hemisphere.

about the quantity and quality of sleep. None of them referred clinical signs or symptoms associated to sleeping disorders; moreover during the EEG recording was controlled the presence of any electrophysiological signs related to the tendency to fall asleep in order to rule out this influence in our electroencephalographic findings.

Data from other studies have suggested that nicotine and caffeine consumption could be associated with changes in EEG activity.^{33–35} Increase of alpha power had been reported as a nicotine effect in rest EEG with closed eyes.^{34,35} A decrease in alpha activity was found in this study. The result is consistent with findings from other studies where violent individuals had been involved.³⁶ Therefore it is probable that alpha decreasing observed may be higher without the influence of the nicotine over the EEG activity. With regard to caffeine, studies designed to characterize the effects of caffeine on EEG had showed increase of beta power,^{35,37,38} as the outcome of this research found in the ASPD group. Nevertheless, there is a very low level of consumption of this legal drug during the permanence in prison (at least in Cuba), that is why it is considered that caffeine effects were not responsible for the increase of beta power in the ASPD group.

Electroencephalographic measurements have produced laterality effects in different studies, however the majority of them have not evaluated the resting EEG or analyzed EEG frequency bands separately.^{39–41} Unfortunately in this study handedness was not controlled. Some studies in violent subjects have reported lateralized abnormalities in the left hemisphere,^{42–46} but no correlation with handedness could be established. It would be advisable for future researches, to include the evaluation of handedness preference and its possible connection with the presence of lateralized abnormalities in violent individual groups.

Comparisons between our previously reported data¹⁰ and the current one, with regard to different visual assigned EEG categories, found a significant difference for the slow EEG. In the current ASPD group, slow EEG activity was decreased and paroxysmal activity increased. However, the results of both researches could potentially be interpreted as evidence of a central nervous system (CNS) dysfunction in the ASPD diagnosis.

QEEG abnormalities observed in these two ASPD groups were different. In this research was found that the ASPD group has an increase of slow activities in the left parietal and both temporal regions, a decrease of alpha energy at the right fronto-temporal, left temporal and parietal derivations, as well as an excess of beta energy in the right frontal and bilateral temporal region of the head. The current study did not replicate our previous findings. QEEG differences between groups could be related to the sample studied and may reveal the implicit heterogeneity present in the ASPD diagnosis. These findings coincide with the hypothesis established, where QEEG abnormalities may be representative of selected samples and could not be replicated in others ASPD groups. The DSM-IV criteria for ASPD are exclusively based on behaviour, not on etiology. It means that the origin of antisocial behaviour could be related to diverse etiologies, and these etiologies are associated with different QEEG profiles as well. An important finding was that the sources of theta slow activity were higher on the left temporal and parietal lobes in ASPD offenders, using LORETA. It agrees with previous studies which found dysfunction of temporal and parietal areas in violent offenders.^{47–49} In general, LORETA helped to define the structures related to the increase of slow activity as a sign of a dysfunctional neuronal state, probably secondary to central nervous system injury.

Results of the current research could be considered for developing of statistical classification algorithms in order to discriminate the electrical brain activity between ASPD offenders and

individuals without this disorder. This type of methodology has been used in studies for patients' differentiation among those that suffer from Alzheimer's diseases, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adult patients.^{50–52} Applications of these modern methods could be useful as an additional tool to improve the objectivity of the ASPD diagnosis.

It is recommended for future research, to involve more homogeneous groups, to use more precise diagnostic criteria, like the PCL-R scale⁵³ and questionnaire for aggressive behaviour classification, it allows the correct interpretation of electrophysiological findings found in violent subjects.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

No funding.

Ethical approval

No ethical approval is needed as it is a short report.

Acknowledgments

The authors wish to thank Monica Fernandez Cruz from the Cuban Neuroscience Center, Ima-Obong A Ekanem MD from the University of Calabar, Nigeria, Valia Rodriguez PhD from the Cuban Neuroscience Center and Luis Sauchay Romero MD, from the Latin American Center for Disaster Medicine for their contribution to the revision of the manuscript. We would also like to thank Jason Payne-James and an anonymous reviewer for their helpful comments on this article.

References

- Ullrich S, Coid J. Antisocial personality disorder: co-morbid axis I mental disorders and health service use among a national household population. *Personal Ment Health* 2009;**3**(3):151–64.
- Poythress NG, Edens JF, Skeem JL, Lilienfeld SO, Douglas KS, Frick PJ, et al. Identifying subtypes among offenders with antisocial personality disorder: a cluster-analytic study. *J Abnorm Psychol* 2010;**119**(2):389–400.
- Eronen M, Angermeyer M, Schulze B. The psychiatric epidemiology of violent behaviour. *Soc Psychiatr Psychiatr Epid* 1998;**33**:13–23.
- Taylor P, Leese M, Williams D, Butwell M, Daly R, Larkin E. Mental disorder and violence. A special (high security) hospital study. *Br J Psychiatr* 1998;**172**(1):218–26.
- McCloskey MS, Phan KL, Coccaro EF. Neuroimaging and personality disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2005;**7**:65–72.
- Dinn WM, Harris CL. Neurocognitive function in antisocial personality disorder. *Psychiatry Res* 2000;**97**:173–90.
- Dolan M, Anderson IM, Deakin JFW. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *Br J Psychiatry* 2001;**178**:352–9.
- Dolan MC, Deakin JF, Roberts N, Anderson IM. Quantitative frontal and temporal structural MRI studies in personality-disordered offenders and non-ASPD subjects. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2002;**116**:133–49.
- Dolan M, Park I. The neuropsychology of antisocial personality disorder. *Psychol Med* 2000;**32**(3):417–27.
- Reyes AC, Amador AA. Qualitative and quantitative EEG abnormalities in violent offenders with antisocial personality disorder. *J Forensic Leg Med* 2009;**16**(2):59–63.
- American Psychiatric Association, revised. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
- Wechsler D. *Wechsler adult intelligence scale-revised*. San Antonio: Psychological Corporation; 1981.
- Jasper HH. The 10–20 electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958.
- Kellaway P. Orderly approach to visual analysis: elements of the normal EEG and their characteristics in children and adults. In: En Ebersole JS, Pedley TA, editors. *Current practice of clinical electroencephalography*. 3rd ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2003. p. 100–59.
- John ER, Pritchep LS, Easton P. Normative data banks and neurometrics: basic concepts, methods and results of norm construction. In: Remond A, editor. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Computer analysis of the EEG and other neurophysiological signals*, vol. III. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 449–95.

16. Nuwer MR, Lehmann D, Lopes da Silva F, Matsuoka S, Sutherling W, Vibert JF. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;**91**:1–5.
17. John ER, Karmel B, Coming W, Easton P, Brown D, Ahn H, et al. Neurometrics: numerical taxonomy identifies different profiles of brain dysfunctions within groups of behaviourally similar people. *Science* 1977;**196**:1393–410.
18. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;**18**:49–65.
19. Valdés PA, Biscay R, Galán L, Bosch J, Száva S, Virués T. High resolution spectral norms for topography. *Brain Topogr* 1990;**32**:281–2.
20. Szava S, Valdés P, Biscay R, Galán L, Bosch J, Clark I, et al. High resolution quantitative EEG analysis. *Brain Topogr* 1994;**6**:211–9.
21. Raz J. Analysis of repeated measurements using non-parametric smoothers and randomization tests. *Biometrics* 1989;**45**:851–71.
22. Blair R, Karniski RW. An alternative method for significance testing of wave-form difference potential. *Psychophysiology* 1993;**30**:518–24.
23. Blair R, Karniski W. Distribution-free statistical analyses of surface and volumetric maps. In: Thatcher RW, Hallett M, Zeffiro T, John ER, Huerta M, editors. *Functional neuroimaging*. New York: Academic Press; 1994. p. 19–28.
24. Galán L, Biscay R, Rodríguez JL, Pérez Abalo MC, Rodríguez R. Testing topographic differences between events related brain potentials by using non-parametric combinations of permutation test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;**102**:240–7.
25. Weiger WA, Bear DM. An approach to the neurology of aggression. *J Psychiatr Res* 1988;**22**:85–98.
26. Kandel E, Freed D. Frontal-lobe dysfunction and antisocial behaviour: a review. *J Clin Psychol* 1989;**45**:404–13.
27. Bigler ED. Frontal lobe pathology and antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiat* 2001;**58**:609–11.
28. Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;**71**:720–6.
29. Adolphs R. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol* 2009;**60**:693–716.
30. De Brito SA, Hodgins SH, Mccrory EJP, Mechelli A, Wilke M, Jones AP, et al. Structural neuroimaging and the antisocial brain: main findings and methodological challenges. *Crim Justice Behav* 2009;**36**:1173–86.
31. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007;**3**(5):519–28.
32. Roehrs T, Carskadon MA, Dement WC, Roth T. Daytime sleepiness and alertness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. W.B. Saunders Company; 2005.
33. Knott VJ. A neuroelectric approach to the assessment of psychoactivity in comparative substance use. In: Warburton DM, editor. *Addiction controversies*. New York: Harwood; 1990. p. 66–89.
34. Domino EF, Ni L, Thompson M, Zhang H, Shikata H, Fukai H, et al. Tobacco smoking produces widespread dominant brain wave alpha frequency increases. *Int J Psychophysiol* 2009;**74**:192–8.
35. Gilbert DG, Dibb WD, Plath LC, Hiyane SG. Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology* 2000;**37**:583–95.
36. Fishbein DH, Herning RI, Pickworth WB, Haerten CA, Hickey JE, Jaffe JH. EEG and brainstem auditory evoked response potentials in adult male drug abusers with self-reported histories of aggressive behavior. *Biol Psychiatry* 1989;**26**:595–611.
37. Reeves RR, Struve FA, Patrick G, Bullen JA. Topographic quantitative EEG measures of alpha and theta power changes during caffeine withdrawal: preliminary findings from normal subjects. *Clin Electroencephalogr* 1995;**26**:154–62.
38. Watters PA, Martin F, Schreter Z. Quadratic dose-response relationship between caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) and EEG correlation dimension. *Psychopharmacology* 1998;**136**:264–71.
39. Davidson RJ, Chapman JP, Chapman LJ, Henriques JB. Asymmetrical brain electrical activity discriminates between psychometrically-matched verbal and spatial cognitive tasks. *Psychophysiology* 1990;**27**:528–43.
40. Alexander JE, Sufka K. Cerebral lateralization in homosexual males: a preliminary EEG investigation. *Int J Psychophysiol* 1993;**15**:269–74.
41. Çiçek M, Nalçacı E. Interhemispheric asymmetry of EEG alpha activity at rest and during the Wisconsin Card Sorting Test: relations with performance. *Biol Psychol* 2001;**58**(1):75–88.
42. Convit A, Czobor P, Volavka J. Lateralized abnormality in the EEG of persistently violent psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1991;**30**:363–70.
43. Pillmann F, Rohde A, Ullrich S, Draba S, Sannemuller U, Marneros A. Violence, criminal behavior, and the EEG: significance of left hemispheric focal abnormalities. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;**11**:454–7.
44. Nachshon I. Hemisphere dysfunction in psychopathy and behavior disorders. In: Myslobodsky M, editor. *Hemispheres: psychobiology, neurology, psychiatry*. New York: Academic Press; 1983.
45. Nachshon I, Denno D. Violent behavior and cerebral hemisphere function. In: Mednick SA, Moffitt TE, Stack SA, editors. *The causes of crime: New biological approaches*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987. p. 185–217.
46. Hare RD, McPherson LM. Psychopathy and perceptual asymmetry during verbal dichotic listening. *J Abnormal Psychol* 1984;**93**(2):141–9.
47. Raine A, Buchsbaum MS, LaCasse L. Brain abnormalities in murderers indicated by Positron Emission Tomography. *Biol Psychiatry* 1997;**42**(6):495–508.
48. Narayan VM, Narr KL, Kumari V, Woods RP, Thompson PM, Toga AW, et al. Regional cortical thinning in subjects with violent antisocial personality disorder or Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;**164**:1418–27.
49. Yeudall LT, Fedora O, Fromm D. A neuropsychosocial theory of persistent criminality: implications for assessment and treatment. In: Rieber RW, editor. *Advances in forensic psychology and psychiatry norwood*. NJ: Ablex; 1987. p. 119–91.
50. Lehmann CH, Koenig T, Jelic V, Prichep L, John RE, Wahlund L, et al. Application and comparison of classification algorithms for recognition of Alzheimer's disease in electrical brain activity (EEG). *J Neurosci Methods* 2007;**161**:342–50.
51. Sabeti M, Boostani R, Katebi SD, Price GW. Selections of relevant features for EEG signal classification of schizophrenic patients. *Biomed Signal Process Control* 2007;**2**:122–34.
52. Mueller A, Candrian G, Kropotov JD, Ponomarev VA, Baschera G. Classification of ADHD patients on the basis of independent ERP components using a machine learning system. *Nonlinear Biomed Phys* 2010;**4**(Suppl. 1):S1.
53. Hare RD. *The hare psychopathy checklist-revised*. Toronto: Multi-Health Systems; 1991.

TERCER ARTÍCULO

Anormalidades del EEG en reos violentos psicópatas y no psicópatas
EEG abnormalities in psychopath and non-psychopath violent offenders. Journal of
Forensic and Legal Medicine.

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.ScienceDirect.com)

Journal of Forensic and Legal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jflm

Original communication

EEG abnormalities in psychopath and non-psychopath violent offenders

Ana Calzada-Reyes MD, Clinical Neurophysiology Speciality^{a,*}, Alfredo Alvarez-Amador PhD, Clinical Neurophysiology Speciality, Senior Research^b, Lídice Galán-García PhD, Senior Research^c, Mitchell Valdés-Sosa PhD, Clinical Neurophysiology Speciality, Senior Research^d

^a Department of Clinical Neurophysiology, Institute of Legal Medicine, Independence Avenue, Plaza, Havana City, Cuba

^b Department of Clinical Neurophysiology, Cuban Center of Neuroscience, 15202 25th Avenue, Playa, Havana City, Cuba

^c Department of Neurostatistic, Cuban Center of Neuroscience, 15202 25th Avenue, Playa, Havana City, Cuba

^d Department of Cognitive Neuroscience, Cuban Center of Neuroscience, 15202 25th Avenue, Playa, Havana City, Cuba

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 November 2011

Received in revised form

1 March 2012

Accepted 21 April 2012

Available online xxx

Keywords:

EEG

Spectral analysis

LORETA

Psychopathy

Offenders

ABSTRACT

Previous EEG studies attempted to examine violent behavior as homogeneous construct. Up to date, there is no other research studying Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) technique in psychopath offenders.

Objective: To find electrophysiological differences specifically related to the psychopathy construct and independent of the violent behavior. The current investigation compares the QEEG and the current source density measures of violent psychopath offenders to a non-psychopath violent group.

Methods: The resting EEG activity and LORETA for the EEG spectral fast bands were evaluated in 58 violent offenders, 31 with and 27 without psychopathy according to the Hare Psychopathy Checklist – Revised. All subjects were assessed using the DSM IV-R criteria. The EEG visual inspection characteristics and the use of frequency domain quantitative analysis techniques (Narrow band spectral parameters) are described.

Results: QEEG analysis showed a pattern of excess of beta activity on the left parieto-temporal regions and bilateral occipital areas and decrease of alpha band on the left centro-temporal and parieto-central derivations in the psychopath group. LORETA signified an increase of beta activity (17.18 Hz) in psychopath group relative to a non-psychopath group within fronto-temporo-limbic regions.

Conclusions: These findings indicate that QEEG analysis and techniques of source localization may reveal differences in brain electrical activity among offenders with psychopathy, which was not obvious to visual inspection. Taken together, these results suggest that abnormalities in a fronto-temporo-limbic network play a relevant role in the neurobiological basis of psychopathy.

© 2012 Elsevier Ltd and Faculty of Forensic and Legal Medicine. All rights reserved.

1. Introduction

Psychopathy is a personality disorder with typical features in terms of antisocial behavior and the Central Nervous System (CNS) functioning. These characteristics include interpersonal and affective traits such as glibness, lack of empathy, guilt or remorse, shallow affect and irresponsibility, as well as behavioral characteristics, such as impulsivity, poor behavioral control and promiscuity. Despite its widespread use as a psychiatric term, psychopathy is not similar to the diagnosis of Antisocial Personality Disorder or Conduct Disorder (American Psychiatric Association, DSM IV-R, 2000)¹ or Dissocial Personality Disorder (ICD-10, 1990),² but

represents a refinement of these diagnoses. In contrast to these diagnoses, this pathology is defined by not only antisocial behavior but also emotional impairment such as lack of guilt. Only one third of the subjects diagnosed with ASPD meet the criteria for psychopathy.³ Moreover, psychopathy, unlike ASPD, is a relatively strong predictor of general and violent recidivism.⁴

It has been hypothesized that deficits in the fronto-temporal brain regions, particularly within the network stretching from the orbital frontal cortex to the posterior cingulate cortex, could play relevant roles in the genesis of psychopathy. Dysfunctions in this network have been associated with impairment to social functioning and lack a moral sense.⁵

There are other main theories to explain psychopathy, the Somatic Marker hypothesis of Damasio⁶ and the Violence Inhibition mechanism model proposed by Blair.⁷ The first hypothesis suggest that prefrontal damage leads to impaired decision-making abilities,

* Corresponding author.

E-mail address: anacalz@infomed.sld.cu (A. Calzada-Reyes).

reflecting an incapability to active autonomic somatic states coupled with the anticipation of reward and punishment. The Violence Inhibition Mechanism model emphasizes the role of empathy for moral socialization. This model suggests that a deficit within, or a failure to develop, this mechanism might, under certain social conditions, result in the development of psychopathic behavior; the individual without this mechanism would not inhibit his or her behavior subsequent to a victim displaying distress cues. The key neurobiological equivalent of this theory is the amygdala.

In our previously reported study of EEG in violent ASPD offenders,⁸ we described a certain pattern of EEG abnormalities when compared with non-ASPD offenders using as controls. We postulated that due to the intrinsic heterogeneity of this diagnosis, the EEG abnormalities observed should be different depending on the studied ASPD sample.⁸ Based on these findings, together with results from others studies relate with violent subjects,^{9–12} and consider that psychopath subjects constitute a conceptually homogeneous group,^{1,13,14} we hypothesized that alterations in the spectral power of the EEG and current density source analysis during the rest condition would differ between offenders with and without psychopathy. We also examined whether the QEEG abnormalities are associated differentially with traits of psychopathy assessed by PCL-R scale.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

The final sample used in this study included 58 violent male offenders, mean age was 29.8 years (SD = 8.09) from a prison located in Havana City, serving sentences for committing violent criminal acts (homicides or murders). Assessment was conducted during a 2 year period, from January 2004 to December 2005.

The psychiatric assessment was made using the clinical and institutional files of all subjects, which included personal history, education, drug use, mental status, and results of the structured clinical interviews performed by trained psychiatrists. All offenders scored within the range of normal intelligence, measured by the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R).¹⁵ The mean duration of formal education was 9.25 years.

To carry out the psychopathic characteristics evaluation, the PCL-R¹⁶ was used. The experimental group comprised 31 psychopath male offenders according to the PCL-R criteria (cut off point = 30). The control group consisted of 27 non-psychopath violent male offenders.

Socio-biographical, criminological, medical, and psychopathological information was recorded on a standardized score sheet and entered into a computer system for further processing. Characterizations of the sample studied were completed using multiples sources of information, including reports from multidisciplinary teams, family members, neighbors clinical assessment by a psychiatrist, psychologist and a neurophysiology specialist, and criminal files. Inclusion criteria were the absence of current or previous history of neurological or psychiatric abnormalities other than the ASPD or psychopathy diagnosis that may influence the EEG recordings and the imprisonment time that had to be less than a year so that the prison's violent environment did not influence the subject's behavior.

Information relating to drug/alcohol was also obtained. The substances use frequency (alcohol and illicit drugs) was obtained using a customized substance use questionnaire. The category, alcohol use, included those subjects that reported ever drinking alcohol more than once per week during a period of three month. Consumption of any illicit drugs at least once was the selected criteria as positive to use of illicit drugs. Patients presenting

concurrent alcohol or any other drug addictions were not included in the study. During our research no offenders had access to alcohol and illicit drugs, because the use of these substances by prisoners is difficult in Cuban prisons. The subjects were not under medication at the time of the test. Fifty five (30 psychopaths) offenders were victims of any type of childhood maltreatment (Table 1).

Participation in the assessment process was voluntary; all subjects signed an informed consent form prior to the study. Data of 65 offenders (9 psychopaths and 56 non psychopaths) with history of head trauma were excluded from the study after finishing all evaluations. 18 additional offenders opted to withdraw from the study after their participation had begun. The study was approved by the Ethics Committee of the Cuban Centre of Neurosciences.

2.2. EEG procedure

EEGs were recorded using a 21-channel MEDICID V EEG system (Neuronic S.A., Havana). Surface electrodes were placed at 19 sites of the International 10–20 system¹⁷ (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1 and O2), and referenced to linked earlobes. Electrodes impedance was equal or less than 5 k Ω . The signals were amplified by a factor of 1000 and filtered between 0.05 and 30 Hz. The EEG was continuously recorded (200-Hz sampling rate). The EEG was recorded in a temperature and noise controlled room while the participant was lying on a bed. All individuals were asked to relax and remain at rest during the test in order to minimize artifacts produced by movements, and also to avoid excessive blinking.

Each resting EEG was obtained during eight to 10 min with closed eyes. Subsequently, 2 min of alternation between closed and opened eyes, following 3 min carrying out hyperventilation, and then 2 min of recovery were also recorded. Taking into account that sleepiness could have caused an enhancement of theta activity, the individual vigilance level was checked during EEG acquisition, seeking for slowing of the EEG background activity or for the appearance of typical sleep patterns. In addition, at the end of the recording process, individuals were asked about whether they were awake during the whole recording.

2.3. Visual assessment of the EEG

Several bipolar montages were used for off line EEG interpretation. The EEG was considered normal if it had adequate organization of the background activity (according to the individual age), a well defined spatial differentiation, rhythmic alpha activity and absence of slow or paroxysmal activity.¹⁸ Slow EEG activity was defined as the presence of persistent nonrhythmic theta-delta slow waves. Paroxysmal EEG activity included spikes, sharp waves, and spike and slow wave complexes. EEGs presenting both types of previously described abnormalities were included in the slow and paroxysmal category. Ratios and percentages in all categories were calculated.

Table 1

Comparison between the psychopathic and the control groups on demographic, environmental and behavioral variables.

Variable	Psychopath	Non psychopaths	Statistic
Age	28.3 (7.1)	31.3(8.8)	$F = 2.3$
Years of education	8.6 (1.8)	9.9 (2.0)	$F = 7.6^a$
PCL-R score	33.6 (2.1)	17.3 (8.1)	$\chi^2 = 0.0^a$
Alcohol consumption	26	20	$\chi^2 = 0.4$
Marijuana consumption	5	6	$\chi^2 = 0.6$
Psychotropic drugs	10	4	$\chi^2 = 0.1$
Childhood maltreatment	30	25	$\chi^2 = 0.5$

^a Anova or Pearson χ^2 , $p < 0.05$.

2.4. Quantitative EEG analysis

Selection of EEG segments for QEEG analysis was done by visual inspection, and segments containing artifact (i.e. eye movements, eye blinks, muscle activity, or other artifacts) were excluded. For this reason, it was only possible to obtain 20–24 closed eyes state segments (without artifact) of 2.56 s from each individual for quantitative EEG analysis. The exact number of segments depended on how cooperative the individual was, getting a minimum of 20 required for the study entry. One minute of artifact-free EEG is considered the minimum amount of EEG required to obtain reliable quantitative measures.^{19,20} Fast Fourier Transform (FFT) was applied in order to obtain the cross spectral matrixes of all individual records,¹⁹ which were calculated with a spectral resolution of 0.39 Hz, from 0.78 to 19.53 Hz.

Quantitative measures were log-transformed (i.e., $X' = \log_{10}X$ for absolute power and mean frequency; $X' = \log[X/(1.0-X)]$ for relative power) to acquire Gaussianity (i.e., to obtain a normal distribution). Physiological measures do not frequently present a normal distribution, which may increase the probability of Type I (false positive) and Type II (false negative) errors. Log-transform alters the raw data distribution (i.e., normalizing), without changing the relationship between the scores. This improves the specificity and sensitivity of the quantitative analysis. All spectral measures were obtained for referential (linked earlobes) data, and transformed using Z –scores (the values of the normative Cuba database, see the statistics section for database details).

2.5. EEG source estimation

The Low-Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)²¹ was used to compute, from the scalp-recorded electric potential distribution, the three-dimensional distribution of electrical activity (i.e., the current density) produced by neuronal generators within a three-shell spherical head model. The head model includes scalp, skull, and brain compartment. The brain compartment was coregistered to the Talairach probability brain atlas, digitized at the Brain Imaging Center of the Montreal Neurological Institute and consisted of 2394 voxels at 7 mm spatial resolution. The LORETA functional images represent the electrical activity at each voxel as squared magnitude (i.e., power) of computed current density.

Using the Neuronic QEEG analysis software (Neuronic S.A.), selected EEG frequency range (alpha and beta bands) was saved in a “text” format to be read later on through a specific software system developed for this purpose. Current density vectors (CD) were calculated for each individual from all the data segments using the Neuronic Source Localizer software (Neuronic S.A.). This program provided a spatially restricted solution to cortical gray matter and basal ganglia in the Talairach Human Brain Atlas.

2.6. Statistical analysis

Pearson Chi square test and one way ANOVA test were used to compare demographic, environmental and behavioral variables (Statistic 6.0 for Windows). The level of statistical significance was set at 0.05 for all the tests.

2.6.1. QEEG analysis

2.6.1.1. Spectrum. The mean of EEG cross spectral parameters for both psychopath and non-psychopath groups were compared with the Cuban normative database using the Z transform.²² This

normative database was constructed from the EEG of 211 normal subjects' (105 males, 106 females) with an age range from 5 to 97 years. Normative coefficients were obtained by carrying out a polynomial regression with age of each log spectral value. Normalized values, expressed as the number of standard deviations from the mean of the norm, were calculated for every frequency and electrode and stored as a “Z spectrum”.²² Factors such as age might affect EEG data by increasing inter-individual variability.²³ The use of normalized values for statistical analysis eliminates these effects that, otherwise, should have been taken into account for comparisons between the groups.

2.6.2. Statistical methodology to compare the Z spectra mean of both groups

In order to evaluate differences between the Z spectra of both groups, a permutation test was used.^{24–27} The permutation test has the following advantages: free distribution -which controls the experiment wise error for simultaneous univariate comparisons. No assumption of an underlying correlation structure, - Providing exact *p*-values for any number of individuals, frequency points and recording sites.

The *t* statistics and max (*t*) were calculated. Max (*t*) represented the maximum of *t* statistic in each electrode, and frequency.

Multivariate statistics can be used to summarize and test differences between two Z spectra obtained from the maximum value of all the univariate statistics.

2.6.3. These statistics were obtained as follows

Step 1: The observations were repeatedly permuted between groups. Both statistics were calculated for every repetition.

Step 2: The distribution was estimated using the statistics calculated in the step above.

Step 3: Significance levels was set using the *t* and max(*t*) of the original samples with the distribution estimated in Step 2.^{24–27}

2.6.4. Inverse solution analysis

In order to identify significant regional differences between groups in current density (CD) for beta and alpha EEG bands, a *t*-test for independent samples with correction for multiple comparisons was performed (Neuronic Statistica software, Neuronic S.A.). The final outcome was a map of the *t*-test values for each voxel thresholded at a false discovery rate (FDR) $q = 0.1$. Coordinates of main activation are represented in Talairach space (Neuronic Tomographic Viewer, Neuronic S.A.).

2.6.5. Correlation analysis

Using Pearson's correlation analysis we evaluated the association among PCL-R traits, the total PCL-R scores, electrodes and EEG frequencies. To carry out this analysis we used the sites where there was a significant difference between these groups. An alpha level of 0.05, was used as the statistical significance level and $q = 0.1$ (after the false discovery rate correction for multiple comparisons, FDR).

3. Results

3.1. Demographic and behavioral results

Analyses of demographic data indicated no significant differences in age between the two groups (Table 1). Scores for PCL-R and years of education showed significant group differences. Marijuana and alcohol use, psychotropic medication consumption and antecedent of childhood maltreatment did not show significant group differences (Table 1).

Table 2
EEG visual inspection results in both groups.

Group	Normal	Slow	Paroxysmal	Slow and paroxysmal
Psychopath	6 (19.35%)	13 (41.93%)	5 (16.13%)	7 (22.58%)
Non-psychopath	6 (22.22%)	9 (33.33%)	3 (11.11%)	9 (33.33%)

3.2. Visual inspection

The rest EEG visual analyses revealed that 27 offenders (21.95%) had background activity disorganization, with medium voltage range amplitude and alpha rhythm attenuation, sometimes barely incipient. Fourteen (51.9%) of them met the psychopath criteria.

Table 2 presents details of the EEG visual analysis results. In this analysis both group's (Psychopaths and Non psychopaths) results were very similar. SLOW EEG was the category including the highest number of subjects (around 37.9%), followed by SLOW and PAROXYSMAL EEG category (27.6%). Twenty (20) subjects from both groups were included in the other two categories. The Pearson Chi square test comparison found no significant differences between the two groups regarding the presence of EEG abnormalities by visual inspection ($X^2 = 1.20$, $df = 3$, $p = 0.75$).

Table 3 shows the topographical distribution of the EEG abnormalities found in both groups. Widespread was the most frequently found localization for the EEG abnormalities. A Pearson Chi square comparison was carried out only taking into consideration the SLOW category and comparing temporal and widespread localizations. There were no group differences between these topographical distributions regarding the slow EEG activity ($X^2 = 1.64$, $df = 1$, $p = 0.20$).

3.3. Quantitative EEG analysis

Significant statistical differences between the mean parameters of cross spectral measures of Psychopaths and Non-psychopath groups using the permutation test were found in the beta band within a frequency range of 17.19–18.75 Hz at right occipital region and left posterior temporal-parietal and occipital areas. The power value for this frequency was increased for the Psychopath group. In contrast, within the 9.37–11.72 Hz frequency range of the alpha band a decrease of the energy was found) at the left central-temporal regions and the parietal lead for this same group.

3.4. Correlation between EEG frequencies (QEEG) and traits of PCL-R scale

Significant negative correlations were found between the shallow affect ($r = -0.23$; $p < 0.01$), failure to accept responsibility for own actions ($r = -0.23$; $p < 0.01$) and F1 factor of the PCL-R scale ($r = -0.18$; $p < 0.04$) with the alpha energy level at left central region (Table 4).

Significant correlation was found on the left temporal area (many short-marital relationships and alpha activity) ($r = -0.20$; $p < 0.02$).

The beta activity for the left parietal-occipital regions was positively correlated with glibness/superficial charm ($r = -0.20$;

Table 4
Correlation coefficients between EEG frequency bands and the items, total score, F1 and F2 factors of PCL-R scale.

Hare scale traits	Alfa			Beta			
	C3	T3	Pz	P3	T5	O1	O2
1) Glibness/superficial charm	–	–	–	0.20	–0.23	0.17	–
1) Grandiose sense of self-worth	–	–	–	–	–	–	–
1) Need for stimulation/proneness to boredom	–	–	–	–	–	–	–
1) Pathological lying	–	–	–	–	–	–	–
1) Conning/manipulative	–	–	–	–	–	–	–
1) Lack of remorse or guilty	–	–	–	–	–	–	–
1) Shallow affect	–0.23	–	–	–	–	–	–
1) Callous/lack of empathy	–	–	–	–	–	–	–
1) Parasitic lifestyle	–	–	–	–	–	–	–
1) Poor behavioral controls	–	–	–	–	–	–	–
1) Promiscuous sexual behavior	–	–	–	–	–	–	–
1) Early behavior problems	–	–	–	–	–	–	–
1) Lack of realistic, long-term goals	–	–	–	–	–	–	–
1) Impulsivity	–	–	–	–	–	–	–
1) Irresponsibility	–	–	–	–	–	–	–
1) Failure to accept responsibility for own actions	–0.22	–	–	–0.20	–	–	–
1) Many short-term marital relationships	–0.20	–	–	–	–	–	–
1) Juvenile delinquency	–	–	–	–	–	–	–
1) Revocation of conditional release	–	–	–	–	–	–	–
1) Criminal versatility	–	–	–	–	–	–	–
Total HARE	–	–	–	–	–	–	–
F1	–0.019	–	–	–	–	–	–
F2	–	–	–	–	–	–	–

The evaluated sites and frequencies where the ones showing significant differences in the permutation test between groups $p < 0.05$, $q = 0.01$.

$p < 0.03$). The failure to accept responsibility for one's own actions showed positive correlation ($r = 0.20$; $p < 0.25$) at this same area (Table 4). Beta activity in the left posterior temporal region revealed negative correlation with the glibness/superficial charm ($r = -0.23$; $p < 0.01$) (Table 4).

3.5. EEG source analysis

3.5.1. Comparison of activity sources (LORETA) between both groups studied

LORETA source imaging revealed a significant increase of beta activity at 17.18 Hz on the following Brodmann's areas: 11, 12 (orbitofrontal cortex); 8 (superior frontal gyrus); 4, 43 (rolandic operculum); 6 (supplementary motor area); 13 (insula); 11 (rectus); 23, 32, 33 (cingulate gyrus); 38 (superior temporal pole); 39 (angular gyrus); 40 (supramarginal); 31 (precuneus); 7 (inferior parietal lobule) and caudate in both hemispheres; 44 (opercular portions of the inferior frontal gyrus); 7 (postcentral area); 22 (superior temporal gyrus); 21 (medial temporal gyrus) in the left hemisphere and 41, 42 (heschl gyrus) in the right hemisphere in the psychopath group when they were compared with non-psychopath offenders ($p < 0.05$ after false discovery rate correction for multiple comparisons; Fig. 1).

There were no other significant group differences in any other band.

Table 3
Topographic distribution of EEG abnormalities.

Group	Slow				Paroxysmal			Slow and paroxysmal		
	Frontal	Temporal	Parietal	Widespread	Frontal	Temporal	Parietal	Frontal	Temporal	Widespread
Psychopath	0 (0%)	3(9.68%)	0(0%)	10(32.26%)	4(12.90%)	1(3.22%)	0(0%)	2(6.45%)	2(6.45%)	3(9.68%)
Non-psychopath	0 (0%)	0 (0%)	3 (11.11%)	6 (22.22%)	1 (3.70%)	1(3.70%)	1(3.70%)	2(7.41%)	0(0%)	8(29.63%)

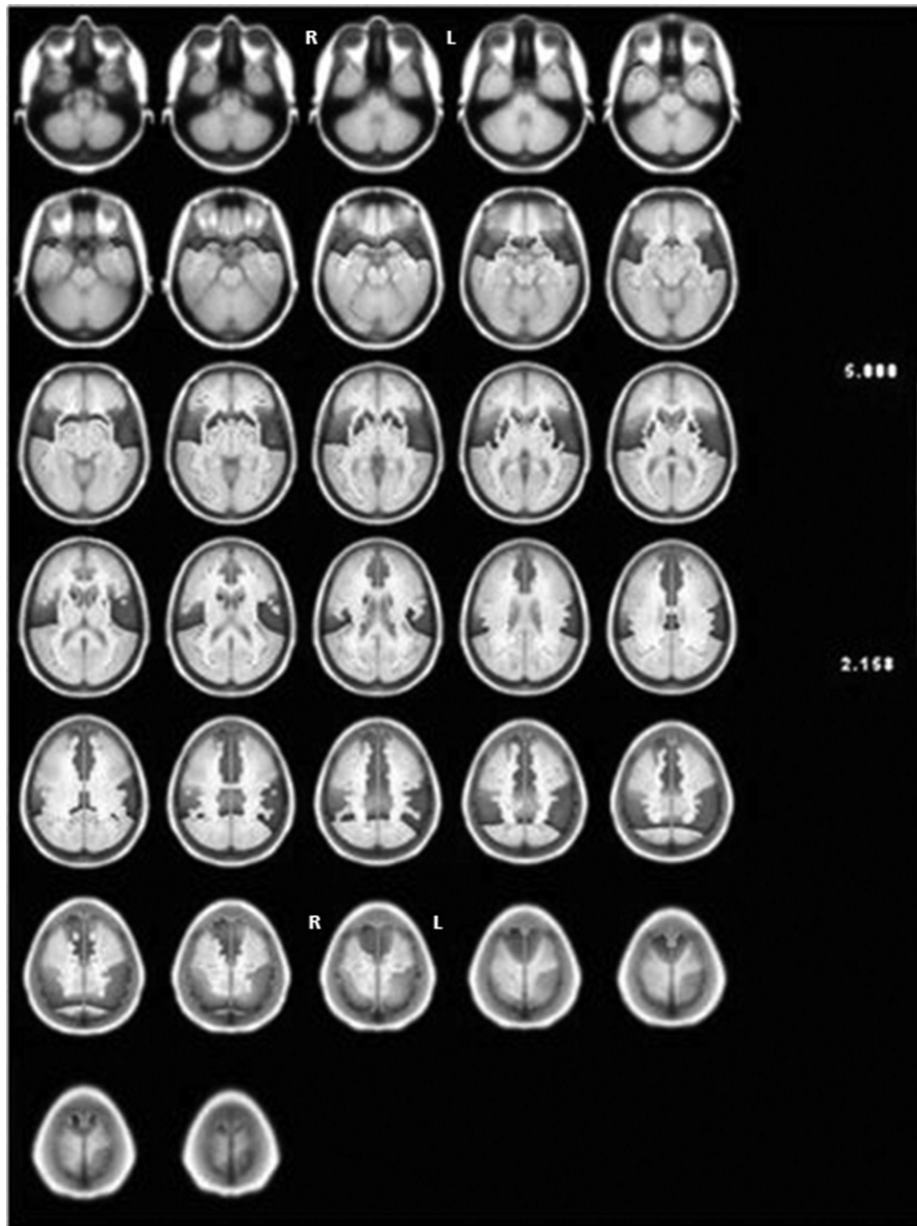


Fig. 1. Anatomical distribution of maximum t values between Psychopath and Non-psychopath groups (p -value: 0.05, corrected for multiple comparisons using FDR). Comparison between psychopath and non-psychopath groups using t of student (independent samples) showed the highest significant differences on a broad region within both hemispheres, mainly orbitofrontal cortex, superior frontal gyrus, rolandic operculum; supplementary motor area; insula; rectus; cingulate gyrus; superior temporal pole; angular gyrus; supramarginal; precuneus; inferior parietal lobule and caudate in both hemispheres; opercular portions of the inferior frontal gyrus; postcentral area; superior temporal gyrus; medial temporal gyrus in the left hemisphere and heschl gyrus in the right hemisphere in the psychopath group. All t statistics are positive and displayed in black (the mean of the psychopath group is greater than the mean of the non-psychopath group). R right hemisphere; L left hemisphere.

4. Discussion

In the present study, the widespread slow wave presence was the most frequently found localization and abnormality through EEG visual inspection. Also, background activity disorganization was found in subjects from both groups. There were no statistical differences between the Experimental and Control groups regarding the presence of EEG abnormalities found or their topographic localization. The EEG studies of criminals and individuals categorized through psychological measures as psychopaths have typically found a slow activity increase in qualitative EEG assessment.^{10,28}

Significant differences in QEEG and regional current source density between psychopath and non-psychopath groups were

found. The psychopath group had more beta energy in the left temporo-parieto-occipital and right occipital regions and less alpha activity in the left central-temporal and parieto-central areas than the Control group. LORETA showed differences especially in the frontal and the temporal cortex.

Increase of beta activity and decrease of alpha power were found in psychopath group when QEEG results were compared with the control group. Similar findings have been demonstrated in subjects with moderate intermittent explosive disorder (mIED),¹¹ in impulsive subjects,¹² and in children with attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD).^{29,30} These two types of psychiatric disorders are considered important precursors of psychopathy.³¹ Our results confirm that this EEG pattern could be related with

a more broad-spectrum of behavior disorders, characterized by an increased tendency for impulsive action and behavioral disinhibition.

Beta activity is believed to result from cortical/cortical and thalamo/cortical interactions,³² and increased beta may indicate cortical hyperarousal.³³ However, physiological underarousal is a one of the theories for explaining the expression of aggressive and violent behavior,^{34–38} the opposite physiological pattern had been described in some researches with psychopath subjects^{39,40} and in hostile men.^{41,42} Our findings could potentially be interpreted as evidence of cortical disinhibition in this psychopath group as compared to non psychopaths.

Decrease alpha activity in psychopath offenders had been associated to a failure in functional cortical development (maturation retardation hypothesis).⁴³ This finding is consistent with researches that demonstrate less alpha activity levels in subjects with antisocial behavior.^{36,44,45} α rhythm is the normal rhythm seen in a subject who is awake with his eyes closed. It is maximal over the occipital and, to a lesser extent, the parietal regions, and is often less evident over the dominant hemisphere. The adult pattern of dominant α rhythm described above becomes evident in late adolescence and is referred to as the mature EEG.⁴⁶ Nevertheless, by the age range of subject studied, we consider that this finding supports the presence of Central Nervous System abnormalities in psychopath offenders.

High beta power has been observed in subjects with chronic alcoholism even after months of abstinence.⁴⁷ The alcohol use was one of the controlled variables in this study. However, given the evidence of the increased beta activity in alcoholic subjects, we should not ignore the effect of this substance, at least partly, in our findings. A recent research had showed an association between duration of marijuana use and reduction in alpha and beta power at posterior electrode locations.⁴⁸ Due to marijuana being the illicit drug most referred to the subjects in our sample; it is difficult to rule out its effects on EEG findings, mainly in alpha power band.

The EEG provides an excellent index of brain activation level, particularly in cortical (as opposed to subcortical) regions.¹⁸ Nevertheless, recent advances in EEG recording technology and EEG analysis methods make the window into the brain much more transparent, and the signal–source relationship has become clearer.⁴⁹ On the other hand, the development of more advanced functional brain imaging techniques such as PET and fMRI with the better spatial resolution, had reported reduced metabolism in violent patients in subcortical structures relate with learning and emotional regulation.^{5,43,50,51} In order to maximize the values of these techniques to fully understanding the neurophysiologic correlates of psychiatric illness, the most appropriate is the use of structural and functional neuroimaging in conjunction with the advance methodologies of the electrophysiological techniques.

An important finding was that the sources of increase of beta activity in psychopath offenders, using LORETA were localized on the frontal cortex, the temporal cortex and the paralimbic areas. These results support the idea that psychopathic behavior is associated with brain abnormalities in a prefrontal -temporo-limbic circuit – regions that are involved in emotion and learning.^{5,43,49} LORETA solves the inverse problem by constraining the electrical neuronal activity to comply with the property of maximal synchronization, i.e., by assuming similar activation among neighboring neuronal sources. A prerequisite to be able to define the inverse solution results within the structural MRI is the co-registration between these two imaging modalities, i.e. the EEG space and the MRI space.²¹ This step requires that electrode positions are matched to the scalp surface defined by the MRI using some transformation (rotation and translations) operations. These parameters are usually obtained by

measuring some 'common' landmarks during both the EEG as well as the MRI acquisition. Most commonly, MRI-visible markers are placed on the skin that corresponds to the position of the electrodes and/or some fiducial landmarks (e.g. nasion, inion, pre-auricular points, and vertex). In order to avoid the labor-intensive measurement of the electrodes and fiducial landmarks on every subject, many studies use one single template MRI (such as the MNI brain from the Montreal Neurological Institute) and assume a standard electrode coordinate system. In this case, pre-defined translation parameters are used to match the EEG to the MRI space. Individual differences in head size and electrode positions are thereby ignored, leading to a limited accuracy with regard to the anatomical precision of the source locations. The use of individual anatomical MRI to calculate sources of localization eliminates these limitations and it contributes to increase the accuracy of LORETA localization as has been demonstrated by different researches.^{52,53} LORETA is a technique that facilitates a deeper understanding of the neurological findings present in the EEG.²¹ In general, LORETA helped to define the structures related to the increase of beta activity as a sign of a dysfunctional (hyperexcitability) neuronal state, probably secondary to central nervous system injury. To our knowledge, no previous studies of LORETA involving psychopath samples have been published.

Our findings support the hypothesis that fronto-temporal brain areas including cortical and subcortical regions contribute to a paralimbic network that is functionally and structurally altered in psychopaths.⁵ Impairments of this system have a significant role in the etiopathogenesis of psychopathy. Frontal cortex impairments in executive cognitive functions involving planning, abstract reasoning, attention, and behavior regulation in response to environmental feedback may increase the risk of aggression by leading to (1) misattributions of threat and hostility in conflict situations, (2) inability to generate socially acceptable solutions in response to anger situations, (3) inability to execute actions that will avoid an argument or aggressive interaction, or (4) poor behavioral control over hostile cognitions and negative affect.^{50,51,54,55} Whereas temporal lobe dysfunctions produce symptoms which affect different types of behaviors, like sexuality, visual perceptions, familiar faces recognition, emotional expressions perception, and even religious beliefs. They can also affect personal relationships, “ego” perception with depersonalization and derealization phenomena; in short, behaviors which are essential to the human being.^{56,57}

This hypothesis is consistent with other neurobiological perspectives that emphasize the role of frontal cortex in psychopathy,⁵⁸ the amygdala dysfunction as clue piece of this disorder,^{59–62} and deficiency in the behavioral inhibition system.⁶³ Our findings are in agreement with a significant neurocognitive model (the Integrated Emotion Systems model, IES) which associates amygdala and prefrontal dysfunctions in the psychopathy genesis.⁶⁰ Our research confirms that functional impairment of CNS of psychopathy concern to more than one brain region.

Several neuroimaging studies in psychopaths have revealed reduction of grey matter in the prefrontal cortex and abnormal brain activation in limbic regions, as well as in the prefrontal and temporal lobes.^{64–66} A recent study employing diffusion tensor imaging found that psychopathic individuals showed reduced fractional anisotropy of the uncinate fasciculus pathway connecting limbic and ventral frontal brain regions.⁶⁷

Another social factor controlled in our study was childhood maltreatment. In the context of the paralimbic hypothesis in the genesis of psychopathy this aspect should not be ignored. Different researches had reported that such severe early stress and abuse have the potential to alter brain development and origin limbic dysfunction during specific sensitive periods of cortical maturation.⁶⁸ There are studies in violent offenders, which related child

abuse with reduced right hemisphere functioning, mainly in the right temporal region.⁶⁸ In our research we did not find significant differences in the childhood maltreatment reports for both violent groups. It is possible that neurobiological impairments caused by this risk factor are more related to violent behavior in general than to psychopathy.

When evaluating the statistical correlations among QEEG and psychopathic traits, Hare total score, F1 and F2 factors, it was demonstrated that important characteristics of psychopaths related with interpersonal and affective feelings have a negative relationship with the decrease of alpha activity at the left centro-temporal regions. F1 factor of PCL-R scale showed negative relation with alpha activity level at left central lead. An alpha deficit could be a correlate of reduced cortical regulation or gating of responses to maladaptive behavioral impulses. The equal mode these correlations could be connected with includes flattened emotional reactions and development of socially inappropriate behaviors typical of psychopaths.

Significant positive correlations were found between the beta activity at the left parieto-occipital regions and important salient traits (traits as glibness/superficial charm and failure to accept responsibility for own actions) within interpersonal and affective areas. Thus, these results are consistent with research demonstrating increase beta power in relation to antisocial behavior.⁶⁹ EEG activities in the beta range are considered to be an index of the level of cerebral activation.³³ The present findings could potentially be interpreted as evidence of lack of Central Nervous System inhibition (hyperexcitability) in this psychopath group as compared to controls. The idea that individuals with psychopathic behavior show increased arousal in response to sensory stimuli is reflected in one of the more noteworthy theories of physiological function in this type of subjects.^{39,69}

Future EEG work in this area should also explore the gamma band to determine whether there are significant differences in these frequencies between psychopath and non-psychopath offenders. Gamma waves have been associated with cognitive states such as attention, learning, and consciousness.⁷⁰ Lower levels of gamma power might hinder the coherent formation of images, thoughts, and memories, as indicated by human and animal research. Gamma waves are also disrupted in patients with ADHD, schizophrenia, and other neurological diseases.⁷⁰

Summarizing, the results of this study support the hypothesis that fronto-temporal brain functions are impaired in psychopaths. QEEG and LORETA results indicate that violent offenders do not constitute a homogeneous group in terms of EEG profile. Both types of EEG assessment could be important tools for the identification of functional abnormalities of CNS in psychopath offenders.

Conflict of interest

None declared.

Funding

No funding.

Ethical approval

No ethical approval is needed as it is a short report.

Acknowledgments

The authors wish to express their gratitude to Nalda Vigezzi at the Administrator of Social Services in Boston and Monica Fernandez Cruz at the Cuban Neuroscience Center for their contributing to the revision of the manuscript. We are also grateful two anonymous reviewers for their comments of this work.

References

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
- World Health Organization. *International classification of diseases and related health problems*. Geneva: Author. 10th ed. 1990.
- Hart SD, Hare RD, Forth AE. *Psychopathy as a risk marker for violence: development and validation of a screening version of the revised psychopathy checklist*. Chicago: The University of Chicago Press; 1994. Monahan J, Steadman HJ. Violence and mental disorder—developments in risk assessment 81–98.
- Serin R, Amos N. The role of psychopathy in the assessment of dangerousness. *Int J Law Psychiatry* 1995;**18**:231–8.
- Kiehl KA. A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Res* 2006;**142**(2–3):107–28.
- Damasio AR. *Descartes error*. New York: Putnam; 1994.
- Blair RJR. A cognitive developmental approach to morality: investigating the psychopath. *Coalition* 1995;**57**:1–29.
- Reyes AC, Amador AA. Qualitative and quantitative EEG in antisocial personality offenders. *J Forensic Leg Med* 2009;**16**:59–63.
- Calzada AR, Alvarez AA, Galán LG, Valdés MS. Electroencephalographic abnormalities in antisocial personality disorder. *J Forensic Leg Med* 2012;**19**:29–34.
- Howard RC. Psychopathy: a psychobiological perspective. *Pers Individ Dif* 1986;**7**:795–806.
- Koelsch S, Sammler D, Jentschke S, Walter Aa, Siebel WA. EEG correlates of moderate intermittent explosive disorder. *Clin Neurophysiol* 2008;**119**(1):151–62.
- Houston RJ, Stanford MS. Electrophysiological substrates of impulsiveness: potential effects on aggressive behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;**29**:305–13.
- Harris GT, Rice ME, Quinsey VL. Psychopathy as a taxon: evidence that psychopaths are a discrete class. *J Consult Clin Psychol* 1994;**62**(2):387–97.
- Skilling TA, Harris GT, Rice ME, Quinsey VL. Identifying persistently antisocial offenders using the Hare psychopathy checklist and the DSM Antisocial personality disorder criteria. *Psychol Assess* 2002;**14**(1):27–38.
- Wechsler D. *Wechsler adult intelligence scale-revised*. San Antonio: Psychological Corporation; 1981.
- Hare RD. *The Hare psychopathy checklist-revised*. Toronto: Multi- Health Systems; 1991.
- Jasper HH. The 10–20 electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958.
- Kellaway P. Orderly approach to visual analysis: elements of the normal EEG and their characteristics in children and adults. In: En Ebersole JS, Pedley TA, editors. *Current practice of clinical electroencephalography*. 3rd ed. Lippincott, Williams, & Wilkins; 2003. p. 100–59.
- John ER, Pritchep LS, Easton P. Normative data banks and neurometrics: basic concepts, methods and results of norm construction. In: Remond A, editor. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Computer analysis of the EEG and other neurophysiological signals*, Vol III. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 449–95.
- Nuwer MR, Lehmann D, Lopes da Silva F, Matsuoka S, Sutherling W, Vibert JF. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;**52**:15–20.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;**18**:49–65.
- Valdés PA, Biscay R, Galán L, Bosch J, Száva S, Virués T. High resolution spectral norms for topography. *Brain Topogr* 1990;**32**:281–2.
- Szava S, Valdés P, Biscay R, Galán L, Bosch J, Clark I, et al. High resolution quantitative EEG analysis. *Brain Topogr* 1994;**6**(3):211–9.
- Raz J. Analysis of repeated measurements using non-parametric smoothers and randomization tests. *Biometrics* 1989;**45**:851–71.
- Blair R, Karniski RW. An alternative method for significance testing of waveform difference potential. *Psychophysiology* 1993;**30**:518–24.
- Blair R, Karniski W. Distribution-free statistical analyses of surface and volumetric maps. In: Thatcher RW, Hallett M, Zeffiro T, John ER, Huerta M, editors. *Functional neuroimaging*. New York: Academic Press; 1994. p. 19–28.
- Galán L, Biscay R, Rodríguez JL, Pérez Abalo MC, Rodríguez R. Testing topographic differences between events related brain potentials by using non-parametric combinations of permutation test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;**102**:240–7.
- Yeudall LT, Fromm-Auch D, Davies P. Neuropsychological impairment in persistent delinquency. *J Nerv Ment Dis* 1982;**170**:257–65.
- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. EEG-defined subtypes of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2001;**112**(11). 2098–105.
- Clarke AR, Barry R, McCarthy R, Selikowitz M. Excess beta activity in children with attention deficit/hyperactivity disorder: an atypical electrophysiological group. *Psych Res* 2001;**103**(2–3):205–18.
- Raine A, San Martin J. *Violence and psychopathy*. 2nd ed. Barcelona: Ariel SA; 2002.
- Steriade M. Cellular substrates of brain rhythms. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, editors. *Electroencephalography – basic principles, clinical applications, and related fields*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 28–75.

33. Morihisa JM, Duffy FH, Wyatt RJ. Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Arch Gen Psych* 1983;**40**:719–28.
34. Convit A, Czoher P, Volavka J. Lateralized abnormality in the EEG of persistently violent psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1991;**3**:121–38.
35. Drake ME, Hietter SA, Pakalnis A. EEG and evoked potentials in episodic-dyscontrol syndrome. *Neuropsychobiology* 1992;**26**:125–8.
36. Fishbein DH, Herning RI, Pickworth WB, Haertzen CA, Hickey JE, Jaffe JH. EEG and brainstem auditory evoked response potentials in adult male drug abusers with self-reported histories of aggressive behaviour. *Biol Psychiatry* 1989;**26**:595–611.
37. Gatzke-Kopp LM, Raine A, Buchsbaum M, LaCasse L. Temporal lobe deficits in murderers: EEG findings undetected by PET. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;**13**:486–91.
38. Houston RJ, Stanford MS. Mid-latency evoked potential in self reported impulsive aggression. *Int J Psychophysiol* 2001;**40**:1–15.
39. Blackburn R. Cortical and autonomic arousal in primary and secondary psychopaths. *Psychophysiology* 1979;**16**(2):143–50.
40. Volavka J. Aggression, electroencephalography, and evoked potentials: a critical review. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1990;**3**:249–59.
41. Demaree HA, Harrison DW. Case study: topographical brain mapping in hostility following mild closed head injury. *Int J Neurosci* 1996;**87**:97–101.
42. Everhart DE, Demaree HA, Harrison DW. "Elusions" of space: a case study utilizing topographical brain mapping and QEEG. *J Neurother* 2001;**4**:19–29.
43. Patrick Ch J. Psychophysiological correlates of aggression and violence: an integrative review. *Phil Trans R Soc B* 2008;**363**:2543–55.
44. Scarpa A, Raine A. Psychophysiology of anger and violent behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1997;**20**:375–94.
45. Hill JD, Waterson D. Electroencephalographic studies of psychopathic personalities. *J Neurol Psychiatry* 1942;**5**:47–65.
46. Emerson RG, Walczak TS, Pedley TA. Electroencephalography and evoked potentials. In: *Merritt's neurology. Chapter 14*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
47. Saletu-Zyhlarz GM, Arnold O, Anderer P, Oberndorfer S, Walter H, Lesch OM, et al. Differences in brain function between relapsing and abstaining alcohol-dependent patients, evaluated by EEG mapping. *Alcohol* 2004;**39**:233–40.
48. Herning RI, Better W, Cadet JL. EEG of chronic marijuana users during abstinence: relationship to relationship to years of marijuana, cerebral blood flow and thyroid function. *Clin Neurophysiol* 2008;**11**(2):321–31.
49. Michel CM, Murray MM. Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool. *NeuroImage* 2012. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.039.
50. Glenn AL, Raine A. The neurobiology of psychopathy. *Psychiatr Clin N Am* 2008;**31**:463–75.
51. Giancola PR. Evidence for dorsolateral and orbitofrontal prefrontal cortical involvement in the expression of aggressive behaviour. *Aggr Behav* 1995;**21**:431–50.
52. Guggisberg AG, Dalal SS, Zumer JM, Wong DD, Dubovik S, Michel CM, et al. Localization of cortico-peripheral coherence with electroencephalography. *NeuroImage* 2011;**57**:1348–57.
53. Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2004;**115**:2195–222.
54. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 2002;**31**:373–85.
55. Banyas CA. Guilford, New York In: Miller BL, Cummings JL, editors. *The HumCan frontal lobes: functions and disorders* 1999, p. 83–106.
56. Jensen I, Larsen JK. Mental aspects of temporal lobe epilepsy. Follow-up of 74 patients after resection of a temporal lobe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;**42**(3):256–65.
57. Mesulam MM. Dissociative states with abnormal temporal lobe EEG. Multiple personality and the illusion of possession. *Arch Neurol* 1981;**38**(3):176–81.
58. Raine A, Lencz T, Bihrl S, LaCasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psych* 2000;**57**:119–27.
59. Blair RJR. Neuro-cognitive models of aggression, the antisocial personality disorders and psychopathy. *J Neurol Neurosurg* 2001;**71**:727–31.
60. Blair RJ, Mitchell DG, Richell RA, Kelly S, Leonard A, Newman C, et al. Turning a deaf ear to fear: impaired recognition of vocal affect in psychopathic individuals. *J Abnorm Psychol* 2002;**111**:682–6.
61. Blair RJR. Neurobiological basis of psychopathy. *Br J Psychiatry* 2003;**182**:5–7.
62. Fowles DC. The three arousal model: implications of Gray's two-factor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathy. *Psychophysiology* 1980;**17**(2):87–204.
63. Blair RJR. Applying a cognitive neuroscience perspective to the disorder of psychopathy. *Dev Psychopathol* 2005;**17**:865–91.
64. Yang Y, Raine A, Lencz T, Bihrl S, Lacasse L, Colletti P. Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biol Psychiatry* 2005;**15**(57):1103–08.
65. Birbaumer N, Veit R, Lotze M, Erb M, Hermann C, Grodd W, et al. Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;**62**:799–805.
66. Veit R, Flor H, Erb M, Hermann C, Lotze M, Grodd W, et al. Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans. *Neurosci Lett* 2002;**328**:233–6.
67. Craig MC, Catani M, Deeley Q, Latham R, Daly E, Kanaan R, et al. Altered connections on the road to psychopathy. *Mol Psychiatry* 2009:1–8.
68. Teicher MH, Andersen SL, Polcarib A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;**27**:33–44.
69. Raine A. *The psychopathology of crime*. San Diego, CA: Academic Press; 1993.
70. Bagar-Eroglu C, Strieber D, Schiirmann M, Stadler M, Bagar E. Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and functional significance. *Int J Psychophysiol* 1996;**24**:101–112.

CUARTO ARTÍCULO

**Disfunción electrofisiológica en mujeres violentas psicópatas
Electrophysiological Dysfunction in Psychopath Violent Women. In Evan F. Morris and
Marc-Antoine Jackson editors. Psychology of Personality. New York. Nova Publisher.**

Chapter 9

**ELECTROPHYSIOLOGICAL DYSFUNCTION
IN PSYCHOPATH VIOLENT WOMEN**

Ana Calzada-Reyes^{1,}, Alfredo Alvarez-Amador²,
Lidice Galán-García³, Mitchell Valdés-Sosa⁴
and Piedad Medina-Alvarez⁵*

¹Department of Clinical Neurophysiology,

Institute of Legal Medicine, Plaza, Havana City, Cuba

²Department of Clinical Neurophysiology, Cuban Center of Neuroscience,
Playa, Havana City, Cuba

³Department of Neurostatistic. Cuban Center of Neuroscience,
Playa, Havana City, Cuba

⁴Department of Cognitive Neuroscience, Cuban Center of
Neuroscience, Playa, Havana City, Cuba

⁵Department of Psychiatry, Playa, Havana City, Cuba

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study is to find out whether there are differences in quantitative EEG spectral parameters and intracranial distribution of QEEG activity during the rest condition, between psychopath and non psychopath female inmates

Methods: The resting EEG activity and LORETA for the EEG spectral – slow bands were evaluated in 35 violent female offenders, 12 with and 23 without psychopathy according to the Hare Psychopathy Checklist—Revised. All subjects were assessed using the DSM IV-R criteria. The EEG visual inspection characteristics and the use of frequency domain quantitative analysis techniques (Narrow band spectral parameters) are described.

Results: QEEG analysis showed a pattern of excess of theta activity on the the right frontal region. LORETA revealed an increase of - theta activity (3.906 Hz) in psychopath group relative to non-psychopath female group within fronto-temporal regions.

Conclusions: These findings indicate that QEEG analysis and techniques of source localization may reveal differences in brain electrical activity among female offenders

* Corresponding author: Ana Calzada-Reyes. email: anacalz@infomed.sld.cu.

with psychopathy, which was not obvious to visual inspection. Taken together, these results suggest that abnormalities in a fronto-temporal network play a relevant role in the neurobiological basis of psychopathy.

1. INTRODUCTION

Psychopathy is a personality disorder characterized by emotional and behavioral abnormalities. Although the psychopathy construct has shown utility in predicting a wide variety of antisocial behaviors in adult (Harris, Rice, and Quinsey, 1993; Hart, Hare, and Forth, 1994; Serin and Amos, 1995) and in juvenile offender samples (Falkenbach, Polythress, and Heide, 2003; Murrie, Cornell, Kaplan, McConville, and Levy-Elkon, 2004; Skeem and Cauffman, 2003; Vaughn and Howard, 2005), much of the research has been conducted on males and far less attention has been given to female psychopaths (Odgers, Moretti, and Repucci, 2005).

The international standard for the assessment of the disorder is the Psychopathy Checklist-Revised (PCL-R) (Hare, 2003). The prevalence of psychopathy evaluated using PCL-R scale (scores equal to or greater than 30 points) is estimated at approximately 15.7% in male inmates and 7.4% in women inmates (Hare, 2003). Psychopathy is one of the strongest predictors of persistent and severe criminal conduct.

Psychophysiological studies in aggressive subjects have revealed decreased resting heart rate and skin conductance levels, increased slow-wave electroencephalogram (EEG), and poor classical conditioning. Frontal EEG slowing has been reported in any researches of psychopathic individuals (Williamson et al., 1991; O'Connor et al., 1994). Functional neuroimaging studies have indicated dysfunction of the frontal and temporal lobes, and other limbic structures including the amygdala/hippocampal in psychopathy (Birbaumer et al., 2005; Deeley et al., 2006; Gordon et al., 2004; Glenn et al., 2009; Intrator et al., 2009; Kiehl et al 2001; Muller et al., 2003; Muller et al., 2008; Rilling et al., 2007; Buckholz et al., 2010).

There are a group of theories relating to the neurological basis of psychopathy. Of those focusing on the prefrontal cortex, the most relevant are the somatic marker hypothesis (Damasio, 1994) and the response modulation deficit hypothesis (Newman, 1998). There are also other theories relating to the affective characteristics of psychopathy: the punishment/low-fear theory (Lykken, 1995) and the violence inhibition mechanism deficit hypothesis (Blair, 1995). Both models propose a central role for the amygdala as the key element of dysfunction in psychopathic subjects. Other theory considers that deficits in the paralimbic system could be play relevant roles in the genesis of psychopathy (Kiehl, 2006).

An essential problem within the EEG literature relate with violent behaviour is that the vast majority of studies of antisocial and psychopathic samples are conducted on males with the disorder, with comparatively fewer studies on women. Thus, the aim of the present study is to find out whether there are differences in quantitative EEG spectral parameters and intracranial distribution of QEEG activity during the rest condition, between psychopath and non psychopath female inmates. Consistent with other researches in violent subjects, an increase in slow activity in brain regions related with behaviour regulation in psychopath women was expected.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Subjects

The study included 35 violent female offenders; mean age was 37.4 years (SD 10.9) from a prison located in Havana City, serving sentences for committing violent criminal acts (homicides or murders). Assessment was conducted during a 2 years period, from January 2005 to December 2006.

The psychiatric assessment was made using offenders clinical findings and institutional files, which included personal and educational history, past history of drugs use, mental status, the results of a Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM-IVR (4th ed. Revised) and the structured clinical interview performed by a trained psychiatrist. All offenders scored within the normal intelligence range on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R).

To carry out the psychopathic characteristics evaluation, the PCL-R (Hare, 1991) was used. The experimental group comprised 12 psychopath offenders according to the PCL-R (Hare, 1991) criteria (cut off point = 30). The control group consisted of 23 non psychopath violent female offenders.

The study inclusion criteria considered, with the exception of ASPD or psychopathy, the lack of any current or previous history of neurological or psychiatric diseases and the imprisonment time had to be less than a year so that the prison's violent environment did not influence the subject's behavior. Alcoholics or any other drug addiction were not included. All the offenders were medication free at the time of testing. Written informed consent was obtained from all offenders regarding their participation in the study. It was made clear that participation in the study was voluntary and their decision regarding participation would not affect the current legal status. The data from nine additional offenders were excluded from the final analysis, because seven of them had a history of head trauma and two female offenders opted to withdraw from the study after their participation had begun. The study was approved by the Ethics Committee of the Cuban Center of Neurosciences.

2.2. EEG Recording

EEGs were recorded using a 21-channel MEDICID V EEG system (Neuronic S.A., Havana). Surface electrodes were placed at 19 sites of the International 10-20 system (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1 and O2), and referenced to linked ear lobes. Electrodes impedance was equal or less than 5 k Ω . The signals were amplified by a factor of 1000 and filtered between 0.05 and 30 Hz. The EEG was continuously recorded (200-Hz sampling rate). The EEG was recorded in an eyes-closed resting condition while subjects were seated on a reclining chair. All individuals were asked to relax and remain at rest during the test in order to minimize artifacts produced by movements, and also to avoid excessive blinking.

Each resting EEG was obtained during eight to 10 min with closed eyes. Subsequently, 2 min of alternation between close and open eyes, following 3 min carrying out hyperventilation, and then 2 min of recovery were also recorded, in this paper only closed

eyes EEG data will be presented. Taking into account that sleepiness could have caused an enhancement of theta activity, the individual vigilance level was checked during EEG acquisition, seeking for slowing of the EEG background activity or for the appearance of typical sleep patterns. In addition, at the end of the recording process, individuals were asked about whether they were awake during the whole recording session.

2.3. Visual Assessment of the EEG

Several bipolar montages were used for off line EEG interpretation. The EEG was considered normal if it had adequate organization of the background activity (according to the individual age), a well-defined spatial differentiation, rhythmic alpha activity and absence of slow or paroxysmal activity (Kellaway, 2003). Slow EEG activity was defined as the presence of persistent nonrhythmic theta-delta slow waves. Paroxysmal EEG activity included spikes, sharp waves, and spike and slow wave complexes. EEGs presenting both types of previously described abnormalities were included in the slow and paroxysmal category. Ratios and percentages in all categories were calculated.

2.4. Quantitative EEG Analysis (QEEG)

Selection of EEG segments for QEEG analysis was done by visual inspection, and segments containing artifact (i.e. eye movements, eye blinks, muscle activity, or other artifacts) were excluded. For this reason, it was only possible to obtain 24 closed eyes state segments (without artifact) of 2.56 s from each individual for quantitative EEG analysis. One minute of artifact-free EEG is considered the minimum amount of EEG required to obtain reliable quantitative measures (John et al., 1987; Nuwer et al., 1994). Fast Fourier Transform (FFT) was applied in order to obtain the crosses spectral matrixes of all individual records (John et al., 1997) which were calculated with a spectral resolution of 0.39 Hz, from 0.78 to 19.53 Hz.

Quantitative measures were log-transformed to obtain a normal distribution. All spectral measures were obtained for referential (linked earlobes) data, and transformed using Z - scores (the values of the normative Cuba database, see the statistics section for database details).

2.5. EEG Source Estimation

The Low-Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA; Pascual-Marqui., 1994) was used to compute, from the scalp-recorded electric potential distribution, the three-dimensional distribution of electrical activity (i.e., the current density) produced by neuronal generators within a three-shell spherical head model. The head model includes scalp, skull, and brain compartment. The brain compartment was coregistered to the Talairach probability brain atlas, digitized at the Brain Imaging Center of the Montreal Neurologic Institute and consisted of 2394 voxels at 7 mm spatial resolution.

The LORETA functional images represent the electrical activity at each voxel as squared magnitude (i.e., power) of computed current density.

Using the Neuronic QEEG analysis software (Neuronic S.A.), selected EEG frequency range (theta band) was saved in a "text" format to be read later on through a specific software system developed for this purpose. Current density vectors (CD) were calculated for each individual from all the data segments using the Neuronic Source Localizer software (Neuronic S.A.). This program provided a spatially restricted solution to cortical gray matter and basal ganglia in the Talairach Human Brain Atlas.

2.6. Statistical Analysis between Groups

In order to determine the dependence among categorical variables, Chi square test and exact F Fischer were used for analysis (Statistic 6.0 for Windows). The level of statistical significance was set at 0.05 for all the tests.

2.6.1. QEEG Analysis Z Spectrum

The mean of EEG cross-spectral parameters for both psychopath and non-psychopath groups were compared with the Cuban normative database using the Z transform (Valdes et al., 1990). This normative database was constructed from the EEG of 211 normal subjects (105 males, 106 females) with an age range from 5 to 97 years. Normative coefficients were obtained by carrying out a polynomial regression with age of each log spectral value. Normalized values, expressed as the number of standard deviations from the mean of the norm, were calculated for every frequency and electrode and stored as a "Z spectrum" (Valdes et al., 1990). Factors like age might affect EEG data by increasing inter-individual variability (Szava et al., 1994). The use of normalized values for statistical analysis eliminates these effects that, otherwise, should have been taken into account for comparisons between the groups.

2.7. Statistical Methodology to Compare the Z Spectra Mean of Both Groups

In order to evaluate differences between the Z spectra of both groups, a permutation test was used (Raz, 1989; Blair and Karniski, 1993, 1994; Galán et al., 1997). The permutation test has the following advantages: -free distribution which controls the experiment wise error for simultaneous univariate comparisons.-No assumption of an underlying correlation structure. -Providing exact p-values for any number of individuals, frequency points and recording sites.

The t statistics and max (t) were calculated. Max (t) represented the maximum of t statistic in each electrode, and frequency.

Multivariate statistics can be used to summarize and test differences between two Z spectra obtained from the maximum value of all the univariate statistics.

These statistics were obtained as follows

- Step 1: the observations were repeatedly permuted between groups. Both statistics were calculated for every repetition.
- Step 2: the distribution was estimated using the statistics calculated in the step above.
- Step 3: significance levels was set using the t and max(t) of the original samples with the distribution estimated in Step 2 (Raz, 1989; Blair and Karniski, 1993, 1994; Galán et al., 1997).

2.8. Inverse Solution Analysis

In order to identify significant regional differences between groups in current density (CD) for slow EEG bands, a t-test for independent samples with correction for multiple comparisons was performed (Neuronic Statistica software, Neuronic S.A.). The final outcome was a map of the t-test values for each voxel thresholded at a false discovery rate (FDR) $q = 0.1$. Coordinates of main activation are represented in Talairach space (Neuronic Tomographic Viewer, Neuronic, SA).¹

3. RESULTS

3.1. Visual Inspection

Table 1 presents details of the obtained outcomes of the EEG visual evaluation. They were very similar for both groups. The prevalence of EEG anomalies subtypes did not differ between the two groups (Pearson chi-square = 0.18, $df = 3$, $p < 0.98$).

Table 2 shows the topographical distribution of the EEG abnormalities found in psychopath and non-psychopath groups. There were no groups differences in topographical distribution of slow EEG activity (Pearson chi-square = 1.00, $df = 1$, $p < 0.32$).

When groups were compared, statistically significant differences were not found (total frontal abnormalities x groups - Fisher: $p < 0.50$; total widespread abnormalities x groups - Fisher $p < 0.52$).

Table 1. Classification of the EEG visual inspection results in both groups

Group	Normal	Slow	Paroxysmal	Slow and Paroxysmal
Psychopath	1(8.3%)	4(33.3%)	2(16.7%)	5(41.7%)
Non Psychopath	2(8.7%)	9(39.1%)	4(17.4%)	8(34.8%)

Table 2. Topographic distribution of EEG abnormalities

Group	Slow		Paroxysmal	Slow and Paroxysmal		
	Frontal	Widespread	Frontal	Frontal	Temporal	Widespread
Psychopath	2(16.7%)	2(16.7%)	2(16.7%)	3(25.0%)	0(0%)	2(16.7%)
Non Psychopath	2(8.7%)	7(30.4%)	4(17.4%)	5(21.7%)	1(4.3%)	2(8.7%)

3.2. Quantitative EEG Analysis

Using the permutation test, statistically significant differences were found for the mean of the parameters of cross-spectral measurements between psychopath and non-psychopath groups in the theta band (3.906 Hz) on the right frontal region (Figure 1). The power value for this frequency was increased for the psychopath group.

3.3. EEG Generator Analysis

LORETA source imaging revealed a significant increase of theta activity at 3.906 Hz on the following Brodmann's areas: 11 (left superior frontal gyrus); 46 (middle frontal gyrus); 47 (inferior frontal gyrus); 11,12 (orbitofrontal gyrus); 22 (superior temporal gyrus); (13) insula; cuneus (18); lingual (19) in both hemispheres; 21 (left middle temporal gyrus); 20 (left inferior temporal gyrus); 23,24 (right cingulate region) and 46 (right precentral gyrus) in the psychopath group when they were compared with offenders without psychopathic disorder ($p < 0.05$ after false discovery rate correction for multiple comparisons; Figure 2)

DISCUSSION

The present study investigated electroencephalographic abnormalities in a sample of psychopathic women. There were no statistical differences between the experimental and control groups for the presence of abnormalities found neither for the localization of them by visual EEG inspection.

QEEG comparison showed an increase of theta activity in right frontal region in psychopath women. Functional imaging of sources using LORETA showed a significant increase of theta activity in psychopath women on the frontal - lobes, temporal cortex, insula and occipital regions.

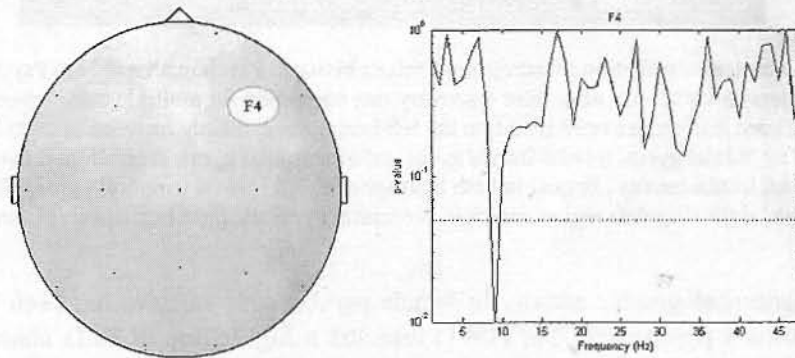


Figure 1. Comparison of the Z values for each frequency component (narrow band spectral frequency analysis) between female offenders of the psychopath group versus female of the non-psychopath group by means of a permutation t-test. The scale of the abscissa axis indicates the 48 frequencies (in Hz) of the spectral analysis and the ordinate axis the t values expressed in a logarithm scale. Panel represents an electroencephalographic F4 derivation. Discontinuous line indicate, where the probability is equal to a significance level of 0.05, significant values are below the line.

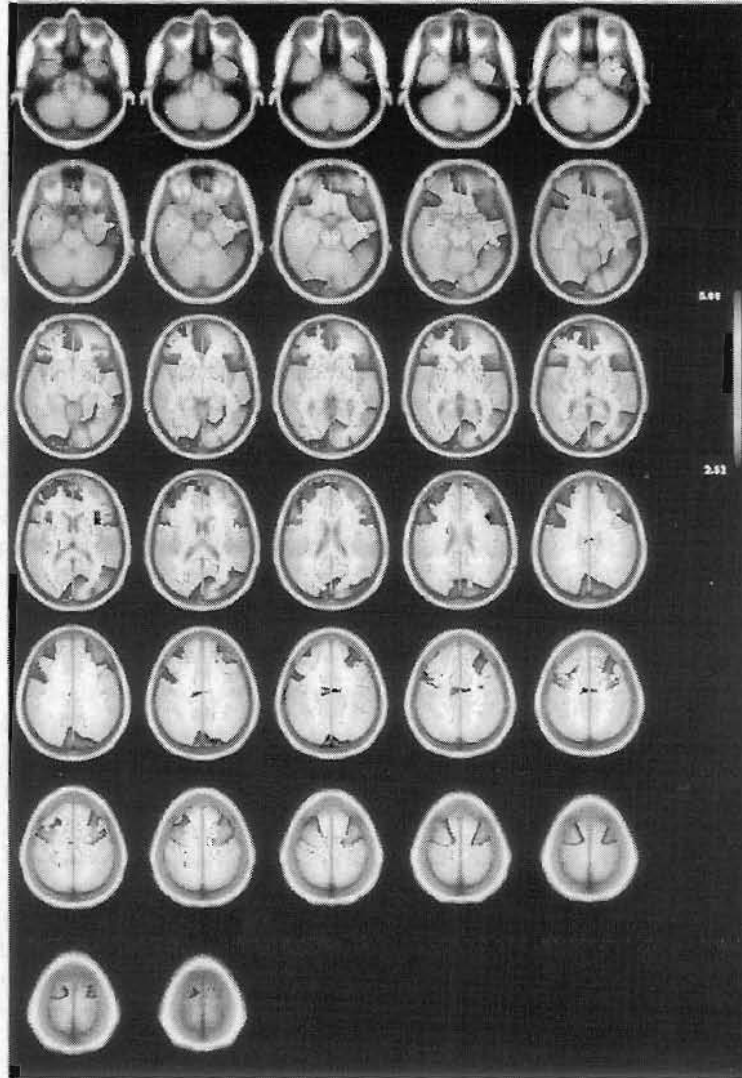


Figure 2. Anatomical distribution of maximum t values between Psychopath and Non Psychopath female offenders (q-value: 0.1, after false discovery rate correction for multiple comparisons). The highest significant differences were found on the left hemisphere, mainly increase of theta activity on the left superior frontal gyrus, middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus, orbitofrontal gyrus, superior temporal gyrus, insula cuneus, lingual in both hemispheres, left middle temporal gyrus, left inferior temporal gyrus, right cingulate region and right precentral gyrus. R, right hemisphere; L, left hemisphere.

Electroencephalographic activity in female psychopathic samples has been less studied compare to male psychopaths. Lui (1991) reported a higher rate of EEG abnormalities in female adolescents with disruptive behaviour. Ostrosky-Solis y cols. 2008 found EEG abnormalities in fronto-centro-temporal regions in one serial killer woman with psychopathic tendencies. The patterns of EEG abnormalities found by visual inspection in this sample are similar to previous reports, and support the presence of Central Nervous System functional impairment in violent females.

Our findings of significant increase of slow activity within the right frontal region in psychopathic group demonstrated by QEEG comparison, suggest that functional impairment of this region may be linked to the behaviour disorders characterizing psychopathy. The finding of right hemisphere abnormalities in psychopaths coincide with observations from lesion studies, showing that damage to the right hemisphere impairs the ability for effective recognition, especially for negative facial expression (Borod et al., 1998; Yang et al., 2005) equivalent to dysfunctions recognized in psychopaths. Enhanced EEG slow wave has been theorized to reflect low dispositional arousal that motivates stimulation seeking (Eysenck 1967; Zuckerman 1991) one of trait representative of psychopath.

The frontal cortex plays a key role in the regulation of anger and violence. Recent brain imaging studies propose a link between psychopathy and both structural and functional disturbances in the frontal lobes. A reduction in prefrontal grey matter volume in persons with Antisocial Personality Disorder compared with controls in magnetic resonance imaging (MRI) was first demonstrated by Raine, Lencz, Bihrlé, LaCasse, and Colletti (2000). In single photon emission tomography (SPECT), a reduction in prefrontal cerebral blood flow in subjects with impulsive violent crimes has been reported (Amen, Subblefield, Carmichael, and Thisted, 1996; Söderstrom, Tullberg, Wikkelso, Ekholm, and Forsman, 2000). Prefrontal cortex is critical for the representation of reinforcement expectancies and, owing to this, decision making (Dahl, 1997; Horne, 1993).

LORETA is a technique that facilitates a deeper understanding of the neurological findings present in the EEG (Pascual-Marqui et al., 2002). Our study found that the psychopath women had significantly higher levels of current source density in the theta band in the frontal and temporal regions, insula and occipital areas. These findings are in line with previous studies indicating reduced activity of the association areas within frontal and temporal cortices (Deeley et al., 2006; Gordon and Baird., 2004; Glenn et al., 2009; Intrator et al., 1997; Kiehl et al., 2001; Muller et al., 2003) as well as in sensory areas such as posterior visual cortices (Deeley et al., 2021; Muller et al., 2003) in psychopaths. Structural imaging studies indicate that many of these areas also show volume changes in psychopath subjects. Findings of increased theta in these areas mentioned may be related with impaired inhibitory control (Volavka 1990), characteristic of this disorder.

This study is based on a small sample size, replication of these findings could benefit substantially from a larger sample. Future studies should also include other psychophysiological measures as brain event-related potential (ERP), cardiovascular and electrodermal activity collected from the same participant, to understand what neurobiological systems and how individual differences in the functioning of these systems to drive to the development of psychopathic actions.

QEEG and LORETA analysis suggest that abnormalities demonstrated for both types of analyses may be more discriminative of neurophysiologic dysfunction in psychopath women than simple assessment of visual inspection of EEG. Our findings support the hypothesis that fronto-temporal brain functions are impaired in psychopaths. The evidence reported here for abnormalities of brain electrical activity in women psychopaths could be important for the establishment of adequate treatment program that might help with the reducing the problem behavior of psychopathic individuals. Understanding the neurophysiologic mechanisms underlying psychopathic behavior can help advance in the knowledge on the etiology of a behavioral problem that is highly costly to society.

REFERENCES

- Harris, G. T., Rice, M. E. and Quinsey, V. L. (1994). Psychopathy as a taxon: Evidence that psychopaths are a discrete class. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62, 387-397.
- Hart, S. D., Hare, R. D. and Forth, A. E. (1994). Psychopathy as a risk marker for violence: Development and validation of a screening version of the Revised Psychopathy Checklist. In: J. Monahan and H. J. Steadman (Eds.), *Violence and mental disorder: Developments in risk assessment* (pp. 81-98). Chicago: University of Chicago Press.
- Serin, R. C. and Amos, N. L. (1995). The role of psychopathy in the assessment of dangerousness. *International Journal of Law and Psychiatry*, 18, 231-238.
- Falkenbach, D. M., Polythress, N. G. and Heide, K. M. (2003). Psychopathic features in a juvenile diversion population: Reliability and predictive validity of two self-report measures. *Behavioral Sciences and the Law*, 21, 787-805.
- Murrie, D. C., Cornell, D. G., Kaplan, S., McConville, D., and Levy-Elkon, A. (2004). Psychopathy scores and violence among juvenile offenders: A multi-measure study. *Behavioral Sciences and the Law*, 22, 49-67.
- Skeem, J. L. and Cauffman, E. (2003). Views of the downward extension: Comparing the youth version of the Psychopathy Checklist with the Youth Psychopathic Traits Inventory. *Behavioral Sciences and the Law*, 21, 737-770.
- Vaughn, M. G. and Howard, M. O. (2005). The construct of psychopathy and its potential contribution to the study of serious, violent, and chronic youth offending. *Youth Violence and Juvenile Justice*, 3, 235-252.
- Odgers, C. L., Moretti, M. M. and Reppucci, N. D. (2005). Examining the science and practice of violence risk assessment with female adolescents. *Law and Human Behavior*, 29, 7-29.
- Hare, R. D., (2003). *Hare psychopathy checklist-revised (PCL-R)*. 2nd edition. Toronto: Multi-Health Systems, Inc.
- Williamson, S., Harpur, T., Hare, R., (1991). Abnormal processing of affective words by psychopaths. *Psychophysiology* 1991, 28, 260-273.
- O'Connor, S., Bauer, L., Tasman, A., Hesselbrock, V., (1994). Reduced P3 amplitudes are associated with both a family history of alcoholism and antisocial personality disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 18, 1307-1321.
- Birbaumer, N., Veit, R., Lotze, M., Erb, M., Hermann, C., Grodd, W. et al., (2005). Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62, 799-805.
- Deeley, Q., Daly, E., Surguladze, S., Tunstall, N., Mezey, G., Beer, D. et al., (2006). Facial emotion processing in criminal psychopathy. Preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Br. J. Psychiatry*, 189, 533-539.
- Gordon, H. L., Baird, A. A., End, A., (2004). Functional differences among those high and low on a trait measure of psychopathy. *Biol. Psychiatry*, 56, 516-521.
- Glenn, A. L., Raine, A., Schug, R. A., (2009). The neural correlates of moral decision-making in psychopathy. *Mol. Psychiatry*, 14, 5-6.

- Intrator, J., Hare, R., Stritzke, P., Brichtswein, K., Dorfman, D., Harpur, T. et al., (1997). A brain imaging (single photon emission computerized tomography) study of semantic and affective processing in psychopaths. *Biol. Psychiatry*, 42, 96-103.
- Kiehl, K. A., Smith, A. M., Hare, R. D., Mendrek, A., Forster, B. B., Brink, J. et al., (2001). Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry*, 50, 677-684.
- Muller, J. L., Sommer, M., Wagner, V., Lange, K., Taschler, H., Roder, C. H. et al., (2003). Abnormalities in emotion processing within cortical and subcortical regions in criminal psychopaths: evidence from a functional magnetic resonance imaging study using pictures with emotional content. *Biol. Psychiatry*, 54, 152-162.
- Muller, J. L., Sommer, M., Dohnel, K., Weber, T., Schmidt-Wilcke, T., Hajak, G., (2008). Disturbed prefrontal and temporal brain function during emotion and cognition interaction in criminal psychopathy. *Behav. Sci. Law*, 26, 131-150.
- Rilling, J. K., Glenn, A. L., Jairam, M. R., Pagnoni, G., Goldsmith, D. R., Elfenbein, H.A., et al., (2007). Neural correlates of social cooperation and non-cooperation as a function of psychopathy. *Biol. Psychiatry*, 61, 1260-1271.
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Benning, S. D., Li, R. et al., (2010). Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits. *Nat. Neurosci.*, 13, 419-421.
- Damasio, A. R., (1994). *Descartes' error: emotion, reason, and the human brain*. New York: GP Putnam's Sons.
- Newman, J. P. (1998). Psychopathic behavior: An information processing perspective. En D. J. Cooke, A. E. Forth, y R. D. Hare (Eds.), *Psychopathy: Theory, Research, and Implications for Society*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer. pp. 81-104.
- Lykken, D. T., (1995). *The antisocial personalities*. Mahwah, NJ: L. Erlbaum, U.S.
- Blair, R. J. R., (1995). A cognitive developmental approach to morality: Investigating the psychopath. *Cognition*, 57, 1-29.
- Kiehl, K. A., (2006). A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Research*, 142, 107-128.
- American Psychiatric Association, (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. revised. Washington, DC, American Psychiatric Press.
- Wechsler, D., (1981). *Wechsler adult intelligence scale-revised*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Hare, R. D., (1991). *The Hare Psychopathy Checklist-Revised*. Toronto: Multi- Health Systems.
- Jasper, H. H., (1958). The 10-20 electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.
- Kellaway, P., (2003). Orderly Approach to Visual Analysis: Elements of the Normal EEG and Their Characteristics in Children and Adults. En: Ebersole, J. S., Pedley, T. A., eds. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 3rd edition. Lippincott, Williams, and Wilkins, pp, 100-159
- John, E. R., Pritchep, L. S., Easton, P., (1987). Normative data banks and neurometrics: basic concepts, methods and results of norm construction. In: Remond A, editor. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Computer analysis of the EEG and other neurophysiological signals*, vol. III. Amsterdam: Elsevier, pp, 449-95.

- Nuwer, M. R., Lehmann, D., Lopes da Silva, F., Matsuoka, S., Sutherling, W., Vibert, J. F., (1994). IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 91,1-5.
- John, E. R., Karmel, B., Coming, W., Easton, P., Brown, D., Ahn, H. et al.,(1977). Neurometrics: numerical taxonomy identifies different profiles of brain dysfunctions within groups of behaviourally similar people. *Science*, 196,1393-410.
- Pascual-Marqui, R. D, Michel, C. M., Lehmann, D., (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol.*, 18,49-65.
- Valdés, P. A., Biscay, R., Galán, L., Bosch, J., Száva, S., Virués, T., (1990). High resolution spectral norms for topography. *Brain Topogr.*, 32,281-2.
- Szava, S., Valdés, P., Biscay, R., Galán, L., Bosch, J., Clark, I. et al., (1994). High resolution quantitative EEG analysis. *Brain Topogr.*, 6, 211-9.
- Raz, J., (1989) Analysis of repeated measurements using non-parametric smoothers and randomization tests. *Biometrics*, 45,851-71.
- Blair, R, Karniski, R. W.,(1993). An alternative method for significance testing of waveform difference potential. *Psychophysiology*, 30, 518-24.
- Blair, R., Karniski, W., (1994). Distribution-free statistical analyses of surface and volumetric maps. In: Thatcher, R. W., Hallett, M., Zeffiro, T., John, E. R., Huerta, M., editors. *Functional neuroimaging*. New York: Academic Press, pp. 19-28.
- Galán, L., Biscay, R., Rodríguez, J. L., Pérez-, Abalo, M. C., Rodríguez, R., (1997). Testing topographic differences between events related brain potentials by using nonparametric combinations of permutation test. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.*, 102,240-7.
- Liu, X., (1991). EEG studies in female adolescent delinquents. Quantitative and visual analysis. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi*, 24(6), 379-81.
- Ostrosky-Solis, F., Vélez-García, A., Santana-Vargas, D., Pérez, M.,(2008). A Middle-Aged Female Serial Killer. *J. Forensic. Sci.*, 53(5), 1223-1230.
- Borod, J. C., Cicero, B. A., Obler, L. K., Welkowitz, J., Erhan, H. M., Santschi, C. et al., (1998). Right hemisphere emotional perception: Evidence across multiple channels. *Neuropsychology*, 12, 446-458.
- Yang, Y., Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, S., LaCasse, L., Colletti, P., (2005). Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biological Psychiatry*, 57, 1103-8.
- Eysenck, H. J., (1967). *The biological basis of personality*. Charles C. Thomas, Springfield, IL.
- Zuckerman, M., (1991). *Psychobiology of personality*. Cambridge University Press, New York.
- Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, S., LaCasse, L., Colletti, P. (2000). Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57, 119-27.
- Amen, D. G., Stubblefield, M., Carmichael, B., and Thisted, R.,(1996). Brain SPECT findings and aggressiveness. *Ann. Clin. Psychiatry*, 8, 129-137.
- Soderstrom, H., Tullberg, M., Wikkelsoe, C., Ekholm, S. and Forsman, A., (2000). Reduced regional cerebral blood flow in non-psychotic violent offenders. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 98, 29-41.

QUINTO ARTÍCULO

Disminución del grosor cortical en polo temporal y la región cingulada anterior izquierda en reos violentos extremos psicópatas. Revista CENIC Ciencias Biológicas.

Disminución del grosor cortical en polo temporal y la región cingulada anterior izquierda en reos violentos extremos psicópatas

Ana Calzada-Reyes, Mitchell Valdes-Sosa,* Alfredo Alvarez-Amador,* Lídice Galán-García* y Leste Melie-García.*

Departamento de Neurofisiología Clínica, Instituto de Medicina Legal, Avenida Independencia y 26, Plaza, Habana, Cuba. *Departamento de Neurociencias Cognitivas, Centro de Neurociencias de Cuba, Avenida 25 15202, Playa, La Habana, Cuba. anacalz@infomed.sld.cu

Recibido: 4 de enero de 2013. Aceptado: 2 de mayo de 2013.

Palabras clave: psicopatía, RMN, grosor cortical, reos, violentos.

Key words: psychopathy, MRI, thickness cortical, criminals.

RESUMEN. Los factores biológicos y ambientales responsables del desarrollo y mantenimiento de la conducta antisocial y psicópata constituyen el objeto de estudio de numerosas investigaciones. La psicopatía esta conformada por una confluencia de características de la personalidad que incluyen la manipulación, el afecto superficial, la insensibilidad y falta de remordimiento, la irresponsabilidad, la impulsividad, la agresividad y la pérdida de la empatía. El objetivo de esta investigación fue determinar si regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional y conductual muestran alteraciones estructurales en reos violentos psicópatas. Se utilizó el método iterativo para estimar el grosor cortical (CIVET, Corticometric Iterative Vertex-based Estimation of Thickness) para el procesamiento de imágenes estructurales de Resonancia Magnética Nuclear T1, para detectar la presencia de asociaciones entre el grosor cortical de sustancia gris y el puntaje total de la escala revisada de psicopatía (PCL-R) en un análisis de la totalidad de la corteza, en 97 reos violentos extremos (29 clasificados como psicópatas y 68 clasificados como no psicópatas). Los resultados mostraron que la psicopatía está asociada con una disminución altamente significativa ($FDR = 0,01$) del grosor cortical de sustancia gris en la corteza cingulada dorsal anterior y el polo temporal, ambas regiones cerebrales situadas en el hemisferio izquierdo. Estos hallazgos concuerdan con los reportes de otras investigaciones, que describen anomalías en regiones cerebrales localizadas en los lóbulos frontales y temporales en individuos psicópatas. De igual manera, sustentan la hipótesis que plantea que alteraciones en regiones cingulada anterior y el polo temporal, contribuyen al deficiente procesamiento empático y emocional asociado con la psicopatía.

ABSTRACT. Biological and environmental factors responsible for the development and maintenance of antisocial behaviour and psychopathy constitute the purpose of study of several investigations. Psychopathy is formed by a confluence of personality characteristics including manipulation, shallow affect, callousness and lack of remorse, irresponsibility, impulsivity, aggression and loss of empathy. The aim of this research was to determine whether brain regions involved in emotional processing and behavioral show structural alterations in violent psychopathic criminals. Corticometric Iterative Vertex-based Estimation of Thickness (CIVET) was used for processing Nuclear Magnetic Resonance T1 just structural imaging, to detect associations between thick cortical gray matter and total score psychopathy scale (PCL-R) on a full analysis of the cortex in 97 violent offenders (29 classified as psychopaths and 68 as non psychopaths). It was found that psychopathy is associated with a highly significant cortical thickness decrease ($FDR = 0,01$) in the dorsal anterior cingulate cortex and the temporal pole, both cerebral regions located on the left hemisphere. These results are consistent with other studies showing abnormal functioning of frontal and

temporal regions in psychopathic subjects and support the hypothesis that impairments in anterior cingulate regions and the temporal pole brain regions, could contribute to a poor empathic and emotional processing, associated to psychopathic behavior.

INTRODUCCION

Dentro del grupo de sujetos violentos autores de hechos delictivos son los psicópatas los de mayor significación, por su efecto negativo en el contexto social, dada la severidad y gravedad de sus hechos. Este trastorno integra la confluencia de rasgos afectivos, interpersonales por conducta antisocial^{1,2} que incluyen la manipulación, el mentir de manera patológica, la grandiosidad, emociones superficiales, pérdida de la empatía y el remordimiento, la impulsividad, estilo de vida irresponsable y la persistente violación de las normas.¹⁻³ El instrumento estándar para la evaluación de este trastorno es la Escala Revisada de Psicopatía (PCL-R, siglas en inglés; Psychopathy Checklist Revised).⁴

A pesar de existir un número importante de evidencias relacionadas con las bases neurobiológicas de la conducta violenta, la génesis de la psicopatía no ha sido totalmente esclarecida. Solo algunos estudios de neuroimagen han investigado anomalías cerebrales estructurales en individuos con conducta psicopática.⁵⁻⁸ Los estudios realizados reportan una reducción en el volumen de sustancia gris en corteza frontal y temporal,⁹ especialmente, en el giro temporal superior derecho,^{9,10} reducido volumen de la amígdala,¹¹⁻¹³ incremento del volumen del estriado,¹⁴ incremento del volumen del cuerpo caloso,¹⁵ reducción del volumen del hipocampo posterior,¹⁶ volumen normal asociado con una forma anormal del hipocampo,¹⁷ disminución de la sustancia gris en diversas regiones límbicas y paralímbicas,^{18,19} y una reducida integridad del fascículo uncinado.^{20,21}

Resulta importante destacar que no todas las anomalías cerebrales estructurales antes enunciadas, han sido encontradas por todos los grupos de investigadores, e incluso existen discrepancias en algunos de los resultados publicados. Problemas metodológicos pueden estar contribuyendo: muestras heterogéneas, el uso de diferentes puntos de corte de la escala de psicopatía⁴ para definir la psicopatía, la comparación con inadecuados grupos controles y la aplicación de diferentes técnicas estadísticas y técnicas de neuroimagen, que evalúan diferentes aspectos de la anatomía cerebral.

El presente estudio trata de dar solución a muchas de estas dificultades, el grupo de sujetos violentos estudiados fue cuidadosamente evaluado desde el punto de vista psiquiátrico mediante los criterios diagnósticos DSM-IV-R²² con el objetivo de tomar en cuenta cualquier enfermedad asociada y se utilizó la escala de psicopatía (PCL-R) aceptada internacionalmente.

La definición de la psicopatía utilizó el puntaje de corte tradicional de 30 puntos. Además, se estudió una extensa muestra de reos violentos (n = 97). Ciertamente, el número de psicópatas en este grupo fue similar (no mayor) que otras series publicadas (n = 29). Por último, un gran grupo de estructuras cerebrales fue evaluado, mediante el cálculo del grosor cortical.

Los reportes internacionales hacen énfasis en diferentes teorías desarrolladas para explicar este tipo de conducta. Ha sido hipotetizado que disfunciones en regiones fronto-temporales, particularmente dentro de las redes neurales que se extienden desde la corteza orbitofrontal a la corteza cingulada posterior, pueden estar asociadas al empeoramiento del funcionamiento social y pérdida del sentido moral en los psicópatas.²³ Otra relevante teoría sugiere que anomalías prefrontales causan alteraciones en la toma de decisiones, lo cual se refleja en la incapacidad para activar la respuesta autonómica somática, que se vincula a los mecanismos de la recompensa y el castigo.²⁴ Por otro lado, el modelo de inhibición de la violencia enfatiza en el papel de la empatía en la socialización moral y presupone la existencia de una incapacidad para inhibir la conducta ante signos de sufrimiento por parte de la víctima. El equivalente neurobiológico de esta teoría es la amígdala cerebral.²⁵

El objetivo de esta investigación fue determinar si regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional y conductual, evaluadas mediante resonancia magnética estructural del cerebro, muestran alteraciones en reos violentos psicópatas. Con este estudio se pretende determinar la presencia de diferencias en el grosor cortical de sustancia gris del cerebro, entre reos violentos con y sin psicopatía. Basado en previas investigaciones realizadas con muestras de sujetos psicópatas⁵⁻⁹ los autores hipotetizan que comparado con los reos con bajo puntaje en la escala de psicopatía, prisioneros clasificados como psicópatas, podían mostrar disminución del grosor cortical de sustancia gris en regiones que forman parte de los circuitos neurales fronto-temporales.

MATERIAL y MÉTODOS

Sujetos

Grupo experimental

97 reos del género masculino procedentes de una prisión localizada en La Habana, autores de hechos violentos extremos durante el período de enero de 2004 hasta diciembre de 2005 (media 31,05 años, SD 8,46 años, con edades comprendidas desde 18 hasta los 62 años). Se conformaron dos grupos diferentes de acuerdo con los resultados obtenidos a partir de la aplicación de la Escala de Psicopatía revisada (PCL-R).⁴

a) Grupo de reos psicópatas violentos

veintinueve reos, con edades comprendidas desde 18 hasta 44 años de edad (media 28,8; SD 7,05), cumplieron los criterios de psicopatía (30 o más puntos como puntaje total de la escala PCL-R, media 33,53 puntos, con un valor mínimo de 31 puntos y un valor máximo de 38 puntos).

b) Grupo de reos No Psicópatas violentos

sesenta y ocho reos no cumplieron los criterios diagnósticos de psicopatía (menos de 30 puntos en la escala PCL-R, media 18,38 puntos, valor mínimo 0 puntos, valor máximo 29 puntos), con edades comprendidas desde 19 hasta 62 años (media 32,1 años, SD 8,82 años).

Todos los sujetos fueron evaluados a través de una entrevista clínica estructurada por psiquiatras entrenados. El diagnóstico psiquiátrico fue establecido de acuerdo con criterios reconocidos.²² Ninguno de los reos tenía historia de daño traumático severo o enfermedades neurológicas. Ninguno de los sujetos controles tenían historia de enfermedades psiquiátricas y todos tuvieron inteligencia dentro de rangos normales, medida a través de la escala de Inteligencia de Adultos Revisada (WAIS-R).²⁶

Adicionalmente, a la entrevista clínica, se utilizó como medida para cuantificar la psicopatía, la escala de psicopatía (PCL-R).⁴ Esta escala está conformada por 20 ítems que permiten evaluar los rasgos clínicos que caracterizan a la psicopatía. En este trabajo, los sujetos con un puntaje total de 30 o más fueron considerados como psicópatas. Para la calificación de la escala se tuvo en cuenta la entrevista psiquiátrica y la revisión de los expedientes penitenciarios, los cuales contienen información relevante que permite objetivizar y completar la entrevista.

Los comités de ética del Centro de Neurociencias de Cuba y del Ministerio de Salud Pública aprobaron todos los procedimientos y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos, una vez que se les explicó toda la información relevante relacionada con la participación en el estudio (los datos de 17 reos adicionales fueron excluidos del análisis final, debido a que ellos decidieron abandonar el estudio, antes de su culminación). Los criterios de exclusión incluyeron la claustrofobia o la presencia de algún implante u otro elemento metálico dentro del cuerpo.

A todos los sujetos del grupo experimental se les realizó una fluoroscopia inmediatamente antes de realizarse la RMN, con el objetivo de asegurarse de que no existía ningún artefacto metálico en sus cuerpos.

Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Obtención de las imágenes

Se obtuvo la imagen anatómica 3D de alta resolución T1 en todos los sujetos, mediante un equipo de RMN Siemens Symphony 1,5 T (Erlangen, Alemania). La secuencia de pulso MPRAGE cubrió todo el cerebro con los parámetros siguientes: 160 lascas contiguas de 1 mm de grosor en orientación sagital; en el plano FOV = 256,256 mm² y las dimensiones de la matriz 256 × 256 flexibles con una resolución espacial de 1×1 mm² y tamaño de vóxel de 1×1×1 mm. El tiempo de eco (TE), el tiempo de repetición (TR), y el tiempo de inversión (TI) fue determinado hasta TE/TR/TI, 3,93 msec/3000 msec/1100 msec con un ángulo de inclinación FA = 15°. El informe médico radiológico fue normal.

Procesamiento de las imágenes

Grosor cortical

Las imágenes estructurales de RMN fueron procesadas mediante herramientas del método iterativo para estimar el grosor cortical, CIVET (Corticometric Iterative Vertex- based Estimation of Thickness).^{27,28} Para calcular el grosor cortical, las imágenes nativas de RMN fueron primeramente registradas dentro del espacio estereotáxico (Talairach y Tournoux)²⁹ utilizando un parámetro de transformación lineal de 9.³⁰ Simultáneamente, las imágenes fueron corregidas para eliminar artefactos de no uniformidad utilizando el algoritmo N3.²⁷ Las imágenes registradas y corregidas fueron segmentadas en tres tipos de tejidos, sustancia gris, blanca y líquido cerebroespinal, además de una actividad de base utilizando un clasificador neural avanzado.²⁸ La superficie de sustancia gris interna y externa fue extraída automáticamente desde cada volumen de RMN con el empleo del método automatizado restringido Laplaciano. Posteriormente, su segmentación se realizó a través del algoritmo de Proximidades (CLASP)^{31,32} y el grosor cortical fue medido en el espacio nativo con ayuda de la distancia que relaciona dos superficies en los 40,962 vértices en cada hemisferio a través de toda la corteza.³² La medición en el espacio nativo proporciona una estimación sin ajustar del grosor cortical absoluto como ha sido utilizado por Shaw *et al.*³³ El algoritmo CLASP ha sido validado sobre la base de mediciones manuales,³⁴ en simulaciones^{35,36} y aplicado recientemente en investigaciones en la enfermedad de Alzheimer.^{37,38}

Los mapas de grosor cortical individual fueron divididos mediante las herramientas del IBASPM (disponibles en <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#IBASPM>)³⁹ a través del registro de las imágenes de RMN de cada sujeto hacia una plantilla volumétrica presegmentada que utiliza deformaciones no lineales. La etiqueta con el nombre correspondiente de la estructura cerebral fue transformada hacia la superficie cortical asignando el valor de la etiqueta del vóxel a cada vértice de la superficie. El grosor cortical para cada región fue medido como la media del grosor de todos los vértices pertenecientes a esa región.

Análisis estadístico

Grosor cortical

El análisis estadístico fue realizado con ayuda de herramientas del programa SurfStat (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>) para Matlab (R2007a, The Mathworks, Natick, MA). Para explorar la asociación entre el grosor cortical y el puntaje total de la escala de psicopatía se realizó un análisis de regresión múltiple utilizando como covariable la edad. En este análisis se

aplicó una corrección por múltiples comparaciones por medio del FDR (False Discovery Rate) con un umbral de $p < 0,01$; para evitar la probabilidad de falsos positivos.⁴⁰

RESULTADOS

Análisis de toda la corteza — correlación entre el grosor cortical y el puntaje total de la escala de psicopatía revisada (PCL-R)

Se encontró un efecto significativo de la psicopatía para el grosor cortical de sustancia gris. El análisis de la totalidad de la corteza mostró inversa correlación (FDR $p < 0,01$), entre el puntaje total de la escala de psicopatía (PCL-R) y el grosor cortical de sustancia gris en corteza cingulada dorsal anterior (CCDA; área de Brodmann's 32) y el polo temporal (área de Brodmann's 38) del hemisferio izquierdo.

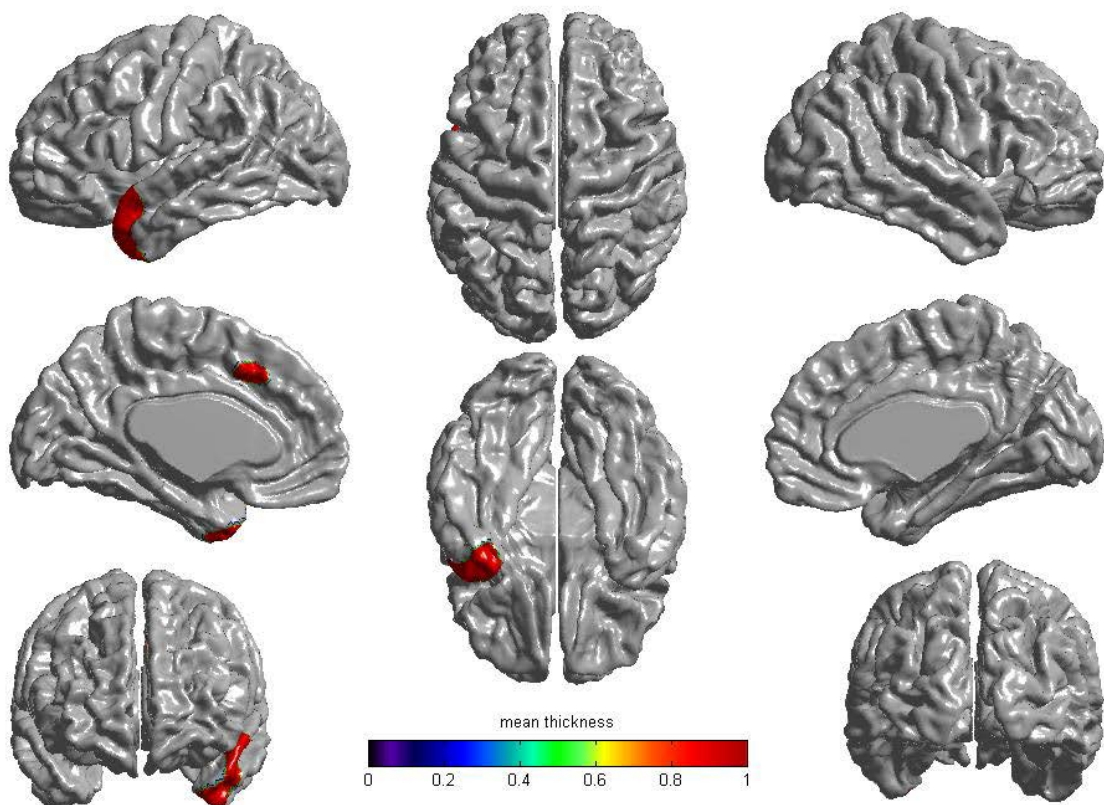


Fig. 1. Áreas cerebrales con disminución de grosor cerebral en los reos violentos psicópatas.

La figura 1 muestra los mapas de los resultados estadísticos para la correlación entre el grosor cortical y el puntaje total de la escala de psicopatía (PCL-R). Correlaciones regionales negativas significativas se muestran en color rojo.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se investigó si la conducta psicopática de reos violentos tenía asociación con cambios en el grosor cortical de sustancia gris en el cerebro. Se encontró una asociación negativa entre el puntaje total de la escala de psicopatía y el grosor cortical en corteza cingulada dorsal anterior y polo temporal del hemisferio izquierdo.

Estos hallazgos están en correspondencia con evidencias procedentes de otros estudios de neuroimágenes de tipo estructural, que muestran anomalías volumétricas en estas estructuras

en adultos psicópatas.^{10,18,41,42} Recientemente, Ermer *et al.*¹⁹ reportaron reducción de la sustancia gris regional en un número de áreas límbicas y paralímbicas, incluidas regiones parahipocampales bilaterales, amígdala, hipocampo, polo temporal de ambos hemisferios, corteza cingulada posterior y orbitofrontal en individuos con psicopatía. En general, estas regiones están asociadas con funciones intelectuales superiores y conductas dirigidas a un objetivo, así como con los mecanismos que median las emociones e inhiben la conducta. Diversas investigaciones han demostrado que alteraciones funcionales de regiones cerebrales límbicas y paralímbicas pudieran estar asociadas con empeoramiento en la integración de la información emocional dentro de los procesos cognitivos de orden superior.⁴³

La disminución de grosor en la región CCDA izquierda, coincide con un estudio recientemente desarrollado por Ly *et al.*,⁴⁴ que describe una disminución del grosor cortical en CCDA e ínsula del hemisferio izquierdo, giro precentral y corteza temporal de ambos hemisferios y giro frontal inferior derecho en psicópatas. Otra investigación realizada por Glenn *et al.*⁴⁵ no encontró diferencias volumétricas en la región cingulada anterior o sus subregiones en una muestra de sujetos psicópatas. El presente estudio posee un número de diferencias metodológicas que pudieran explicar las discrepancias con esta investigación, se utilizó el punto de corte de 30 puntos en la escala PCL-R para definir la psicopatía, en concordancia con las recomendaciones realizadas para muestras de Norteamérica⁴⁶ mientras que Glenn *et al.*⁴⁵ utilizaron 23 puntos como punto de corte. Además, los reos que conformaron ambos grupos con conducta violenta (psicópatas y no psicópatas), fueron seleccionados en una institución correccional de máxima seguridad, a diferencia de estos investigadores cuya muestra fue seleccionada de una agencia empleadora.

El tipo de técnica para evaluar los volúmenes cerebrales fue diferente, en este estudio se calculó el grosor cortical, Glenn *et al.*⁴⁵ utilizaron mediciones manuales de estructuras cerebrales las cuales dependen extraordinariamente de la experticia del sujeto que las realiza, por tanto, están sujetas a errores generados por este factor. Diversas investigaciones con Resonancia Magnética Funcional han reportado consistentemente, activación anormal en la corteza cingulada anterior en psicópatas.⁴⁷⁻⁵⁰ La parte dorsal de la corteza cingulada anterior, está primariamente involucrada en el control cognitivo de la conducta y forma parte del sistema emocional que participa en la modulación de las emociones en relación con demandas adaptativas del ser humano.⁵⁰ La corteza cingulada anterior está cerradamente conectada con la amígdala e involucrada en el procesamiento emocional. Una capacidad alterada para el control cognitivo de las emociones, puede predisponer al desarrollo de trastornos disruptivos del comportamiento. Las anomalías estructurales dentro de la corteza cingulada dorsal anterior, pudieran estar relacionadas con el déficit en el procesamiento emocional y la empatía, que distingue a los adultos con psicopatía.^{51,52}

El puntaje total de la escala de psicopatía correlacionó negativamente con el grosor cortical de sustancia gris en el polo temporal izquierdo. Esta región desempeña un papel significativo en la formación de juicios morales. Esto ha sido validado por estudios realizados con sujetos normales, en los que se ha encontrado activación de esta estructura, durante el procesamiento de situaciones sociales que implican el establecimiento de juicios morales y no morales desagradables.⁵³ Este resultado es particularmente interesante en el contexto de este estudio, debido a que la violación de las normas morales en individuos psicópatas se encuentra bien establecida.⁵⁴⁻⁵⁶

El polo temporal es parte de los circuitos neurales involucrados en el procesamiento de la empatía cognitiva — una habilidad para entender los sentimientos, intenciones y creencias de otras personas.⁵⁷⁻⁶³

La empatía cognitiva permite predecir en los individuos, como será el comportamiento de otras personas y planificar sus conductas de manera adecuada. Los psicópatas son descritos como sujetos insensibles e indiferentes^{2,3} y se ha encontrado déficit en el procesamiento de sus

emociones y en el desempeño cognitivo. Si esta área no funciona apropiadamente, la persona pudiera actuar con pérdida de la simpatía o compasión, rasgos que caracterizan a los psicópatas. Estos resultados pueden ser explicados en el contexto de la hipótesis paralímbica de Kiehl,²³ la cual argumenta que anomalías a través de los principales componentes del sistema paralímbico (polo temporal, cíngulo anterior, corteza frontal orbital, ínsula, región parahipocámpica y la amígdala) dan lugar a alteraciones en el procesamiento afectivo, social y emocional y a una conducta sociopática. Diferentes hallazgos han puntualizado el papel del lóbulo temporal anterior en la estabilidad emocional. Anomalías dentro de la corteza cíngula anterior y regiones cerebrales conectadas pueden parcialmente explicar en el procesamiento de estímulos aversivos y en el reconocimiento de expresiones emocionales que indican sufrimiento en otros individuos.^{25,63,65} Este estudio sustenta la hipótesis que plantea que alteraciones estructurales dentro de las cortezas frontales y temporales desempeña un importante papel en la génesis de la psicopatía.

Existen algunas evidencias que sugieren que la psicopatía puede estar asociada con un desbalance interhemisférico.⁶⁶ Estos estudios revelan que el hemisferio cerebral izquierdo está relacionado con la impulsividad, agresión, búsqueda de sensaciones y el desarrollo de conductas riesgosas – conductas que no son controladas y se expresan ampliamente en individuos psicópatas.⁶⁵ En esta investigación se muestra una disminución de la sustancia gris en dos regiones cerebrales del hemisferio izquierdo en el grupo de psicópatas. Cope¹⁸ demostró una correlación negativa entre la concentración de sustancia gris en la región cíngula posterior izquierda y el puntaje total de la escala de psicopatía. Ermer *et al.*,¹⁹ encontraron correlaciones negativas entre la concentración de sustancia gris y el factor 2 de la escala PCL-R en las regiones orbitofrontal/prefrontal ventromedial izquierdas. La lateralización manifiesta de anomalías estructurales pudiera estar contribuyendo a las respuestas emocionales anormales, el pobre control conductual y la incapacidad para el desarrollo de conductas prosociales en este subgrupo de reos psicópatas. En concordancia con estos resultados, resulta recomendable en investigaciones futuras la evaluación de la lateralidad hemisférica a través del uso de métodos no invasivos, con el objetivo de demostrar la primacía de acción de un hemisferio cerebral con respecto al otro y su correlación con determinadas conductas.

CONCLUSIONES

Los hallazgos del presente trabajo adicionan nuevas evidencias de alteraciones estructurales en áreas límbicas y paralímbicas en reos violentos psicópatas y respaldan el papel de las regiones cíngula dorsal anterior y del polo temporal izquierdo, en las bases neurobiológicas de la conducta psicopática. La disminución del grosor cortical en ambas regiones cerebrales pudiera estar relacionada con el déficit en el procesamiento emocional en los individuos psicópatas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cleckley HM. The mask of sanity. Vol. I, Chapter 1, St Louis, Mo. First edition. Mosby Co; 1941:p. 337-364.
2. Hare R D, Neumann CS. Psychopathy: Assessment and forensic implications. *Can J Psychiatry* .2009; 54(12):791-802:
3. Hare RD, Clark D, Grann M, Thornton D. Psychopathy and the predictive validity of the PCL-R: an international perspective. *Behav Sci Law*. 2000; 18:623-645.
4. Hare RD. The psychopathy checklist–revised (PCL-R). Toronto, Canada: Multi-Health Systems; 1991.
5. Glenn AL, Raine A. The neurobiology of psychopathy. *Psychiatr Clin North Am*. 2008; 31: 463-475.

6. Weber S, Habel U, Amunts K, Schneider F. Structural brain abnormalities in Psychopaths-a review. *Behav Sci Law*. 2008;26:7-28.
7. Gao Y, Glenn AL, Schug RA, Yang Y, Raine A. The Neurobiology of Psychopathy: A Neurodevelopmental Perspective. *Can J Psychiatry*. 2009; 54(12):813-823.
8. Koenigs M, Baskin-Sommers A, Zeier J, Newman JP. Investigating the neural correlates of psychopathy:a critical review. *Mol Psychiat*. 2010;1-8.
9. Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Narr KL. Abnormal temporal and prefrontal cortical gray matter thinning in psychopaths. *Mol Psychiat*. 2009; 14:561-562.
10. Müller JL, Gänßbauer S, Sommer M, Döhnel K, Weber T, Schmidt-Wilcked T, Hajak G. Gray matter changes in right superior temporal gyrus in criminal psychopaths. Evidence from voxel-based morphometry. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2008; 163:213-222.
11. Tiihonen J, Rossi R, Laakso MP, Hodgins S, Testa C, Perez J, et al. Brain anatomy of persistent violent offenders: More rather than less. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2008; 163: 201-212.
12. Yang Y, Raine A, Katherine L, Narr KL, Colletti P, Toga AW. Localization of deformations within the amygdala in individuals with psychopathy. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(9):986-994.
13. Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Narr KL. Morphological alterations in the prefrontal cortex and the amygdala in unsuccessful psychopaths. *J Abn Psychol* 2010; 119(3):546-554.
14. Glenn AL, Raine A, Yaralian PS, Yang Y. Increased volume of the striatum in psychopathic individuals. *Biol Psychiatry*. 2010a; 67:52-58.
15. Raine A, Lencz T, Taylor K, Hellige JB, Bihle S, Lacasse L, Lee M, Ishikawa S, Colletti P. Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1134-1142.
16. Laakso MP, Vaurio O, Koivisto E, Savolainen Li, Eronen M, Aronen HJ, Hakola, P, Repo E, Soininen H, Tiihonen J. Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behav Brain Res* . 2001;118:187-193.
17. Boccardi M, Ganzola R, Rossi R, Sabattoli F, Laakso MP, Repo-Tiihonen E, *et al*. Abnormal hippocampal shape in offenders with psychopathy. *Hum Brain Mapp*. 2009; 31:438-447.
18. Cope LM. Paralimbic structural abnormalities in psychopathy: A voxel based morphometry study. Thesis (degree of Master of Science Psychology). The University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico. 2009.
19. Ermer E, Cope LM, Nyalakanti PK, Calhoun VD, Kiehl KA. Aberrant paralimbic gray matter in criminal psychopathy. *J Abn Psychol*. 2012; 121(3):649-658
20. Craig MC, Catani M, Deeley Q, Latham R, Daly E, Kanaan R, *et al*. Altered connections on the road to psychopathy. *Mol Psychiatry*. 2009;1-8.
21. Motzkin JC, Newman JP, Kiehl KA, Koenigs M. Reduced prefrontal connectivity in psychopathy. *J Neurosci Neurosci*. 2011; 31(48):17348-17357.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders - Text revision. Fourth edition. Washington, DC, American Psychiatric Association. 2000.
23. Kiehl KA. A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Res*. 2006; 142: 107-128.
24. Damasio AR. *Descartes Error: Emotion, reason, and the human brain*. Vol. I, Chapter 7. First Edition. New York NY: Grosset/Putnam; 1994:p.70-71.
25. Blair RJR. Applying a cognitive neuroscience perspective to the disorder of psychopathy. 2005a; 17:865-891.

26. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale-revised manual. Second edition. New York: Psychological Corporation. 1981.
27. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med. Imaging.* 1998; 17:87-97.
28. Zijdenbos AP, Forghani R, Evans AC. Automatic “pipeline” analysis of 3-D MRI data for clinical trials: application to multiple sclerosis. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2002; 21:1280-1291.
29. Talairach J, Tournoux P. Principe et technique des études anatomiques. In *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.* Vol. I, Chapter. 1, Georg Thieme Medical Publishers. First edition. Stuttgart, New York: 1988:p.3-9.
30. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 1994; 18:192-205.
31. Kim JS, Singh V, Lee JK, Lerch J, Ad-Dab'bagh Y, Mac Donald D, *et al.* Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage.* 2005; 27:210-221.
32. Mac Donald D, Kabani N, Avis D, Evans AC. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of Cerebral Cortex from MRI. *Neuroimage.* 2000; 12:340-356.
33. Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, *et al.* Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature.* 2006; 440.p.676-679.
34. Kabani N, Le Goualher G, Mac Donald D, Evans AC. Measurement of cortical thickness using an automated 3-D algorithm: a validation study. *Neuroimage.* 2001; 13:375-380.
35. Lee JK, Lee JM, Kim JS, Kim IY, Evans AC, Kim SI. A novel quantitative cross-validation of different cortical surface reconstruction algorithms using MRI phantom. *Neuroimage.* 2006; 31:572-584.
36. Lerch JP, Evans AC. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage.* 2005; 24:163-173.
37. Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cereb Cortex.* 2005; 15:995-1001.
38. Singh V, Chertkow H, Lerch JP, Evans AC, Dorr AE, Kabani NJ. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain.* 2006; 129:2885-2893.
39. Aleman YG, Melie LG, Valdés PH. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. Presented at the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 11-15, Florence, Italy. Available on CD-Rom in NeuroImage. 2006; 27:1.
40. Schwartzman A, Dougherty RF, Lee J, Ghahremani D, Taylor JE. Empirical null and false discovery rate analysis in neuroimaging. *Neuroimage.* 2009; 44:71-82.
41. Yang Y, Raine A, Lencz T, Bihle S, LaCasse L, Colletti P. Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biol Psychiatry.* 2005; 57,1103-1108.
42. De Oliveira-Souza R, Hare RD, Bramati IE, Bramati IE, Garrido GJ, Ignácio FA, Tovar-Moll F, *et al.* Psychopathy as a disorder of the moral brain: fronto-temporo-limbic grey matter reductions demonstrated by voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 2008; 40:1202-1213.
43. Anderson NE, Kiehl KA. The psychopath magnetized: insights from brain imaging. *Trends Cogn Sci.* 2012;16 (1):52-60.

44. Ly M, Motzkin JC, Philippi CL, Kirk GR, Newman JP, Kiehl KA, et al. Cortical thinning in psychopathy. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(7):743-9.
45. Glenn AL, Yang Y, Raine A, Colletti P. No volumetric differences in the anterior cingulate of psychopathic individuals. *Psych Res Neuroimaging*. 2010b; 183: 140-143.
46. Hare RD. *The Hare Psychopathy checklist-revised*, 2nd Edition. Toronto, Canada: Multi-Health Systems, Inc., 2003.
47. Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Brink J, Liddle PF. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry*. 2001; 50:677-684.
48. Veit R, Flor H, Erb M, Hermann C, Lotze M, Grodd W, Birbaumer N. Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behaviour and social phobia in humans. *Neurosci. Lett*. 2002;328:233-236.
49. Birbaumer N, Veit R, Lotze M, Erb M, Hermann C, Grodd W, Flor H. Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:799-805.
50. Rilling JK, Glenn AL, Jairam MR, Pagnoni G, Goldsmith DR, Elfenbein HA, *et al*. Neural Correlates of Social Cooperation and Non-Cooperation as a function of psychopathy. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:1260-1271.
51. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(5):504-514.
52. Blair RJR. The emergence of psychopathy: Implications for the neuropsychological approach to developmental disorders. *Cognition*. 2006; 101: 414-442.
53. Patrick CJ. Back to the future: Cleckley as a guide to the next generation of psychopathy research. In *Handbook of Psychopathy*. Vol. I, Chapter 31, C.J. Patrick. First edition. New York, NY: Guilford Press; 2006: p.605 -617.
54. Moll J, Eslinger PJ, Oliveira-Souza R. Frontopolar and anterior temporal cortex activation in a moral judgment task: preliminary functional MRI results in normal subjects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59(3-B):657-64.
55. Blair RJ, Jones L, Clark F, Smith M. The psychopathic individual: a lack of responsiveness to distress cues. *Psychophysiology*. 1997; 34:192-8.
56. Blair RJ, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*. 1999; 122:883-93.
57. Raine A. Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: A Review. *J Abnorm Child Psychol*. 2002; 30 (4):311-326.
58. Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (9):5497-5502.
59. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci*. 2006; 7:268-77.
60. Decety J, Moriguchi Y. The empathic brain and its dysfunction in psychiatric populations: Implications for intervention across different clinical conditions. *Biopsychosoc Med*. 2007; 1:22-65.
61. Lieberman MD. Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu Rev Psychol*. 2007; 58:259-89.
62. Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN. General and specific contributions of the medial prefrontal cortex to knowledge about mental states. *Neuroimage*. 2005; 28:757-62.
63. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*. 2006; 439:466-69.

64. Blair J, Mitchell D, Blair K. The psychopath: Emotion and the brain. Vol. I, Chapter 7, Oxford. First edition. UK: Blackwell Publishing; 2005b;p.96-110.
65. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation -A possible prelude to violence. *Science*. 2000; 289:591-594.
66. Hecht D. An inter-hemispheric imbalance in the psychopath's brain. *Pers Individ Dif*. 2011; 51: 3-10.

DISCUSIÓN GENERAL

DISCUSIÓN GENERAL

A partir de considerar las limitaciones de las investigaciones que han evaluado las bases cerebrales asociadas al comportamiento violento, en esta investigación se introdujo un diseño que contempló la obtención de muestras homogéneas de reos violentos y el estudio de diferentes técnicas de neuroimágenes. Las muestras fueron conformadas a partir de los criterios diagnósticos del DSM-IV-R para el TPA y la escala PCL-R para el diagnóstico de psicopatía. Esta última escala fue adaptada para la población carcelaria cubana (Medina y col., 2013). Por otra parte, se estudió un grupo de mujeres psicópatas que se encontraban en prisión por delitos violentos. Las técnicas utilizadas fueron el EEG y la RMN. El análisis del EEG incluyó la inspección visual, la evaluación de las medidas espectrales de banda estrecha y de los generadores de densidad de corriente. En la RMN se estimó el grosor cortical, con el fin de proveer una apreciación amplia de las disfunciones morfo-funcionales que afectan a este tipo de sujetos. El diseño y los análisis realizados en esta investigación garantizaron el inicio de la búsqueda de posibles neuromarcadores en el TPA y la psicopatía.

Los análisis incluyeron la comparación entre las diferentes entidades, así como la comparación entre mujeres violentas psicópatas con la muestra de hombres con este mismo diagnóstico. Los métodos estadísticos utilizados fueron los recomendados en la literatura para el tratamiento de datos de alta dimensionalidad.

Un hallazgo común para cada uno de los grupos estudiados fue la presencia de anomalías marcadas de la electrogénesis cerebral.

En resumen los principales resultados de esta tesis fueron:

1. La inspección visual de los EEGs reveló en todos los grupos exceso de actividad lenta y/o actividad paroxística, localizada predominantemente en los lóbulos frontales y temporales.
2. Diferenciación significativa de parámetros electrofisiológicos (relacionados con la función cerebral) entre los subgrupos de sujetos violentos conformados mediante la utilización del DSM-IV-R y la escala de psicopatía de Hare.
3. Diferenciación significativa de parámetros electrofisiológicos (relacionados con la función cerebral) según el género.
4. Caracterización de patrones anómalos para dos modalidades de neuroimágenes relacionados con estructuras cerebrales implicadas en el control de la conducta, tanto en hombres como en mujeres psicópatas.
5. Parámetros espectrales: Incremento de actividad lenta y disminución del alfa en reos violentos con TPA. Incremento de actividad beta asociado a disminución del alfa en reos violentos psicópatas e incremento de actividad theta en mujeres violentas psicópatas.
6. Fuentes generadoras. Los generadores de densidad de corriente de la frecuencia theta (5.08Hz) en el grupo de reos con TPA, mostraron un incremento en región parietal y temporal del hemisferio izquierdo. En el grupo de reos violentos psicópatas los generadores de densidad de corriente de la actividad beta (17.18Hz) mostraron un incremento en regiones fronto-temporo-límbicas. En el grupo de mujeres violentas psicópatas los generadores de densidad de corriente de la actividad theta (3.906Hz) mostraron un incremento en regiones fronto-temporales y áreas occipitales asociativas.

7. Grosor cortical obtenido a partir de las imágenes de RMN en reclusos del género masculino: Disminución de grosor en reos psicópatas en regiones localizadas en los lóbulos frontal y temporal, del hemisferio izquierdo.

A continuación se discuten los resultados obtenidos para cada modalidad estudiada en las muestras de reos violentos por género y su comparación.

Discusión de resultados del análisis visual del EEG

La presencia de un patrón de disfunción del SNC en sujetos violentos extremos se comprobó mediante la inspección visual de los EEGs. El patrón encontrado no se modifica ni por el diagnóstico psiquiátrico (sujetos violentos sin diagnóstico, TPA y psicopatía), ni por el sexo de los sujetos evaluados.

Las anomalías encontradas en la inspección visual de los EEGs constituyen un hallazgo consistente en la literatura (Volavka, 1995; Scarpa y Raine, 1997; Patrick, 2008). La incidencia de anomalías en general, al considerar los hallazgos de los cuatro estudios de esta investigación que han sido publicados, fue de un 80%. En el trabajo reportado por Evan y Park (1997) estiman cifras similares en una muestra de hombres que cumplían sanción por asesinato. Sin embargo otros estudios demuestran una prevalencia de anomalías en un rango entre un 25% y 50% en una muestra de delincuentes reincidentes (Mednick y col., 1981). Esta discrepancia podría ser explicada por el uso de muestras heterogéneas. Las investigaciones reportadas no utilizan criterios estandarizados para la evaluación del Trastorno de Personalidad Antisocial y la psicopatía, considerando como criterio de inclusión solamente la presencia de conducta violenta (Fishbein y col., 1989). En general estas alteraciones identificadas en el análisis visual del EEG constituyen evidencia del patrón de disfunción del SNC presente de este tipo de individuos (Weiger y Bear, 1988).

La presencia de actividad lenta anormal en un elevado número de sujetos en los cuatro estudios (72,7%), concuerdan con investigaciones previas que han demostrado un incremento de actividad lenta delta y theta en sujetos violentos (Hill y Waterson, 1942; Fishbein y col., 1989; Scarpa y Raine, 1997; Brower y Price, 2001; Moya-Albiol, 2004). Este incremento de actividad lenta tiene un comportamiento similar entre los reclusos con TPA y los psicópatas.

El exceso de actividad lenta theta-delta polimorfa parcialmente reactiva, encontrada en estas investigaciones, apunta a favor de la existencia de un daño (estructural o funcional) a nivel córtico-subcortical en las muestras de sujetos evaluados.

El origen de la actividad delta y theta normal, involucra la participación de regiones corticales y estructuras que forman parte del sistema límbico (Steriade, 2006). La actividad theta fisiológica ha sido la más estudiada, se ha propuesto que puede servir como puerta de entrada al flujo de información a través del hipocampo. De igual modo, puede facilitar el proceso de resonancia entre la salida de información, procedente de la formación hipocampal y las estructuras cerebrales con las que se relaciona anatómica y/o funcionalmente. Además, puede desempeñar un rol facilitador en la inducción/incremento de la potenciación de larga duración en los circuitos del hipocampo y estructuras relacionadas (Lopez da Silva y col., 1990, Lopez da Silva, 1992). Otras funciones importantes de esta actividad son: el control de la reactividad del lóbulo frontal ante estímulos sensoriales, la participación en la regulación de la memoria de trabajo (Bassar, 2001) y la integración de funciones cerebrales (Miller, 1991).

El exceso de actividad lenta en los reclusos violentos, pudiera estar relacionado con las dificultades en el aprendizaje para la adquisición de pautas de conducta socialmente aceptables, así como, con sus respuestas ante las emociones, funciones seriamente comprometidas en estos sujetos (Blair, 2013).

Otro de los hallazgos importantes evidenciados en el análisis visual de los EEGs, fue la atenuación o ausencia del ritmo alfa. Este resultado coincide con otras investigaciones realizadas en sujetos con conducta antisocial (Hill y Waterson, 1942; Fishbein y col., 1989; Scarpa y Raine, 1997). El ritmo alfa aparece normalmente durante la vigilia, con los ojos cerrados. Es máximo sobre la región occipital y menos evidente en el hemisferio dominante. Este patrón comienza a observarse alrededor de los 8 años, como expresión del proceso de maduración de la electrogénesis cerebral (Emerson y col., 2005).

En la generación del ritmo alfa actúan de manera recíproca, sistemas corticocorticales y tálamocorticales (Steriade, 2006). Se ha postulado además, que la maduración de este ritmo resulta de gran importancia en el desarrollo de la conectividad entre las estructuras cerebrales en los seres humanos. La maduración ha sido relacionada también con las funciones cognitivas (Basar, 2012). Las alteraciones observadas en nuestros estudios en este ritmo, pudieran estar reflejando disfunciones localizadas a nivel de estos sistemas.

La hipótesis de retardo en la maduración cerebral, ha sido propuesta para explicar esta alteración y se fundamenta en un fallo del desarrollo funcional cortical (Patrick, 2008). No obstante, por el rango de edades de los sujetos estudiados, donde ya el proceso madurativo ha concluido, este hallazgo pudiera estar demostrando la existencia de verdaderas disfunciones cerebrales en estos individuos.

Sin embargo, en los sujetos estudiados en esta tesis no es posible descartar el efecto de drogas en el decremento del ritmo alfa. En nuestros estudios fue significativo el número de reos que reportaron consumo de marihuana, previo a su ingreso en prisión. Una investigación ha demostrado la existencia de asociaciones entre la duración del consumo de la marihuana y decremento del alfa en regiones posteriores (Herning y col., 2008). Por tanto es importante, en

investigaciones futuras, determinar si las alteraciones evidenciadas en el ritmo alfa son consecuencia de la acción ejercida sobre el SNC por el consumo de marihuana o si estas forman parte del patrón de disfunción del SNC que caracteriza a estos sujetos.

La distribución topográfica de las anomalías encontradas en los EEGs a través del análisis visual demostró que los lóbulos frontales y temporales fueron las regiones cerebrales más afectadas. Estas mismas localizaciones topográficas han sido reportadas por otros investigadores (Kandel y Freed, 1989; Bigler, 2001; Gatzke-Kopp y col., 2001). Anomalías funcionales a nivel de la corteza frontal pueden dar lugar a alteraciones en las funciones ejecutivas, que involucran la planificación, el razonamiento abstracto, la atención y la regulación de la conducta. Igualmente, puede incrementarse el riesgo de agresividad y conducta violenta, ya que conlleva a una serie de alteraciones que incrementan la proclividad a este tipo de conducta. Desde el punto de vista neurofisiológico puede conducir a una pérdida de la inhibición ejercida por el lóbulo frontal sobre las estructuras filogenéticamente más antiguas. A nivel neuroconductual puede favorecer la aparición de explosiones emocionales, agresivas y conductas polémicas. En el plano de la personalidad puede ser causa de impulsividad, inmadurez, pérdida de autocontrol y juicio social pobre. En la esfera cognitiva, dar lugar a insuficiente razonamiento y al desarrollo de un pensamiento divergente (Raine y col., 2000b). Los lóbulos temporales están involucrados en la regulación de la conducta afectiva, la conducta sexual, la audición, y la percepción del lenguaje. La porción antero-inferior del lóbulo temporal está constituida por estructuras del sistema límbico, que incluyen a la amígdala, el hipocampo, el septum, y el giro cingulado. El aprendizaje, la memoria, la motivación y la regulación de las emociones son algunas de las funciones más importantes del sistema límbico (Niehoff, 1999; Del-Ben, 2005; Patrick, 2008) Anomalías en estas

regiones están asociadas con la violencia (Niehoff, 1999; Raine y col., 2000b; Del-Ben, 2005; Patrick, 2008).

1. *Análisis cuantitativo del EEG*

La inspección visual del EEG es una herramienta menos precisa, con un grado de subjetividad mayor y donde es posible que no se identifiquen y localicen todas las anomalías presentes en los EEG, comparado con el EEGq (Hughes y John, 1999, Corydon y col., 2004). Por tanto, el análisis del EEGq es una herramienta que permite la evaluación y cuantificación de las alteraciones funcionales del SN con mayor precisión.

1.1- Trastorno de Personalidad Antisocial

Los dos primeros trabajos que forman parte de esta investigación utilizaron un diseño experimental que estratificaba la muestra de reos con TPA y sin TPA. Sin embargo, los tamaños de muestras en el primer estudio son menores con respecto al segundo.

El análisis cuantitativo del EEG en ambos estudios demostró un incremento de la actividad lenta, de la actividad beta y una disminución del alfa en los sujetos con TPA, en relación a los sujetos sin TPA. En el análisis visual no se evidenciaron estas diferencias entre ambos grupos, ni la anomalía con respecto a la actividad beta.

La localización topográfica de estas anomalías no coincidió entre ambos estudios. En el primero la actividad lenta fue localizada en las regiones fronto-temporales izquierdas y parietal derecha. En cambio, en el segundo se localizaron en regiones parietal izquierda y temporales en ambos hemisferios. Estos patrones diferenciales pueden estar reflejando la heterogeneidad de la muestra, por la existencia dentro de esta población de otras entidades como pudiera ser la psicopatía.

Lindberg y col (2005) reportaron un incremento del poder espectral de las bandas theta y delta en regiones occipitales, asociado a un decremento del alfa en el EEGq, en sujetos con historia recurrente de actos violentos y diagnóstico de TPA. Convit y col (1991) describen un incremento de delta y disminución de la actividad alfa en regiones temporales y parieto-occipitales y Gatzke-Koop y col (2001) un incremento del poder delta en lóbulos temporales en sujetos violentos. Las principales diferencias con respecto a estos estudios, están relacionadas con la localización topográfica de las anomalías y la utilización de los criterios del DSM-IV-R para la clasificación de los sujetos. No obstante, todos los resultados reportan anomalías en localizaciones que forman parte del sistema paralímbico.

1.2- Psicopatía en reos masculinos

El análisis cuantitativo en el tercer artículo que forma parte de esta investigación, donde se evaluaron reos violentos masculinos psicópatas, demostró incremento de actividad en la banda beta en regiones temporo-parietales izquierdas y occipitales en ambos hemisferios, asociada a disminución de alfa en los hombres.

El incremento de actividad beta se corresponde con los hallazgos reportados por otras investigaciones realizadas en sujetos con trastorno de personalidad explosivo-intermitente (Koelsch y col., 2008), sujetos impulsivos (Houston y Stanford, 2005) y niños con trastorno por déficit de atención e hiperquinesia (Clarke y col., 2001; Raine y San Martin, 2000a). Estos dos últimos diagnósticos se consideran importantes precursores de la psicopatía. Los resultados obtenidos en este estudio, confirman que este patrón de EEG puede estar relacionado con un amplio espectro de trastornos de la conducta, caracterizados por una tendencia incrementada para la acción impulsiva y la desinhibición conductual

El incremento de la actividad beta encontrado en los psicópatas masculinos pudiera estar reflejando un aumento de los niveles de alerta en la corteza cerebral y estar vinculado a la desinhibición de la conducta de estos sujetos. Un exceso de actividad beta ha sido observado en otros estudios con sujetos psicópatas (Blackburn, 1979; Volavka, 1995) y en individuos con elevada hostilidad (Demaree y Harrison, 1996; Everhart y col., 2001) y generalmente se ha asociado con sus trastornos en el control inhibitorio y de los impulsos.

Sin embargo, en nuestros resultados no podemos obviar el efecto que ejerce el alcohol sobre la actividad eléctrica cerebral y en particular sobre la actividad beta, por el número elevado de reos que consumían alcohol antes de ingresar a prisión. Saletu-Zyhlarz y col (2004) encontraron un incremento del poder beta en sujetos con alcoholismo crónico después de meses de abstinencia. Es necesario en futuras investigaciones establecer protocolos de estudios que permitan diferenciar, si el incremento de la actividad beta es una consecuencia directa del consumo de alcohol o refleja verdaderamente un patrón de disfunción del SNC en los psicópatas masculinos.

1.3- Psicopatía en mujeres violentas

El análisis cuantitativo del cuarto artículo que forma parte de esta investigación, realizado en mujeres violentas psicópatas que se encontraban en prisión, evidenció un incremento de la actividad theta en región frontal derecha. Este hallazgo respalda la hipótesis que plantea la existencia de una mayor focalización intrahemisférica de las funciones cognitivas en el cerebro de las mujeres (Kimura, 1992) y evidencia la presencia de un patrón de disfunción del SNC en mujeres psicópatas.

Se ha confirmado que la región frontal derecha desempeña un rol importante dentro de las redes neurales que participan en la cognición social, incluida la capacidad para inferir los sentimientos

de otras personas y el desarrollo de la empatía (Stuss y col., 2001), ambas capacidades comprometidas de forma severa en los psicópatas.

Existen muy pocos estudios de EEG que evalúan mujeres violentas, dos estudios previos han demostrado anomalías del EEG en adolescentes femeninas con trastornos de la conducta (Liu, 1991) y en una asesina en serie con tendencia psicopática (Ostrosky-Solis y col., 2008). Ambos trabajos demuestran que en las mujeres que exhiben una conducta violenta, existen trastornos funcionales del SNC.

2. *Análisis de la densidad de corriente del EEG*

No existen trabajos previos que utilicen análisis de la densidad de corriente en la evaluación de la actividad eléctrica cerebral en sujetos violentos con estos diagnósticos psiquiátricos. Sin embargo, un número importante de estudios han revelado la relación existente entre las fuentes generadoras del EEG y la conectividad funcional, que explican la dinámica del EEG de superficie (Thatcher y Biver, 2004; Thatcher y col., 2007). Los generadores de densidad de corriente se estimaron utilizando el método LORETA.

2.1- Trastorno de Personalidad Antisocial

En el segundo trabajo que forma parte de esta investigación se localizaron los generadores de densidad de corriente de la actividad theta incrementada, en estructuras cerebrales que forman parte de los lóbulos temporal y parietal izquierdos. Los trastornos emocionales y en el aprendizaje de conductas sociales adecuadas en sujetos violentos con TPA, pudieran explicarse a partir de la hipótesis de una conectividad funcional deficiente entre las redes neurales establecidas, entre ambos lóbulos cerebrales. En cuanto a localización, diferentes estudios han demostrado alteraciones funcionales en ambas regiones cerebrales en sujetos violentos (Convit y col., 1991; Pillmann y col., 1999; Nachshon y Denno, 1987; Hare y McPherson, 1984).

Por otra parte, la actividad theta desempeña un rol facilitador en la transferencia de información sensorial entre las diferentes regiones cerebrales (Lee, 2013). De igual manera participa en el registro y recuperación de información desde las diferentes áreas del cerebro (Miller, 1991; Lee, 2013). Una conectividad funcional anormal entre las estructuras que dan lugar a la actividad theta incrementada pudiera explicar los trastornos emocionales y del aprendizaje de conductas sociales en sujetos violentos con TPA.

2.2- Psicopatía en reos masculinos

En el tercer trabajo que forma parte de esta investigación se localizaron generadores de densidad de corriente de la actividad beta incrementada en regiones frontales, temporales y áreas paralímbicas. Esto puede justificar los trastornos en el procesamiento afectivo y social presente en los psicópatas a partir de la hipótesis de una conectividad funcional deficiente entre estas regiones cerebrales. Además se ha afirmado que existe una relación entre el incremento de la actividad beta y los trastornos en el control inhibitorio y de los impulsos (Blackburn, 1979; Volavka, 1995).

Estudios con RMN han descrito anomalías estructurales y/o funcionales en el circuito prefrontal-temporo-límbico en individuos con psicopatía (Kiehl y col., 2001; Kiehl, 2006a; de Oliveira-Souza y col., 2008; Ermer y col., 2012).

2.3- Psicopatía en mujeres violentas

En el cuarto estudio que forma parte de esta investigación los generadores de densidad de corriente de la actividad theta incrementada en el grupo de mujeres psicópatas estudiadas, se localizaron en estructuras cerebrales localizadas en regiones fronto-temporales y áreas asociativas occipitales. En la sección anterior destacamos que sólo se han descrito trastornos funcionales en mujeres violentas en dos trabajos científicos. Liu en 1991 encontró anomalías en

región central y en regiones occipitales, en las 41 adolescentes femeninas estudiadas con trastornos de la conducta disocial. Ostrosky-Solis y col., en el 2008 encontró en el caso de una mujer asesina en serie con tendencia psicopática, anomalías localizadas en regiones fronto-centro-temporales. Es pobre la evidencia sobre la localización de las anomalías funcionales en mujeres violentas. Una conectividad anómala entre estas regiones reportadas podría estar vinculada con los trastornos en la toma de decisiones, en el funcionamiento social y en el procesamiento emocional.

3. Comportamiento diferencial del EEG α y de los generadores de densidad de corriente del EEG entre ambos géneros.

La comparación de las medidas espectrales de banda estrecha y los generadores de densidad de corriente entre el grupo de reos violentos psicópatas y el grupo de mujeres violentas psicópatas, demostró un comportamiento diferente de la actividad eléctrica cerebral. El grupo de mujeres violentas psicópatas tiene un patrón de funcionamiento anómalo diferente a los reos masculinos psicópatas. Las diferencias encontradas pueden ser expresión de dimorfismo biológico en la psicopatía. Este resultado resalta la necesidad de diferenciar el comportamiento de variables neurobiológicas teniendo en cuenta la influencia del género en el diagnóstico de psicopatía (Dolan y Völlm, 2009; Lehmann y Ittel, 2012; Wynn y col., 2012).

No existen otros reportes en la literatura que reflejen la diferencia encontrada en el EEG entre mujeres con psicopatía, en relación con los hombres, lo cual puede ser consecuencia de que la mayoría de los estudios se han realizado en hombres. Este trastorno se diagnostica tanto en hombres como en mujeres (Lee y Salekin, 2010; Lehmann y Ittel, 2012). La conducta, las características interpersonales, los mecanismos psicológicos subyacentes y las normas sociales difieren entre hombres y mujeres con este trastorno (Forouzan y Cooke, 2005). El patrón

diferencial de comportamiento del EEGq y de los generadores de densidad de corriente del EEG en el hombre y la mujer pudiera estar demostrando que en la génesis de la conducta psicopática actúan mecanismos neurobiológicos diferentes.

El estudio de diferencias de género en la psicopatía tiene importantes implicaciones, fundamentalmente en la búsqueda de un tratamiento adecuado y en el conocimiento de los mecanismos etiopatológicos relacionados con esta entidad. Aunque esta investigación fue desarrollada en una muestra pequeña de mujeres psicópatas, permite un acercamiento al comportamiento de las variables electrofisiológicas en la psicopatía, teniendo en cuenta el género. Sin embargo, resulta necesario replicar estos hallazgos en una muestra con un mayor número de mujeres con este diagnóstico, para realizar una acertada caracterización de los patrones de disfunción del SNC identificados a través del análisis del EEG.

4. Alteraciones morfométricas en psicópatas

El quinto estudio de esta investigación demostró una disminución del grosor cortical en regiones cingulada dorsal anterior y el polo temporal del hemisferio izquierdo en reos psicópatas en relación a reos no psicópatas. Recientemente Ly y col. (2012) describieron una disminución del grosor en ambas regiones, sugiriendo que estas áreas participan en la génesis de los trastornos afectivos y de la conducta que distinguen a los psicópatas.

Otra investigación realizada por Glenn y col. (2010b), no encontró diferencias volumétricas en la región cingulada anterior o sus sub-regiones en una muestra de 24 hombres psicópatas. Las discrepancias podrían ser explicadas por el uso de punto de corte diferente en la escala PCL-R para definir la psicopatía, por las diferencias en el tipo de sujetos evaluados y en las técnicas morfométricas utilizadas en el análisis del volumen cerebral.

Las anomalías estructurales que se encontraron en corteza cingulada dorsal anterior y polo temporal de hemisferio izquierdo en reos psicópatas, constituyen un resultado que enriquece el conocimiento relacionado con la génesis de este trastorno. La corteza cingulada dorsal anterior está estrechamente conectada con la amígdala y participa en el procesamiento emocional. El polo temporal es parte de los circuitos neurales involucrados en el procesamiento de la empatía cognitiva - una habilidad para entender los sentimientos, intenciones y creencias de otras personas (Carr y col., 2003; Amodio y Frith, 2006; Decety y Moriguchi, 2007; Lieberman, 2007; Mitchell y col., 2005; Singer, 2006). El desarrollo de esta capacidad en un individuo, le permite predecir cómo será el comportamiento de otras personas y planificar su conducta de manera adecuada. La disminución de grosor en ambas estructuras puede estar relacionado con las dificultades en el procesamiento emocional y en la empatía, que distinguen a los adultos con psicopatía (Blair y col., 2006; Patrick, 2006). Aunque resulta necesario un análisis simultáneo de RMN que evalúe estructura y función, así como una delimitación precisa de las redes neurales alteradas, lo que permitirá una aproximación adecuada a los correlatos neurales implicados en el desarrollo de la psicopatía.

Con respecto a la lateralización hacia el hemisferio izquierdo de estas anomalías, estos resultados pudieran ser utilizados como otra evidencia de la asimetría interhemisférica descrita en los psicópatas (Hecht, 2011). Se ha demostrado que el hemisferio cerebral izquierdo está relacionado con la impulsividad, la agresión, la búsqueda de sensaciones y el desarrollo de conductas riesgosas -conductas que no son controladas y se expresan ampliamente en individuos psicópatas (Hecht, 2011).

En futuras investigaciones será importante evaluar el comportamiento del grosor cortical en muestras de mujeres psicópatas, para la determinación de patrones morfométricos diferenciales

entre mujeres y hombres con psicopatía, lo cual puede repercutir favorablemente en el conocimiento sobre la génesis de este trastorno.

Integración de resultados encontrados

La localización topográfica de las anomalías encontradas en los estudios que conforman esta tesis, incluyen diversas regiones cerebrales localizadas en los lóbulos frontales, temporales y áreas asociativas.

Los resultados de este trabajo en general, pueden ser explicados en el contexto de la hipótesis paralímbica Kiehl (2006a). Esta teoría argumenta, que anomalías en los principales componentes del sistema paralímbico (polo temporal, cíngulo anterior, corteza orbitofrontal, ínsula, región parahipocámpica y la amígdala), causan modificaciones en el procesamiento emocional, la toma de decisiones, la atención y pueden favorecer el desarrollo de una conducta sociopática.

El sistema paralímbico agrupa una serie de estructuras cerebrales con semejantes características citoarquitectónicas (Mesulam, 2000). Estas áreas establecen conexiones entre regiones corticales filogenéticamente nuevas, responsables de la cognición y estructuras evolutivamente más antiguas, relacionadas con la emoción (Mesulam, 2000).

Las emociones, el aprendizaje, la memoria y la regulación de la conducta, se originan por la actividad coordinada de regiones conectadas por el sistema límbico (Catani y col., 2013). Se ha postulado que una disminución en la actividad de las estructuras límbicas y paralímbicas puede afectar la habilidad en el reconocimiento de las emociones en otras personas (especialmente el miedo), el desarrollo de conductas prosociales adecuadas (ayuda, consuelo, altruismo) y la inhibición de las acciones que causan dolor a otros individuos (Kiehl, 2006a; Kiehl y col., 2001; Blair y col., 1997). Al mismo tiempo, puede originar en el propio individuo dificultades para

procesar sus emociones, en la evaluación de la vulnerabilidad y la inhibición de conductas que lo coloquen en situaciones de riesgo (Blair, 2007).

Las dificultades en el procesamiento emocional se han identificado como uno de los factores esenciales, relacionados con la génesis de la conducta antisocial (Aoki y col., 2013). Las alteraciones anatomofuncionales en estructuras límbicas y paralímbicas encontradas en esta investigación, podrían formar parte de los correlatos neurales vinculados con las deficiencias en este procesamiento de los sujetos con TPA y la psicopatía. Estudios previos sugieren que la corteza prefrontal juega un rol importante en la fijación de la atención durante el procesamiento de las emociones y en la toma de decisiones. Las anomalías identificadas en esta región cerebral, podrían de igual forma representar la base neural asociada con el déficit de estas importantes funciones en ambas entidades psicopatológica (Aoki y col., 2013).

Hallazgos obtenidos a partir de estudios electrofisiológicos (Kiehl y col., 2006b), neuroimágenes funcionales (Birbaumer y col., 2005; Harenski y col., 2010; Kiehl y col., 2001; Muller y col., 2003), estructurales (de Oliveira-Souza y col., 2008; Ermer y col., 2012; Muller y col., 2008) y en investigaciones en pacientes con daño cerebral (Malloy y col., 1993), sostienen el rol que desempeñan estas regiones, en la sintomatología de estos trastornos (Kiehl, 2006a). Resultados de estudios con RMN estructural sustentan la hipótesis que regiones límbicas y paralímbicas (de Oliveira-Souza y col., 2008; Ermer y col., 2012; Muller y col., 2008; Tiihonen y col., 2008) así como el área prefrontal (de Oliveira-Souza y col., 2008; Yang y col., 2005) están alteradas en estas entidades psicopatológicas.

La conducta violenta, los trastornos emocionales y el estilo de vida antisocial presentes en reos con TPA y psicopatía, constituyen el resultado de la interacción recíproca de factores neurobiológicos, genéticos y psicosociales. Las alteraciones morfo-funcionales evidenciadas en

estructuras límbicas y paralímbicas, en los estudios que conforman esta tesis pudieran ser consecuencia de la acción de factores adversos psico-sociales sobre el desarrollo del SNC, que aunque no son el objeto de esta investigación, fueron identificados en un elevado número de los sujetos que formaron parte de estas muestras.

5. Resumen final

El diagnóstico de los trastornos psiquiátricos se realiza teniendo en cuenta los criterios recogidos en manuales como el DSM-IV-R, los cuales se fundamentan en el conjunto de síntomas, signos y en el curso de la enfermedad. La identificación de biomarcadores podría proporcionar medidas más precisas para establecer este tipo de diagnóstico. La información relacionada con un biomarcador pudiera ayudar a la identificación de perfiles de riesgos en una condición psicopatológica particular o un conjunto de conductas (Singh y Rose, 2009).

Los resultados de esta investigación están enmarcados en la fase exploratoria de la búsqueda de posibles neuromarcadores en el TPA y la psicopatía. A partir de los hallazgos encontrados se recomienda la utilización del diagnóstico de psicopatía en la fase 2. Esta entidad psicopatológica representa a un grupo de sujetos violentos más homogéneo comparado con el TPA. Además incluye a los individuos de mayor peligrosidad social por la elevada reincidencia y la crueldad de sus actos delictivos.

La presente investigación adiciona evidencias sobre la existencia de anomalías morfo-funcionales en estructuras localizadas en regiones límbicas y paralímbicas, en reos con TPA y psicopatía. Este estudio igualmente sustenta la hipótesis que plantea que anomalías estructurales, a nivel de las cortezas frontales y temporales desempeñan un importante rol en la génesis del TPA y la psicopatía. Además, muestra que las alteraciones anatomofuncionales del SNC presentes en estas entidades, involucran a redes neurales distribuidas a través de diversas estructuras

cerebrales, a diferencia de los modelos que hipotetizan el papel rector de estructuras cerebrales aisladas en la génesis de estos trastornos.

Finalmente, es posible concluir que los resultados obtenidos en esta tesis resultan de importancia tanto para la investigación básica, como la aplicada. En el primer caso, por los datos que aportan al estudio de anomalías morfo-funcionales del SNC presentes en individuos violentos extremos con TPA y en psicópatas. Resultados que pueden ser incluidos dentro del modelo integrador bio-psico-social que explica la génesis de ambos tipos de trastornos. En el segundo aspecto, porque constituyen la base para la utilización futura de estas técnicas como soporte objetivo de la evaluación clínico-forense en este tipo de sujetos.

Resumiendo los hallazgos demuestran que:

1. El comportamiento de las funciones cerebrales se modifica en los hombres y mujeres psicópatas y en sujetos con trastorno de la personalidad antisocial.
2. El patrón topográfico de anomalías caracterizado en mujeres con psicopatía, difiere del patrón de hombres psicópatas.
3. Las anomalías en el comportamiento de las funciones cerebrales son cuantificables a través de los parámetros extraídos del EEGq, las fuentes generadoras y el grosor cortical.
4. Los resultados soportan la participación de áreas corticales paralímbicas y estructuras límbicas, en la génesis de los trastornos afectivos y conductuales en ambas entidades psicopatológicas.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Las diferencias en el comportamiento de la función cerebral entre reos violentos con diagnóstico de Trastorno de Personalidad Antisocial y reos violentos sin diagnóstico psiquiátrico, son cuantificables a través de los parámetros extraídos del análisis cuantitativo del EEG y las fuentes generadoras del EEG.
2. Entre los reos masculinos violentos extremos con y sin psicopatía existen diferencias electrofisiológicas en el EEGq y las medidas de densidad de corriente. Estas diferencias pueden estar relacionadas con el diagnóstico de Psicopatía.
3. El patrón topográfico de anomalías del EEG, caracterizado a través del EEGq y los generadores de densidad de corriente, en mujeres con psicopatía, difiere del patrón de hombres psicópatas.
4. En los reos masculinos psicópatas existe disminución del grosor cortical, en regiones cerebrales que forman parte del circuito paralímbico. Esta alteración puede estar asociada con el déficit de procesamiento emocional y de la empatía en los reos con psicopatía.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. Evaluar una muestra mayor de mujeres psicópatas utilizando otros parámetros cuantitativos del EEG y realizar el cálculo del grosor cortical, obtenido a partir de las imágenes de RMN.
2. Complementar el estudio de cambios morfométricos evaluados en las imágenes de RMN de reos con psicopatía, utilizando la morfometría basada en vóxeles.
3. Evaluar la influencia de variables psico-sociales en los hallazgos electrofisiológicos y morfométricos.
4. Combinar estudios estructurales y funcionales de RMN.
5. Trabajar en la fase 2 de búsqueda de biomarcadores vinculados con la conducta violenta extrema, utilizando muestras con un mayor número de reos psicópatas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alemán YG, Melie LG, Valdés PH. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. Presented at the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 11-15, Florence, Italy. Available on CD-Rom in NeuroImage. 2006; 27:1.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. revised. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
3. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7:268–77.
4. Aoki Y, Inokuchi R, Nakao T, Yamasue H. Neural bases of antisocial behavior: a voxel-based meta-analysis running title: Antisocial brain: a meta-analysis of VBM. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013; doi: 10.1093/scan/nst104.
5. Barkataki I, Kumari V, Das M, Taylor P, Sharma T. Volumetric structural brain abnormalities in men with schizophrenia or antisocial personality disorder. *Behav Brain Res* 2006; 169(2):239-47.
6. Başar E. A review of alpha activity in integrative brain function: Fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *Int J Psychophysiol* 2012; 86: 1–24.
7. Basar E, Schurmann M, Sakowitz O. The selectively distributed theta system: functions. *Int J Psychophysiol* 2001;.39:197-212.
8. Blackburn R. Cortical and autonomic arousal in primary and secondary psychopaths. *Psychophysiology* 1979; 16 (2):143- 50.

9. Blair RJR. Applying a cognitive neuroscience perspective to the disorder of psychopathy. *Dev Psychopathol* 2005; 17:865–91.
10. Blair RJR. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex in morality and psychopathy. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 387–92.
11. Blair RJR. The neurobiology of psychopathic traits in youths. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(11):786-99.
12. Blair RJ, Jones L, Clark F, Smith M. The psychopathic individual: a lack of responsiveness to distress cues? *Psychophysiology* 1997, 34:192-98.
13. Blair KS, Newman C, Mitchell DG, Richell RA, Leonard A, Morton J, et al. Differentiating among prefrontal substrates in psychopathy: neuropsychological test findings. *Neuropsychology* 2006; 20: 153–16.
14. Blake PY, Pincus JH, Bucker C. Neurologic abnormalities in murderers. *Neurology* 1995; 45 (9): 1641-1647.
15. Bigler ED. Frontal lobe pathology and antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiat* 2001; 58:609-11.
16. Birbaumer N, Veit R, Lotze M, Erb M, Hermann C, Grodd W, et al. Deficient fear conditioning in psychopathy: A functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 799–805.
17. Boccardi M, Bocchetta M, Aronen HJ, Repo-Tiihonen E, Vaurio O, Thompson PM, et al. Atypical nucleus accumbens morphology in psychopathy: another limbic piece in the puzzle. *Int J Law Psychiatry* 2013; 36(2):157-67.
18. Boccardi M, Ganzola R, Rossi R, Sabattoli F, Laakso MP, Repo-Tiihonen E, et al. Abnormal hippocampal shape in offenders with psychopathy. *Hum Brain Mapp* 2010; 31(3):438-47.

19. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, et al. Magnetic posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse-a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997; 41(1):23–32.
20. Brower MC, Precio BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: A critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(6):720-26.
21. Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Acad Sci U S A* 2003; 100: 5497–502.
22. Catani M, Dell'Acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(8): 1724–37.
23. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. EEG-defined subtypes of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(11): 2098-105.
24. Craig MC, Catani M, Deeley Q, Latham R, Daly E, Kanaan R, et al. Altered connections on the road to psychopathy . *Mol Psychiatry* 2009; 14(10):946-53.
25. Cohn R, Nardini J. The correlation of bilateral occipital slow activity in the human EEG with certain disorders of behaviour. *Amer J Psychiat* 1958; 115: 44-54.
26. Convit A, Czobor P, Volavka J. Lateralized abnormality in the EEG of persistently violent psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1991; 15; 30(4):363-70.
27. Cope LM. Paralimbic structural abnormalities in psychopathy: A voxel based morphometry study [dissertation]. The University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico: 2009.
28. Corydon DH, Walker J, Hoffman D, Lubar JF, Trudeau D, Gurnee R, et al. Standards for the use of quantitative electroencephalography (QEEG) in neurofeedback: A position paper of the international society for neuronal regulation. *J Neurother* 2004; 8(1):5-27.

29. Chesterman LP, Taylor PJ, Cox T, Hill M, Lumsden J. Multiple measures of cerebral state in dangerous mentally disordered inpatients. *Crim Behav Ment Health* 1994; 4:228–39.
30. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation: A possible prelude to violence. *Science* 2000; 289(5479): 591-94.
31. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of national institutes of health workshop. *Control Clin Trials* 2001; 22(5):485-502.
32. de Oliveira-Souza R, Hare RD, Bramati IE, Garrido GJ, Azevedo Ignácio F, Tovar-Moll F, et al. Psychopathy as a disorder of the moral brain: Fronto-temporo-limbic grey matter reductions demonstrated by voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2008; 40:1202–13.
33. Decety J, Moriguchi Y. The empathic brain and its dysfunction in psychiatric populations: Implications for intervention across different clinical conditions. *Biopsychosoc Med* 2007; 1: 22–65.
34. Del-Ben CM. Neurobiología do transtorno de personalidade antisocial. *Rev Psiq Clin* 2005;32:27–36.
35. Demaree HA, Harrison DW. Case study: topographical brain mapping in hostility following mild closed head injury. *Int J Neurosci* 1996; 87:97-101.
36. Dolan MC, Deakin JF, Roberts N, Anderson IM. Quantitative frontal and temporal structural MRI studies in personality-disordered offenders and control subjects. *Psychiatry Res* 2002; 116: 133–49.
37. Dolan M, Völlm B. Antisocial personality disorder and psychopathy in women: A literature review on the reliability and validity of assessment instruments. *Int J Law Psychiatry* 2009; 32: 2–9.

38. Duffy FH, Hughes JR, Miranda F, Bernad P, Cook P. Status of quantitative EEG (QEEG) in clinical practice. *Clin Electroencephalogr* 1994; 25(4):6-22.
39. Emerson RG, Walczak TS, Pedley TA. Electroencephalography and evoked potentials. In: Rowland LP, Sydor AM, Murphy JA, editors. *Merritt's Neurology*. Philadelphia: PA. Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.p.64-73.
40. Ermer E, Cope LM, Nyalakanti PK, Calhoun VD, Kiehl KA. Aberrant paralimbic gray matter in criminal psychopathy. *J Abn Psychol* 2012; 121(3):649-58.
41. Esbec E, Echeburúa E. Violence and personality disorders: clinical and forensic implications. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38(5):249-61.
42. Escera C. Aproximación histórica y conceptual a la neurociencia cognitiva. *Cognitiva* 2004; 2: 141-61.
43. Evans JR, Park NS. Quantitative EEG finding among men convicted of murder. *J Neurother* 1997; 2: 31-9.
44. Everhart DE, Demaree HA, Harrison DW. "Elusions" of space: a case study utilizing topographical brain mapping and QEEG. *J Neurother* 2001; 4:19-29.
45. Fenwich P. Brain, mind and behaviour. Some medico-legal aspect. *Br-J-Psychiatry* 1997; 163:565-73.
46. Ferrero RG, Ferrero AR. *Análisis computado del EEG*. 1ra. Ed. Buenos Aires: Las Heras; 1995.
47. Fishbein DH, Herring RI, Pickworth WB, Haertzen CA, Hickey JE, Jaffe JH. EEG and brainstem auditory evoked response potentials in adult male drug abusers with self-reported histories of aggressive behavior. *Biol Psychiatry* 1989; 26:595-611.

48. Forouzan E, Cooke DJ. Figuring out la femme fatale: conceptual and assessment issues concerning psychopathy in females. *Behav Sci Law* 2005; 23(6):765-78.
49. Fuchs M, Wagner M, Wischman HA, Dossel O. Cortical current imaging by morphologically constrained reconstructions. In: Baumgartner, C., et al., editors. *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications*. Amsterdam: Elsevier, IOS Press; 1995. p. 320- 25.
50. Galán L, Biscay R, Rodríguez JL, Pérez Abalo MC, Rodríguez R. Testing topographic differences between events related brain potentials by using nonparametric combinations of permutation test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:240-7
51. Gatzke-Kopp LM, Raine A, Bushsbaum M, LaCasse L. Temporal Lobe deficits murderers: EEG finding undetected by PET. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13(4): 486-91.
52. Gibben T. Sane and insane homicide. *J Crimin Law Criminol &Police Sci* 1956; 49: 110-15.
53. Gibben T, Pond D, Stafford-Clark. Follow-up study of criminal psychopaths. *J Ment Sci* 1959; 105:108-15.
54. Glaser D. Child abuse and neglect and the brain-a review. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41(1):97–116.
55. Glenn AL, Raine A. Antisocial Personality Disorders. In: Decety J & Cacioppo J, editors. *The Oxford Handbook of Social Neuroscience*. New York: Oxford University Press; 2011. p. 885-94.
56. Glenn AL, Raine A, Yaralian PS, Yang Y. Increased volume of the striatum in psychopathic individuals. *Biol Psychiatry* 2010a; 67:52–58.
57. Glenn AL, Yang Y, Raine A, Colletti P. No volumetric differences in the anterior cingulate of psychopathic individuals. *Psych Res Neuroimaging* 2010b; 183: 140-43.
58. Gordon HL, Baird AA, End A. Functional differences among those high and low on a trait measure of psychopathy. *Biol Psychiatry* 2004; 56(7):516-21.

59. Greenough WT, Black JE, Wallace CS. Experience and brain development. *Child Dev* 1987; 58(3):539-59.
60. Gregory S, Simmons A, Kumari V, Howard M, Hodgins Sh, Blackwood N. The antisocial brain: psychopathy matters. A structural MRI investigation of antisocial male violent offenders. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(9):962-72.
61. Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* 1994; 32: 35– 42.
62. Hare RD. *The Psychopathy Checklist*. University of British Columbia, Vancouver: Canada. 1985.
63. Hare RD. *The psychopathy checklist - Revised*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems.1991.
64. Hare RD. La naturaleza del psicópata: Algunas observaciones para entender la violencia depredadora humana. En Raine A y Sanmartín J, editores. *Violencia y psicopatía*. Barcelona: Ariel, S.A; 2000.p. 15-58.
65. Hare RD. *The Hare psychopathy checklist-revised, 2nd edn*. Multi-Health Systems: Toronto, 2003.
66. Hare RD, McPherson LM. Psychopathy and perceptual asymmetry during verbal dichotic listening. *J Abnormal Psychol* 1984; 93 (2):141 - 9.
67. Harenski CL, Harenski KA, Shane MS, Kiehl KA. Aberrant neural processing of moral violations in criminal psychopaths. *J Abnorm Psychol* 2010; 119(4):863-74.
68. Harlow HF, Dodsworth RO, Harlow MK. Total social isolation in monkeys. *Proc Nat Acad Sci USA* 1965; 54(1):90–7.
69. Harlow HF, Harlow M. Learning to love. *Am Sci* 1966; 54(3):244–72.

70. Harpur TJ, Hakstian AR, Hare RD. Factor Structure of the psychopathy checklist. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 741-47.
71. Hecht D. An inter-hemispheric imbalance in the psychopath's brain. *Pers Individ Dif* 2011; 51: 3-10.
72. Herning RI, Better W, Cadet JL. EEG of chronic marijuana users during abstinence: relationship to relationship to years of marijuana, cerebral blood flow and thyroid function. *Clin Neurophysiol* 2008; 11(2):321-31.
73. Hill D, Pond DA. Reflections on 100 capital cases submitted to electroencephalography. *J Ment Sci* 1952; 98(410):23-43.
74. Hill D, Watterson D. Electroencephalographic studies of psychopathic personalities. *J Neurol Psychiat* 1942; 5: 47-65.
75. Houston RJ, Stanford MS. Electrophysiological substrates of impulsiveness: potential effects on aggressive behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:305-13.
76. Howner K, Eskildsen SF, Fischer H, Dierks T, Wahlund L, Jonsson T, et al. Thinner cortex in the frontal lobes in mentally disordered offenders. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2012; 203:126-31.
77. Hughes JR. EEG in clinical practice 2nd Ed. Hughes JR, editor. Newton, Massachusetts: Butterworth-Heinemann; 1994.
78. Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11(2):190-208.

79. Hyde LW, Shaw DS, Hariri AR. Understanding youth antisocial behavior using neuroscience through a developmental psychopathology lens review, integration, and directions for research. *Dev Rev.* 2013 Sep 1;33(3). doi: 10.1016/j.dr.2013.06.001.
80. Informe mundial de la salud. 1996. (http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/index.html).
81. Intrator J, Hare RD, Stritzke P, Brichtswein K, Dorfman D, Harpur T, et al. A brain imaging (single photon emission computerized tomography) study of semantic and affective processing in psychopaths. *Biol Psychiatry* 1997; 42(2): 96-103.
82. John ER, Karmel B, Coming W, Easton P, Brown D, Ahn H, et al. Neurometrics: numerical taxonomy identifies different profiles of brain dysfunctions within groups of behaviourally similar people. *Science* 1977; 196:1393-410.
83. Jones E, Bagch B, Waggoner R. Focal abnormalities of the electroencephalogram in juvenile behaviour disorders. *J Nerv Ment Dis* 1955; 122: 28-35.
84. Jones SE, Buchbinder BR, Aharon I. Three-dimensional mapping of cortical thickness using laplace's equation. *Human Brain Mapping* 2000; 11:12–32.
85. Juárez M, Kiehl KA, Calhoun VD. Intrinsic limbic and paralimbic networks are associated with criminal psychopathy. *Hum Brain Mapp* 2013; 34(8):1921-30.
86. Kabani N, Goualher G, MacDonald D, Evans AC. Measurement of cortical thickness using an automated 3-D algorithm: a validation study. *Neuroimage* 2001; 13: 375–80.
87. Kandel E, Freed D. Frontal-lobe dysfunction and antisocial behaviour: a review. *J Clin Psychol* 1989; 45:404-13.
88. Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8):778–90.

89. Kennedy DN, Makris N, Herbert MR, Takahashi T, Cavines VS. Basis principles of MRI and morphometry studies of human brain development. *Dev Sci* 2002; 5(3):268-78.
90. Kiehl KA. A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: evidence for paralimbic system dysfunction. *Psych Res* 2006a; 142: 107-28.
91. Kiehl KA, Bates AT, Laurens KR, Hare RD, Liddle PF. Brain potentials implicate temporal lobe abnormalities in criminal psychopaths. *J Abnorm Psychol* 2006b; 115: 443–53.
92. Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Brink J. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2001; 50(9): 677–84.
93. Kiehl KA, Smith AM, Mendrek A, Forster BB, Hare RD, Liddle PF. Temporal lobe abnormalities in semantic processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 2004; 130(3):297-312.
94. Kimura D. Sex differences in the brain. *Sci Am* 1992; 267: 118–25.
95. Koelsch S, Sammler D, Jentschke S, Walter A, Siebel WA. EEG correlates of moderate intermittent explosive disorder. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(1):151-62.
96. Koenigs M, Baskin-Sommers A, Zeier J, Newman JP. Investigating the neural correlates of psychopathy: a critical review. *Mol Psychiat* 2010; 1–8.
97. Laakso MP, Gunning-Dixon F, Vaurio O, Repo-Tiihonen E, Soininen H, Tiihonen J. Prefrontal volumes in habitually violent subjects with antisocial personality disorder and type 2 alcoholism. *Psych Res* 2002; 114(2): 95–102.
98. Laakso M, Vaurio O, Koivisto E, Savolainen L, Eronen M, Aronen HJ, et al. Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behav Brain Res* 2001; 118:187–93.
99. Lee LC. Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci* 2013; 36:295–312.

- 100.Lee Z, Salekin RT. Psychopathy in a noninstitutional sample: differences in primary and secondary subtypes. *Personal Disord* 2010; 1(3):153-69.
- 101.Lehmann A, Ittel A. Aggressive behavior and measurement of psychopathy in female inmates of German prisons--a preliminary study. *Int J Law Psychiatry* 2012; 35(3):190-7.
- 102.Lieberman MD. Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu Rev Psychol* 2007; 58:259-89.
- 103.Lindberg N, Tani P, Virkkunen M, Porkka-Heiskaken T, Appelberg B, Naukkarinen H, et al. Quantitative electroencephalographic measures in homicidal men with antisocial personality disorder. *Psych Res* 2005; 15: 7-15.
- 104.Liu X. EEG studies in female adolescent delinquents. Quantitative and visual analysis. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi* 1991; 24(6): 379-81.
- 105.Lombroso c. *Luomo delinquente*. Milan : Hoepli, J .1876.
- 106.Lopes da Silva FH. The rhythmic slow activity theta of the limbic cortex: an oscillation in search of a function. In: E. Basar TH, Bullock, editors. *Induced rhythms in the brain*. Boston :Birkhauser; 1992. p. 269-83.
- 107.Lopes da Silva FH, Witter MP, Boeijinga PH, Lohman AH. Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiol Rev* 1990; 70: 453-511.
- 108.López-Miguel MJ, Núñez Gaitán MC. Psicopatía versus trastorno antisocial de la personalidad. *REIC* 2009; 7:1-17.
- 109.Ly M, Motzkin JC, Philippi CL, Kirk GR, Newman JP, Kiehl KA, et al. Cortical thinning in psychopathy. *Am J Psychiatry* 2012; 169(7):743-9.
- 110.Lykken DT. Psychopathic personality: the scope of the problem. In: Patrick C, editor. *Handbook of psychopathy*. New York: Guilford Press; 2006. p. 3-13.

111. Macaluso M, Drevets WC, Preskorn SH. How biomarkers will change psychiatry. Part II: Biomarker selection and potential inflammatory markers of depression. *J Psychiatr Pract* 2012;18(4):281-6.
112. Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, Harris G, Cizadlo T, Heckel D, et al. Quantitative in vivo measurement of gyrification in the human brain: changes associated with aging. *Cereb Cortex* 1991; 9:151–60.
113. Malloy P, Bihle A, Duffy J, Cimino C. The orbitomedial frontal syndrome. *Arch Clin Neuropsychol* 1993; 8(3):185-201.
114. May A, Gaser C. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the Brain. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:407–11.
115. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's disease centers consortium on apolipoprotein E and Alzheimer's disease *N Engl J Med*. 1998 19; 338(8):506-11.
116. McLoughlin G, Makeig S, Tsuang MT. In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013. doi: 10.1002/ajmg.b.32208.
117. Medina PA, Valdés MS, Galan LG, Vergara SA, Couso O. Confiabilidad y validez de la Escala de Psicopatía Revisada de Hare (PCL-R) en la población carcelaria cubana. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013; 36(6): 481-86.
118. Mednick SA, Volavka J, Gabriellik WF. EEG as a predictor of antisocial behaviour. *Criminology* 1981; 19:219–31.
119. Mesulam MM. Principles of behavioural and cognitive neurology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.

120. Michel CM, Murray MM. Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool. *Neuroimage* 2012; 61(2):371-85.
121. Miller R. Cortico-hippocampal interplay and the representation of contexts in the brain. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, New York, 1991.
122. Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN. General and specific contributions of the medial prefrontal cortex to knowledge about mental states. *Neuroimage* 2005; 28:757–62.
123. Monroe R, Russell R. Brain dysfunction in aggressive criminals. 1st ed. Heath: Lexington, MA; 1978.
124. Motzkin JC, Newman JP, Kiehl KA, Koenigs M. Reduced prefrontal connectivity in psychopathy. *J Neurosci* 2011; 17348-57.
125. Moya-Albiol L. Bases neurales de la violencia. *Rev Neurol* 2004; 38:1067–75.
126. Müller JL, Gänßbauer S, Sommer M, Döhl K, Weber T, Schmidt-Wilcke T, et al. Gray matter changes in right superior temporal gyrus in criminal psychopaths. Evidence from voxel-based morphometry. *Psych Res Neuroimaging* 2008; 163: 213–22.
127. Müller JL, Sommer M, Wagner V, Lange K, Taschler H, Röder CH, et al. Abnormalities in emotion processing within cortical and subcortical regions in criminal psychopaths: evidence from a functional magnetic resonance imaging study using pictures with emotional content. *Biol Psychiatry* 2003, 54:152–62.
128. Murdoch B. Electroencephalograms, aggression and emotional maturity in psychopathic and non-psychopathic prisoners. *Psych Africana* 1972; 14: 216-31.
129. Nachshon I, Denno D. Violent behavior and cerebral hemisphere function. In: Mednick SA, Moffitt TE, Stack SA, editors. *The causes of crime: New biological approaches*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987. p. 185- 217.

- 130.Narayan VM, Narr KL, Kumari V, Woods RP, Thompson PM, Toga AW. Regional cortical thinning in subjects with violent antisocial personality disorder or schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1418–427.
- 131.Niedermeyer E. The normal EEG of the waking. In: Niedermeyer E & F. Lopes da Silva F, editors. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*. Baltimore MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p. 149-73.
- 132.Niehoff D. *The biology of violence: how understanding the brain, behaviour, and environment can break the vicious circle of aggression*. 1st ed. New York: The Free Press; 1999.
- 133.Ostrosky-Solis F, Vélez-García A, Santana-Vargas D, Pérez M. A middle aged female serial killer. *J Forensic Sci* 2008; 53(5): 1223-30.
- 134.Pablos de Molina AG. La moderna criminología científica y los diversos modelos teóricos. En: Tirant lo Blanch, editor. *Criminología. Una introducción a sus fundamentos teóricos para juristas*. Valencia: Tirant lo Blanch; 1996.p. 73-179.
- 135.Pardini DA, Raine A, Erickson K, Loeber R. Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol Psychiatry* 2014; 75(1):73-80.
- 136.Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehman D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity of the brain. *Int J Psychophysiol* 1994, 18: 49– 65.
- 137.Patrick ChJ. Back to the future: Cleckley as a guide to the next generation of psychopathy research. In Patrick ChJ,editor. *Handbook of Psychopathy*. New York: Guilford Press; 2006.p. 605-17.
- 138.Patrick ChJ. Psychophysiological correlates of aggression and violence: an integrative review. *Phil Trans R Soc B* 2008; 363: 2543–55.

139. Pillmann F, Rohde A, Ullrich S, Draba S, Sannemüller U, Marneros A. Violence, criminal behaviour and the EEG significance of left hemispheric focal abnormalities. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:454-57.
140. Raine A. *The psychopathology of crime: Criminal behaviour as a clinical disorder*. 1st ed. San Diego, CA: Academic Press; 1993.
141. Raine A, Ishikawa SS, Arce E, Lencz T, Knuth KH, Bihle S, et al. Hippocampal structural asymmetry in unsuccessful psychopaths. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 185–91.
142. Raine A, Lee L, Yang Y, Colletti P. Neurodevelopmental marker for limbic maldevelopment in antisocial personality disorder and psychopathy. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 186–92.
143. Raine A, Lencz T, Bihle S, LaCasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000b; 57: 119-27.
144. Raine A, Lencz T, Taylor K, Hellige JB, Bihle S, Lacasse L, et al. Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1134–42.
145. Raine A, Meloy JR, Bihle S, Stoddard J, Laccasse L, Buchsbaum MS. Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murders. *Behav Sci Law* 1998a; (16):319-32
146. Raine A, Sanmartín J. *Violencia y psicopatía*. 1ra ed. Barcelona: Ariel; 2000a.
147. Raine A, Yang Y, Narr KL, Toga AW. Sex differences in orbitofrontal gray as a partial explanation for sex differences in antisocial personality. *Mol Psychiatry* 2011; 16(2): 227–36.
148. Raine A, Stoddard J, Bihle S, Buchsbaum MS. Prefrontal glucose deficits in murderers lacking psychosocial deprivation. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998b; 11 (1):1-7.

- 149.Saletu-Zyhlarz GM, Arnold O, Anderer P, Oberndorfer S, Walter H, Lesch OM, et al. Differences in brain function between relapsing and abstaining alcohol dependent patients, evaluated by EEG mapping. *Alcohol* 2004; 39:233-40.
- 150.San Martin JE. ¿Qué es violencia? Una aproximación al concepto y a la clasificación de la violencia. *Daimon, Revista de Filosofía* 2007; 42: 9-21.
- 151.Scarpa A, Raine A. Psychophysiology of anger and violent behaviour. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20:375–93.
- 152.Scherg M. Models of brain sources. *Brain Topogr* 1993; 5 (4): 419-23.
- 153.Schiffer B, Muller BW, Scherbaum N, Hodgins Sh, Forsting M, Wiltfang J, et al. Disentangling structural brain alterations associated with violent behaviour from those associated with substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(10):1039-49.
- 154.Schwade E, Geiger S. Matricide with electroencephalographic evidence of thalamic and hypothalamic disorder. *Dis Nerv Syst* 1953; 14: 18-20.
- 155.Shelley BP, Michael R, Trimble MR, Boutros NN. Electroencephalographic cerebral dysrhythmic abnormalities in the trinity of nonepileptic general population, neuropsychiatric, and neurobehavioral disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20:7–22.
- 156.Siegel A, Victoroff J. Understanding human aggression: New insights from neuroscience. *Int J Law Psychiatry* 2009; 32: 209–15.
- 157.Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008; 165:429–42.
- 158.Silvermann D. Clinical and electroencephalographic studies on criminal psychopaths. *Arch Neurol Psychiat* 1943; 50:18-33.
- 159.Silvermann D. The electroencephalogram of criminals. *Arch Neurol Psychiat* 1944; 52: 38-42.
- 160.Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature* 2009; 460:202-7.

- 161.Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 2006; 439:466–69.
- 162.Small JG. Psychiatry disorder and EEG. In Niedermeyer E, López da Silva F, editors. *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Field*. USA: Urban & Schwarzenberg; 1987.p.523-39.
- 163.Stafford-Clark D, Taylor FH. Clinical and electroencephalographic studies of prisoners charged with murder. *J Neurol Neurosurg & Psychiat* 1949; 12(4):325-30.
- 164.Stehle H. Thalamic dysfunction involved in destructive-aggressive behaviour directed against persons and property. *EEG Clin Neurophysiol* 1960; 12: 264-5.
- 165.Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 2006; 137(4):1087-106.
- 166.Sterzer P, Stadler C, Krebs A, Kleinschmidt A, Poustka F. Abnormal neural responses to emotional visual stimuli in adolescents with conduct disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(1):7-15.
- 167.Stuss DT, Gallup GG, Alexander MP. The frontal lobes are necessary for theory of mind. *Brain* 2001; 124: 279-86.
- 168.Szava S, Valdés P, Biscay R, Galán L, Bosch J, Clark I, et al. High resolution quantitative EEG analysis brain topogr 1994; 6(3):211-19.
- 169.Thatcher RW. Validity and reliability of quantitative electroencephalography (qEEG). *J Neurother* 2010; 14: 122-52.
- 170.Thatcher RW, Biver CJ, North DM. EEG and brain connectivity: A tutorial. Unpublished manuscript. 2004.
- 171.Thatcher RW, Biver CJ, North D. Spatial-temporal current source. Correlations and cortical connectivity. *Clin EEG and Neuroscience* 2007; 38 (1):35-48.

172. Thatcher RW, North D, Biver C. EEG inverse solutions and parametric vs. non-parametric statistics of Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA). *Clin. EEG and Neuroscience* 2005; 1 – 9.
173. Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional system: an approach to cerebral imaging. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 1988.
174. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25(2):397-426.
175. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27(1-2):33-44.
176. Tiihonen J, Hodgins S, Vaurio O, Laakso M, Repo E, Soininen H, et al. Amygdaloid volume loss in psychopathy. *Soc Neurosci Abstract* 2000; 2017.
177. Tiihonen J, Rossi R, Laakso MP, Hodgins Sh, Testa C, Perez J, et al. Brain anatomy of persistent violent offenders: More rather than less. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2008; 163: 201–12.
178. Toga AW, Mazziotta JC. *Brain Mapping: The Methods*. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2002.
179. Tonkonogy JM. Violence and temporal lobe lesion: Head CT and MRI data. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 1991; 3: 189-96.
180. Valdés PA, Biscay R, Galán L, Bosch J, Száva S, Virués T. High resolution spectral norms for topography. *Brain Topogr* 1990; 32: 281–2.

- 181.Veit R, Flor H, Erb M, Hermann C, Lotze M, Grodd W, et al. Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans. *Neurosci Lett* 2002; 328: 233–36.
- 182.Vellingiri RB, Radhika S, de Waal H. EEG in psychiatric practice: to do or not to do? *Adv Psychiatr Treat* 2011; 17: 114-21.
- 183.Vendemia JMC, Caine KE, Evans JR. Quantitative EEG findings in convicted murderers. *J Neurother* 2006; 9 (3): 5-29.
- 184.Verdeaux G, Verdeaux J. Etude electroencéphalographique d'un group important de délinquants primaires ou récidivistes au cours de leur détention. *Ann Med Psychol* 1955; 113: 143-58.
- 185.Volavka J. *Neurobiology of violence*. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1995.
- 186.Wang JZ, Williamson SJ, Kaufman L. Magnetic source images determined by a leadfield analysis-The unique minimum-norm least squares estimation. *IEEE Trans. Biomed Eng* 1992; 39: 231–51.
- 187.Weiger WA, Bear DM. An approach to the neurology of aggression. *J Psychiatr Res* 1988; 22:85-98.
- 188.Winfield D, Ozturk O. Electroencephalographic findings in matricide. *Dis Nerv Syst* 1959; 20: 1251-4.
- 189.Winkler G, Train G. Acts of violence with electroencephalographic changes. *J Clin Exp Psychopathol Q Rev Psychiatry Neuro* 1959; 20: 223-30.
- 190.Woermann FG, Elst LT, van Koepp MJ, Free SL, Thompson PJ, Trimble MR, et al. Reduction of frontal neocortical grey matter associated with affective aggression in patients with temporal

lobe epilepsy: An objective voxel by voxel analysis of automatically segmented MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 162-69.

191.Wong MTH, Lumsden J, Fenton GW, Fenwick PB. Electroencephalography, computed tomography and violence ratings of male patients in a maximum-security mental hospital. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 97-101.

192.Wong MT, Lumsden J, Fenton GW, Fenwick PB. Neuroimaging in mentally abnormal offenders. *Issues Crim Leg Psychol* 1997; 27: 49–58.

193.World Health Organization. International classification of diseases and related health problems (10th ed.). Geneva: Author, 1990.

194.Woods S. Adolescent violence and homicide: ego disruption and the 6 and 14 dysrhythmia. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 5: 528-34.

195.Wynn R, Høiseth MH, Pettersen G. Psychopathy in women: theoretical and clinical perspectives. *Int J Womens Health*. 2012; 4:257-63.

196.Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Narr KL. Abnormal temporal and prefrontal cortical gray matter thinning in psychopaths. *Mol Psychiat* 2009a; 14: 561–62.

197.Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Yaling Y, Narr KL. Morphological alterations in the prefrontal cortex and the amygdala in unsuccessful psychopaths. *J Abn Psychol* 2010a; 119 (3): 546–54.

198.Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Narr KL. Abnormal structural correlates of response perseveration in individuals with psychopathy *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 2011; 23:107–10.

199.Yang Y, Raine A, Han Ch, Robert A, Schug RA, Toga AW, et al. Reduced hippocampal and parahippocampal volumes in murderers with schizophrenia. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2010b; 182: 9–13.

200. Yang Y, Raine A, Lencz T, Bihrlé S, LaCasse L, Colletti P. Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (10):1103-108.
201. Yang Y, Raine A, Narr KL, Colletti P, Toga AW. Localization of deformations within the amygdala in individuals with psychopathy. *Arch Gen Psychiatry* 2009b; 66(9):986-94.
202. Yang Y, Raine A, Narr KL, Toga AW. Amygdala volume reduction in psychopaths. *SRP Abstract* 2006b; 33.
203. Yaralian PS, Raine A. Biological approaches to crime: Psychophysiology and brain dysfunction. In Paternoster & Bachman R, editors. *Explaining criminals and crime: Essays in contemporary criminological theory*. Los Angeles, CA: Roxbury Publishing Co; 2000. p. 57-72.
204. Yoshii N, Ishiwara T, Tani K. Juvenile delinquents and their abnormal EEGs 14 and 6 per second positive spike pattern. *Med J Osaka Univ* 1963; 14: 61-6.
205. Zukov I, Ptacek R, Fischer S. EEG abnormalities in different types of criminal behavior. *Activ Nerv Super* 2008; 50: 110-13.

ANEXOS

ANEXO 1.

Criterios para el diagnóstico del Trastorno de la Personalidad Antisocial

- A. Un patrón general de desprecio y violación de los derechos de los demás que se presenta desde los 15 años como lo indican 3 o más de los siguientes ítems
 - 1. Fracaso para adaptarse a las normas sociales en lo que respecta al comportamiento legal, como lo indica al perpetrar repetidamente actos que son motivo de detención.
 - 2. Deshonestidad, indicada por mentir repetidamente, utilizar alias, estafar a otros para obtener un beneficio personal o por placer.
 - 3. Impulsividad o incapacidad para planificar el futuro.
 - 4. Irritabilidad y agresividad, indicado por peleas físicas repetidas o agresiones.
 - 5. Despreocupación imprudente por su seguridad o la de los demás.
 - 6. Irresponsabilidad persistente, indicada por la incapacidad de mantener un trabajo con constancia o de hacerse cargo de obligaciones económicas.
 - 7. Falta de remordimientos, como lo indica la indiferencia o la justificación de haber dañado, maltratado o robado a otros.
- B. El sujeto tiene al menos 18 años.
- C. Existen pruebas de un trastorno disocial que comienza antes de la edad de los 15 años.
- D. El comportamiento antisocial no aparece exclusivamente en el transcurso de una esquizofrenia o un episodio maníaco.

ANEXO 2.

Escala de Psicopatía (PCL-R)

1. Facilidad de palabra y encanto superficial _____
2. Sentido desmesurado de la autovalía _____
3. Necesidad de estimulación y tendencia al aburrimiento _____
4. Mentiroso patológico _____
5. Estafador y manipulador _____
6. Ausencia de remordimiento o sentimiento de culpa _____
7. Afecto superficial y poco profundo _____
8. Insensibilidad afectiva y ausencia de empatía _____
9. Estilo de vida parasitario _____
10. Pobre autocontrol de la conducta _____
11. Conducta sexual promiscua _____
12. Problemas de conducta en la infancia _____
13. Ausencia de metas realistas a largo plazo _____
14. Impulsividad _____
15. Irresponsabilidad _____
16. Incapacidad de aceptar la responsabilidad de las propias acciones _____
17. Frecuentes relaciones maritales de corta duración _____
18. Delincuencia juvenil _____
19. Revocación de la libertad condicional _____
20. Versatilidad criminal _____

Calificación de los ítems:

1. no aplica
2. aplica hasta cierto punto
3. aplica

F1 (Variables interpersonales)

Facilidad de palabra y encanto superficial

Sentido desmesurado de la autovalía

Mentiroso patológico

Estafador y manipulador

Ausencia de remordimiento o sentimiento de culpa

Afecto superficial y poco profundo

Insensibilidad afectiva y ausencia de empatía

Incapacidad de aceptar la responsabilidad de las propias acciones

F2 (Desviación social)

Necesidad de estimulación y tendencia al aburrimiento

Estilo de vida parasitario

Pobre autocontrol de la conducta

Problemas de conducta en la infancia

Ausencia de metas realistas a largo plazo

Impulsividad

Irresponsabilidad

Delincuencia juvenil

Revocación de la libertad condicional

Versatilidad criminal

ANEXO 3. Tabla 1 Fases en la obtención de un biomarcador

Número	Fases	Objetivos	Diseño
1	Exploratoria Preclínica	Identificar la dirección adecuada	Pueden utilizarse diversos grupos experimentales y controles. Se seleccionan los más adecuados para la Fase 2
2	Ensayo clínico y validación	Ensayo clínico para detectar la enfermedad establecida	Evaluados con patologías y controles
3	Validación retrospectiva longitudinal	El biomarcador detecta la enfermedad temprano antes de aparecer sus manifestaciones clínicas	Estudios de sujetos controles
4	Tamizaje Prospectivo	Extensión y características de la enfermedad, detectada por la prueba e identificación del porcentaje de falsos +	Estudios de corte transversal
5	Control de la patología	Impacto del tamizaje en la detección de la enfermedad en la población	Ensayos aleatorios

ANEXO 4. Tabla 2. Resultados de comparación del EEGq entre grupos estudiados. Derivaciones en las que se encontraron diferencias significativas

Estudios	Delta**		Theta**		Alfa*			Beta**		
Primer	T3	P4, C4	F3,F7	Pz	T3,T5	T4,C4	Pz	C3,P3	F4,C4	Cz
Segundo	P3		T3,C3	T4	T3,P3	F4,T4		T3	F4,T4	
Tercero					T3,C3		Pz	T5,P3,O1	O2	
Cuarto			F4							

. ** Incremento de la energía en la banda de frecuencias; * Disminución de la energía de la banda de frecuencias.

Primer estudio TPA vs Grupo sin diagnóstico psiquiátrico; **Segundo estudio** TPA vs Grupo sin diagnóstico psiquiátrico; **Tercer estudio** Psicópatas vs No psicópatas masculinos; **Cuarto estudio** Psicópatas vs No psicópatas femeninas.

ANEXO 5. Tabla 3. Áreas de Brodmann relacionadas con el incremento de actividad del EEG en los diferentes estudios realizados.

Estudios	Áreas Brodmann	D	I
Primer	2,3 Giro Postcentral		X
	20 Giro Temporal inferior		X
	21 Giro Temporal medial		X
	37 Giro Fusiforme		X
	38 Polo Temporal superior		X
	40 Lóbulo Parietal inferior		X
	41,42 Giro de Heschl		X
	43 Area Postcentral		X
	48 Retrosubicular		X
Segundo	4,43 Opérculo Rolándico	X	X
	6 Área Suplementaria motora	X	X
	7 Lóbulo Parietal inferior	X	X
	8 Giro Frontal superior		
	11 Rectus	X	X
	11,12Corteza Orbitofrontal	X	X
	13 Insula	X	X
	21 Giro Temporal medial		X
	22 Giro Temporal superior		X
	23,32,33 Giro Cingulado	X	X
	31 Precúneo	X	X
	38 Polo Temporal superior	X	X
	39 Giro Angular	X	X
	40 Supramarginal	X	X
	41,42 Giro de Heschl	X	
	Caudado	X	X
	Tercero	11,12Corteza Orbitofrontal	X
13 Insula		X	X
18 Cuneus		X	X
19 Lingual		X	X
20 Giro Temporal inferior			X
21 Giro Temporal medial			X
22 Giro Temporal superior		X	X
23,24 Giro Cingulado		X	
44,45,47 Giro Frontal inferior		X	X
46 Giro Frontal medio		X	X
47 Giro Frontal inferior	X	X	
Cuarto	4 Precentral	X	
	4,43Opérculo Rolándico	X	X
	13 Insula	X	X
	17 Calcarino	X	X
	18 Cuneus	X	X
	19 Lingual	X	X
	21 Giro Temporal medial	X	X
	22 Giro Temporal superior	X	X
	40 Supramarginal	X	X
	41,42 Giro de Heschl	X	X
44,45 Giro Frontal inferior parte opercular		X	

D Hemisferio derecho; I Hemisferio izquierdo.

Primer estudio TPA vs Grupo sin diagnóstico psiquiátrico; Segundo estudio TPA vs Grupo sin diagnóstico psiquiátrico; Tercer estudio Psicópatas vs No psicópatas masculinos; Cuarto estudio Psicópatas vs No psicópatas femeninas.

ANEXO 6.

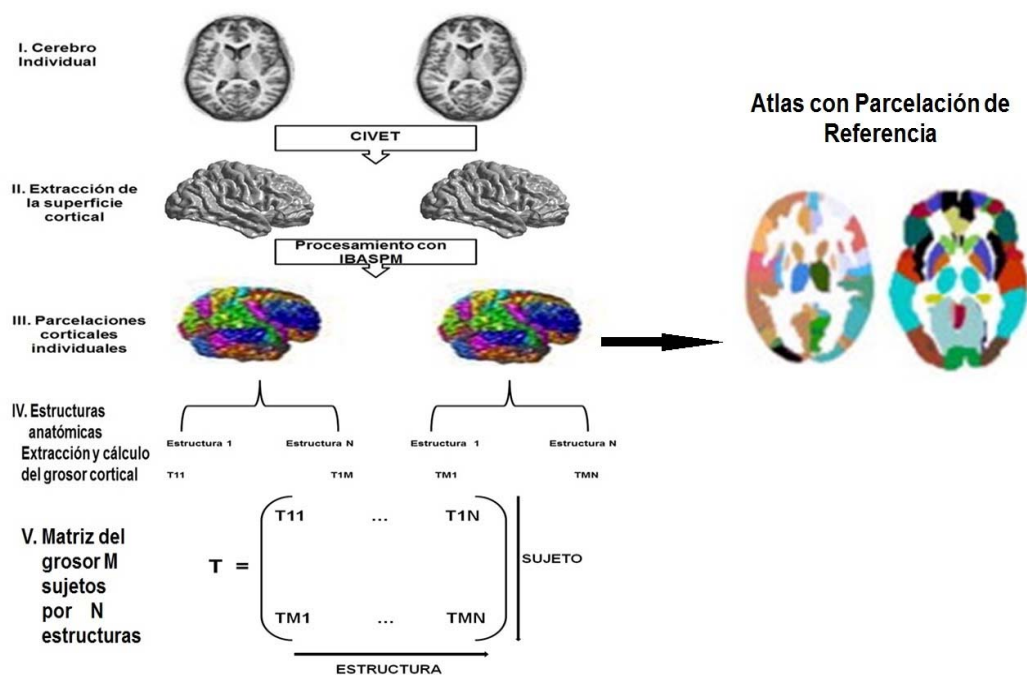


Fig. 1 Diagrama de flujo de la construcción de la matriz para el cálculo del grosor cortical. (I) la representación de las M imágenes de RMN anatómicas individuales. (II) durante el procesamiento CIVET, la superficie cortical del M sujetos son extraídas (III) usando el IBASPM (Atlas de cerebros individuales, utilizando el programa estadístico de mapeo paramétrico), las superficies corticales se nombran utilizando dos atlas de referencias el AAL y el Jacob, ambos desarrollados en el Instituto Neurológico de Montreal (<http://www.mni.mcgill.ca/>), el primero con 116 y el segundo con 70 estructuras pre-segmentadas (IV). El grosor cortical de cada estructura es calculado como el grosor medio de todos los vértices que se definen como integrantes de una determinada estructura.(V) todos los valores de los grosores medios para todas las estructuras y en todas los sujetos se organizan en un serie denotada T de M filas por N columnas.

ANEXO 7.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARTICIPACION EN LA INVESTIGACION CLINICA**

Yo, -----

Acepto participar en el protocolo de investigación que se esta efectuando para mejorar las pruebas diagnósticas con que se realiza la evaluación de los sujetos autores de hechos de violencia extrema.

He sido informado de los objetivos generales del estudio. Entiendo que los resultados de este estudio serán estrictamente confidenciales, solo tendrán uso de carácter científico y en ninguna medida afectarán mi estado actual.

Se me han explicado los procedimientos que se emplearán. Entre ellos se utilizarán entrevistas en la que responderé preguntas de instrumentos utilizados convencionalmente para ese fin. Además, se me registrará la actividad eléctrica cerebral y el electrocardiograma en reposo y durante la realización de tareas psicológicas sencillas, también con procedimientos convencionales en la práctica clínica y que no conllevan ningún riesgo para mi persona. Así mismo se me realizara una Resonancia Magnética con las mismas características de las que evaluaciones que se realizan con este proceder. También se me realizarán algunas pruebas neuropsicológicas computarizadas. Por último se me ha explicado que se me tomará una muestra de sangre para estudios genéticos, con el fin de evaluar la presencia de posibles enfermedades de este origen, y que este proceder se realizará de acuerdo a las normas existentes para tal fin. Estoy consciente de que ninguna de las pruebas que se me aplicará representa para mi ningún esfuerzo, molestia o riesgo especial.

Estoy consciente del carácter voluntario de este consentimiento y de que estoy en plena libertad de no concederlo o retirarlo en cualquier momento de la investigación en que así lo considere, sin que ello tenga ninguna consecuencia para mí.

Por tanto, al firmar este documento autorizo que se me incluya en la investigación.

Y para que conste y por mi libre voluntad, firmo el presente consentimiento, junto con el compañero del equipo de trabajo que me ha dado las explicaciones a los _____ días del mes de _____ de 2003.

Nombre del sujeto que participará en la investigación: _____

Firma del sujeto que participará en la investigación: _____

Nombre del entrevistador: _____

Firma del entrevistador: _____

ANEXO 8.

LISTA DE ABREVIATURAS

CEP: Corriente eléctrica primaria

CIE- 10: Clasificación internacional de enfermedades

CIVET: Método iterativo para estimar el grosor cortical

CLASP: Algoritmo automatizado restringido Laplaciano

dACC: Corteza cingulada dorsal anterior

DSM-IV-R: Manual Diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales

EEG: Electroencefalograma

EEGq: EEG cuantitativo

EEGs: Electroencefalogramas

F1: Factor 1 de la escala de psicopatía

F2: Factor 2 de la escala de psicopatía

FFT: Transformada rápida de Fourier

IBASPM: Atlas cerebral individual utilizando el programa de estadística paramétrica

LORETA: Tomografía electromagnética de baja resolución (del inglés Low Resolution
Electromagnetic Tomography)

OC: Ojos cerrados

PCL-R: Escala de psicopatía revisada

ROI: Regiones de interés

SNC: Sistema nervioso central

SN: Sistema nervioso

SPECT: Tomografía por emisión de fotón único

RMN: Resonancia magnética nuclear

T: Tesla

TAC: Tomografía Axial Computada

TPA: Trastorno de Personalidad Antisocial

WAIS-R: Escala de Inteligencia de Adultos Revisada (del inglés Wechsler Adult Intelligence Revised Test)

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Análisis espectral del EEG	Descomposición de la señal del EEG en los componentes de frecuencias de la misma a través de la aplicación de la Transformada Rápida de Fourier
Amplitud del electroencefalograma	Se expresa en μv y no es más que la distancia entre el máximo pico negativo y el máximo pico positivo de un grafoelemento
Electroencefalograma	Registro gráfico de la actividad eléctrica espontánea que se genera en la corteza cerebral
Grafoelementos	Elementos gráficos de un registro
Grosor cortical	Se evalúa comúnmente a partir de la segmentación de la sustancia gris de las imágenes de RMN. Se obtiene midiendo la distancia promedio o local entre la superficie de sustancia blanca y la superficie pial. En otros casos se calcula por promediación de la distancia entre la superficie de sustancia blanca y la sustancia gris
Frecuencia	Es el número de veces que un grafoelemento está contenido en una unidad de tiempo $\text{Frecuencia} = 1/\text{duración}$
Psicópatas exitosos	Son psicópatas que nunca ingresan en prisión. Aunque comparten iguales características de egocéntrismo, insensibilidad y manipulación que los psicópatas no exitosos, su inteligencia, entorno familiar, destrezas sociales y circunstancias, le permiten construir una fachada de normalidad y lograr sus objetivos con relativa impunidad.
Reactividad	Capacidad con que la actividad de base del EEG cambia sus características intrínsecas al producirse un cambio del estado funcional cerebral, como por ejemplo la apertura de los ojos, ejecución de movimientos corporales voluntarios, de tareas mentales o aplicación de alguna maniobra de activación mental
Ritmo alfa	Es una actividad alfa, con frecuencia entre 8-13 Hz, amplitud $50 \mu\text{v}$, modulación en forma de husos, localización en regiones posteriores, sobre todo en región occipital, bilateral, simétrica, sincrónica y reactiva a la apertura de los ojos.
Tesla	Medida de fuerza magnética equivalente a 10^4 Gauss
vóxel	Elemento de volumen que contiene información gráfica asociada a un punto en un espacio tridimensional (x,y,z)