

# Análisis matemáticos en el estudio de señales electroencefalográficas

E. Urrestarazu, J. Iriarte

## MATHEMATICAL ANALYSES IN THE STUDY OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SIGNALS

**Summary.** Aim. *The principal mathematical techniques applied to the EEG are reviewed. Development. After the introduction of digital EEG, new mathematical tools have been developed for the EEG analysis. Nowadays there are several techniques that analyse the EEG signal in different ways, getting a better understanding of the EEG: development of new montages; artifact removal; analysis in time domain, phase coherence and synchrony; source analysis; epileptic seizures detection and prediction; superposition of electrical activity and other neuroimaging techniques. Although they have demonstrated their efficacy, the comparison between them is not always easy. Conclusions. The development of mathematical tools for EEG analysis has improved the knowledge of the electric cerebral activity in normal and pathological conditions. They study many different aspects of the EEG signal. Their continuous development will produce an increase the knowledge of the normal and pathological cerebral functions. [REV NEUROL 2005; 41: 423-34]*

**Key words.** EEG. Mathematical techniques.

## INTRODUCCIÓN

Berger en 1929 desarrolló un sistema de registro de la actividad eléctrica cerebral [1], pero no fue hasta la década de los cuarenta cuando comenzó a utilizarse de modo rutinario en gran número de pacientes [2]. La señal registrada en el electroencefalograma (EEG) es compleja, ya que contiene la suma de la actividad de diferentes poblaciones neuronales de distintas áreas cerebrales y también puede recoger actividad eléctrica de origen extracerebral (artefactos). Los registros iniciales se realizaban en papel, lo que impedía posteriores análisis de la señal, pero la introducción de la informática y el desarrollo de los EEG digitales revolucionó los sistemas de procesamiento del EEG. La señal se almacena como el valor numérico de la diferencia de potencial entre cada electrodo y una referencia que se considera neutra. La frecuencia de muestreo es el número de valores puntuales de voltaje que guarda de cada segundo. Es un dato muy importante a la hora de realizar análisis matemáticos sobre la señal y suele variar generalmente entre 200 y 1.000 Hz. Los datos se almacenan en el disco duro del ordenador o en discos externos, y se presentan en el monitor. *A posteriori* podemos reformatear montajes (monopolares, bipolares, etc.), cambiar la sensibilidad, el número de segundos por página, los filtros, etc. Además podemos aplicar programas de detección automática de eventos, análisis de frecuencia y otros tipos de análisis [3]. Otra ventaja es la posibilidad de sumar señales y promediarlas, de tal forma que es posible, como en los potenciales evocados, facilitar la detección de ondas o componentes de pequeño voltaje, pero que se repiten a lo largo del tiempo y que al promediarlas destacan sobre la actividad de fondo.

Aceptado: 12.04.05.

Unidad de Epilepsia. Departamento de Neurología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra, España.

Correspondencia. Dr. Jorge Iriarte. Unidad de Epilepsia. Departamento de Neurología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, 36. E-31008 Pamplona (Navarra). Fax: 34 948 172 294. E-mail: jiriarte@unav.es

Agradecimientos. Al ingeniero M. Valencia y al Dr. M. Alegre, por sus explicaciones a la hora de redactar este artículo y por su trabajo en el análisis de señales que llevan a cabo en el Servicio de Neurofisiología.

E. Urrestarazu es investigadora en el Instituto Neurológico de Montreal gracias a una beca del Departamento de Educación del Gobierno Vasco.

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Las nuevas técnicas de procesamiento matemático han permitido una mejor comprensión de las bases neurofisiológicas del EEG y es de suponer que su futuro desarrollo lleve a aumentarla de modo significativo. Se han desarrollado nuevos montajes, filtros y técnicas de eliminación de artefactos, de análisis de frecuencias, sistemas de análisis de fuentes y de predicción de crisis. En este trabajo revisamos las principales técnicas empleadas en las distintas áreas de estudio del EEG.

## NUEVOS TIPOS DE MONTAJES

El montaje empleado para la revisión del EEG influye en la visualización del mismo, de tal modo que un determinado montaje puede poner en evidencia alteraciones no observadas en otros montajes. En los registros en papel no se podían modificar los montajes en los que se había realizado el registro, por lo que era importante seleccionar de antemano los montajes más adecuados.

En los registros digitales se almacenan los valores numéricos de la diferencia de potencial entre un electrodo y una referencia común, lo que permite que —al trabajar con estos datos— podamos convertir la señal a cualquiera de los montajes tradicionales (monopolares y bipolares) y, además, podamos crear montajes virtuales o interpolados y montajes de fuente [4] con el fin de mejorar la visualización y localización de las posibles alteraciones.

### Montajes virtuales o interpolados

En los montajes virtuales o interpolados, se aplican transformaciones matemáticas sobre los valores registrados mediante electrodos reales. Esto permite calcular el voltaje en electrodos estandarizados o en cualquier localización, sustituir los canales erróneos por interpolación del resto de todos los electrodos, calcular la densidad de fuentes de corriente en cada electrodo (*current source density*, CSD), y calcular referencias construidas con la media de varios electrodos. Ejemplos de este tipo de montajes son el montaje laplaciano y el montaje libre de referencia. El montaje laplaciano se basa en el cálculo de la densidad de fuentes de corriente [5-9]. Estima en un punto de la corteza la densidad de corriente que es radial a ese punto ( $A/cm^2$ ). Permite mejorar la resolución espacial del EEG, aunque requiere un alto número de electrodos (64-128 electrodos) [7,10,11]. Existen múltiples algoritmos [10-16], pero el más utilizado en electroen-

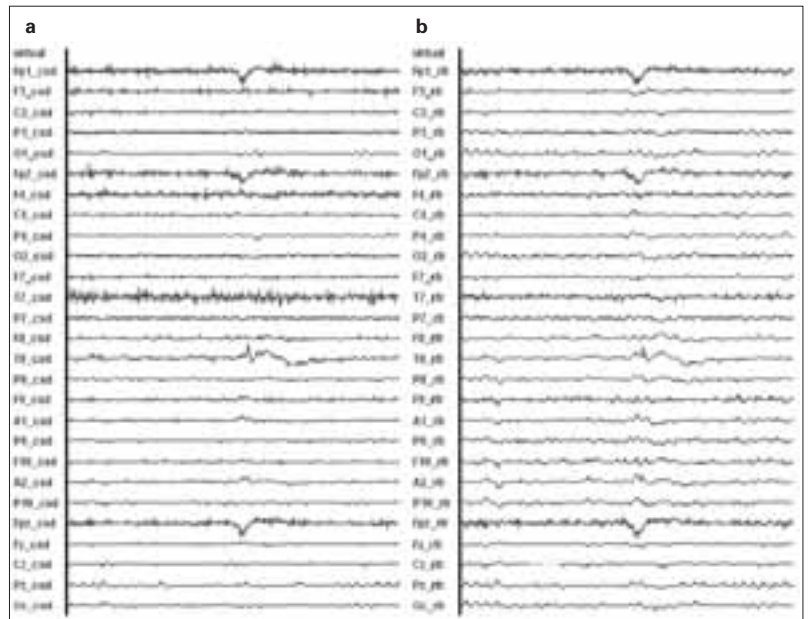
cefalografía debido a su fácil computación es el método 'del vecino próximo ponderado por la inversa de la distancia' (*nearest neighbor inverse distance-weighted method*), en el que el potencial de un electrodo se transforma de acuerdo con el valor observado en electrodos vecinos teniendo en cuenta la distancia que los separa del mismo [17-19]. En los montajes libres de referencia se recalculan valores de potencial considerando que la corriente neta en la superficie de la cabeza es cero [4]. La figura 1 muestra un EEG con una descarga tipo punta-onda anterotemporal derecha (T8) en montajes laplaciano y libre de referencia.

### Montajes de fuentes

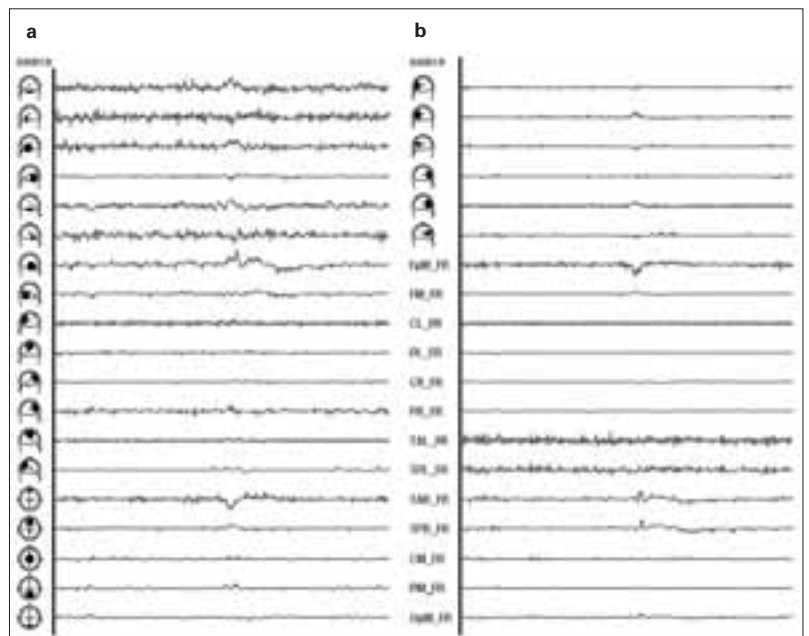
Con los montajes habituales puede investigarse muy aproximadamente bajo qué zona de la superficie se localiza un evento. En cambio, con los montajes de fuentes se intenta resolver el problema inverso, es decir, responder a la pregunta de cuánto participa una determinada área cerebral en un evento registrado a distancia. Cada canal reconstruye la actividad generada en una zona cerebral [4]. Para ello iguala a cero los pesos de las actividades no originadas en la zona, lo que se denomina 'filtro espacial'. Para que esta estrategia sea eficaz es necesario conocer las regiones implicadas y que su número sea pequeño [20,21]. Existen trabajos con 16 y 19 regiones cerebrales seleccionadas que enfatizan la separación de actividades originadas en distintas posiciones sublobulares de los lóbulos temporales (basal, polar, lateral) [21-25]. Se reconstruye la morfología del EEG original estimando el peso de todos los canales para cada actividad [20,26]. La figura 2 muestra un EEG en montaje de fuentes temporal y frontal. Básicamente, se fundamenta en la posibilidad de modelar la actividad de grupos neuronales mediante dipolos. Dado que conocemos cuál es el campo eléctrico que genera un dipolo, podemos 'meter' ese dipolo dentro de un medio (una cabeza, una caja, etc.) y luego calcular los campos que aparecen sobre la superficie de dicho medio. Si se tiene una señal, es posible modificar los parámetros del dipolo para que la actividad que da el dipolo y la que tenemos registrada coincidan. Si la señal que tenemos grabada es muy compleja, no basta con un único dipolo, sino que hay que añadir más dipolos para que el ajuste sea mejor. Las variantes dependen de cómo se establece el número de dipolos, cómo se asume qué es ruido, cómo se ajusta una señal a otra, etc.

### MÉTODOS DE ELIMINACIÓN DE ARTEFACTOS

Además de los filtros digitales, se han ideado nuevos métodos de eliminación de artefactos como son la regresión en el dominio del tiempo o de la frecuencia, el análisis de componentes principales (*principal component analysis*, PCA) y el análisis de componentes independientes (*independent component analysis*, ICA). Probablemente, en un futuro próximo la lista se ampliará.



**Figura 1.** Montajes virtuales o interpolados. Descarga de tipo punta-onda temporal derecha (T8). a) Montaje laplaciano; b) Montaje libre de referencia. Programa BESA.



**Figura 2.** Montajes de fuentes. Descarga de tipo punta-onda temporal derecha de la figura 1. a) Montaje de fuente temporal; b) Montaje de fuente frontal (seis canales superiores). Programa BESA. Cada canal representa la señal originada en el área señalada en el eje de abscisas. La descarga de tipo punta-onda es claramente visible en el montaje de fuentes temporales, en el canal que representa a la región anterotemporal derecha, pero pasa desapercibida en el montaje de fuentes frontales (seis canales superiores de la figura b).

### Regresión en el dominio del tiempo o en el dominio de la frecuencia

La introducción de la función de regresión en la eliminación de artefactos fue un gran avance respecto a las técnicas analógicas [27]. Esta técnica se ha utilizado para la eliminación del artefacto ocular. Consiste en calcular la proporción de una variable que se explica por otra, en el caso de corrección de actividad ocular la cantidad de electrooculograma (EOG) que está presente en un determinado canal de EEG. Posteriormente se escala el EOG

según la proporción calculada y se resta al EEG. Se puede referir al dominio del tiempo, al comparar los voltajes del EOG y EEG en cada punto de tiempo sin tener en cuenta la frecuencia [28-30], o al dominio de la frecuencia, al calcularlo para diferentes frecuencias [31-34]. Los análisis matemáticos en el dominio de la frecuencia se basan en que, debido a las distintas características de atenuación de los medios por los que pasa la actividad ocular hasta llegar a los electrodos, los voltajes del movimiento ocular se propagan de forma distinta para las diferentes frecuencias implicadas [35,36]. Las fórmulas matemáticas empleadas son más complejas y no han demostrado ser mejores en registros reales que las del dominio del tiempo [34,37,38]. Con estos métodos de eliminación de artefacto se extrae también actividad de origen cerebral que se registra en los canales del EOG. Por otra parte, la eliminación del artefacto muscular con esta técnica no es factible debido a que señales de diferentes músculos requieren distintos canales de referencia. Sí es posible eliminar, en cambio, el artefacto de corriente alterna [39].

### Filtros espaciales

Una nueva aproximación a la corrección de artefactos es la de los 'componentes espaciales'. Pretende evitar la distorsión de la actividad cerebral mediante la separación de la contribución de distintas fuentes al EEG. Los componentes se definen por sus topografías. Existen varias técnicas que intentan separar topográficamente la actividad cerebral de la de los artefactos.

Las técnicas basadas en modelos de dipolos espaciotemporales se han utilizado para eliminar artefactos oculares [40,41]. Requieren la asunción *a priori* del número de dipolos por sacada, parpadeo y otro tipo de movimientos oculares, y supone que presentan una estructura de dipolo simple. Las inexactitudes al modelar los dipolos del artefacto pueden provocar errores en la localización de las fuentes y en su contribución al EOG y al EEG [41,42].

Otra técnica empleada es la del PCA. Para calcular los componentes se utiliza la descomposición en valores singulares (*singular value decomposition*, SVD) [43-46]. Los componentes están decorrelacionados linealmente y pueden remezclarse para reconstruir el original mediante una computación inversa. Se identifican los componentes visualmente en un segmento de EEG y, *a posteriori*, se crean los filtros según las topografías de la señal cerebral y del artefacto. El PCA encuentra direcciones ortogonales con la mayor varianza de los datos, condición que no se cumple habitualmente en las señales neurobiológicas [47], por lo que se producen atenuaciones y distorsiones de la actividad cerebral [39,45]. A pesar de ello, se ha demostrado que en la eliminación de artefactos es más eficaz que el cálculo de dipolos [41].

El ICA separa las señales complejas en componentes estadísticamente independientes. Los artefactos y la actividad cerebral son claramente independientes y, además, las direcciones de los componentes separados no son ortogonales, por lo que se ajusta más a las características de las señales bioeléctricas que el PCA. Ha demostrado mayor eficacia en la eliminación de artefactos que los métodos anteriormente descritos [39,48-50].

## ANÁLISIS EN EL DOMINIO DE LA FRECUENCIA, COHERENCIA DE FASE Y SINCRONÍA

### Dominio de la frecuencia

Una manera clásica de describir el EEG es en términos de bandas de frecuencia. La frecuencia es el número de veces que un proce-

so se repite en un período o ciclo elegido. El problema de cuantificar la frecuencia lo resolvió inicialmente Fourier. Según su teorema toda señal periódica se puede descomponer en un conjunto de ondas seno y coseno, con su amplitud, fase y frecuencia, que sumadas entre sí reproducen la señal original. Este método –y más en concreto, la transformada rápida de Fourier (*fast Fourier transform*, FFT)– ha sido el más ampliamente utilizado en el análisis de frecuencia del EEG [51-55]. Todos estos métodos presuponen que el contenido frecuencial de la señal no varía a lo largo del período analizado, lo que limita su uso al análisis de señales estacionarias. Ésta continúa siendo su principal limitación, aunque se hayan desarrollado variantes, como la transformada en ventana de Fourier (*windowed Fourier transform*, WFT), que intenta estudiar cambios frecuenciales a lo largo del tiempo. El análisis de Fourier consiste en la descomposición de la señal en las ondas seno, que sumadas dan la señal original; su fundamento está en la idea de que una señal sinusoidal contiene un número finito de frecuencias y, por tanto, puede descomponerse en un número finito de ondas seno. Cada onda seno se define por la frecuencia, amplitud y fase. Para agilizar el cálculo se puede aplicar el algoritmo a un número de muestras potencia de dos (FFT). El conjunto de ondas seno de la señal forma el espectro de frecuencias de esa señal. Gracias a este análisis es posible estudiar la señal electroencefalográfica también en el dominio de la frecuencia y no sólo en el tiempo. La WFT consiste en la aplicación de la transformada a períodos de tiempo breves y sucesivos, para intentar solucionar el problema de la aplicabilidad a señales no estacionarias, pero con limitaciones para el análisis de frecuencias bajas. La técnica *temporal spectral evolution* (TSE), desarrollada por Salmelin y Hari, permite observar cambios en períodos del orden de milisegundos [56,57].

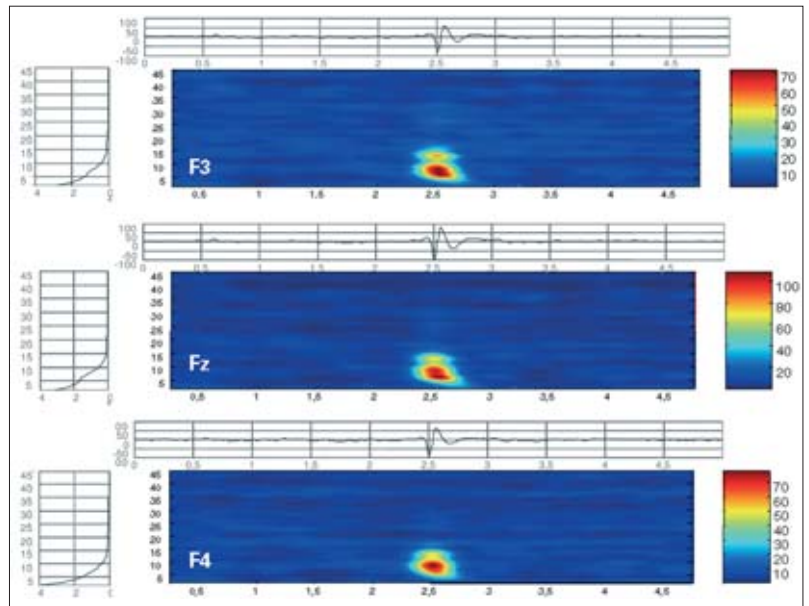
El grupo de Pfurscheller [58] desarrolló un procedimiento para cuantificar cambios frecuenciales a lo largo del tiempo, y lo denominó *event-related desynchronization* (ERD). Consta de una serie de pasos sucesivos. Primero aplican un mismo filtro digital a cada barrido de la señal y delimitan la banda de frecuencias que se va a estudiar. A continuación, se eleva cada barrido filtrado al cuadrado y se calcula la suma de todos ellos. Finalmente, se promedian los valores obtenidos en pequeñas ventanas de duración constante, y se normalizan con respecto al valor medio de una ventana preestímulo expresándolos en porcentaje con respecto a ella. Este método tiene la ventaja de su simplicidad de cálculo, y su aplicación está muy difundida. También, en la segunda mitad del siglo XX, se desarrollaron diversos métodos de análisis de tiempo-frecuencia, que permiten valorar la evolución temporal de los cambios de frecuencia. Dos ejemplos son la transformada *wavelet* (TW) y la expansión de Gabor [59]. Estos métodos ofrecen importantes ventajas frente a otros sistemas de análisis. A diferencia del análisis de Fourier, tanto el análisis *wavelet* como la expansión de Gabor permiten separar la distribución de energía de una señal en distintos componentes frecuenciales a lo largo del tiempo [60-63], por lo que son aplicables a señales no necesariamente estacionarias (Fig. 3). La TW de la derivación X (TW<sub>x</sub>) de una señal  $s(t)$  se define como la convolución de esta señal con versiones escaladas y desplazadas de una función específica denominada la *wavelet* madre. Este análisis puede interpretarse como un banco de filtros, con un ancho de banda proporcional a su frecuencia. De esta forma, la resolución temporal aumenta a frecuencias altas, y la resolución frecuencial lo hace a frecuencias bajas. La expansión de Gabor es una variante en la que la señal queda expresada como la suma

ponderada de una serie de funciones desplazadas en tiempo y frecuencia a partir de una función elemental  $g(t)$ ; de esta forma, cada coeficiente  $G_{t,f}$  puede interpretarse como la energía contenida en la señal alrededor de un instante  $t$ , para los componentes en torno a la frecuencia  $f$ . La representación de estos coeficientes en un mapa de colores en dos dimensiones muestra, por tanto, una imagen completa de la evolución temporal de los diversos componentes frecuenciales.

Aunque los fundamentos matemáticos de este análisis tienen ya más de medio siglo, su aplicación práctica para el análisis de señales de EEG es mucho más reciente. Su primer uso fue en el estudio de señales sísmicas; progresivamente su empleo se extendió al campo del procesado de imágenes [64,65]. Actualmente, su aplicación está muy difundida en el análisis de señales de múltiples tipos, dentro y fuera del ámbito biomédico (estudio de turbulencias, corrientes marítimas, discriminación de lenguaje, imágenes de resonancia magnética (RM) y análisis de potenciales de acción) [66-69]. A pesar de sus numerosas ventajas, sólo a lo largo de las dos últimas décadas han comenzado a aplicarse a las señales eléctricas cerebrales. Varios trabajos han demostrado que el análisis *wavelet* es una herramienta matemática adecuada para el análisis de señales EEG con el fin de comprobar los cambios frecuenciales relacionados, por ejemplo, con el movimiento [70-72] o con descargas epileptiformes y crisis epilépticas [51,73,74].

### Coherencia de fase y sincronía

En los últimos años el concepto de sincronía ha ganado importancia como modelo de integración neuronal tanto a pequeña escala (entre dos neuronas) como entre diferentes áreas cerebrales. La sincronía se puede definir de diversas maneras, pero la más usada en el estudio del EEG es el ligamiento en fase (*phase locking*) de grupos de neuronas que oscilan en bandas específicas de frecuencia durante un período de tiempo limitado [75]. Mediante este mecanismo se consigue la integración de información [76-82]. Por otra parte, alteraciones en la sincronía neuronal pueden ser el origen de los déficit de patologías neurológicas como la esquizofrenia [83], la depresión [84], la enfermedad de Parkinson [85, 86], los traumatismos craneales [87] o la epilepsia [88-93]. Para estudiar la sincronización en el EEG se han desarrollado diversos algoritmos matemáticos [94]. En general, se precisan dos pasos: estimar la fase instantánea en cada señal y cuantificar el grado de ligamiento en un período mediante criterios estadísticos. Los métodos basados en *wavelets* y la transformada de Hilbert estiman la fase instantánea y son equivalentes [95]. Las estadísticas basadas en el ligamiento de fase (*phase-locking statistics*, PLS) [75] y las estadísticas basadas en el ligamiento de fase de un único ensayo (*single-trial phase-locking statistics*, S-PLS) [96] utilizan un algoritmo *wavelet* complejo para cuantificar la estabilidad del ligamiento de fase entre dos señales en un rango de frecuencia predeterminado. El S-PLS se diferencia por no requerir repeticiones de los eventos para realizar el cálculo. La transformada de Hilbert se basa en el concepto analítico de señales de Gabor (1946), y se ha investigado en modelos de sistemas y datos experimentales [97]. Otras técnicas más recientes usan modelos adaptativos de señales, de autorregresión, para estimar la fase [98-100].



**Figura 3.** Análisis de tiempo-frecuencia. TW. Análisis de 5-45 Hz (ordenadas) en un segmento de EEG de 5 s (abscisas) con una descarga punta-onda frontal en el segundo 2,5. La energía está representada en una escala de grises. Electrodo F3, Fz y F4.

### ESTUDIO DE FUENTES DEL EEG

En el EEG se registra la mezcla de distintas actividades eléctricas. Se puede intentar comprender la dinámica cerebral mediante la resolución del denominado problema directo, es decir, intentar determinar la distribución de la actividad en superficie a partir de fuentes intracraniales conocidas. Sin embargo, el principal problema de la electroencefalografía clínica consiste en conocer cuáles son las fuentes intracerebrales a partir del conocimiento de la distribución de actividades en superficie, lo que se ha dado en llamar 'problema inverso'. Ambos tipos de técnicas están interrelacionados. Muchas de las técnicas diseñadas para resolver el problema inverso se basan en los modelos de resolución del problema directo.

#### Solución del problema directo

Para calcular los potenciales en superficie generados por una fuente intracranial imaginaria es necesario utilizar un modelo de cabeza lo más parecido posible a la realidad. El cerebro y las estructuras que lo rodean no son un medio homogéneo. Los potenciales de campo que registramos en superficie están influidos por las distintas conductividades del líquido cefalorraquídeo (LCR), meninges, cráneo, tejido adiposo y piel [101]. También se ha descrito la distorsión producida por los agujeros del cráneo [102]. Esto, además de actuar como un filtro de alta frecuencia, es responsable, al menos en parte, de la atenuación de la señal que llega a la superficie [103]. El modelo de cabeza utilizado debe considerar esta complejidad. Desde la década de los 70, las distintas aproximaciones a la resolución del problema directo han tenido en cuenta la distribución potencial del dipolo en las distintas capas [104-108]. En los primeros modelos, tres o cuatro esferas concéntricas representaban las distintas capas. Desde finales de los años ochenta, gracias a los avances de la RM, se han ido adoptando modelos más realistas de la geometría tridimensional del cerebro y las distintas capas que lo recubren [109-113]. Estas técnicas aumentan la complejidad de los cálculos para resolver el problema y, por tanto, requieren la

aplicación de métodos numéricos. Se descompone el volumen conductor en una malla formada por un número discreto de elementos. La exactitud del método aumenta con el número de elementos y es inversamente proporcional a su tamaño. El método más utilizado es el de elementos frontera (*boundary element method*) [114-119], apropiado cuando se puede asumir que el volumen conductor es isótropo y homogéneo entre elementos; en caso contrario se utilizan métodos de elementos volumen (*volume element methods*), como los métodos *finite-volume*, *finite-difference* y *finite-elements*, que son especialmente útiles para calcular la influencia de inhomogeneidades (como la influencia del LCR de los ventrículos) y conductividades anisotrópicas [120-125]. Estos métodos son más exactos, pero necesitan información de la morfología del cerebro y las estructuras circundantes, así como de sus distintas conductividades. Las diferencias entre los modelos realistas y los de esferas concéntricas pueden producir discrepancias en el posicionamiento en la localización de fuentes de hasta 20 mm [126-128].

### Solución del problema inverso

A partir de los modelos de solución del problema directo se han desarrollado numerosos métodos para intentar solucionar el problema inverso, es decir, conocer las fuentes generadoras del EEG y su localización. Al ajustar las actividades que fijamos en profundidad podemos hacer coincidir el EEG simulado con el que captamos realmente y resolver así el problema inverso. Esta localización de fuentes es especialmente importante en los pacientes a los que se va a someter a cirugía de la epilepsia. El éxito de la cirugía depende de la identificación exacta de la zona epileptogénica, definida como la región de tejido cuya resección (o transección) es necesaria y suficiente para abolir las crisis [129]. En las epilepsias focales se distinguen un 'área irritativa' definida por la actividad epileptiforme intercrítica, un área de inicio ictal donde se producen los primeros cambios electrofisiológicos al inicio de las crisis y un área ictal sintomatogénica de donde surgen los fenómenos clínicos. Estas zonas no siempre son superponibles, por lo que el estudio detallado de cada paciente es indispensable [130]. La solución del problema inverso puede ayudar a definir las zonas irritativas y la de inicio ictal [101].

### Modelos de localización: dipolos y densidad de corriente

La solución del problema inverso es compleja, ya que una misma distribución de potencial en superficie puede estar generada por diferentes mezclas de fuentes intracerebrales y, además, en el EEG no existe una referencia ideal [131]. Las asunciones previas necesarias sobre las fuentes intracerebrales y el modo de conducción de la señal hasta los electrodos colocados en superficie parten de la resolución del problema directo previamente comentada. La complejidad del modelo de cabeza y conductividad que utilizamos influirá en la exactitud del resultado. Existe gran cantidad de métodos distintos [132].

Inicialmente los estudios se centraron en la localización de las fuentes con el desarrollo de estudio de dipolos. Asumen que las fuentes intracerebrales son equivalentes a dipolos de corriente localizados dentro del cerebro. La disposición en columnas paralelas de las neuronas piramidales apoya este principio [133]. La técnica más utilizada es la del dipolo de corriente equivalente (*equivalent current dipole*, ECD). Se realiza una abstracción matemática que calcula un dipolo (el dipolo de corriente equivalente), determinado por seis parámetros, y se intenta explicar la distribución del potencial registrado en superficie eligiendo el

dipolo que es capaz de generar una señal más semejante al registro real, es decir, la solución con el error mínimo. El dipolo no es un punto, una estructura física, sino la representación del 'centro de gravedad' de una corriente eléctrica generada por potenciales postsinápticos de neuronas, en estructura de campo abierto, activadas de forma simultánea. La superposición con la RM cerebral ayuda a localizarlo físicamente, superficial en sustancia gris o profundo en sustancia blanca, según la forma del volumen de tejido neuronal activado [101, 134,135]. Es un modelo simplista, con un concepto estacionario (la distribución del potencial de la fuente es fija y sólo varía la fuerza de la corriente en el tiempo) y no distribuido de la fuente, aunque se puede aplicar a intervalos cortos de EEG donde predomina una de las fuentes. Se ha utilizado con éxito en el estudio de las fuentes de los potenciales evocados [136-139] y de puntas epilepticas intercríticas [140-142]. Se han desarrollado análisis que calculan múltiples dipolos con escasa información *a priori*, como el MUSIC (*multiple signal classification*) [26]. Requiere la definición previa de un subespacio de señal (concepto matemático que hace referencia a la actividad que reconstruye la señal que interesa en cada instante). El resto se define como subespacio de ruido. Primero calcula la distribución de campo en superficie generada por dipolos (*unit moment dipoles*) localizados en cada punto de una rejilla de tres dimensiones (3D) que ocupa todo el cerebro (solución al problema directo). Se puede obtener la distribución del campo de un dipolo orientado de forma arbitraria mediante la combinación lineal de las distribuciones de campo de tres dipolos con orientación ortogonal. Posteriormente el algoritmo calcula la correlación entre la distribución de campo del subespacio de la señal y la distribución de campo de cada dipolo de la rejilla (0 = sin correlación; 1 = correlación completa). Reconstruye un mapa 3D con las puntuaciones que obtiene en cada localización de la rejilla. A mayor puntuación global mayor similitud entre ambos. Elige el dipolo cuya distribución de campo en superficie tenga mayor correlación con la señal original. Requiere la selección subjetiva del punto de la señal donde se va a realizar el cálculo del dipolo (punto de máxima puntuación global, momento en el que la señal se aparta más de la media). RAP-MUSIC (*recursively applied and projected multiple signal classification*) determina los picos de puntuación global de forma recursiva para evitar la subjetividad: en el primer ciclo calcula únicamente el punto de máxima puntuación global y su dipolo correspondiente; en el siguiente ciclo elimina del subespacio de la señal la información espacial del dipolo calculado previamente y repite el proceso con la información restante en el momento de la nueva puntuación global máxima. Se repite el proceso hasta que la puntuación global máxima sea menor del límite predeterminado [143,144]. La figura 4 muestra el cálculo de dipolos mediante RAP-MUSIC en una descarga de localización frontal (programa BESA –*Brain Electric Source Analysis*–).

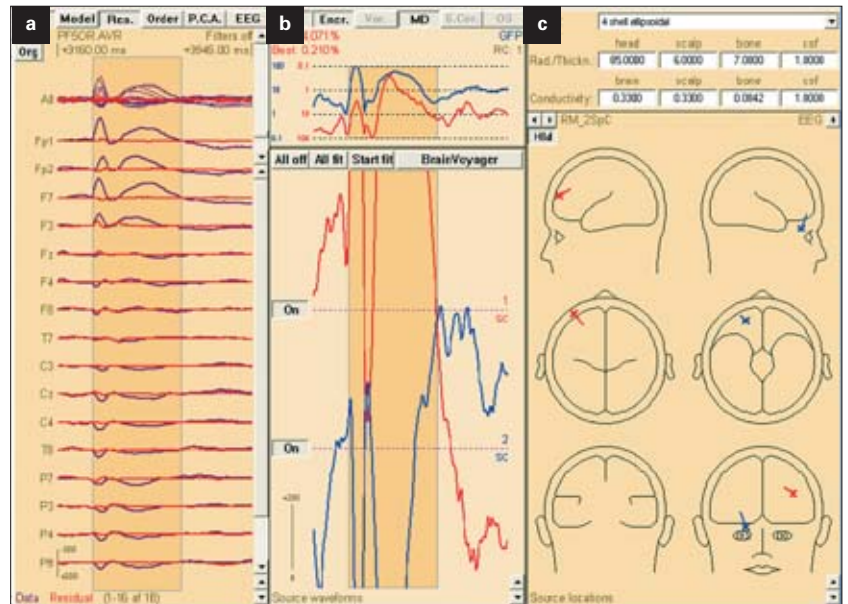
Otra aproximación consiste en calcular la distribución de la densidad de corriente en tres dimensiones. Es una solución discreta, lineal y en 3D. Se pretende lograr una 'tomografía' funcional, para lo que debe localizar las fuentes con un error mínimo. Se utilizan técnicas de *deblurring* para evitar la distorsión de la localización debido a las características de los campos eléctricos. El primer método utilizado estaba basado en la solución inversa según norma mínima (*minimum norm inverse solution*) [145,146], pero daba la solución en dos dimensiones (2D) y no incorporaba técnicas de *deblurring* para afinar en la localización. El gran avance en este tipo de métodos fue la solución

del problema en espacios 3D, lo que fue conseguido con la tomografía electromagnética cerebral de baja resolución que se basa en el cálculo de matrices (*low resolution brain electromagnetic tomography*, LORETA) [147,148]. Utiliza un modelo de cabeza consistente en una esfera de tres capas. Se ha usado en estudios de funciones cognitivas como el lenguaje o tareas visuomotoras, en registros de pacientes epilépticos y en el estudio de generadores de frecuencia [149]. Su capacidad para localizar fuentes subcorticales es menor que en las fuentes corticales debido a que la señal está más distorsionada (*blurred*). Otros métodos similares (Backus y Gilbert [150], y *weighted resolution optimization*, WROP [151]), son incapaces de estimar fuentes en profundidad [152]. También se han desarrollado otros algoritmos basados en el mismo principio [153-157].

#### Modelos de separación de fuentes

Para descomponer señales complejas en sus componentes, basándose en características estadísticas de las señales, se utilizan técnicas de separación ciega de fuentes (*blind source separation*, BSS), como son el PCA, el análisis factorial (*factorial analysis*, FA), la decorrelación espacial extendida (*extended spatial decorrelation*, ESD) o el ICA. No pretenden localizar espacialmente los componentes separados, aunque son capaces de ciertas aproximaciones mediante la reconstrucción del EEG a partir de cada componente. Son métodos de reducción de datos que disminuyen la redundancia entre datos multivariantes. PCA, ESD y FA son métodos que identifican variables decorreladas (una variable no aporta información directa de la otra), que probablemente corresponden a procesos físicos distintos. Utilizan estadística de segundo orden, por lo que disminuye la covarianza entre dos señales. La exigencia de decorrelación tiene requerimientos débiles en cuanto a la forma de los componentes, por lo que se pueden producir rotaciones en el espacio sin afectar a la correlación entre los mismos [158]. Como ya se ha dicho previamente, en el PCA los componentes deben tener direcciones ortogonales, requerimiento que las señales biológicas no tienen por qué cumplir. El ICA aporta la introducción de estadística de mayor orden, de manera que consigue una mayor independencia entre los componentes calculados [158,159]; además evita la necesidad de realizar de manera subjetiva la rotación de los componentes. Ha demostrado su utilidad en el estudio de fuentes del EEG [160-164] al obtener mejores resultados que las otras técnicas como el PCA y ESD [39,165,166].

Para mejorar la localización espacial de los componentes calculados con las técnicas de BSS se han combinado estas técnicas con técnicas de localización de dipolos. Programas, como el denominado BESA [167], permiten calcular dipolos a partir de los componentes obtenidos con el PCA, además de superponer los resultados con técnicas de imagen como la RM cerebral [22,168,169]. Otros trabajos obtienen buenos resultados al combinar los ICA con técnicas de cálculo de dipolos mediante modelado espaciotemporal convencional de dipolos (*spatial-temporal dipole model*, STDM) [160] y con el método RAP-MUSIC [170,171], o al combinar el ICA con métodos de análisis de tiempo-frecuencia [172].



**Figura 4.** Localización de dipolos con RAP-MUSIC (programa BESA): a) Señal original (gris oscuro) y residual (gris claro); b) Varianza residual (superior) y señal de cada dipolo (inferior); c) Dipolos calculados mediante un modelo de cabeza elipsoidal de cuatro capas.

## DETECCIÓN Y PREDICCIÓN DE CRISIS

### Detección de grafoelementos epileptiformes y crisis

Una de las herramientas desarrolladas en los EEG digitales es la detección automática de puntas y crisis, útiles sobre todo en registros prolongados donde la revisión de todo el registro es ardua [3,173,174]. El reconocimiento de patrones de EEG requiere establecer las características que los van a definir y las combinaciones que describen un elemento concreto –por ejemplo, una punta–, que difieren de unas características consideradas estacionarias. Existen métodos basados en aspectos morfológicos como la amplitud, características de la onda, duración o convexidad [175]. Se comparan entre otros las medias, la desviación estándar, la curtosis, el coeficiente de variación, el rango de amplitudes y los valores pico-pico [176-179]. Los nuevos métodos utilizan análisis espectral de frecuencias, métodos no paramétricos o paramétricos, análisis de *wavelets* en la detección de puntas y crisis, [70,73,180-184], técnicas basadas en redes neuronales [74,185-189] o el ICA [165,170,171,190,191].

### Predicción de crisis

Actualmente han aparecido técnicas no sólo para identificar los patrones ictales, sino también para intentar predecir o anticipar el inicio de las crisis. La imposibilidad de predecir las crisis es una de las principales causas de lesiones, morbilidad y estrés del paciente epiléptico. Esta herramienta, además de mejorar el conocimiento de la fisiopatología de las crisis, puede ser muy útil en el desarrollo de sistemas de alarma o de nuevas posibilidades de tratamiento que mejoren la calidad de vida de estos pacientes. Se han desarrollado técnicas lineales y no lineales para identificar el período previo a la crisis, capaces de indicar que ésta se va a producir [192-196]. Desde los primeros estudios se identificó un período previo de hasta 20 minutos de duración; estudios posteriores lo confirmaron [197].

Las técnicas en el dominio del tiempo incluyen análisis estadísticos de eventos particulares del EEG. Con estos métodos se intentaron predecir las crisis mediante el número de descargas

epileptiformes interictales –pues se suponía que previo al inicio de las crisis había un aumento de descargas– sin lograrse resultados concluyentes [198-200]. Más recientemente se ha descrito, en registros intracraneales, un aumento de ráfagas de descargas complejas intercríticas horas antes del inicio de las crisis [201]. Los análisis en el dominio de la frecuencia descomponen las señales en componentes de distintas frecuencias. Utilizan métodos como el análisis según la FFT o las TW (análisis de tiempo-frecuencia). Con estas técnicas se describió, por ejemplo, el aumento del espectro de potencia en frecuencias altas (40-150 Hz) en los patrones ictales consistentes en una disminución de amplitud de la señal [51,202]. Se ha descrito también aumento de ráfagas a frecuencias de 15-25 Hz (*chirps*) hasta dos horas antes del inicio de las crisis [201,203], y disminución antes de las crisis [204,205].

La introducción de métodos no lineales basados en la teoría del caos ha supuesto un importante avance en la predicción de crisis. Estos estudios contemplan la epilepsia como una enfermedad dinámica. Se basan en el cálculo de parámetros no lineales que miden la complejidad de un sistema, como la dimensión de correlación (D2, mide una variable de complejidad de los movimientos del sistema denominada ‘dimensión fractal’) y el exponente de Lyapunov principal (valor medio de la divergencia de estados inicialmente vecinos) [206,207]. Con estos métodos se ha descrito una disminución de la complejidad de los EEG de superficie hasta 30 minutos antes de la crisis (disminución de D2 o valores del exponente de Lyapunov principal positivos) [90,208-215].

Nuevas vías de investigación en la anticipación de crisis utilizan el estudio de la sincronización. El estudio del ligamiento de fase parece ser un mejor estimador de la sincronía que las técnicas de correlación cruzada basadas en el análisis de Fourier que dependen de forma importante de la estacionalidad del sistema. Para ello se han desarrollado métodos basados en análisis *wavelet* [75] y en la transformada de Hilbert [97,216]. Con estas técnicas, se ha descrito una alteración de la sincronía durante las crisis epilépticas [88-92]. Se han encontrado cambios previos consistentes en una disminución de la sincronía respecto al estado intercrítico en el rango de 10-25 Hz (banda beta 1) en el 77% de las crisis [90]. Estos cambios se han observado incluso horas antes del inicio de las crisis, al ser más marcados en el área donde se origina la crisis [217-219]. Otros estudios han descrito un aumento del índice de agrupamiento de fase en las frecuencias de la banda gamma (*phase clustering index*) [220]. Se ha propuesto que, para el desarrollo de una crisis, haría falta una primera fase con disminución en la sincronización durante varios segundos donde la reducción de la participación en los procesos normales de sincronización crearía un estado de mayor susceptibilidad a presentar sincronía anormal, y una segunda fase, de rápida hiper-sincronización, que daría lugar al inicio de la crisis [195].

También se han propuesto técnicas de predicción mediante el uso de modelos de redes neuronales y otras estructuras de inteligencia artificial, que pueden aprender a diferenciar entre un estado normal y un estado precrítico, generalmente guiados por el procedimiento de ensayo-error tras ser adiestrados en un subgrupo de datos creados con este propósito [221-223].

## SUPERPOSICIÓN DE ACTIVIDAD ELÉCTRICA Y OTRAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

La localización del foco epiléptico en los estudios prequirúrgicos se ha centrado hasta ahora en la comparación de los resulta-

dos obtenidos en distintas técnicas: EEG, vídeo-EEG, RM estructural, espectroscopia, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) crítica, tomografía por emisión de positrones (PET) intercrítica, estudios neuropsicológicos y RM funcional (RMf). Para mejorar la localización del foco se han desarrollado técnicas que combinan las anteriores: técnicas de superposición de SPECT y RM como el SISCOM (*subtraction ictal single photon emission computed tomography co-registered to magnetic resonance imaging*) [224-226], o técnicas que combinan el cálculo de dipolos y la RM estructural, como sucede en el programa *BESA* [22,168,169].

Recientemente se ha desarrollado una nueva técnica que combina el EEG y la RMf: la RMf ligada al EEG (*EEG triggered fMRI*) [227]. Esta técnica permite localizar las fuentes de los grafoelementos intercríticos y crisis electroencefalográficas mediante la detección de los cambios en la oxigenación de la sangre (*blood oxygen level-dependent*, BOLD), de manera que supera la capacidad localizadora del EEG y la resolución temporal de otras técnicas funcionales como la SPECT o PET [157,228-231]. El EEG se debe registrar simultáneamente para iniciar la adquisición de la RMf al inicio de cada descarga. Para evitar el requerimiento de la presencia de una persona con experiencia en interpretación del EEG para iniciar la adquisición, se están aplicando técnicas de detección automática de puntas. Posteriormente, se comparan las mediciones realizadas durante las descargas con las de reposo, en fases sin anomalías. Para estas comparaciones es necesario promediar los resultados de varias descargas, por lo que los registros suelen ser prolongados [228, 232,233]. Las técnicas analíticas requieren un conocimiento *a priori* o asunciones específicas sobre los cursos temporales de los procesos que contribuyen a la señal obtenida. Para este propósito se han utilizado técnicas como el ICA, PCA, técnicas de correlación o técnicas de densidad de corriente, como, por ejemplo, LORETA [157, 234-239]. Inicialmente resultaba problemático que aparecieran en el registro de EEG los artefactos generados por la RM. El desarrollo de técnicas como la sustracción o el ICA parece solucionar este problema [240-243].

## CONCLUSIONES

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas para el estudio de la función cerebral como son la PET, SPECT o la RMf. Sin embargo, el EEG, junto con la magnetoencefalografía (MEG), es la técnica con mayor resolución temporal, y, por tanto, su estudio continúa siendo de especial interés. Con el desarrollo de equipos digitales de registro de EEG se han comenzado a desarrollar numerosas técnicas matemáticas que profundizan en distintos aspectos del EEG. A pesar de la limitación que supone el hecho de que con frecuencia se hagan asunciones simplistas del funcionamiento cerebral y de que la aplicación de análisis matemáticos en el estudio de señales biológicas siempre plantea la duda de que los resultados sean artificios matemáticos, estas técnicas están demostrando ser eficaces para un mejor conocimiento de la fisiología cerebral normal y patológica, y para la localización de las fuentes de la actividad cerebral. Actualmente la mayoría de estas técnicas permanecen confinadas en el ámbito de la investigación, pero su potencial utilidad en el campo clínico es clara. Pueden convertirse en técnicas de primordial importancia en ciertas patologías. Uno de los ejemplos más claros es el de la epilepsia, en la que, por una parte, pueden aportar una mejor calidad de la señal electroencefalográfica y facilitar la identifica-

ción de las posibles alteraciones; por otra parte, pueden ayudar –en combinación con técnicas de neuroimagen– a localizar con mayor exactitud el foco epiléptico; y por último, la detección y predicción de crisis abre un amplio campo de actuación en el tratamiento preventivo de las crisis epilépticas.

En el futuro, el desarrollo de modelos matemáticos que se aproximen más a la complejidad de los procesos biológicos, junto a la combinación con otras técnicas de estudio del funcionamiento cerebral, puede llevar a un mejor conocimiento del funcionamiento cerebral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Berger H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929; 87: 527-70.
- Niedermeyer E. Historical aspects. In Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, eds. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1-14.
- Van Cott A, Brenner RP. Technical advantages of digital EEG. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 464-75.
- Scherg M, Ille N, Bornfleth H, Berg P. Advanced tools for digital EEG review: virtual source montages, whole-head mapping, correlation, and phase analysis. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 91-112.
- Yao D. The theoretical relation of scalp Laplacian and scalp current density of a spherical shell head model. *Phys Med Biol* 2002; 47: 2179-85.
- Yao D. High-resolution EEG mapping: a radial-basis function based approach to the scalp Laplacian estimate. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 956-67.
- He B. Brain electric source imaging: scalp Laplacian mapping and cortical imaging. *Crit Rev Biomed Eng* 1999; 27: 149-88.
- Lagerlund TD, Sharbrough FW, Busacker NE. A general method for remontaging based on a singular value decomposition algorithm. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 179-87.
- Oostendorp TF, van Oosterom A. The surface Laplacian of the potential: theory and application. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996; 43: 394-405.
- Nunez PL, Pilgreen KL. The spline-Laplacian in clinical neurophysiology: a method to improve EEG spatial resolution. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 397-413.
- He B, Lian J, Li G. High-resolution EEG: a new realistic geometry spline Laplacian estimation technique. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 845-52.
- Lemos MS, Fisch BJ. The weighted average reference montage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 361-70.
- Law SK, Nunez PL, Wijesinghe RS. High-resolution EEG using spline generated surface Laplacians on spherical and ellipsoidal surfaces. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993; 40: 145-53.
- Babiloni F, Babiloni C, Fattorini L, Carducci F, Onorati P, Urbano A. Performances of surface Laplacian estimators: a study of simulated and real scalp potential distributions. *Brain Topogr* 1995; 8: 35-45.
- Lagerlund TD, Sharbrough FW, Busacker NE, Cicora KM. Interelectrode coherences from nearest-neighbor and spherical harmonic expansion computation of laplacian of scalp potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 178-88.
- Nunez PL. Estimation of large scale neocortical source activity with EEG surface Laplacians. *Brain Topogr* 1989; 2: 141-54.
- Hjorth B. Principles for transformation of scalp EEG from potential field into source distribution. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 391-6.
- Wallin G, Stalberg E. Source derivation in clinical routine EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 50: 282-92.
- Lagerlund TD. Montage reformatting and digital filtering. In Luders HE, eds. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press; 1991. p. 317-22.
- Scherg M. Fundamentals of dipole source potential analysis. In Grandori F, Hoke M, Romani GL, eds. *Auditory evoked magnetic fields and electric potentials*. Advances in audiology. Basel: Karger; 1990. p. 40-69.
- Scherg M, Berg P. New concepts of brain source imaging and localization. In Barber C, Celesia G, Comi CG, Mauguière F, eds. *Functional neuroscience*. Amsterdam: Elsevier Science; 1996. p. 127-37.
- Scherg M, Ebersole JS. Brain source imaging of focal and multifocal epileptiform EEG activity. *Neurophysiol Clin* 1994; 24: 51-60.
- Scherg M. From EEG source localization to source imaging. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 1994; 152: S29-30.
- Assaf BA, Ebersole JS. Visual and quantitative ictal EEG predictors of outcome after temporal lobectomy. *Epilepsia* 1999; 40: 52-61.
- Assaf BA, Ebersole JS. Continuous source imaging of scalp ictal rhythms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1114-23.
- Mosher JC, Lewis PS, Leahy RM. Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Trans Biomed Eng* 1992; 39: 541-57.
- Quiter PM, McGillivray BB, Wadbrook DG. The removal of eye movement artifact from the EEG signals using correlation techniques. *Random signal analysis*. IEEE Conference Publication 1977; 159: 93-100.
- Gratton G, Coles MG, Donchin E. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 55: 468-84.
- Hillyard SA, Galambos R. Eye movement artifact in the CNV. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 28: 173-82.
- Verleger R, Gasser T, Mocks J. Correction of EOG artifacts in event-related potentials of the EEG: aspects of reliability and validity. *Psychophysiology* 1982; 19: 472-80.
- Gasser T, Ziegler P, Gattaz WF. The deleterious effect of ocular artefacts on the quantitative EEG, and a remedy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 352-6.
- Woestenburg JC, Verbaten MN, Slangen JL. The removal of the eye-movement artifact from the EEG by regression analysis in the frequency domain. *Biol Psychol* 1983; 16: 127-47.
- Gasser T, Sroka L, Mocks J. The correction of EOG artifacts by frequency dependent and frequency independent methods. *Psychophysiology* 1986; 23: 704-12.
- Kenemans JL, Molenaar PC, Verbaten MN, Slangen JL. Removal of the ocular artifact from the EEG: a comparison of time and frequency domain methods with simulated and real data. *Psychophysiology* 1991; 28: 114-21.
- Whitton JL, Lue F, Moldofsky H. A spectral method for removing eye movement artifacts from the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44: 735-41.
- Picton TW, Van Roon P, Armilio ML, Berg P, Ille N, Scherg M. The correction of ocular artifacts: a topographic perspective. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 53-65.
- Croft RJ, Barry RJ. Removal of ocular artifact from the EEG: a review. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 5-19.
- Olkkonen H, Pesola P, Olkkonen J, Valjakka A, Tuomisto L. EEG noise cancellation by a subspace method based on wavelet decomposition. *Med Sci Monit* 2002; 8: MT199-204.
- Jung TP, Makeig S, Humphries C, Lee TW, McKeown MJ, Iragui V, et al. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology* 2000; 37: 163-78.
- Berg P, Scherg M. Dipole models of eye movements and blinks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 36-44.
- Berg P, Scherg M. Dipole modelling of eye activity and its application to the removal of eye artefacts from the EEG and MEG. *Clin Phys Physiol Meas* 1991; (Suppl A) 12: 49-54.
- Lins OG, Picton TW, Berg P, Scherg M. Ocular artifacts in recording EEGs and event-related potentials. II. Source dipoles and source components. *Brain Topogr* 1993; 6: 65-78.
- Golub GH, Kahan W. Calculating the singular values and pseudoinverse of matrix. *Society for Industrial and Applied Mathematics Journal* 1965; 2: 205-24.
- Golub GH, Van Loan CF. *Matrix computations*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1989.
- Lagerlund TD, Sharbrough FW, Busacker NE. Spatial filtering of multichannel electroencephalographic recordings through principal component analysis by singular value decomposition. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 73-82.
- Elliott MA, Walter GA, Swift A, Vandenborne K, Schotland JC, Leigh JS. Spectral quantitation by principal component analysis using complex singular value decomposition. *Magn Reson Med* 1999; 41: 450-5.
- Sartoretto F, Ermani M. Automatic detection of epileptiform activity by single-level wavelet analysis. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 239-49.
- Jung TP, Humphries C, Lee TW, Makeig S, McKeown MJ, Iragui V, et al. Removing electroencephalographic artifacts: comparison between ICA and PCA. *Neural Networks for Signal Processing* 2001; 8: 63-72.
- Vigario RN. Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103: 395-404.
- Jung TP, Humphries C, Lee TW, Makeig S, McKeown MJ, Iragui V, et al. Extended ICA removes artifacts from electroencephalographic recordings. *Advances in Neural Information Processing Systems* 1998; 10: 894-900.
- Alarcon G, Binnie CD, Elwes RD, Polkey CE. Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94: 326-37.
- Quiroga RQ, García H, Rabinowicz A. Frequency evolution during tonic-clonic seizures. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2002; 42: 323-31.



53. Faber J, Srutova L, Pilarova M, Vuckova Z, Bohmova D, Dobosova L. EEG spectrum as information carrier. *Sb Lek* 1999; 100: 191-204.
54. Zetterberg LH. Means and methods for processing of physiological signals with emphasis on EEG analysis. *Adv Biol Med Phys* 1977; 16: 41-91.
55. Etevenon P, Peron-Magnan P, Pidoux B, Rioux P, Verdeaux G, Deniker P. Fourier analysis, statistical analysis of amplitude and on-line quantification of the EEG. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1976; 6: 246-54.
56. Gómez-González CM, Cardoso-Moreno MJ, Vaquero CE, Vázquez MM. Dinámica temporal de la frecuencia del electroencefalograma. Metodología y aplicaciones. *Rev Neurol* 2001; 33: 525-30.
57. Salmelin R, Hari R. Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience* 1994; 60: 537-50.
58. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1842-57.
59. Daubechies I. Ten lectures in wavelets. Philadelphia: Rutgers University and AT&T Bell Laboratories; 1994.
60. Hyvarinen A, Oja E. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Netw* 2000; 13: 411-30.
61. Bartnik EA, Blinowska KJ. Wavelets-new method of evoked potential analysis. *Med Biol Eng Comput* 1992; 30: 125-6.
62. Mallat SG. A wavelet tour of signal processing. San Diego: Academic Press; 1998.
63. Lunin VY. Fixed-scale wavelet-type approximation of periodic density distributions. *Acta Crystallogr A* 2000; 56: 73-84.
64. Brown GD, Yamada S, Sejnowski TJ. Independent component analysis at the neural cocktail party. *Trends Neurosci* 2001; 24: 54-63.
65. Tailor DR, Finkel LH, Buchsbaum G. Color-opponent receptive fields derived from independent component analysis of natural images. *Vision Res* 2000; 40: 2671-6.
66. Chen J, Wang XZ. A new approach to near-infrared spectral data analysis using independent component analysis. *J Chem Inf Comput Sci* 2001; 41: 992-1001.
67. De-Lathauwer L, De-Moor B, Vandewalle J. Fetal electrocardiogram extraction by blind source subspace separation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000; 47: 567-72.
68. Kniefa A, Schulte A, Bertrand O, Panteva C. The perception of coherent and non-coherent auditory objects: a signature in gamma frequency band. *Hear Res* 2000; 145: 161-8.
69. Jung TP, Makeig S, Westerfield M, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Analysis and visualization of single-trial event-related potentials. *Hum Brain Mapp* 2001; 14: 166-85.
70. Schiff SJ, Aldroubi A, Unser M, Sato S. Fast wavelet transformation of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 442-55.
71. Alegre M, Labarga A, Gurtubay IG, Iriarte J, Malanda A, Artieda J. Beta electroencephalograph changes during passive movements: sensory afferences contribute to beta event-related desynchronization in humans. *Neurosci Lett* 2002; 331: 29-32.
72. Alegre M, Labarga A, Gurtubay IG, Iriarte J, Malanda A, Artieda J. Movement-related changes in cortical oscillatory activity in ballistic, sustained and negative movements. *Exp Brain Res* 2003; 148: 17-25.
73. Goelz H, Jones RD, Bones PJ. Wavelet analysis of transient biomedical signals and its application to detection of epileptiform activity in the EEG. *Clin Electroencephalogr* 2000; 31: 181-91.
74. Szilágyi L, Benyó Z, Szilágyi SM. A new method for epileptic waveform recognition using wavelet decomposition and artificial neuronal networks. In Proceedings of Second Joint EMBS/BMES Conference. Houston: IEEE; 2002. p. 2025-6.
75. Lachaux JP, Rodríguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp* 1999; 8: 194-208.
76. Fingelkurts A, Fingelkurts A, Krause C, Kaplan A, Borisov S, Sams M. Structural (operational) synchrony of EEG alpha activity during an auditory memory task. *Neuroimage* 2003; 20: 529-42.
77. Grammont F, Riehle A. Spike synchronization and firing rate in a population of motor cortical neurons in relation to movement direction and reaction time. *Biol Cybern* 2003; 88: 360-73.
78. Niebur E. Electrophysiological correlates of synchronous neural activity and attention: a short review. *Biosystems* 2002; 67: 157-66.
79. Niebur E, Hsiao SS, Johnson KO. Synchrony: a neuronal mechanism for attentional selection? *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 190-4.
80. Bretzner F, Aitoubah J, Shumikhina S, Tan YF, Molotchnikoff S. Modulation of the synchronization between cells in visual cortex by contextual targets. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1539-54.
81. Gruber T, Keil A, Müller MM. Modulation of induced gamma band responses and phase synchrony in a paired associate learning task in the human EEG. *Neurosci Lett* 2001; 316: 29-32.
82. Bland BH, Oddie SD. Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: the case for its role in sensorimotor integration. *Behav Brain Res* 2001; 127: 119-36.
83. Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci* 2003; 23: 7407-11.
84. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res* 2001; 106: 123-40.
85. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9 (Suppl 2): S83-9.
86. Ben Pazi H, Bergman H, Goldberg JA, Giladi N, Hansel D, Reches A, et al. Synchrony of rest tremor in multiple limbs in Parkinson's disease: evidence for multiple oscillators. *J Neural Transm* 2001; 108: 287-96.
87. Slewa-Younan S, Green AM, Baguley IJ, Felmingham KL, Haig AR, Gordon E. Is 'gamma' (40 Hz) synchronous activity disturbed in patients with traumatic brain injury? *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1640-6.
88. Neckelmann D, Amzica F, Steriade M. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. III. Synchronizing mechanisms. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1480-94.
89. Nyikos L, Laszotzci B, Antal K, Kovacs R, Kardos J. Desynchronization of spontaneously recurrent experimental seizures proceeds with a single rhythm. *Neuroscience* 2003; 121: 705-17.
90. Chavez M, Le Van QM, Navarro V, Baulac M, Martinerie J. Spatiotemporal dynamics prior to neocortical seizures: amplitude versus phase couplings. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 571-83.
91. Netoff TI, Schiff SJ. Decreased neuronal synchronization during experimental seizures. *J Neurosci* 2002; 22: 7297-307.
92. Medvedev AV. Epileptiform spikes desynchronize and diminish fast (gamma) activity of the brain. An 'anti-binding' mechanism? *Brain Res Bull* 2002; 58: 115-28.
93. Parra J, Kalitzin SN, Iriarte J, Blanes W, Velis DN, Lopes da Silva FH. Gamma-band phase clustering and photosensitivity: is there an underlying mechanism common to photosensitive epilepsy and visual perception? *Brain* 2003; 126: 1164-72.
94. Varela F, Lachaux JP, Rodríguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 229-39.
95. Le Van QM, Foucher J, Lachaux J, Rodríguez E, Lutz A, Martinerie J, et al. Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J Neurosci Methods* 2001; 111: 83-98.
96. Lachaux JP, Lutz A, Rudrauf D, Cosmelli D, Le Van QM, Martinerie J, et al. Estimating the time-course of coherence between single-trial brain signals: an introduction to wavelet coherence. *Neurophysiol Clin* 2002; 32: 157-74.
97. Rosenblum MG, Pikovsky AS, Kurths J, Osipov GV, Kiss IZ, Hudson JL. Locking-based frequency measurement and synchronization of chaotic oscillators with complex dynamics. *Phys Rev Lett* 2002; 89: 264102.
98. Ding M, Bressler SL, Yang W, Liang H. Short-window spectral analysis of cortical event-related potentials by adaptive multivariate autoregressive modeling: data preprocessing, model validation, and variability assessment. *Biol Cybern* 2000; 83: 35-45.
99. Miltner WH, Braun C, Arnold M, Witte H, Taub E. Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature* 1999; 397: 434-6.
100. Hurtado JM, Rubchinsky LL, Sigvardt KA. Statistical method for detection of phase-locking episodes in neural oscillations. *J Neurophysiol* 2004; 91: 1883-98.
101. Barkley GL, Baumgartner C. MEG and EEG in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 163-78.
102. Heasman BC, Valentin A, Alarcon G, García Seoane JJ, Binnie CD, Guy CN. A hole in the skull distorts substantially the distribution of extracranial electrical fields in an in vitro model. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 163-71.
103. Lopes da Silva FH, Van Rotterdam A. Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation. In Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, eds. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 93-109.
104. Witwer JG, Trezek GJ, Jewett DL. The effect of media inhomogeneities upon intracranial electrical fields. *IEEE Trans Biomed Eng* 1972; 19: 352-62.
105. Hosek RS, Sances A Jr, Jodat RW, Larson SJ. The contributions of intracerebral currents to the EEG and evoked potentials. *IEEE Trans Biomed Eng* 1978; 25: 405-13.
106. Kavanagh RN, Darcey TM, Lehmann D, Fender DH. Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain. *IEEE Trans Biomed Eng* 1978; 25: 421-9.
107. Schneider M. Effect of inhomogeneities on surface signals coming

- from a cerebral current-dipole source. *IEEE Trans Biomed Eng* 1974; 21: 52-4.
108. Schneider MR. A multistage process for computing virtual dipolar sources of EEG discharges from surface information. *IEEE Trans Biomed Eng* 1972; 19: 1-12.
  109. Hamalainen MS, Sarvas J. Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 36: 165-71.
  110. Homma S, Nakajima Y, Musha T, Okamoto Y, He B. Dipole-tracing method applied to human brain potentials. *J Neurosci Methods* 1987; 21: 195-200.
  111. Yvert B, Bertrand O, Echallier JF, Pernier J. Improved dipole localization using local mesh refinement of realistic head geometries: an EEG simulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99: 79-89.
  112. Meijs JW, Peters MJ. The EEG and MEG, using a model of eccentric spheres to describe the head. *IEEE Trans Biomed Eng* 1987; 34: 913-20.
  113. Meijs JW, Peters MJ, Boom HB, Lopes da Silva FH. Relative influence of model assumptions and measurement procedures in the analysis of the MEG. *Med Biol Eng Comput* 1988; 26: 136-42.
  114. Whittingstall K, Stroink G, Gates L, Connolly J, Finley A. Effects of dipole position, orientation and noise on the accuracy of EEG source localization. *Biomed Eng Online* 2003; 2: 14.
  115. Fuchs M, Kastner J, Wagner M, Hawes S, Ebersole JS. A standardized boundary element method volume conductor model. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 702-12.
  116. He B, Wang Y, Wu D. Estimating cortical potentials from scalp EEG's in a realistically shaped inhomogeneous head model by means of the boundary element method. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46: 1264-68.
  117. Babiloni F, Babiloni C, Carducci F, Fattorini L, Anello C, Onorati P, et al. High resolution EEG: a new model-dependent spatial deblurring method using a realistically-shaped MR-constructed subject's head model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102: 69-80.
  118. Cuffin BN. A method for localizing EEG sources in realistic head models. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995; 42: 68-71.
  119. Schlitt HA, Heller L, Aaron R, Best E, Ranken DM. Evaluation of boundary element methods for the EEG forward problem: effect of linear interpolation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995; 42: 52-8.
  120. Schimpf PH, Ramon C, Hauelsen J. Dipole models for the EEG and MEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 409-18.
  121. Ferdjallah M, Bostick FX Jr, Barr RE. Potential and current density distributions of cranial electrotherapy stimulation (CES) in a four-concentric-spheres model. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996; 43: 939-43.
  122. Radai MM, Rosenfeld M, Abboud S. Effect of brain damage and source location on left-right asymmetry of visual evoked potentials in a realistic model of the head. *Med Eng Phys* 2003; 25: 349-59.
  123. Abboud S, Eshel Y, Levy S, Rosenfeld M. Numerical calculation of the potential distribution due to dipole sources in a spherical model of the head. *Comput Biomed Res* 1994; 27: 441-55.
  124. Oostenveld R, Oostendorp TF. Validating the boundary element method for forward and inverse EEG computations in the presence of a hole in the skull. *Hum Brain Mapp* 2002; 17: 179-92.
  125. Musha T, Okamoto Y. Forward and inverse problems of EEG dipole localization. *Crit Rev Biomed Eng* 1999; 27: 189-239.
  126. Roth BJ, Balish M, Gorbach A, Sato S. How well does a three-sphere model predict positions of dipoles in a realistically shaped head? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87: 175-84.
  127. Cuffin BN. EEG localization accuracy improvements using realistically shaped head models. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996; 43: 299-303.
  128. Crouzeix A, Yvert B, Bertrand O, Pernier J. An evaluation of dipole reconstruction accuracy with spherical and realistic head models in MEG. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 2176-88.
  129. Luders H, Awad I. Conceptual considerations. In Luders HE, eds. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press; 1991. p. 51-62.
  130. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-700.
  131. Pascual-Marqui RD, Biscay-Lirio R. Spatial resolution of neuronal generators based on EEG and MEG measurements. *Int J Neurosci* 1993; 68: 93-105.
  132. Ebersole JS. EEG source modeling. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 201-3 y 297-302.
  133. Merlet I, Gotman J. Reliability of dipole models of epileptic spikes. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1013-28.
  134. Kamijo K, Kiyuna T, Takaki Y, Kenmochi A, Tanigawa T, Yamazaki T. Integrated approach of an artificial neural network and numerical analysis to multiple equivalent current dipole source localization. *Front Med Biol Eng* 2001; 10: 285-301.
  135. Merlet I, García-Larrea L, Froment JC, Mauguière F. Simplified projection of EEG dipole sources onto human brain anatomy. *Neurophysiol Clin* 1999; 29: 39-52.
  136. Komssi S, Huttunen J, Aronen HJ, Ilmoniemi RJ. EEG minimum-norm estimation compared with MEG dipole fitting in the localization of somatosensory sources at S1. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 534-42.
  137. Riedel H, Kollmeier B. Dipole source analysis of auditory brain stem responses evoked by lateralized clicks. *Z Med Phys* 2003; 13: 75-83.
  138. Kamijo K, Yamazaki T, Kiyuna T, Takaki Y, Kuroiwa Y. Visual event-related potentials during movement imagery and the dipole analysis. *Brain Topogr* 2002; 14: 279-92.
  139. Yamazaki T, Kamijo K, Kiyuna T, Takaki Y, Kuroiwa Y. Multiple dipole analysis of visual event-related potentials during oddball paradigm with silent counting. *Brain Topogr* 2001; 13: 161-8.
  140. Kawaguchi S, Shinosaki K, Ukai S, Ishii R, Yamamoto M, Ogawa A, et al. Interictal spikes in the fusiform and inferior temporal gyri of an epileptic patient with colored elementary visual auras: a 5-year longitudinal MEG ECD study. *Neuroreport* 2003; 14: 637-40.
  141. Ochi A, Otsubo H, Chitoku S, Hunjan A, Sharma R, Rutka JT, et al. Dipole localization for identification of neuronal generators in independent neighboring interictal EEG spike foci. *Epilepsia* 2001; 42: 483-90.
  142. Homma I, Masaoka Y, Hirasawa K, Yamane F, Hori T, Okamoto Y. Comparison of source localization of interictal epileptic spike potentials in patients estimated by the dipole tracing method with the focus directly recorded by the depth electrodes. *Neurosci Lett* 2001; 304: 1-4.
  143. Mosher JC, Leahy RM. Recursive MUSIC: a framework for EEG and MEG source localization. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998; 45: 1342-55.
  144. Mosher JC, Leahy RM. Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC. *IEEE Trans Signal Process* 1999; 47: 332-40.
  145. Hamalainen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* 1994; 32: 35-42.
  146. He B, Yao D, Lian J, Wu D. An equivalent current source model and laplacian weighted minimum norm current estimates of brain electrical activity. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 277-88.
  147. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24 (Suppl D): S5-12.
  148. 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.
  149. Pascual-Marqui R, Esslen M, Kochi K, Lehmann D. Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): review, new comparisons, and new validation. *Japanese Journal of Clinical Neurophysiology* 2002; 30: 81-94.
  150. Grave de Peralta MR, González-Andino SL. Backus and Gilbert method for vector fields. *Hum Brain Mapp* 1999; 7: 161-5.
  151. Grave de Peralta MR, Hauk O, González-Andino S, Voght H, Michel C. Linear inverse solutions with optimal regularization kernels applied to electromagnetic tomography. *Hum Brain Mapp* 1997; 5: 454-67.
  152. Pascual-Marqui R. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *IJBEM* 1999; 1: 75-86.
  153. Grave de Peralta R, González-Andino S, Gómez-González CM. Bases biofísicas de la localización de los generadores cerebrales del electroencefalograma. Aplicación de un modelo de tipo distribuido a la localización de focos epilépticos. *Rev Neurol* 2004; 39: 748-56.
  154. Lantz G, Grave de Peralta R, González-Andino S, Michel CM. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. II. Demonstration of sublobar accuracy in patients with simultaneous surface and depth recordings. *Brain Topogr* 2001; 14: 139-47.
  155. Grave de Peralta Menéndez R, González Andino S, Lantz G, Michel CM, Landis T. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain Topogr* 2001; 14: 131-7.
  156. Grave de Peralta Menéndez R, González Andino SL, Morand S, Michel CM, Landis T. Imaging the electrical activity of the brain: ELECTRA. *Hum Brain Mapp* 2000; 9: 1-12.
  157. Michel CM, Grave De Peralta R, Lantz G, González Andino S, Spinelli L, Blanke O, et al. Spatiotemporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 239-66.
  158. Sirven JI, Sperling MR, French JA, O'Connor MJ. Significance of simple partial seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 450-4.
  159. Vigarío R, Oja E. Independence: a new criterion for the analysis of the electromagnetic fields in the global brain? *Neural Netw* 2000; 13: 891-907.
  160. Kobayashi K, Merlet I, Gotman J. Separation of spikes from background by independent component analysis with dipole modeling and comparison to intracranial recording. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 405-13.
  161. Makeig S, Jung TP, Ghahremani D, Bell AJ, Sejnowski TJ. What (not where) are the sources of the EEG? The 18th Annual Meeting of the Cognitive Science Society. San Diego; 1998. p. 802.
  162. Makeig S, Anllo-Vento L, Jung TP, Bell AJ, Sejnowski TJ, Hillyard

- SA. Independent component analysis of event-related potentials during selective attention. *Society for Neuroscience Abstracts* 1996; 22: 1698.
163. Makeig S, Jung TP, Bell AJ, Ghahremani D, Sejnowski TJ. Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 10979-84.
  164. Makeig S, Westerfield M, Townsend J, Jung TP, Courchesne E, Sejnowski TJ. Functionally independent components of early event-related potentials in a visual spatial attention task. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1135-44.
  165. Kobayashi K, James CJ, Nakahori T, Akiyama T, Gotman J. Isolation of epileptiform discharges from unaveraged EEG by independent component analysis. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1755-63.
  166. Schiessl I, Stetter M, Mayhew JE, McLoughlin N, Lund JS, Obermayer K. Blind signal separation from optical imaging recordings with extended spatial decorrelation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000; 47: 573-7.
  167. BESA homepage. [http://www.besa.de/index\\_home.htm?/index\\_main\\_intro.htm](http://www.besa.de/index_home.htm?/index_main_intro.htm). Fecha última consulta: 09.06.05.
  168. Scherg M, Berg P. Use of prior knowledge in brain electromagnetic source analysis. *Brain Topogr* 1991; 4: 143-50.
  169. Bast T, Oezkan O, Rona S, Stippich C, Seitz A, Rupp A, et al. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2004; 45: 621-31.
  170. Kobayashi K, Akiyama T, Nakahori T, Yoshinaga H, Gotman J. Systematic source estimation of spikes by a combination of independent component analysis and RAP-MUSIC. I: principles and simulation study. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 713-24.
  171. Kobayashi K, Akiyama T, Nakahori T, Yoshinaga H, Gotman J. Systematic source estimation of spikes by a combination of independent component analysis and RAP-MUSIC. II: preliminary clinical application. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 725-34.
  172. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004; 134: 9-21.
  173. Mendiratta A. Clinical neurophysiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 332-40.
  174. Lopes da Silva F. Computer-assisted EEG diagnosis: pattern recognition and brain mapping. In Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, eds. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1164-89.
  175. Faure C. Attributed strings for recognition of epileptic transients in EEG. *Int J Biomed Comput* 1985; 16: 217-29.
  176. Gotman J, Gloor P. Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp eeg. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976; 41: 513-29.
  177. Gotman J. Computer applications. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 429-44.
  178. Gotman J. Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 54: 530-40.
  179. Gotman J. Automatic seizure detection: improvements and evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 317-24.
  180. Battiston JJ, Darcey TM, Siegel AM, Williamson PD, Barkan HI, Akay M, et al. Statistical mapping of scalp-recorded ictal EEG records using wavelet analysis. *Epilepsia* 2003; 44: 664-72.
  181. Tang S, Zhang H, Zheng C. Detection of spikes in epileptic EEG based on multiresolution Tsalis' entropy. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2001; 18: 378-80.
  182. Clarencon D, Renaudin M, Gourmelon P, Kerckhoeve A, Caterini R, Boivin E, et al. Real-time spike detection in EEG signals using the wavelet transform and a dedicated digital signal processor card. *J Neurosci Methods* 1996; 70: 5-14.
  183. Khan YU, Gotman J. Wavelet based automatic seizure detection in intracerebral electroencephalogram. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 898-908.
  184. Senhadji L, Wendling F. Epileptic transient detection: wavelets and time-frequency approaches. *Neurophysiol Clin* 2002; 32: 175-92.
  185. Gabor AJ, Leach RR, Dowla FU. Automated seizure detection using a self-organizing neural network. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99: 257-66.
  186. Gabor AJ, Seyal M. Automated interictal EEG spike detection using artificial neural networks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83: 271-80.
  187. Gabor AJ. Seizure detection using self-organizing neural network: validation and comparison with other detection strategies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 27-32.
  188. Park HS, Lee YH, Lee DS, Kim SI. Detection of epileptiform activity using wavelet and neural network. *Proceedings 19th International Conference IEEE/EMBS. Chicago; 1997. p. 1194-7.*
  189. Park HS, Lee YH, Kim NG, Lee DS, Kim SI. Detection of epileptiform activities in the EEG using neural network and expert system. *Medinfo* 1998; 2: 1255-9.
  190. Ossadtchi A, Mosher JC, Jerbi K, López N, Baillet S, Sutherling W, et al. Automated interictal spike detection and source localization in MEG using independent component analysis. *Epilepsia* 2001; 42: 73.
  191. Takahashi S, Anzai Y, Sakurai Y. Automatic sorting for multi-neuronal activity recorded with tetrodes in the presence of overlapping spikes. *J Neurophysiol* 2003; 89: 2245-58.
  192. Litt B, Echauz J. Prediction of epileptic seizures. *Lancet Neurol* 2002; 1: 22-30.
  193. McSharry PE, Smith LA, Tarassenko L. Comparison of predictability of epileptic seizures by a linear and a nonlinear method. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 628-33.
  194. Jerger KK, Netoff TI, Francis JT, Sauer T, Pecora L, Weinstein SL, et al. Early seizure detection. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 259-68.
  195. Le Van QM, Navarro V, Martinerie J, Baulac M, Varela FJ. Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 12): 30-43.
  196. Iasemidis LD. Epileptic seizure prediction and control. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 549-58.
  197. Litt B, Lehnertz K. Seizure prediction and the pre-seizure period. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 173-7.
  198. Wieser H. Preictal EEG findings. *Epilepsia* 1989; 30: 669.
  199. Katz A, Marks D, McCarthy G, Spencer S. Does interictal spiking change prior to seizures? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 153-56.
  200. Gotman J, Ives J, Olivier A, Quesney LF. Changes in interictal EEG spiking and seizure occurrence in humans. *Epilepsia* 1982; 23: 432-3.
  201. Litt B, Esteller R, Echauz J, D'Alessandro M, Shor R, Henry T, et al. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron* 2001; 30: 51-64.
  202. Worrell GA, Parish L, Cranstoun SD, Jonas R, Baltuch G, Litt B. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain* 2004; 127: 1496-506.
  203. Schiff SJ, Colella D, Jacyna G. Brain chirps: spectrographic signatures of epileptic seizures. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 953-8.
  204. Cerf R, el Ouasdad EH. Spectral analysis of stereo-electroencephalograms: preictal slowing in partial epilepsies. *Biol Cybern* 2000; 83: 399-405.
  205. Sun M, Scheuer ML, Scwabassi RJ. Extraction and analysis of early ictal activity in subdural electroencephalogram. *Ann Biomed Eng* 2001; 29: 878-86.
  206. Lehnertz K, Arnhold J, Grassberger P, Elger CE. *Work-shop on: chaos in brain?* Singapore: World Scientific; 2000.
  207. Sabesan S, Narayanan K, Prasad A, Spanias A, Sackellares JC, Iasemidis LD. Predictability of epileptic seizures: a comparative study using Lyapunov exponent and entropy based measures. *Biomed Sci Instrum* 2003; 39: 129-35.
  208. Iasemidis LD, Sackellares JC, Zaveri HP, Williams WJ. Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures. *Brain Topogr* 1990; 2: 187-201.
  209. Lehnertz K, Andrzejak RG, Arnhold J, Kreuz T, Mormann F, Rieke C, et al. Nonlinear EEG analysis in epilepsy: its possible use for interictal focus localization, seizure anticipation, and prevention. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 209-22.
  210. Lehnertz K, Elger CE. Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 108-17.
  211. Mormann F, Andrzejak RG, Kreuz T, Rieke C, David P, Elger CE, et al. Automated detection of a pre-seizure state based on a decrease in synchronization in intracranial electroencephalogram recordings from epilepsy patients. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2003; 67: 021912.
  212. Lehnertz K, Mormann F, Kreuz T, Andrzejak RG, Rieke C, David P, et al. Seizure prediction by nonlinear EEG analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2003; 22: 57-63.
  213. Le Van QM, Martinerie J, Navarro V, Boon P, D'Have M, Adam C, et al. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet* 2001; 357: 183-8.
  214. Le Van QM, Adam C, Martinerie J, Baulac M, Clemenceau S, Varela F. Spatio-temporal characterizations of non-linear changes in intracranial activities prior to human temporal lobe seizures. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2124-34.
  215. Navarro V, Martinerie J, Le Van QM, Clemenceau S, Adam C, Baulac M, et al. Seizure anticipation in human neocortical partial epilepsy. *Brain* 2002; 125: 640-55.
  216. Tass P, Rosenblum MG, Weule J, Kurths J, Pikovsky A, Volkman J, et al. Detection of  $n:m$  phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography. *Phys Rev Lett* 1998; 81: 3291-4.

217. Le Van QM, Navarro V, Martinerie J. Characterizing neurodynamic changes before seizures. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 191-208.
218. Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger CE. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D* 2000; 144: 358-69.
219. Wyler AR, Lockard JS, Ward AA Jr, Finch CA. Conditioned EEG desynchronization and seizure occurrence in patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976; 41: 501-12.
220. Kalitzin S, Parra J, Velis DN, Lopes da Silva FH. Enhancement of phase clustering in the EEG/MEG gamma frequency band anticipates transitions to paroxysmal epileptiform activity in epileptic patients with known visual sensitivity. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 1279-86.
221. Schindler K, Wiest R, Kollar M, Donati F. EEG analysis with simulated neuronal cell models helps to detect pre-seizure changes. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 604-14.
222. Wendling F, Bellanger JJ, Bartolomei F. Computational modeling of depth-EEG signals observed in interictal to ictal transition in human temporal lobe epilepsy. In *Proceedings of the Second Joint EMBS/BMES Conference*. Houston: IEEE; 2002. p. 230-3.
223. Bardakjian BL, Chiu AWL, Courville A. A connectionist perspective on detection and control of epileptic seizures. In *Proceedings of the Second Joint EMBS/BMES Conference*. Houston: IEEE; 2002. p. 2021-2.
224. O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, Brinkmann BH, Hanson D, Jack CR, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI in partial epilepsy: description and technical validation of the method with phantom and patient studies. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 31-45.
225. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser BP, Brinkmann BH, Bohnen NI, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998; 50: 445-54.
226. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Jack CR, et al. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology* 1999; 52: 137-46.
227. Hinterberger T, Weiskopf N, Veit R, Wilhelm B, Betta E, Birbaumer N. An EEG-driven brain-computer interface combined with functional magnetic resonance imaging (fMRI). *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51: 971-4.
228. Schomer DL, Bonmassar G, Lazeyras F, Seeck M, Blum A, Anami K, et al. EEG-linked functional magnetic resonance imaging in epilepsy and cognitive neurophysiology. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 43-58.
229. Bagshaw AP, Aghakhani Y, Benar CG, Kobayashi E, Hawco C, Dubeau F, et al. EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Hum Brain Mapp* 2004; 22: 179-92.
230. Kikuchi S, Kubota F, Nishijima K, Hirai N, Washiya S, Fukuda J, et al. Electroencephalogram-triggered functional magnetic resonance imaging in focal epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 319-23.
231. Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG, Hawco C, Andermann F, Dubeau F, et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004; 127: 1127-44.
232. Krakow K, Woermann FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, et al. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 1999; 122: 1679-88.
233. Symms MR, Allen PJ, Woermann FG, Polizzi G, Krakow K, Barker GJ, et al. Reproducible localization of interictal epileptiform discharges using EEG-triggered fMRI. *Phys Med Biol* 1999; 44: 161-8.
234. McKeown MJ, Makeig S, Brown GG, Jung TP, Kindermann SS, Bell AJ, et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp* 1998; 6: 160-88.
235. Arfanakis K, Cordes D, Haughton VM, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME. Combining independent component analysis and correlation analysis to probe interregional connectivity in fMRI task activation datasets. *Magn Reson Imaging* 2000; 18: 921-30.
236. McKeown MJ, Jung TP, Makeig S, Brown G, Kindermann SS, Lee TW, et al. Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the stroop color-naming task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 803-10.
237. Suzuki K, Kiryu T, Nakada T. Fast and precise independent component analysis for high field fMRI time series tailored using prior information on spatiotemporal structure. *Hum Brain Mapp* 2002; 15: 54-66.
238. Andersen AH, Gash DM, Avison MJ. Principal component analysis of the dynamic response measured by fMRI: a generalized linear systems framework. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 795-815.
239. Mulert C, Jager L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Moller HJ, et al. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 2004; 22: 83-94.
240. Garreffa G, Carni M, Gualniera G, Ricci GB, Bozzao L, De Carli D, et al. Real-time MR artifacts filtering during continuous EEG/fMRI acquisition. *Magn Reson Imaging* 2003; 21: 1175-89.
241. Kim KH, Yoon HW, Park HW. Improved ballistocardiac artifact removal from the electroencephalogram recorded in fMRI. *J Neurosci Methods* 2004; 135: 193-203.
242. Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M, Diehl B, Allen PJ, Fish DR. EEG quality during simultaneous functional MRI of interictal epileptiform discharges. *Magn Reson Imaging* 2003; 21: 1159-66.
243. Benar C, Aghakhani Y, Wang Y, Izenberg A, Al Asmi A, Dubeau F, et al. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 569-80.

#### ANÁLISIS MATEMÁTICOS EN EL ESTUDIO DE SEÑALES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS

**Resumen.** Objetivo. Se revisan las principales técnicas matemáticas utilizadas actualmente en el estudio de las señales electroencefalográficas (EEG). Desarrollo. La introducción de los equipos digitales de registro del EEG ha permitido el desarrollo de técnicas matemáticas para su estudio. Son técnicas relativamente novedosas y en continuo desarrollo. Existen numerosas técnicas que se pueden clasificar en función de los aspectos del EEG que estudian. Entre estos aspectos destacan: creación de nuevos montajes; eliminación de artefactos; análisis en el dominio del tiempo, coherencia de fase y sincronía; estudio de fuentes; detección y predicción de crisis; superposición de actividad eléctrica y otras técnicas de neuroimagen. Han demostrado su eficacia en el estudio de las distintas áreas, pero la comparación entre ellas no siempre es sencilla. Conclusiones. El desarrollo de técnicas matemáticas en el estudio del EEG ha permitido un mejor conocimiento de la señal electroencefalográfica y, por tanto, de la actividad eléctrica cerebral, tanto en condiciones fisiológicas como en diversas patologías. Estudian aspectos muy diversos del EEG. Su continuo desarrollo permite seguir profundizando en el conocimiento del funcionamiento cerebral. [REV NEUROL 2005; 41: 423-34]

**Palabras clave.** EEG. Técnicas matemáticas.

#### ANÁLISES MATEMÁTICAS NO ESTUDO DE SINAIS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

**Resumo.** Objectivo. Neste artigo revemos as principais técnicas matemáticas atualmente utilizadas no estudo dos sinais electroencefalográficos. Desenvolvimento. A introdução dos equipamentos digitais de registro do EEG possibilitou o desenvolvimento de técnicas matemáticas para o seu estudo. São técnicas relativamente inovadoras e em contínuo desenvolvimento. Existem numerosas técnicas que se podem classificar em função dos aspectos do EEG que estudam. Entre estes aspectos destacam-se: criação de novas montagens; eliminação de artefactos; análise no domínio do tempo, coerência de fase, sincronia; estudo de fontes; detecção e predição de crises; sobreposição de actividade eléctrica e outras técnicas de neuroimagem. Demonstraram a própria eficácia no estudo das distintas áreas, mas a comparação entre estas nem sempre é simples. Conclusões. O desenvolvimento de técnicas matemáticas no estudo do EEG permitiu um melhor conhecimento do sinal electroencefalográfico e, portanto, da actividade eléctrica cerebral, tanto em condições fisiológicas como em diversas patologias. Estudam aspectos muito diferentes do EEG. O seu contínuo desenvolvimento permite continuar a aprofundar o conhecimento do funcionamento cerebral. [REV NEUROL 2005; 41: 423-34]

**Palavras chave.** EEG. Técnicas matemáticas.