

Localización neuroeléctrica de procesos cognitivos*

Carlos Gómez*

Carles Escera**

Robert Cilveti**

M. Dolors Polo**

Rosa Díaz**

Manuel Portavella*

*Universidad de Sevilla

**Universidad de Barcelona

Se presentan y defienden las técnicas de registro de la actividad eléctrica cerebral con electrodos de superficie como una alternativa válida para el estudio fisiológico de la función cognitiva del cerebro humano. Asimismo, se describen las técnicas de representación topográfica de potencial neuroeléctrico, así como las de análisis de densidad de corriente y de localización de generadores cerebrales de potenciales evocados. Se concluye que es posible determinar la localización de zonas corticales activas durante procesos de percepción, motores y cognitivos, partiendo de un número limitado de hipótesis fisiológicas, en relación al comportamiento eléctrico de las neuronas corticales y según un modelo eléctrico de la cabeza.

Palabras Clave: *Potenciales evocados, mapas de voltaje, análisis de densidad de corriente, localización de generadores cerebrales.*

Recording techniques of electrical cerebral activity with surface electrodes are shown and supported as a valid choice of a physiological study of the cognitive function of the human brain. Likewise, we describe the techniques of topographical representation of neuroelectrical potentials, as well as the current source density analysis and the localization of cerebral generators by evoked potentials. We conclude that it is possible to determine the localization of active cortical zones during perception, motor and cognitive processes, starting from a limited number of physiological hypotheses, in relation to the electrical behaviour of the cortical neurons and according to an electrical model of the head.

Key Words: *Event-related potentials, Voltage maps, Current Source Density Analysis (CSD), Localization of brain generators.*

* Este trabajo ha sido posible gracias a una beca Fulbright concedida al primer autor y a la ayuda de la DGICYT número TM90-152. Los programas usados en el presente trabajo han sido desarrollados por J. Hansen en el laboratorio del Prof. S.A. Hillyard en el Department of Neuroscience, University of California, San Diego, EE.UU.

Dirección de los autores: Carlos Gómez y Manuel Portavella. Laboratorio de Psicobiología, Departamento de Fisiología y Biología Animal, Facultad de Filosofía y Ciencias de la Educación, Universidad de Sevilla, Avda. de San Francisco Javier s/n. 41005 Sevilla.

Carles Escera, Robert Cilveti, M. Dolors Polo y Rosa Díaz. Laboratorio de Neurodinámica, Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona, Adolf Florensa s/n. 08028 Barcelona.

Desde el descubrimiento en 1875 por Caton de la existencia de potenciales eléctricos en la corteza cerebral, y la posterior demostración por Berger en 1927 de que es posible registrar tal actividad eléctrica por medio de técnicas no invasivas, basadas fundamentalmente en el electroencefalograma (EEG), sucesivos desarrollos tecnológicos y experimentales han permitido profundizar en el significado funcional de tales potenciales eléctricos. El interés por el registro de la actividad eléctrica cerebral se fundamenta en que ofrece la posibilidad de someter al análisis fisiológico los mecanismos cerebrales que subyacen a procesos sensoriales, motores y cognitivos en sujetos humanos. Berger ya había observado que los distintos estados de alerta del individuo iban asociados a patrones electroencefalográficos diferenciados; este autor describió que a medida que se incrementa la alerta de un individuo, la frecuencia de oscilación de su EEG aumenta, a la vez que se produce una disminución paralela de su amplitud. Pero el análisis directo del electroencefalograma no proporciona información específica sobre la actividad neuroeléctrica que subyace a procesos sensoriales, motores o cognitivos concretos. La razón principal que explica esta falta de especificidad del EEG espontáneo es que la actividad eléctrica simultánea del resto del tejido cerebral no relacionada directamente con el proceso específico que se estudia, enmascara los cambios eléctricos procedentes del sistema neurofuncional implicado en tal proceso. Sin embargo, con objeto de extraer la actividad eléctrica asociada a procesos específicos se ha desarrollado la técnica de los potenciales evocados (PEs) (Picton y Hink, 1974; Regan, 1989; Ruschkin, 1988), que se fundamenta en:

a) Presentar al individuo repetidas veces el estímulo capaz de provocar una variación sistemática en la actividad eléctrica cerebral.

b) Registrar simultáneamente el fragmento de electroencefalograma que sigue a dicho estímulo.

c) Promediar dichos fragmentos sincronizados tomando como referencia el instante en que se presenta el estímulo, con lo que la actividad eléctrica espontánea no relacionada con los estímulos quedará cancelada.

Con esta técnica se han podido caracterizar los potenciales evocados de las diferentes modalidades sensoriales cuando el cerebro es estimulado por los estímulos apropiados (auditivos, visuales, somatosensoriales, vestibulares, olfatorios, etc.). Asimismo, una variante de esta técnica consiste en sincronizar el registro de la actividad eléctrica, no con la presentación de un estímulo sensorial, sino con la ejecución de una respuesta —por ejemplo pulsar un botón— por parte del sujeto. Esta variedad de PEs ha permitido la caracterización de los potenciales asociados con procesos motores, tales como por ejemplo el potencial de preparación (*readiness potential*) (McCallum, 1988).

La técnica de potenciales evocados ha sido aplicada igualmente con éxito a la caracterización de los potenciales asociados a procesos cognitivos, entre los cuales destacan los componentes P3, que han sido relacionados con procesos de discriminación y evaluación de estímulos (Hillyard y Picton, 1987; Kutas y cols., 1977). Estos potenciales han sido ampliamente utilizados para caracterizar las distintas fases de procesamiento en procesos atencionales, permitiendo diferenciar mecanismos neurofisiológicos implicados en procesos de selección temprana y tardía de la información (Hillyard y Picton, 1987; Woods, 1990).

Sin embargo, a pesar del gran avance que han supuesto para el estudio de la dinámica neurofuncional implicada en el procesamiento de la información en el cerebro humano, estas técnicas no permiten, en su estado actual de desarrollo, la localización anatómica de los posibles generadores neuroestructurales de la actividad eléctrica del tejido cerebral registrada desde el pericráneo, ni tampoco posibilitan el estudio de los regímenes de descarga de las agrupaciones neuronales supuestamente implicadas en la generación de tal actividad eléctrica. La posibilidad de obtener información estructural que complementase los datos neurofuncionales proporcionados por los potenciales evocados sería de un interés extraordinario, tanto para el mejor conocimiento del funcionamiento cerebral normal como por su posible utilidad como instrumento de exploración clínica. Hasta el momento, la identificación de las fuentes generadoras de los componentes de potenciales evocados no ha sido resuelta aún de forma totalmente satisfactoria. Sin embargo, desarrollos tecnológicos recientes permiten representar topográficamente sobre un mapa de la cabeza la localización de las posibles fuentes de actividad eléctrica cerebral (Mitzdorf, 1986; Scherg, 1990). Este nuevo avance tecnológico para la electroencefalografía se incorpora a las tendencias actuales en neurociencia humana: la conjunción de técnicas de neuroimagen estructural (tomografía axial computada [CAT], resonancia magnética nuclear [MRI]) y metabólica (flujo sanguíneo cerebral regional [rCBF], tomografía por emisión de positrones [PET]), y de registro de la actividad eléctrica y magnética del cerebro (electroencefalograma [EEG y PEs], magnetoencefalograma [MEG]), permite augurar un futuro en expansión para los estudios *in vivo* del cerebro humano (Day y cols., 1989; Martin y Brust, 1985; Rose y cols., 1987; Williamson y Kaufman, 1987).

De entre las técnicas anteriormente citadas, las de registro de la actividad eléctrica y la magnética del cerebro son las únicas que proporcionan información con una resolución temporal superior al orden del milisegundo, y es en esta ventana temporal del milisegundo donde precisamente parecen producirse los fenómenos cognitivos (Pöppel, 1978). Además, según el nivel actual de conocimientos, el procesamiento de la información en el cerebro depende del intercambio de iones a través de la membrana neuronal, el cual puede llegar a ser captado mediante electrodos colocados a distancia en forma de variaciones de potencial eléctrico. Así pues, las técnicas de registro de la actividad eléctrica cerebral, a diferencia de las técnicas neurometabólicas (rCBF, PET), permiten estudiar la actividad neuronal intrínseca al procesamiento de la información inmediatamente después de que se produzca, y no en función de los cambios en el metabolismo celular concomitantes a dicha actividad. Por todo ello, las técnicas de registro electroencefalográfico, ampliadas con la posibilidad de localizar espacialmente las fuentes generadoras de los cambios eléctricos detectados, ofrecen por el momento una de las mejores alternativas para el estudio fisiológico de la función cognitiva del cerebro.

Actividad eléctrica cerebral registrada sobre el pericráneo

El electroencefalograma es el registro de la diferencia de potencial entre

dos electrodos, situados generalmente sobre la cabeza (Cooper, 1971) (Figura 1A). En principio, y aunque existe la posibilidad de realizar montajes bipolares, uno de los dos electrodos actúa de referencia, es decir, se utiliza como punto del cuerpo de teórica actividad eléctrica nula respecto al cual se mide el potencial en el electrodo activo. Sin embargo, el empleo de un electrodo de referencia introduce un sesgo en los datos obtenidos, ya que no hay pruebas de que exista parte alguna del cuerpo humano que sea eléctricamente inactiva, y por lo tanto los potenciales registrados van a depender no sólo de la actividad recogida en la zona que queremos estudiar, sino también de los cambios de potencial originados en la zona de referencia. A pesar de ello, hay una serie de localizaciones que son utilizadas tradicionalmente como referencias que, cuando menos, permiten un alto grado de comparación entre los resultados de los distintos laboratorios.

Los electrodos actúan como receptores que captan la corriente que circula sobre el pericráneo, pero, puesto que la amplitud del potencial registrado es realmente pequeña —del orden de unos pocos microvoltios [μV]—, debe ser aumentada por unos amplificadores de señal para posteriormente poder ser registrada como diferencias de voltaje. Actualmente, la señal de EEG es procesada por ordenadores para su análisis y representación gráfica (Figuras 1B y 1C).

Las diferencias de potencial recogidas por los electrodos proceden, básicamente, de la actividad electrofisiológica de las neuronas. Aunque este hecho es aceptado sin discusión, no se ha encontrado por el momento ninguna correlación entre las inflexiones de voltaje registradas sobre el pericráneo y los potenciales de acción de las neuronas corticales. Una posible explicación para este hecho podría ser que las corrientes de entrada de sodio responsables de la pendiente ascendente de los potenciales de acción en unas neuronas tienden a cancelarse con las de entrada de potasio de la fase de recuperación producida simultáneamente en las células vecinas, con lo cual, a nivel macroscópico, las corrientes iónicas dependientes de potenciales de acción no podrían ser registradas. En cambio, se ha encontrado que existe correlación entre los cambios eléctricos captados con electrodos de superficie y los potenciales postsinápticos, por lo que actualmente se cree que la mayor contribución al trazado del electroencefalograma proviene de los potenciales lentos de integración a nivel de dendritas y somas de las neuronas corticales (Mitzdorf, 1986).

El primer trabajo en el que se estableció una relación entre los cambios de potencial que ocurren en el espacio extracelular y los cambios eléctricos de las membranas neuronales fue realizado por Rafael Lorente de Nó (1947), en un estudio clásico en el que se demostró que las corrientes eléctricas extracelulares son proporcionales a la segunda derivada con respecto al tiempo de los voltajes transmembrana (véase Apéndice A). Las corrientes extracelulares se registran en el osciloscopio como diferencias de voltaje, y se admite que, leyendo el voltaje presente en el espacio extracelular cercano a una neurona aislada y calculando la doble integral del mismo, se obtiene una medida aproximada de los cambios de potencial producidos a ambos lados de la membrana de dicha neurona. Este mismo autor introdujo los conceptos de *fuentes* y *sumideros* de corriente en relación a las corrientes iónicas extracelulares. Una fuente es aquella zona del cerebro que está recibiendo iones positivos y por lo tanto es captada por el electrodo

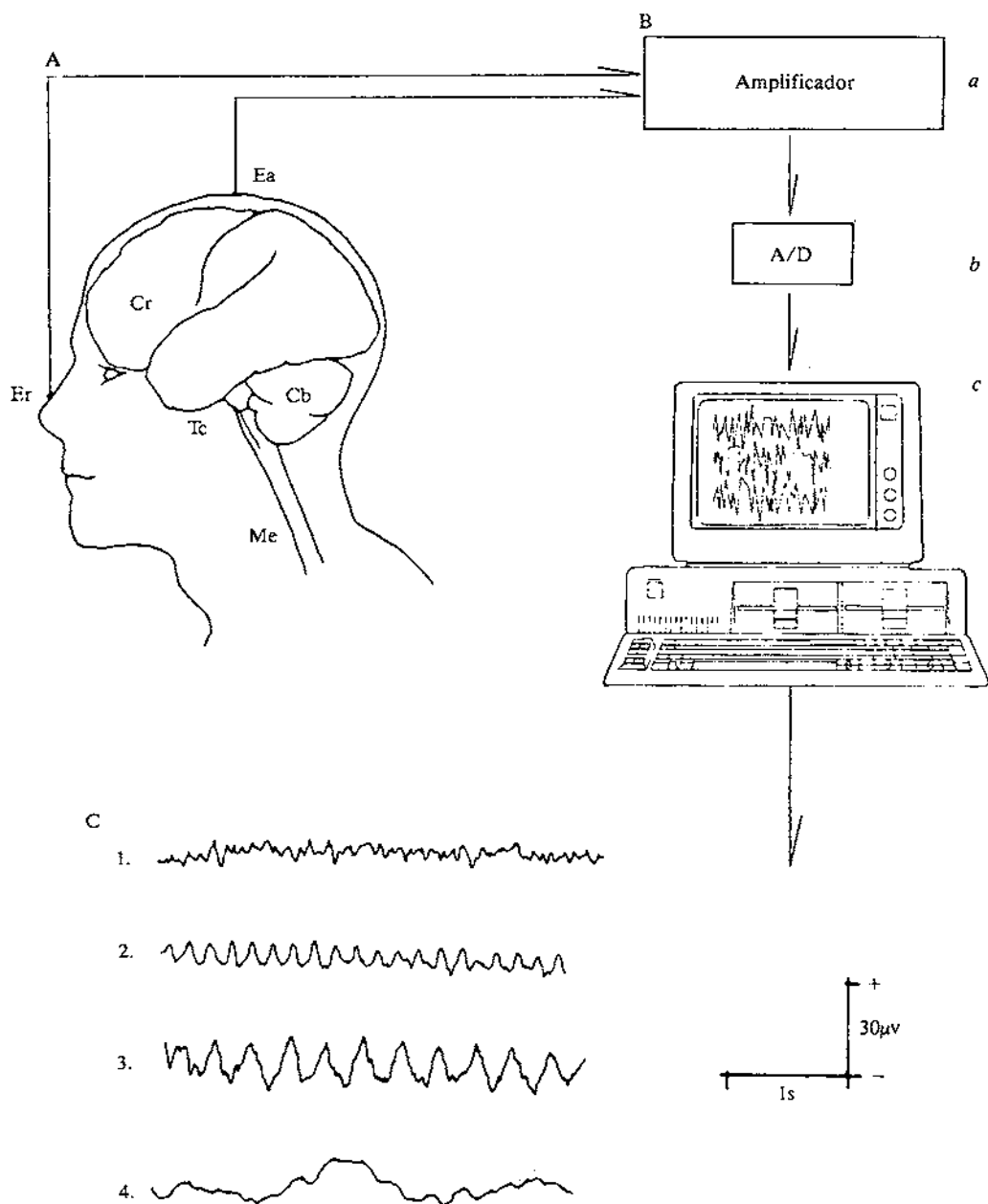


Figura 1. Representación esquemática de la adquisición de EEG. A) Sujeto, sobre cuyo pericráneo se sitúan un electrodo activo (Ea) y un electrodo de referencia (Er). Cr, cerebro; Cb, cerebelo; Tc, tronco encefálico; Me, médula espinal. B) Instrumentalización: a) amplificador; b) convertidor analógico/digital; c) ordenador para análisis, representación gráfica y almacenamiento. C) Trazados electroencefalográficos característicos: 1, ritmo beta [β]; 2, ritmo alfa [α]; 3, ritmo theta [Θ]; 4, ritmo delta [δ].

de registro como una positividad. Un sumidero de corriente es aquella zona del cerebro que cede iones positivos, lo cual es captado como una negatividad. Por esta razón, cuando se estudian los potenciales de acción con microelectrodos extracelulares, se obtienen inflexiones negativo-positivas, dado que éstos son producidos en una primera fase por corrientes de sodio que se dirigen hacia el interior de la célula (sumidero) seguida de corrientes de potasio que salen de la célula (fuente).

Sin embargo, esta formulación de las características de las corrientes extracelulares en función de los cambios de potencial transmembrana no es de utilidad para explicar las variaciones de potencial que se registran sobre el pericráneo (EEG), dado que dichas corrientes de superficie son producto de la suma de la actividad de un gran número de neuronas. En el caso de que estas neuronas no estén dispuestas en el espacio de acuerdo con un patrón geométrico determinado, puede producirse la cancelación algebraica de sus corrientes. A partir de criterios intuitivos, el propio Lorente de Nó propuso que habría organizaciones estructurales de las neuronas cuya geometría permitiría la acumulación de las corrientes extracelulares y otras que llevarían a su cancelación, proponiendo respectivamente los conceptos de *campo abierto* y *campo cerrado*. Por campo cerrado se entiende aquella distribución de neuronas con dendritas dispuestas radialmente, bien hacia dentro o hacia fuera, y con somas igualmente dispuestas en simetría radial. Un análisis de esta disposición geométrica indica que al estar las dendritas dirigidas en todas direcciones, las corrientes iónicas producidas tenderían a cancelarse algebraicamente, y la línea de isopotencial cero estaría justo en el centro geométrico del núcleo. Este patrón organizativo es típico de algunos núcleos motores del tronco del encéfalo, como por ejemplo el *abducens* (Gómez y cols., 1986), cuyo potencial antidrómico (producido por la estimulación simultánea de todas sus neuronas) decae muy rápidamente en el espacio extracelular (Delgado-García y cols., 1989). En cambio, una disposición paralela de las neuronas permite la sumación de todas sus corrientes, por estar sus dendritas orientadas en el mismo sentido, lo cual favorece que dichas corrientes puedan ser detectadas con electrodos situados a bastante distancia sobre el pericráneo. Afortunadamente, esta última disposición es la habitual de las neuronas corticales, por lo menos de las neuronas piramidales de corteza, y así, si se produce una descarga simultánea de un grupo de neuronas piramidales, las corrientes generadas podrán ser detectadas a distancia con electrodos situados sobre el pericráneo. Otra condición necesaria para que un potencial eléctrico cerebral pueda ser registrado en el pericráneo es que la caída de voltaje ($V_{a-b} = I \cdot R$) producida por la resistencia eléctrica del medio extracelular (meninges, cráneo y tejido pericraneal) no sea excesivamente grande. Dado que la sustancia gris del cerebro — formada por dendritas y somas neuronales— se halla próxima a los electrodos de registro externos, lo cual comporta que la disminución del voltaje en función de la distancia, debida a la resistencia eléctrica del medio extracelular, sea menor en las neuronas corticales que en las subcorticales, y considerando la configuración en campo abierto propia de las neuronas corticales, se admite que la señal de EEG es básicamente de origen cortical. No obstante, en su generación pueden participar también estructuras más profundas; si una señal de EEG es de origen

no cortical, puede ser reconocida porque es de latencias cortas con respecto al estímulo que la provoca y porque su distribución pericraneal es amplia.

Mapas de distribución topográfica de potencial neuroeléctrico

Clásicamente, el análisis del EEG y de los potenciales evocados se realizaba a partir del examen visual de los registros sobre papel de los potenciales captados en las distintas localizaciones de los electrodos, pero en los últimos años ha sido popularizada la representación de dichas señales en un espacio de dos dimensiones en forma de mapas (por ejemplo: Duffy, 1986).

Los potenciales evocados pueden ser representados sobre un esquema del pericráneo en forma de mapas de distribución topográfica de voltaje. Para llevar a cabo este tipo de representación gráfica, se mide el voltaje, en un determinado instante, para cada uno de los canales que se están registrando, y sobre una imagen del pericráneo se representan los respectivos valores mediante un código de color. Para calcular los valores correspondientes a los puntos intermedios entre los electrodos se realiza una interpolación, que puede ser tanto lineal como no lineal, teniendo en cuenta la geometría casi esférica de la cabeza. Entre los algoritmos de interpolación que se emplean en la actualidad destaca el *cubic splines interpolation* (Perrin y cols., 1989), que permite la obtención de máximos en puntos intermedios situados entre los electrodos de registro.

Un procedimiento para afinar la localización de los puntos de máxima actividad consiste en el cálculo de la densidad de corriente que fluye desde el córtex al pericráneo (véase Apéndice B), que coincide con la segunda derivada espacial del voltaje sobre el pericráneo (Perrin y cols., 1987; Pernier y cols. 1988). De todas formas, este tipo de mapas sólo nos da una idea de las distribuciones de voltaje o de corriente sobre el pericráneo, y no permite hacer inferencias fundamentadas sobre la localización espacial de los generadores cerebrales. Para avanzar en la comprensión de la dinámica de los generadores cerebrales es preciso formular algunas hipótesis sobre la forma de generación de la actividad eléctrica cortical. Tal como señalábamos en el apartado anterior, la actividad eléctrica cerebral que tiene más posibilidades de ser captada por los electrodos de superficie es la cortical, debido a su configuración de campo abierto y a su mayor cercanía a los electrodos de registro. Se ha propuesto que la actividad eléctrica de cada célula piramidal puede ser asimilada a un dipolo individual constituido básicamente por un flujo de corriente que circula desde las dendritas apicales en dirección hacia el cuerpo celular, y que se integra con los demás dipolos microscópicos que se producen simultáneamente en la corteza hasta producir un dipolo macroscópico localizado en un área cortical circunscrita. La verosimilitud con que esta proposición pueda corresponder a una realidad fisiológica ha sido estudiada mediante procedimientos de análisis de la densidad de corriente que circula a través de las capas corticales (Mitzdorf, 1986).

Bajo esta perspectiva, en la que se acepta la existencia de dipolos macros-

cópicos a nivel de corteza, los mapas de voltaje y de densidad de corriente pueden interpretarse en función de la actividad cortical subyacente. Una positividad —o fuente de corriente—, centrada por ejemplo en el lóbulo occipital, sin presencia simultánea de una negatividad —o sumidero de corriente—, podría ser interpretada como un dipolo de actividad cortical dirigido perpendicularmente al pericráneo, cuya localización espacial estaría en la zona de corteza subyacente al electrodo que la señala. La actividad eléctrica de la porción superficial de una circunvolución cerebral se manifestaría a través de un dipolo de estas características. Por el contrario, un mapa en el que apareciera una zona de negatividad (sumidero) y una positividad situada en una zona adyacente (fuente), estaría indicando la presencia de un dipolo tangencial a la corteza, probablemente localizado en un surco cerebral, teniendo en cuenta que las neuronas de esta clase de estructura cerebral están orientadas paralelamente en relación a la superficie del cráneo (Figura 2).

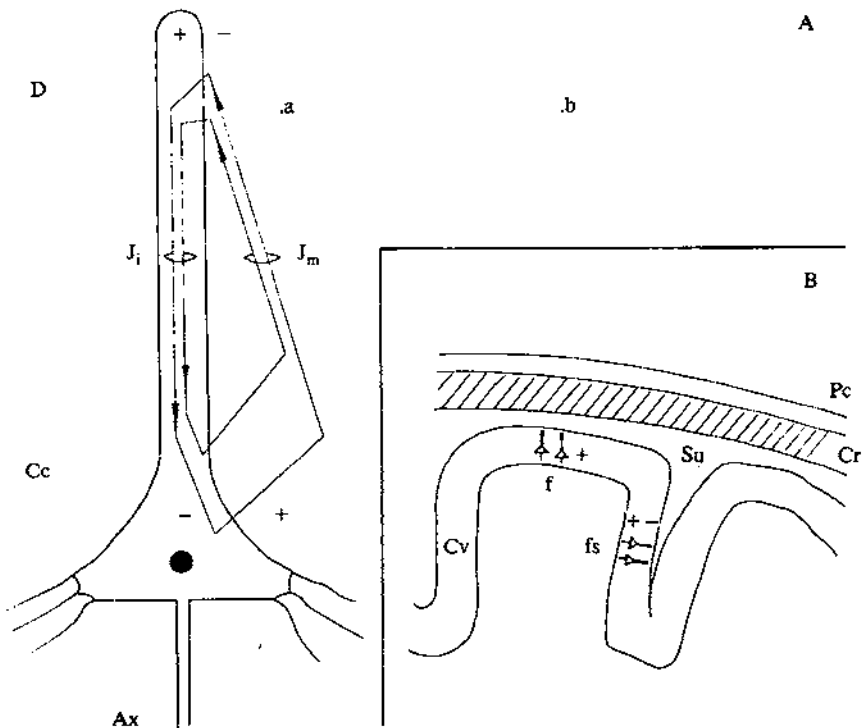


Figura 2. A) Representación de los campos eléctricos generados en una neurona esquemática por el flujo de iones positivos desde una dendrita (D) hacia el cuerpo celular (Cc). Ax, Axón. a, punto de medida cercano; b, punto de medida lejano; J_i , flujo de corriente en el interior de la neurona; J_m , flujo exterior (véase Apéndice A). B) Orientación hipotética de las neuronas corticales que darían lugar a mapas de voltaje pericraneal con una fuente de corriente únicamente (f), o con una fuente y un sumidero (fs) (véase texto). Cv, circunvolución cerebral; Su, surco; Cr, cráneo; Pc, pericráneo. (Parte B, adaptada de Rose y cols., 1987).

El objetivo último de este tipo de estudios es llegar a resolver el denominado «problema inverso», que consiste en calcular el nivel de actividad y la localización de los generadores intracerebrales que dan lugar a una distribución pericraneal de voltaje determinada. Lamentablemente este problema no tiene solución única, de tal manera que varios generadores intracerebrales pueden dar lugar a la misma distribución de voltaje en la corteza (Helmholtz, 1853; Darcey y cols., 1980). Ante esta imposibilidad teórica de determinar las fuentes de actividad cerebral por vía inversa, se asume que no hay una sino varias fuentes cerebrales, y se calcula el número mínimo de generadores que expliquen una distribución pericraneal de voltaje registrada experimentalmente.

Se ha empleado la técnica de análisis de componentes principales para determinar el número de generadores activos (Maier y cols., 1987), y las posibles formas de onda asociadas a dichos generadores. Una vez calculado el número de generadores con este procedimiento, se sitúan dipolos hipotéticos en las localizaciones cerebrales más probables, de acuerdo con los conocimientos fisiológicos y anatómicos del proceso, y a continuación se calcula la distribución de voltaje esperada en el caso de que fueran dichos dipolos hipotéticos los que actuasen sobre el pericráneo, usando como referencia un modelo eléctrico de la cabeza (Fender, 1987). Si la solución calculada con este procedimiento no se ajusta a la distribución de voltaje encontrada experimentalmente, se van cambiando los parámetros de los dipolos (profundidad, orientación del origen, amplitud, orientación o momento del dipolo) aplicando un procedimiento iterativo, hasta que la varianza residual entre el voltaje calculado por el modelo y la distribución de voltaje real sea mínima (Scherg, 1990).

En el apéndice C se describe cómo se realiza el cálculo de los generadores cerebrales empleando el programa BESA (*Brain Electrical Source Analysis*) diseñado por Scherg (Scherg, 1990), en el que se aplica un procedimiento semejante al que se acaba de describir.

Otro tipo de estudios topográficos que han adquirido cierta popularidad en los últimos años son los mapas confeccionados a partir del análisis espectral del electroencefalograma (Duffy, 1986). Estos mapas se construyen de forma muy similar a los de voltaje, pero empleando datos obtenidos a partir del contenido espectral de la actividad eléctrica cerebral espontánea calculado por medio de la transformada rápida de Fourier (FFT). Dado que este tipo de mapas no son en principio aplicables a la representación de datos obtenidos al explorar potenciales evocados, y a que no aportan ninguna información sobre generadores cerebrales, no se consideran en el presente artículo.

Un último tipo de mapas de actividad eléctrica cerebral consiste en la representación topográfica de los datos resultantes de cálculos de correlación. Esta idea, inicialmente introducida por Livanov (1977) y desarrollada por Gevins (1987), consiste básicamente en el cálculo de la correlación cruzada entre las señales electroencefalográficas procedentes de diferentes referencias, con objeto de determinar cuáles son las derivaciones, y presumiblemente las localizaciones cerebrales subyacentes, que tienen actividad causal dependiente. La técnica de correlación cruzada permite asimismo calcular tiempos de retraso o latencia de activación de unas derivaciones con respecto a las otras.

Representación topográfica neuroeléctrica y cálculo de generadores cerebrales durante una tarea de atención selectiva visual

A fin de ilustrar algunos de los conceptos previamente considerados, se presentan a continuación los resultados obtenidos en la exploración de un sujeto durante un experimento de atención selectiva visual.

Estímulos y procedimiento

La actividad electroencefalográfica de un sujeto varón de 33 años fue registrada durante una tarea de atención visual. Los estímulos visuales eran dos líneas verticales, con una pequeña figura en su interior. Estos estímulos fueron generados por un ordenador tipo PC y presentados, mediante un monitor de vídeo de alta resolución, con una excentricidad de 5° y 10° a la izquierda y a la derecha en relación con un punto central en el que el sujeto debía fijar la mirada durante todo el experimento. Las imágenes, que actuaron como estímulo para obtener respuestas eléctricas cerebrales sincronizadas a partir de las cuales se realizó después un promedio, estaban pues situadas respectivamente sólo en la mitad izquierda o en la mitad derecha del campo visual. El sujeto recibió la consigna, según bloques de registro, de prestar atención a las figuras que aparecieran por el lado izquierdo y de no atender a las que lo hicieran por el derecho o viceversa. A fin de poder controlar que la mirada del sujeto estuviera efectivamente fijada en el centro de la pantalla, se registraron también los movimientos oculares (EOG) tanto en el plano vertical como en el horizontal y, finalmente, para controlar el estado atencional del sujeto se le pidió que pulsara un botón cada vez que la figura situada entre las dos líneas apareciera a un nivel más alto en relación a los restantes estímulos. Los resultados que se presentan a continuación corresponden únicamente al promedio de los registros evocados por los estímulos no designados, es decir, aquéllos para los que no se requería una respuesta.

Registro

El EEG se registró mediante 29 electrodos insertados en un gorro de *nylon* (ElectroCap Inc.), cuya localización puede apreciarse en las figuras 4,5 y 6. Como referencia se tomaron los electrodos situados en las mastoides izquierda y derecha, unidos. Las señales procedentes de cada electrodo se amplificaron con una ganancia de 20.000, se filtraron con un paso de banda de 0.1-100 Hz y finalmente se digitalizaron, a razón de 250 muestras por segundo, mediante un conversor A/D para ser almacenadas en un ordenador, con el cual también se promediaron *off-line* los fragmentos de EEG sincronizados usando un protocolo especial para la eliminación de artefactos, que rechazaba aquellos ensayos contaminados por movimientos oculares, parpadeos o actividad electromiográfica.

Resultados

La figura 3 presenta los registros de voltaje de las distintas derivaciones. El eje de ordenadas se corresponde con el instante de la estimulación visual. En esta figura puede observarse una mayor amplitud, incluso en componentes iniciales (P100), de la actividad evocada cuando el sujeto atiende a los estímulos que cuando no los atiende, aunque se trate de estímulos de la misma clase. Este resultado sugiere que el proceso atencional puede estar basado en la supresión de la activación sensorial para la información no relevante desde etapas muy tempranas del procesamiento (componente P100) (Hillyard y Picton, 1987). En los registros correspondientes a la situación en la que el sujeto atendió a los estímulos, pueden ser claramente apreciados algunos de los componentes evocados típicos que aparecen cuando se emplea estimulación visual; concretamente, los componentes P100, N1, P2, N2 y P300. No obstante, en este tipo de representación no se aprecia claramente la distribución espacial de la actividad eléctrica.

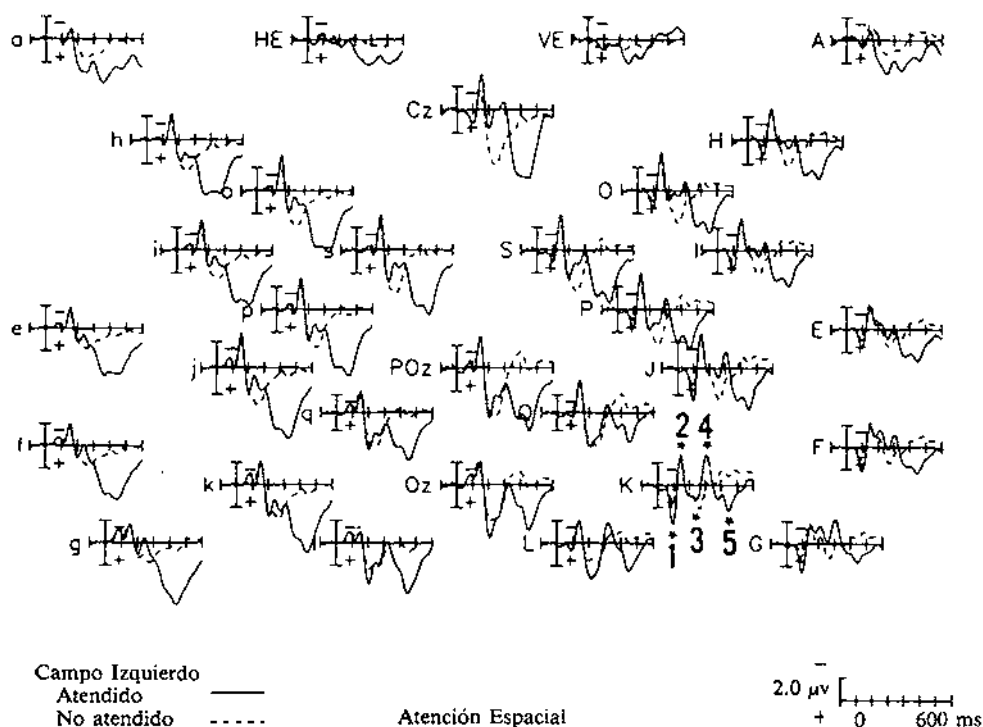


Figura 3. Trazado de los potenciales evocados por estímulos no designados presentados en el hemicampo visual izquierdo, en situación de atención y no atención a dicho campo visual. La distribución espacial de los trazados se corresponde con los electrodos indicados en la figura 4. Los números señalan los componentes de los potenciales evocados visuales: 1, P100; 2, N1; 3, P2; 4, N2; 5, P300. Obsérvese la mayor amplitud de los registros en la condición de atendido frente a la de no atendido.

La figura 4A corresponde a un mapa del voltaje registrado durante la generación del componente P100, cuando son atendidos los estímulos provenientes del hemisferio visual izquierdo. Los valores intermedios que se representan en la figura han sido obtenidos por el procedimiento de interpolación de *cubic splines* (Perrin y cols., 1989). Con este tipo de mapa puede verse claramente que los estímulos visuales presentados en un hemisferio visual producen un foco de actividad en el hemisferio cerebral contralateral, tal como cabría esperar dada la anatomía de las vías visuales ascendentes. La figura 4B muestra el mapa de densidad de corriente del mismo componente P100; en dicho mapa puede observarse que esta técnica de tratamiento de la información permite incrementar el poder de resolución espacial de los mapas de voltaje, y focalizar puntos de mayor actividad sobre la corteza. Dado que en este mapa sólo existen una fuente y un sumidero de corriente, se puede inferir la existencia de un único dipolo generador, cuyo polo positivo apuntaría hacia la parte posterior de la cabeza y cuyo polo negativo apuntaría parcialmente hacia la línea media. Un análisis similar puede hacerse del componente N1 (Figura 5); en este caso, la distribución de corriente muestra que también es posible admitir la existencia de un solo dipolo, aunque ahora su orientación es claramente tangencial, y por lo tanto, de acuerdo con lo explicado anteriormente, debería estar situado en un surco cerebral localizado a medio camino entre la fuente (en negro) y el sumidero (en blanco) en la región parieto-occipital.

De la comparación entre las figuras 4 y 5 se puede concluir que se produce una evolución secuencial de la actividad eléctrica, de manera que, tras la estimulación visual, el punto de máxima actividad cortical se mueve desde el lóbulo occipital, posiblemente córtex visual estriado (onda P100), hacia porciones más anteriores, posiblemente córtex visual extraestriado (onda N1) (Mangun y Hillyard, en prensa).

Las técnicas de localización de los generadores intracerebrales se fundamentan en modelos eléctricos de la cabeza y dipolos hipotéticos (véase Apéndice C); su objetivo es proponer procedimientos de cálculo para la determinación de la ubicación concreta y de la dinámica temporal de los generadores de la actividad eléctrica cerebral registrada sobre el pericráneo. A título de ejemplo sobre las posibilidades que ofrecen estos procedimientos, se ha aplicado a los datos del componente P100 de la figura 3 un programa de localización de un solo dipolo basado en el algoritmo descrito en el Apéndice C. Este programa inicia los cálculos tomando como referencia un dipolo determinado, calcula el voltaje esperado que dicho dipolo provocaría en los distintos electrodos según un modelo eléctrico de la cabeza, y compara la distribución de voltaje calculada con los valores reales obtenidos en la exploración. Por un proceso de iteración, se van cambiando los parámetros del dipolo hasta que el programa encuentra la solución más ajustada, es decir, aquella con una varianza residual mínima. En la figura 6A se muestra la localización del dipolo para el componente P100 calculado por este procedimiento iterativo. Anatómicamente, dicha localización coincide aproximadamente con la cisura calcarina y su orientación es la que cabría prever de acuerdo con los resultados del análisis de la distribución de voltaje (Figura 4A) y del mapa de densidad de corriente (Figura 4B).

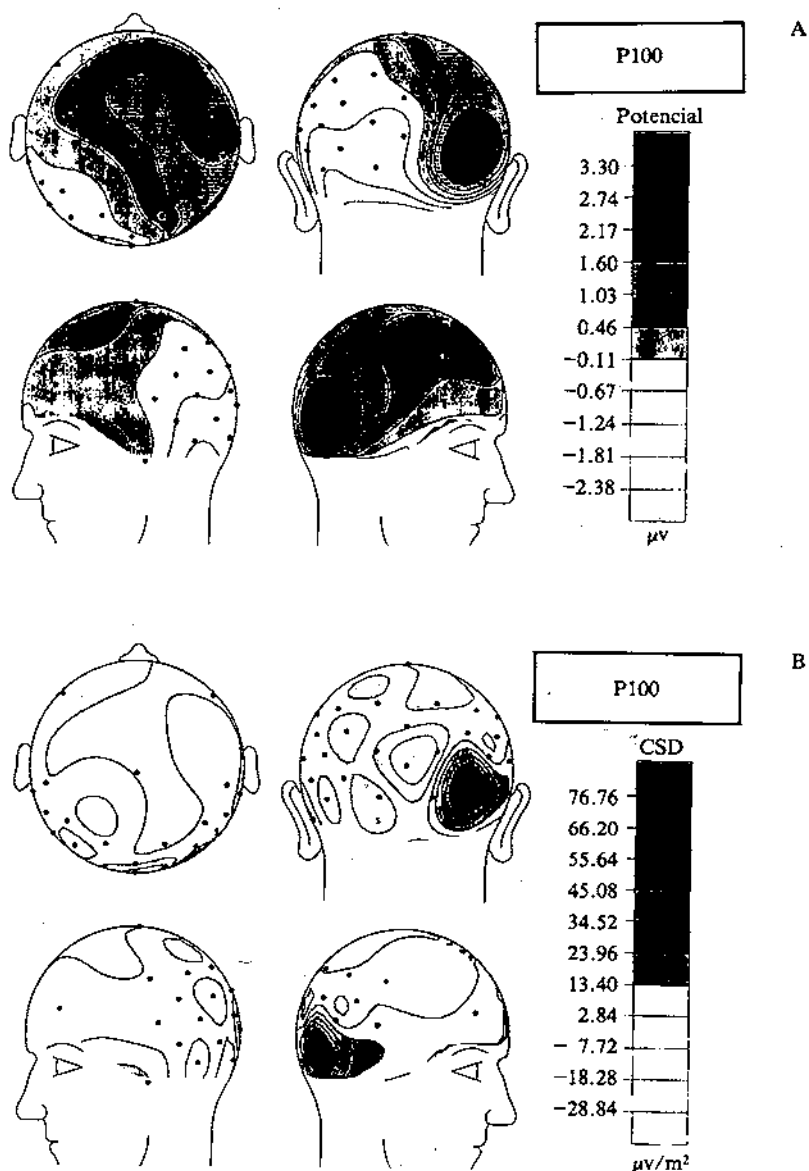


Figura 4. A) Distribución del voltaje de la onda P100 sobre el pericráneo. El mapa se obtiene a partir de los registros representados en la figura 3. Obsérvese la focalización de la actividad sobre el córtex occipital derecho cuando la estimulación es en el hemicampo visual izquierdo. B) Aplicación de la técnica de análisis de la densidad de corriente a la distribución de voltaje mostrada en A. Obsérvese cómo el pico de actividad en el córtex occipital derecho queda más focalizado con respecto al mapa de voltaje. Dicha área (en negro) es una fuente de corriente (positividad) sobre el pericráneo. También se aprecia (en blanco, ligeramente punteado) un sumidero de corriente (negatividad) en la línea media.

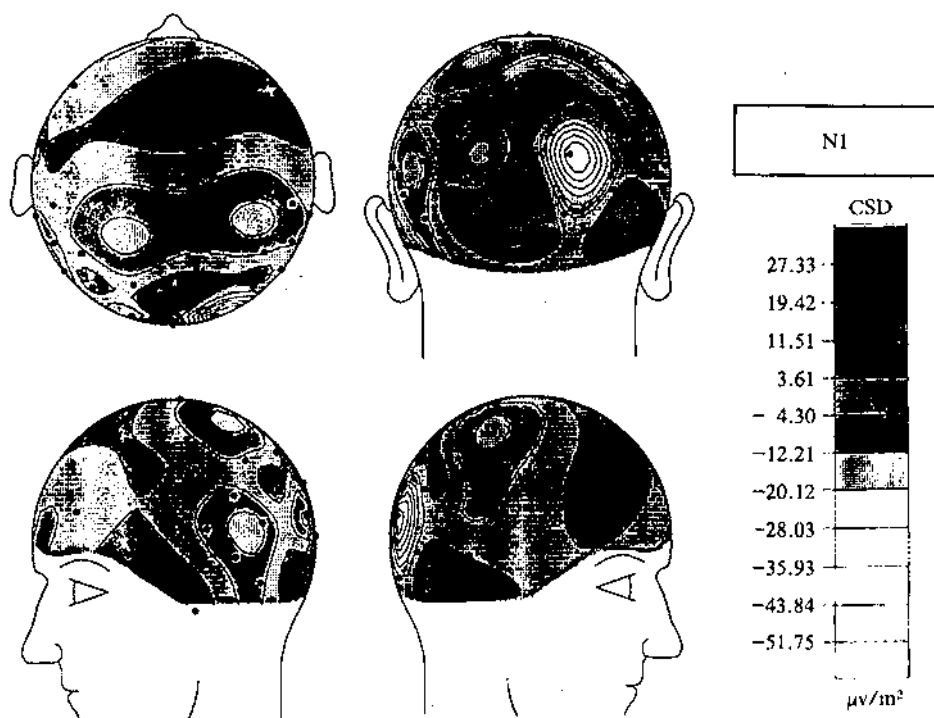


Figura 5. Aplicación de la técnica de análisis de la densidad de corriente a la distribución de voltaje sobre el pericráneo del componente N1. Nótese la aparición de un sumidero de corriente a nivel parieto-occipital y de una fuente de corriente (en negro) en la línea media.

La figura 6B presenta el voltaje sobre el pericráneo calculado, utilizando un modelo eléctrico de la cabeza (Fender, 1987), a partir del dipolo hipotético del componente P100 presentado en la figura 6A. Se aprecia, al comparar esta última figura (6B) con el mapa de potencial eléctrico del componente P100 registrado experimentalmente (Figura 4A), la similitud entre la distribución de voltaje real y la obtenida a partir del dipolo hipotetizado (Fig. 6A).

Así pues, los datos presentados sugieren que la localización cerebral del generador neuroeléctrico del componente P100 es el córtex visual extraestriado. Dado que en dicho componente se aprecia una modulación de voltaje asociada a la tarea de focalizar la atención por parte del sujeto, se podría afirmar que en el proceso atencional interviene una modulación del procesamiento de la información sensorial, posiblemente a nivel de las proyecciones desde el núcleo pulvinar del tálamo a la corteza extraestriada (Hillyard y Picton, 1987; Mangun y Hillyard, en prensa).

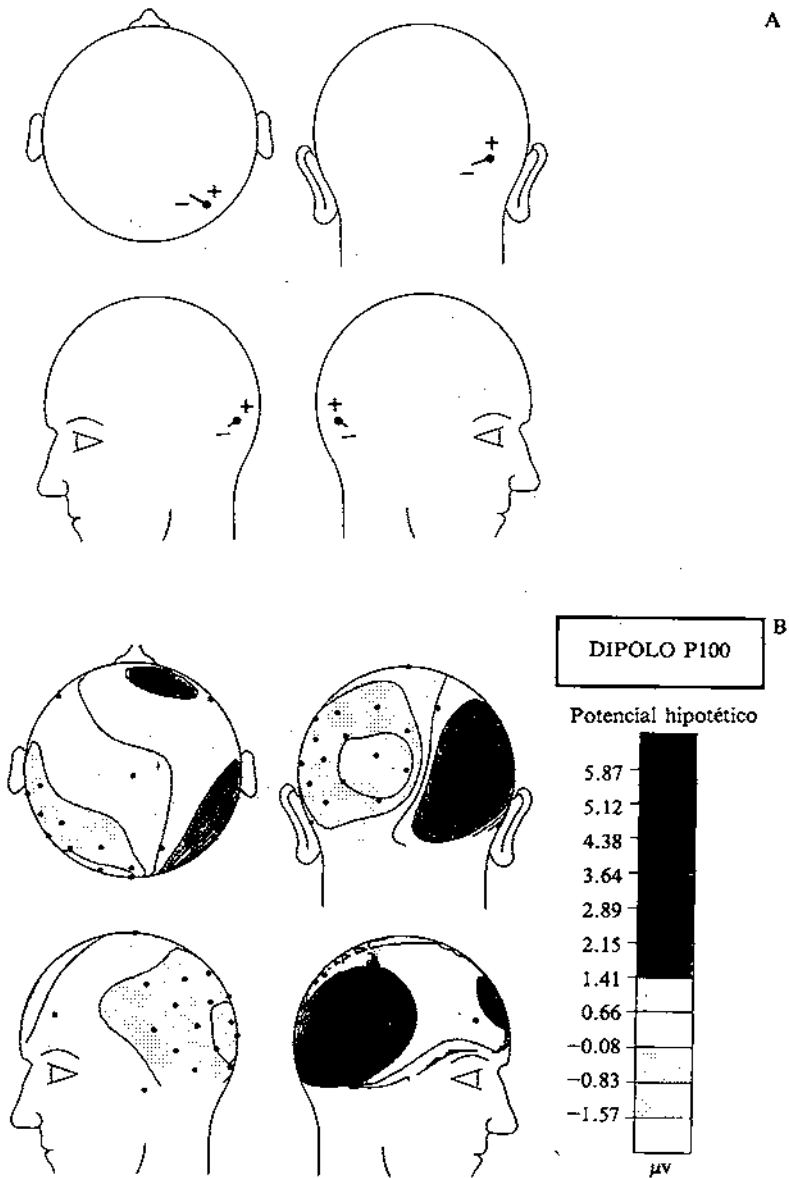


Figura 6. A) Localización del dipolo hipotético del componente P100 calculado utilizando las técnicas de localización cerebral descritas en el Apéndice C. Las distintas imágenes corresponden a distintas proyecciones del dipolo. La localización del mismo coincide con la cisura calcarina que es donde se asienta el córtex visual primario. B) Distribución del voltaje producido por el dipolo presentado en A en un modelo de las propiedades eléctricas de la cabeza. Obsérvese la similitud de la distribución de voltaje obtenida a partir del modelo eléctrico de la cabeza con la distribución real de voltaje mostrada en figura 4A.

Conclusión

En el presente trabajo se ha defendido el interés de las técnicas de registro de la actividad eléctrica cerebral, mediante electrodos de superficie colocados sobre el pericráneo, frente a otras técnicas funcionales de estudio de la actividad cerebral —por ejemplo, PET o rCBF—, fundamentalmente en base a su potencia para abordar la actividad intrínseca al procesamiento de la información en poblaciones neuronales en el preciso instante en que se produce. Asimismo, se han discutido los mecanismos de generación de la actividad eléctrica cerebral que se registra con electrodos de superficie, y se han presentado diferentes técnicas para el análisis y representación gráfica de mapas de potencial neuroeléctrico, así como para la localización de los posibles generadores corticales de tales potenciales. Finalmente, se han aplicado estas técnicas a los potenciales evocados durante una tarea de atención selectiva visual, y se ha sugerido, en base a la localización del dipolo hipotético del componente P100 y a que éste se ve afectado por el esfuerzo atencional, que el córtex visual primario ha de jugar un papel importante durante la selección de información visual para su procesamiento posterior. Utilizando un procedimiento similar será posible formular hipótesis sobre la localización de los generadores neuroeléctricos de potenciales evocados asociados a procesos cerebrales, tales como las respuestas de orientación (componente N200; Näätänen y Gaillard, 1983), la actualización de la memoria de trabajo (componente P300; Donchin y Coles, 1988), la expectancia (componente CNV; McCallum, 1988), o el procesamiento semántico (componente N400; Kutas y Van Petten, 1987).

REFERENCIAS

- Berger, H. (1929). Über des elektrenkephalogramm des menchen. *Archiv für Psychiatrie*, 87, 527-570.
- Caton, R. (1875). The electric currents of the brain. *British Journal of Medecine*, ii, 278.
- Cooper, R. (1971). Recording changes in electrical properties in the brain: the EEG. In R.D. Myers (Ed.), *Methods in Psychobiology* (Vol. 1, pp. 156-205). London: Academic Press.
- Day, B.L., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Maertens de Noordhout, Nakashima, K., Shannon, K. & Marsden, C.D. (1989). Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. *Brain*, 112, 649-663.
- Darcey, T.M., Ary, J.P. & Fender, D.H. (1980). Methods for the localization of electrical sources in the human brain. In H.H. Kornhuber & L. Deecke (Eds.), *Motivation, motor and sensory processes of the brain. Progress in Brain Research* (Vol. 54, pp. 128-134). North Holland: Elsevier.
- Delgado-García, J.M., Vidal, P.P., Gómez, C. & Berthoz, A. (1989). A neurophysiological study of prepositus hypoglossi neurons projecting to oculomotor and preoculomotor nuclei in the alert cat. *Neuroscience*, 29, 291-307.
- Donchin, E. & Coles, M.G.H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating. *Behavioral and Brain Sciences*, 11, 357-374.
- Duffy, F.H. (1986). *Topographic mapping of brain electrical activity*. Boston, MA: Butterworth.
- Fender, D.H. (1987). Source localization of brain electrical activity. In A.S. Gevins & A. Remond (Eds.), *Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals* (pp. 355-403). North Holland: Elsevier.
- Gevins, A.S. (1987). Correlation analysis. In A.S. Gevins & A. Remond (Eds.), *Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals* (pp. 355-403). North Holland: Elsevier.
- Gómez, C., Torres, G., Jiménez-Rodríguez, G. & Delgado-García, J.M. (1986). A quantitative analysis of abducens motoneuron behavior during saccadic eye movements in the alert cat. *Neuroscience Research*, 3, 345-350.

- Helmholtz, H. (1853). Über einige gesetze der vertheilung elektrischer ströme in körperlichen leitern, mit anwendung auf die thierischelektrischen versuche. *Ann. Phys. Chem. Res.*, 29, 211-233 y 353-377.
- Hillyard, S.A. & Picton, T.W. (1987). Electrophysiology of cognition. In *Handbook of Physiology* (pp. 519-583). American Physiological Society.
- Hubbard, J.I., Llinás, R. & Quastel, D.M.J. (1969). *Electrophysiological analysis of synaptic transmission* (Monograph of the Physiological Society). London: Edward Arnold.
- Kutas, M., McCarthy, G. & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197, 792-795.
- Kutas, M. & Van Petten, C. (1987). Event-related potentials studies of language. In P.K. Ackles, J.R. Jennings & M.G.H. Coles (Eds.), *Advances in Psychophysiology* (Vol. 3, pp. 139-187). Greenwich, Conn: JAI Press.
- Livanov, M.N. (1977). *Spatial organization of cerebral processes*. New York: Wiley.
- Lorente de Nó, R. (1947). A study of nerve physiology. *Studies of the Rockefeller Institute of Medical Research*, 132, 384-477.
- Maier, J., Dagnelie, G., Spekreijse, H. & van Dijk, B.W. (1987). Principal components analysis for source localization of VEPs in man. *Vision Research*, 27, 165-177.
- Mangun, G.R. & Hillyard, S.A. (in press). Electrophysiological studies of visual selective attention in humans. In A. Scheibel y A. Wechsler (Eds.), *The neurobiological foundations of higher cognitive function* New York: Guilford.
- Martin, J.H. & Brust, J.C.M. (1985). Imaging the living brain. In Eric R. Kandel & J.H. Schwartz (Eds.), *Principles of neural science* (pp. 259-283). North Holland: Elsevier.
- McCallum, W.C. (1988). Potentials related to expectancy, preparation and motor activity. In T.W. Picton (Ed.), *Human event-related potentials. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* (Vol. 3, pp. 427-517). North Holland: Elsevier.
- Mitzdorf, U. (1986). The physiological causes of VEP: Current source density analysis of electrically and visually evoked potentials. In R.Q. Cracco & I. Bodis-Wollner (Eds.), *Evoked potentials: Frontiers of Clinical Neuroscience* (Vol. 3, pp. 141-154). New York: Alan R. Liss.
- Näätänen, R. & Gaillard, A.W.K. (1983). The orienting reflex and the N2 deflection of the event-related potential (ERP). In A.W.K. Gaillard & W. Ritter (Eds.), *Tutorials in ERP research: Endogenous components* (pp. 119-141). North Holland Publishing Company.
- Pernier, J., Perrin, F. & Bertrand, O. (1988). Scalp current density fields: concept and properties. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69, 385-389.
- Perrin, F., Bertrand, O. & Pernier, J. (1987). Scalp current density mapping: value and stimulation from potential data. *IEEE Transactions in Biomedical Engineering*, 34, 283-288.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O. & Echallier, J.F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72, 184-187.
- Picton, T.W. & Hink, R.F. (1974). Evoked potentials: How? What? and Why? *American Journal of EEG Technology*, 14(1), 9-44.
- Pöppel, E. (1978). Time perception. In R.H. Herschel, W. Leibowitz & H.L. Teuber (Eds.), *Handbook of sensory Physiology* (pp. 713-731).
- Regan, D. (1989). *Human brain electrophysiology*. New York: Elsevier.
- Rose, D.F., Smith, P.D. & Sato, S. (1987). Magnetoencephalography and epilepsy research. *Science*, 238, 329-335.
- Ruschkin, D.S. (1988). Measurement of event-related potentials: signal extraction. In T.W. Picton (Ed.), *Human event-related potentials. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* (Vol. 3, pp. 7-43). North Holland: Elsevier.
- Scherg, M. (1990). Fundamentals of dipole source analysis. In F. Grandori, M. Hoke & G.L. Romani (Eds.), *Advances in Audiology* (Vol. 6 pp. 40-69).
- Woods, D.L. (1990). The physiological basis of selective attention: Implications of event-related potentials studies. In J.W. Rorhbaugh, R. Parasuraman & R. Jonhson (Eds.), *Event-related brain potentials: Basic issues and applications* (pp. 178-209). Oxford: Oxford University Press.
- Williamson, S.J. & Kauffman, L. (1987). Analysis of neuromagnetic signals. In A.S. Gevins & A. Remond (Eds.), *Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals* (pp. 405-448). North Holland: Elsevier.

APÉNDICE A

CAMPOS ELÉCTRICOS EXTRACELULARES GENERADOS POR LA ACTIVIDAD DE LAS NEURONAS.

Si se coloca un electrodo en el espacio extracelular (a) y se compara su voltaje con un punto de referencia lejano (b), la diferencia de voltaje que se detecte será proporcional a la corriente que atraviese las membranas de las neuronas cercanas (I_m). El flujo de corriente en el exterior de las neuronas (J_m) será a su vez proporcional, pero de sentido contrario, a la variación del flujo de corriente en el interior de las mismas (J_i) (Figura 2), o, lo que es lo mismo, a la derivada parcial con respecto a la dirección del elemento neuronal por el que circula la corriente:

$$(1) \quad -J_m = \partial J_i / \partial x$$

A su vez, el flujo de corriente en el interior de la neurona es proporcional al gradiente de potencial en el interior de la célula (ley de Ohm: $-R_i * I_i = V_i$):

$$(2) \quad -R_i * J_i = \partial V / \partial x$$

siendo R_i la resistencia interna de la célula.

Por lo tanto, de (1) y de (2) se deduce que el flujo de corriente que circula en el exterior de la neurona es proporcional a la segunda derivada parcial del voltaje en el interior de ésta:

$$(3) \quad J_m = 1/R_i * \partial^2 V / \partial x^2$$

Dado que el potencial extracelular es función de la corriente iónica que sale de la neurona ($V_{a-b} = I_m * R_e$, siendo R_e la resistencia extracelular), se deduce de (3) que el voltaje registrado en el exterior de la célula es función del cambio interior de potencial. Además, si consideramos el caso particular de la transmisión del potencial de acción, que es una onda que se transmite en el axón sin decremento de intensidad y a una velocidad constante (v), el cambio de potencial en el espacio está relacionado con el cambio de potencial en el tiempo por la ecuación de ondas ($\partial^2 V / \partial x^2 = [1/v^2] * [\partial^2 V / \partial t^2]$):

$$(4) \quad J_m = 1/R_i * \partial^2 V / \partial t^2 \cdot 1/v^2,$$

o, lo que es lo mismo,

$$(5) \quad I_m = a/R_i * \partial^2 V / \partial t^2 \cdot 1/v^2,$$

para $J_m = I_m/a$, siendo a el área del axón.

De este análisis se deduce que el potencial de acción registrado extracelularmente es igual a la segunda derivada con respecto al tiempo del potencial de acción registrado en el interior de la célula (Lorente de Nó, 1947; Hubbard y cols., 1969).

APÉNDICE B

ANÁLISIS DE LA DENSIDAD DE CORRIENTE (CSD).

El objetivo de esta técnica aplicada al estudio de la actividad eléctrica registrada sobre el pericráneo es calcular la corriente que está fluyendo o abandonando el pericráneo en una determinada posición, a fin de determinar las posibles fuentes de actividad eléctrica en la cor-

teza cerebral. La densidad de corriente es una cantidad escalar que nos da un promedio de las corrientes que circulan por un determinado volumen cerebral, por lo que sus unidades son en amperios/cc.

Sea P un punto sobre el pericráneo con coordenadas en ejes ortogonales (x,y,z). El flujo de corriente (J, medido en amperios/cm²) que diverge por el pericráneo en el plano tangencial —el formado por las direcciones x e y— será igual al flujo de corriente que proviene en la dirección perpendicular al cráneo (z), que es producido por la actividad eléctrica cerebral:

$$(6) \quad \partial J_x / \partial x + \partial J_y / \partial y = \partial J_z / \partial z$$

Dado que el flujo laminar de corriente es proporcional al gradiente del voltaje:

$$(7) \quad J = \sigma \cdot (\partial V / \partial x, \partial V / \partial y, \partial V / \partial z)$$

siendo σ la conductividad eléctrica del medio.

Sustituyendo J por el voltaje en (6), obtenemos la ecuación de densidad de corriente en el punto P del pericráneo:

$$(8) \quad I_z = \sigma \cdot (\partial^2 V / \partial x^2 + \partial^2 V / \partial y^2)$$

lo cual nos indica que la densidad de corriente en la zona circundante a un electrodo puede ser calculada como la segunda derivada parcial en el plano tangencial al cráneo del voltaje que registramos (Perrin y cols., 1987; Pernier y cols., 1988; Mitzdorf, 1986). De hecho, las derivadas parciales en un punto se computan, en la práctica, a partir de las diferencias de voltaje en ese punto con respecto a los electrodos circundantes (cálculo de Laplacianos).

APÉNDICE C

CÁLCULO DE LAS FUENTES DE ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL.

El presente apéndice resume el proceso que realiza el programa BESA (*Brain Electrical Activity Sources*) diseñado por Scherg (1990). Este programa usa un método distinto al de análisis de componentes principales para la determinación de las formas de onda de los generadores cerebrales. El cambio de voltaje en un determinado electrodo en función del tiempo $V_k(t)$, siendo k la localización de un determinado electrodo, es:

$$(9) \quad V_k(t) = C_{k1} S_1(t) + C_{k2} S_2(t) + \dots + C_{km} S_m(t)$$

Esta ecuación implica que el potencial en un determinado electrodo $V_k(t)$ es la superposición lineal de m componentes de actividad $S(t)$, multiplicada por un factor de atenuación C propio para cada componente, y que es a su vez función de la localización y orientación intracerebral del generador. Dado que existen n electrodos sobre el pericráneo del sujeto, pero que uno de ellos actúa como referencia, pueden plantearse hasta $n-1$ ecuaciones del tipo (9) que sean linealmente independientes. La manera práctica de computar la localización y dinámica de las fuentes consiste en situar arbitrariamente una serie de dipolos (en número menor que el número de electrodos activos), y estimar a continuación los coeficientes de atenuación en función de la orientación y localización arbitraria del dipolo; con ello pueden calcularse, resolviendo el sistema de ecuaciones del tipo (9), los voltajes en origen de los distintos generadores. Una vez obtenidos los hipotéticos voltajes fuente de los generadores, se calcula el voltaje que cabría esperar a partir de los dipolos arbitrarios situados en un modelo matemático del comportamiento eléctrico de la cabeza (para una descripción de este modelo, consultar Fender, 1987).

La aplicación de este proceso nos devuelve el voltaje esperado sobre el pericráneo, y a continuación se compara con los registros reales; si la varianza residual es suficientemente baja, se detiene el proceso; en cambio, si aún es alta, se recomienza iterativamente cambiando los parámetros de los dipolos hasta que se obtiene un mínimo aceptable.