

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ESTUDIO DE LOS DIPOLOS ELECTROMAGNÉTICOS
GENERADORES DE LA ONDA N400
EN VARIAS POBLACIONES DE SUJETOS

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
(INGENIERÍA BIOMÉDICA)

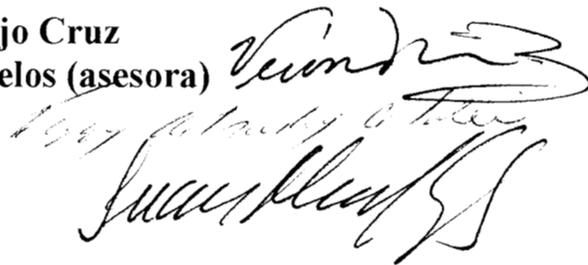
JULIO CÉSAR HERRERA GARCÍA

SINODALES:

M. en I. Juan Manuel Cornejo Cruz

Dra. Verónica Medina Bañuelos (asesora)

Dra. Feggy Ostrosky Shejet



México, D. F., abril 2002

Doy gracias a Dios por permitir realizar mis sueños. También a mis padres y hermanos: José Pilar, Raquel, Nelly, Roxana y Asdrubal, por su apoyo en todos los sentidos. A mi asesora por guiar la investigación, conseguir los apoyos económicos y por su gran calidad humana. A todos aquellos que participaron en algún sentido en este trabajo o compartieron su amistad conmigo

Mil Gracias

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Alicia', written in a cursive style with a large flourish at the end.

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue estudiar las fuentes cerebrales que generan el componente N400 producido por una tarea de categorización semántica en tres grupos de sujetos. Participaron en el estudio veintinueve sujetos, divididos en tres grupos, con una edad promedio de 24.4 años en el grupo de jóvenes (n=10), 43.7 años en el de adultos (n=10) y 62 años en el de ancianos (n=9). Se utilizaron 118 pares de figuras como estímulo. El 50 % de la parejas de figuras se encontraban semánticamente relacionadas (por ejemplo, violín-guitarra “instrumentos musicales”), siendo ésta la condición *congruente*. El otro 50% de las parejas de figuras no estaban semánticamente relacionadas, es decir, no pertenecían a la misma categoría (por ejemplo, pato-guitarra), siendo esta la condición *incongruente*. Se obtuvieron los potenciales relacionados a eventos con 32 electrodos distribuidos de acuerdo al Sistema Internacional 10/20 y se restaron las dos condiciones para obtener el *efecto N400*. Las fuentes responsables del efecto N400 fueron modeladas exitosamente como dipolos de corriente. Se propusieron dos metodologías, las cuales se centran en dos aspectos diferentes: Metodología I, encontrar índices electrofisiológicos que caractericen a los tres grupos estudiados; Metodología II, encontrar los sitios donde se genera el efecto N400, mediante la proyección de los dipolos sobre imágenes de resonancia magnética (IRM). La principal diferencia entre ellas es el grado de restricción anatómica. Mientras que en la primera, se permitieron soluciones localizadas dentro de todo el espacio de un modelo de cabeza esférico, en la segunda sólo se permitieron localizaciones dentro de un volumen limitado por un modelo BEM de un cerebro reconstruido a partir de imágenes IRM; además, en esta última no se permitieron dipolos localizados en estructuras no válidas (ventrículos, cuerpo calloso, materia blanca, núcleos basales, tallo cerebral o el cerebelo). Una medida del grado de ajuste fue la varianza residual, es decir la diferencia entre los mapas topográficos promediados a partir de los datos y los mapas estimados a partir de las fuentes. Aplicando la primera metodología, se encontró que no existen diferencias en la magnitud del dipolo equivalente entre los grupos, pero si hay diferencias en la latencia donde se logró el mejor grado de ajuste (latencia de mayor energía del efecto N400). También se encontraron diferencias de orientación del dipolo. El grupo de jóvenes y adultos se caracterizaron por presentar un dipolo vertical apuntando hacia la zona central de la cabeza, mientras que los ancianos presentaron un dipolo que apunta a la zona parietal derecha. Aplicando la segunda metodología, se encontró que los dipolos se localizaban principalmente en las siguientes estructuras: el giro fusiforme, el giro temporal medio y superior, el giro del cíngulo y el giro hipocampal. Estos resultados están en acuerdo con trabajos previos que reportan sitios similares de activación ante tareas semánticas visuales no verbales. Por último, en el grupo de jóvenes y adultos, se encontró un mayor número de dipolos localizados en el hemisferio izquierdo, mientras que en el grupo de ancianos se encontró un mayor número localizado en el hemisferio derecho. Los resultados de las dos metodologías sugieren la idea de que las diferencias observadas entre los grupos en sus mapas topográficos son producto de una menor participación de las zonas frontales y una mayor participación del hemisferio derecho durante el envejecimiento normal.

Se agradece el apoyo financiero del CONACYT: Beca para estudios de posgrado de J. C. Herrera No. 134807, y Convenio Especifico de Colaboración No. 29290A.

ESTUDIO DE LOS DIPOLOS ELECTROMAGNETICOS GENERADORES DE LA ONDA N400 EN VARIAS POBLACIONES DE SUJETOS

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO ELECTRO-FISIOLOGICO	5
1.1 Memoria Semántica	5
1.1.1 Introducción	5
1.1.2 Definición y Estudio de la Memoria Semántica	7
1.1.3 Modelos Teóricos	8
1.1.4 Facilitación Semántica	11
1.2 Potenciales Relacionados a Eventos	13
1.2.1 Definición	13
1.2.2 Componente y Efecto N400	16
1.2.3 Cambios Electrofisiológicos de la Memoria Semántica Durante el Envejecimiento	19
CAPÍTULO II. MARCO TEORICO SOBRE DETECCION DE FUENTES	23
2.1 Detección de Fuentes	23
2.1.1 Problema Directo	23
2.1.2 Modelos de Fuentes	28
2.1.3 Modelos de la Cabeza	31
2.1.4 El Problema Inverso	34
2.1.5 Método MUSIC (<i>MUltiple Signal Classification</i>)	43
2.1.6 Errores en la Localización de Fuentes	52
2.2 Detección de Fuentes en Tareas Semánticas	60
2.2.1 Estudios Intracraneales	60
2.2.2 Estudios PET	63
2.2.3 Estudios fMRI	64
2.2.4 Estudios MEG y EEG	65
2.2.5 Resumen de Estructuras Activadas Reportadas	68
CAPÍTULO III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	71
3.1 Justificación	71
3.2 Objetivos	72
3.3 Hipótesis	73

CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA	74
4.1 Investigación Previa	74
4.1.1 Sujetos	74
4.1.2 Estímulo	74
4.1.3 Tarea	75
4.1.4 Adquisición	76
4.1.5 Análisis de Amplitud, Latencia y Topografía	77
4.2 Metodología I	79
4.3 Metodología II	80
4.4 Procedimiento de Ajuste	81
4.4.1 Registros e Imágenes Utilizados	83
4.4.2 Base de Datos	83
4.4.3 Datos Funcionales	85
4.4.4 Descomposición SVD	88
4.4.5 Reconstrucción de Fuente	89
4.4.6 Resultados y Escalas	92
4.4.7 Proyección de Dipolos sobre Imágenes de RM	95
CAPÍTULO V. RESULTADOS	96
5.1 Resultados de la Metodología I	96
5.1.1 Ajuste de Dipolo Único Sobre el Pico Máximo de la Curva MGFP	96
5.1.2 Ajuste de Dipolo Único Sobre una Ventana de Tiempo de Análisis	98
5.1.3 Ajuste de Dipolo Único de los Grandes Promedios	100
5.2 Resultados de la Metodología II	102
5.2.1 Ajuste de Dipolo Único	102
5.2.2 Ajuste de Dipolo Múltiple	107
5.2.3 Resumen de las Estructuras Donde se Localizaron los Dipolos Aplicando la Metodología II (Múltiples Dipolos)	110
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN	113
6.1 Metodología I	113
6.2 Metodología II	115
6.3 Estructuras Activadas y Cambios con la Edad	117
6.4 Propuestas Para un Trabajo Futuro	120
CONCLUSIONES	122
REFERENCIAS	124
APÉNDICE A	A-1

INTRODUCCIÓN

La memoria constituye una buena función intelectual en la que interviene todo el proceso de aprendizaje del ser humano: desde las funciones más básicas, como la de mirar, escuchar, andar, hasta las más elaboradas y complejas capacidades de comportamiento social. Sin memoria, de nada serviría la percepción, porque los estímulos pasarían sin dejar huella, cada vez tendríamos que aprender lo que vamos a hacer. Se comprende fácilmente que la memoria, su conservación o su posible pérdida, sea motivo de gran preocupación.

Diversas técnicas como las imágenes de resonancia magnética (IRM), la tomografía computarizada, la tomografía por emisión de positrones, las imágenes de resonancia magnética funcional, la magnetoencefalografía (MEG), la electroencefalografía (EEG), entre otras, han permitido el estudio del cerebro vivo sin presentar peligro alguno para el paciente. Estas técnicas, en los últimos años, han acelerado el estudio de diversas funciones cerebrales, entre ellas la memoria, gracias también a que se han desarrollado técnicas que procesan posteriormente los datos resultantes.

Uno de los procesos posteriores a la adquisición de los datos es, por ejemplo, la reconstrucción de fuentes, es decir encontrar el origen de la actividad asociada con una determinada función cerebral. A partir de los datos MEG o EEG se pueden utilizar algoritmos que calculan las propiedades de las fuentes subyacentes. Así por ejemplo, cuando la fuente se modela como un dipolo de corriente, se pueden estimar la posición, la orientación y la magnitud de dicho dipolo. Si estas posiciones las proyectamos sobre imágenes IRM, entonces podemos saber cuáles son las estructuras cerebrales que se están activando.

La memoria de largo plazo principalmente se divide en memoria episódica y memoria semántica. Mientras que en la primera se procesan los recuerdos autobiográficos de la persona, en la segunda, se procesa el conocimiento que la persona tienen del mundo. La actividad eléctrica asociada con el procesamiento semántico es el componente N400

(potencial relacionado a evento, PRE). Este componente es una onda en el EEG que tiene una polaridad negativa y que ocurre al rededor de los 400 milisegundos. Se ha encontrado que se genera ante diversas tareas semánticas bajo diversos tipos de estímulos, de manera que este componente se ha convertido en una forma muy popular de estudiar la memoria semántica (Kutas y Hillyard, 1980).

Diversos trabajos han encontrado que existen cambios electrofisiológicos de la memoria semántica durante el envejecimiento, es decir cambios en las características del componente N400. Dos de estos trabajos son Castillo (1997) y Castillo y Ostrosky (2001), en los cuales se estudió este componente en tres grupos de sujetos (jóvenes, adultos y ancianos). Se utilizó pares de figuras que eran semánticamente congruentes y semánticamente incongruentes, es decir pertenecían a la misma categoría (guitarra-violín => instrumentos musicales) o a categorías diferentes (pato-mesa => ?). El sujeto debía indicar si pertenecían a la misma categoría o no, al mismo tiempo que se registraron sus PREs durante la presentación de las figuras. Los registros correspondientes a cada condición fueron restados uno del otro de manera que se obtuvo un potencial llamado *efecto N400*. Sobre este componente se realizó un estudio estadístico de latencia y magnitud. Mientras que no se observó un cambio significativo de magnitud, si se observó un cambio en la latencia: el tiempo de ocurrencia del efecto N400 se retrazó en la población de mayor edad. También se realizó un análisis de los mapas topográficos y se encontró que en los grupos de jóvenes y adultos la distribución es central, siendo un poco más frontal en los jóvenes, mientras que en la población de ancianos la distribución fue posterior lateralizada hacia el hemisferio derecho.

El siguiente paso lógico del trabajo anterior, es investigar de dónde proviene la actividad eléctrica registrada en el cuero cabelludo y cuáles son los supuestos cambios en los parámetros de las fuentes que generan al componente N400. Estos son los objetivos principales de la presente investigación. Para llevar a cabo esto se propusieron dos metodologías. En la primer metodología el interés se centró en encontrar índices electrofisiológicos que pudieran caracterizar a cada población. En la segunda metodología el interés se centró en encontrar los sitios anatómicos activados responsables del efecto

N400. Se utilizaron como modelos de cabeza un conjunto de 3 y 4 esferas concéntricas, así como un modelo de fuente focal en el cual se permitió uno o varios dipolos.

Esta tesis está conformada por seis capítulos. En el primer capítulo se presenta un marco teórico electrofisiológico, en el cual se definen principalmente conceptos como son, la memoria semántica, los modelos teóricos que la explican, el concepto de facilitación semántica y los potenciales relacionados a eventos. También se presenta un resumen de trabajos relacionados con los cambios electrofisiológicos de la memoria semántica durante el envejecimiento.

En el capítulo 2 se presenta un marco teórico acerca de la detección de fuentes. Se presentan principalmente conceptos acerca de los problemas directo e inverso y de los modelos de fuente y de la cabeza. Se realizó una descripción detallada del método de reconstrucción de fuente con la finalidad de entender los conceptos y procedimientos de los siguientes capítulos. En este capítulo una de las secciones más importantes es la revisión de trabajos previos acerca de los sitios de localización encontrados en diversas tareas semánticas. Se describieron principalmente aquellos con tareas que utilizaran figuras como estímulo para generar el componente N400. Esta revisión servirá para comparar los resultados obtenidos en esta investigación con los previamente publicados.

En el capítulo 3 se da una justificación de esta investigación, y se definen los objetivos en forma específica y general. También se establecieron tres hipótesis acerca de los cambios en los parámetros de los dipolos, las cuales serían aceptadas o rechazadas con el análisis estadístico.

En el capítulo 4 se presenta en forma resumida el material y los resultados principales del trabajo de Castillo (1997) y Castillo y Ostrosky (2001) de los cuales se parte en la presente investigación. Para resolver el problema inverso se definieron dos metodologías, las cuales se centran en dos diferentes aspectos: 1) encontrar índices electrofisiológicos que caractericen a los tres grupos estudiados, 2) encontrar los sitios donde se genera el efecto N400. Se presenta en forma resumida el procedimiento para

encontrar las fuentes mediante el software de análisis de fuentes CURRY. Esta descripción es importante porque se debieron tomar algunas consideraciones más específicas en el proceso de ajuste.

En el capítulo 5 se presentan los resultados de cada una de las metodologías, mientras que en la metodología I fue posible hacer un análisis estadísticos de los parámetros de dipolo, en los resultados de la metodología II se presenta un análisis más bien descriptivo. Como se verá, cuando se revisen los resultados, lo anterior es una consecuencia natural de cada una de las metodologías.

En el capítulo 6 se presenta una amplia discusión en varias secciones para evitar cualquier confusión entre metodologías y las versiones de éstas. Se realiza una comparación de los sitios encontrados en esta investigación y los encontrados en trabajos previos. En el análisis descriptivo de los cambios en las fuentes asociados a la edad se presentan las diferencias, o semejanzas, que son más visibles. También se presentan algunas propuestas que se pudieran trabajar en el futuro. Consideramos que los resultados aquí obtenidos son aceptables y prometedores, además de ser originales, ya que no se encontró algún trabajo reportado que realizara la reconstrucción de fuente con datos EEG del efecto N400. Sin embargo, se debe recordar que el problema inverso tiene múltiples soluciones, de manera que se llega a la más óptima perfeccionando la metodología de reconstrucción; y esto es, por supuesto, un proceso en el cual la metodología previa revela las deficiencias que deberían ser superadas por una metodología posterior mejorada.

Finalmente presentamos las conclusiones de esta investigación, las cuales, junto con la discusión, revelan los sitios probables donde se genera el efecto N400 para el paradigma utilizado, así como una explicación tentativa, en relación a las fuentes, de los cambios observados en los mapas topográficos. De esta manera se habrán logrado en términos generales los objetivos planteados.

CAPÍTULO I.

MARCO TEÓRICO ELECTROFISIOLÓGICO

1.1 MEMORIA SEMÁNTICA

1.1.1 INTRODUCCIÓN

Antes de definir lo que es memoria semántica, debemos de comprender el concepto general de memoria y su clasificación de manera que quede claro el lugar que ocupa dentro de ese proceso más global llamado memoria. Se define a la *memoria* como la capacidad de codificación, retención y reproducción de los acontecimientos y experiencias vividos con anterioridad. La memoria es una persistencia del pasado, pero no es un simple “almacén” de recuerdos o una grabación fotográfica, sino una función cognoscitiva que utiliza y organiza activamente la información recibida para hacer eficaz la interacción del organismo con el ambiente (Squire, 1987).

Clasificación de la Memoria

Se han distinguido diversos tipos de memoria en función de los criterios para clasificarla. Tomando en cuenta la capacidad y tiempo de retención de la información la memoria se puede clasificar en memoria sensorial, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo (Squire, 1987). La *memoria sensorial*, que está en función de los órganos que intervienen: visual, auditivo, táctil, gustativo, olfativo, etc., registra la información tal como la recibe, sin ningún tipo de elaboración o transformación del estímulo. Este almacenamiento de información es muy breve, menos de un segundo, pues su función consiste en permitir que otros mecanismos extraigan la información que consideren adecuada y la elaboren. La *memoria a corto plazo o inmediata* depende de la atención momentánea, pues comprende la impresión que se puede abarcar en un único acto de la

atención. En este acto de atención se pueden retener entre cinco y nueve unidades (números, palabras o frases) durante un tiempo que no sobrepasa el minuto. Sin embargo mediante la práctica (repetición de la información), puede guardarse la información indefinidamente en la *memoria a largo plazo (MLP)*.

La MLP se divide en *memoria declarativa* y *memoria no declarativa*. En la primera se encuentra el conocimiento que tenemos acerca de las cosas del mundo que nos rodea y por otra parte también los recuerdos personales, es decir información que puede ser declarada verbalmente. En la segunda se encuentra el conocimiento acerca de cómo ejecutar acciones, se refiere a habilidades aprendidas como por ejemplo: nadar, montar bicicleta, etc., cuyo conocimiento fue obtenido inconscientemente y no puede ser declarado verbalmente.

Según sean los contenidos de la memoria declarativa, ésta a su vez queda dividida en memoria episódica y memoria semántica (Tulving, 1987). En la *memoria episódica* se almacenan los eventos de nuestra vida como personas, lo que hemos hecho y las experiencias que hemos tenido, relacionándolas con lugares y tiempos determinados, es decir, es una memoria autobiográfica. La *memoria semántica*, por su parte, almacena los conocimientos generales que tenemos acerca del mundo, como por ejemplo: París es la capital de Francia, $2 + 2 = 4$, o la Tierra es redonda.

En la figura 1.1 se muestra esquemáticamente los tipos de memoria mencionados, se ve claramente que la memoria semántica forma parte de la memoria a largo plazo de tipo declarativa. Un estudio más amplio de este tipo de memoria se describe a continuación con lo cual empezaremos a formar el marco de referencia teórico de esta investigación.

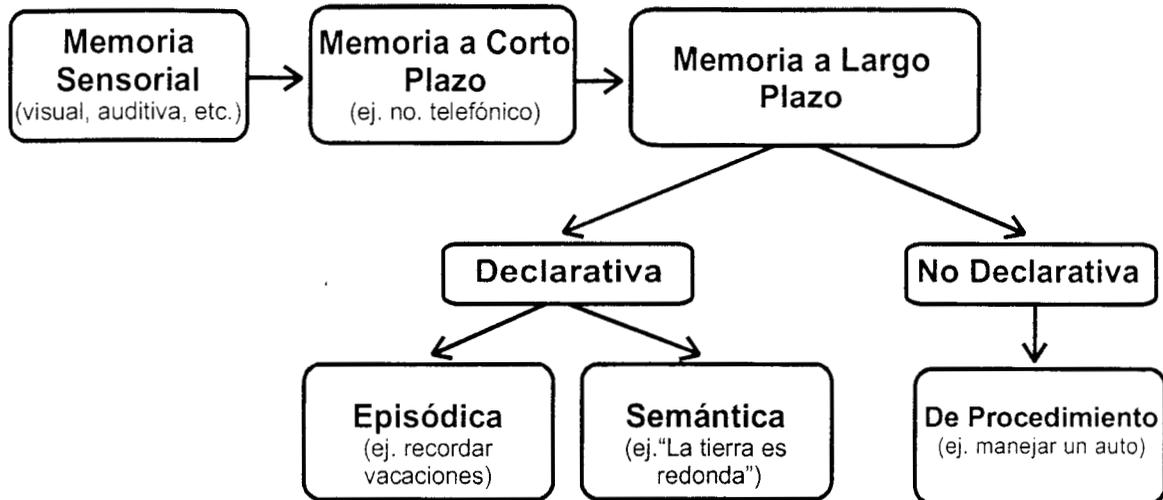


Figura 1.1. Clasificación de la Memoria (Figura tomada y modificada de Squire, 1987).

1.1.2 DEFINICIÓN Y ESTUDIO DE LA MEMORIA SEMÁNTICA

Como ya se mencionó, en la memoria semántica se almacena nuestro conocimiento del mundo. Esta es una forma de memoria que contiene información genérica y descontextualizada, independiente de los acontecimientos que ocurren en el entorno. Es un sistema que se mueve por significado y generalidad, por ejemplo: en este tipo de memoria recordamos los resultados de la actividad de categorizar y hacer inferencias, más que los hechos concretos a los que se refiere. En ella se encuentra el conocimiento organizado que una persona posee sobre las palabras y otros símbolos verbales, sus significados y referencias sobre ellos, y sobre reglas, fórmulas y algoritmos para la manipulación de tales símbolos, conceptos y relaciones.

La manera en que se estudia la memoria semántica es pidiendo al sujeto que realice determinadas tareas de manera que, dependiendo de las respuestas proporcionadas y los tiempos de reacción podamos inferir la manera en que está estructurado el conocimiento dentro de la memoria semántica. Algunas de ellas son:

1 *Tareas de asociación:* a) De asociación libre, usada por Freud para estudiar la personalidad, sin embargo no puede decirnos más acerca de la estructura del conocimiento; b) De asociación de categoría, en la cual a una persona se le pide que de asociados a un nombre de categoría, por ejemplo “animal”: “gato, perro, etc”.

2 *Tarea de verificación de oraciones:* Consiste en presentar una oración: “¿Un canario es un ave?” , “¿Un murciélago es un ave?”, etc. y entonces medir el tiempo de reacción para responder correctamente.

3 *Tarea de categorización semántica:* Se da un par de palabras (o dibujos), por ejemplo “canario---pato” y se le pide al sujeto que responda si pertenecen a la misma categoría, en este caso la respuesta es “sí” ya que las dos son aves, en cambio cuando se presenta el par “pato---guitarra” la respuesta debe ser “no” porque no corresponden a la misma categoría. Se mide el tiempo de reacción a las respuestas correctas.

4 *Tarea de decisión lexical (palabra/no palabra):* Se presenta una palabra (cama) o una no palabra (borna); se le pide al sujeto que decida, tan rápido como pueda, si la palabra es válida o no. El tiempo de reacción nos dice qué tanto tiempo le toma al sujeto buscar en su diccionario mental.

1.1.3 MODELOS TEÓRICOS

Hasta el momento se ha descrito lo que es la memoria semántica y las diferentes tareas que se han ideado los investigadores para estudiarla, la siguiente pregunta obvia es, ¿De qué manera se procesa y almacena la información en la memoria semántica?

Modelo Jerárquico de Collins y Quillian (1969, 1972)

El primero que intentó dar una respuesta satisfactoria a esta pregunta fue Ross Quillian (1969) quien propuso un modelo para el conocimiento semántico en forma de un programa de computadora. La meta de Quillian fue explorar cómo el significado de las

palabras y conceptos puede almacenarse en un programa de computadora que sirva como modelo para comprender el lenguaje. Su modelo pudo verse como una teoría de la memoria semántica humana y fue investigada en los experimentos psicológicos de Collins y Quillian (1969). El experimento pedía a los participantes que decidieran si una oración simple como “el tigre tiene plumas” era verdadera o falsa, entonces se medían los tiempos de reacción.

En la estructura de red jerárquica de la memoria semántica en la teoría de Quillian, los conceptos se representan como “*nodos*” y el significado de ellos se define parcialmente por su relación con otros, de manera que cada nodo es una categoría que contiene a todos los nodos debajo de él. La idea de almacenar propiedades en el nivel más alto en la estructura y permitir a los conceptos de los niveles más bajos heredar estas propiedades fue una manera eficiente de guardar información y se le conoce como el *principio de economía cognoscitiva*. Una suposición inicial del modelo era que para responder una pregunta acerca de la relación entre dos conceptos, el procesador debía comenzar en cada nodo y trazar rutas para ver si había alguna intersección entre ellos. Esta búsqueda de intersecciones fue el algoritmo de procesamiento usado para dar al programa la habilidad de verificar si una oración tal como “Un canario es un pájaro” es verdadera o falsa. Puesto que una búsqueda de intersección debe tomar más tiempo cuando se comienza con nodos muy separados que cuando ellos son vecinos, Collins y Quillian predijeron que una oración como “Un canario es un canario” debía verificarse más rápido que “Un canario es pájaro” y esta a su vez más rápido que “Un canario es un animal”. Los tiempos de reacción medidos parecían sustentar esta predicción, pero sólo para las oraciones verdaderas. Para oraciones falsas como “Un canario es un pez” o “Un canario es un pato” el resultado fue invertido con tiempos de reacción más rápidos para oraciones que usaban conceptos más distantes. Aunque los resultados fueron parcialmente sustentados por el modelo de Quillian su trabajo influyó y fue el principio de los modelos que surgieron posteriormente.

Modelo de Comparación de Características de Smith, Shoben y Rips (1974)

Una alternativa a la estructura de redes usada por Quillian fue propuesta por Smith, Shoben y Rips(1974). En su modelo las propiedades que pertenecen a un concepto son

almacenadas junto con un grupo de características. A diferencia de los modelos de redes no es necesaria ninguna suposición particular acerca del arreglo de los conceptos en la memoria. De esta manera un canario podía representarse como un grupo de características que incluyen que es amarillo, vuela, tiene alas, tiene pico, etc. La verificación de una oración “Un canario es un pez” requiere recuperar y comparar las características de canario y pez. Ellos propusieron que la comparación de las características se realiza en dos etapas:

Etapa I: Se realiza una comparación global y se obtiene un puntaje de características comunes. Cuando este puntaje es alto o bajo, podemos saber rápidamente si la oración es verdadera o falsa. Cuando el puntaje es medio, entonces pasamos a la próxima etapa.

Etapa II: Se comparan características más particulares de cada concepto, lo cual toma más tiempo. En el ejemplo “Un murciélago es un pájaro” a primera vista notamos que las características más comunes son similares (viviente, vuela, alas), pero las características particulares no lo son.

Esta teoría puede explicar los resultados para oraciones verdaderas y falsas obtenidos por Collins y Quillian, y también otros hallazgos obtenidos por Smith et al. que contradicen al modelo de los primeros, sin embargo, no pueden explicar el fenómeno llamado *Facilitación*. (sección 1.1.4).

Modelos Contemporáneos

Existen dos modelos contemporáneos en competencia que resuelven los problemas presentados por los dos modelos anteriores y que explican nuevos fenómenos como el de facilitación. Uno de ellos es el Modelo de Activación Esparcida de Collins y Loftus (1975), y el otro es el Modelo Conexionista o Modelo de Redes Neuronales.

En el modelo de redes neuronales se asume que la memoria está compuesta de un gran grupo de unidades interconectadas que tienen algún valor de activación (ponderación o peso). Estas unidades no son conceptos como en otros modelos. Las unidades están

organizadas en unidades de entrada, unidades ocultas y unidades de salida. Unas pueden afectar a otras por medio de excitaciones o inhibiciones. Una unidad toma la suma ponderada de todos sus enlaces de entrada y produce una única salida a otra unidad si la suma ponderada excede un nivel de umbral. Las redes pueden tener diferentes estructuras y diferente número de unidades. Los pesos en las conexiones están constantemente cambiando, basados en el aprendizaje y la experiencia. Uno puede alterar los pesos para producir la salida deseada, el problema es que alterar los pesos altera a otras salidas. Esta es la mayor crítica al modelo de redes neuronales.

Aunque el modelo de redes neuronales explica muchos resultados que también predice el modelo de activación esparcida, este último tradicionalmente se ha utilizado para explicar el efecto de facilitación. Se deja para una revisión posterior encontrar si existe alguna ventaja de un modelo sobre el otro en cuanto a explicar este efecto.

1.1.4 FACILITACIÓN SEMÁNTICA

La *facilitación* se refiere al incremento en la rapidez o precisión para tomar una decisión cuando se ha estado expuesto previamente a una información que sirve de contexto. Una tarea de *facilitación semántica* estándar consiste en presentar a un sujeto un par de palabras en una pantalla de computadora. La primera palabra sirve de contexto a la segunda llamada objetivo. El sujeto debe nombrar la segunda palabra tan rápido como sea posible. Se ha encontrado que el sujeto responde más rápido y con más precisión a una palabra si ésta es precedida por una palabra relacionada semánticamente o asociativamente que con una que no lo está. Este es una versión del paradigma de facilitación semántica que consiste en nombrar palabras. No obstante, las otras versiones más comunes son realizando tareas de nombrar figuras, tareas de decisión lexical y tareas de categorización semántica de palabras y/o dibujos. Aunque son metodológicamente diferentes, estas versiones son similares en que demuestran que el contexto puede tener un efecto de facilitación en la ejecución de la tarea.

Modelo de Activación Esparcida de Collins y Loftus (1975)

El efecto de facilitación semántica fue explicado por un mecanismo llamado activación esparcida que había sido propuesto por Collins y Loftus en 1975 en un trabajo que actualiza los conceptos originales de Collins y Quillian. En este trabajo ellos permitieron que la memoria tuviera una estructura no tan jerárquica. En este nuevo modelo ciertos nodos son activados por medio de la difusión pasiva de actividad de los nodos relacionados; la premisa es que los conceptos relacionados están “ricamente” conectados. Por ejemplo, si uno lee la palabra CANARIO, la activación del nodo se esparcirá a lo largo de los enlaces de los nodos vecinos que representan a AMARILLO y PLUMAS (entre otros) activando parcialmente estos nodos (ver figura 1.2). Si las palabras AMARILLO y PLUMAS son presentados después de un corto tiempo de haber presentado a la palabra CANARIO, entonces ellas serán procesadas más rápidamente (es decir, serán facilitadas) que si hubieran sido precedidas por una palabra como MESA a la cual ellas no están conectadas. Por lo tanto la facilitación es proporcional al grado de relación semántica entre los conceptos.

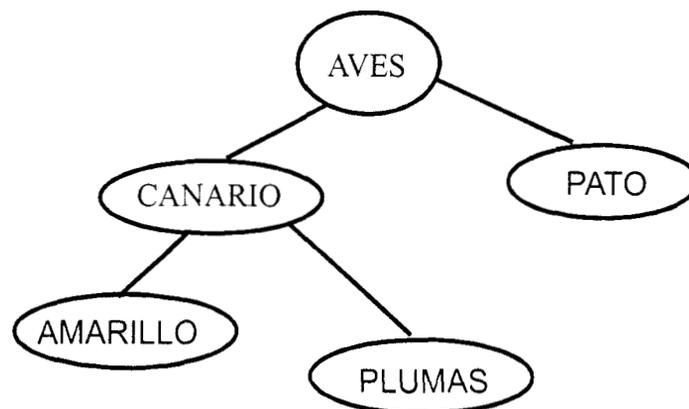


Figura 1.2. Modelo de activación esparcida. La activación de un nodo (concepto), facilita la activación de los nodos relacionados.

Mecanismos de Facilitación

Es importante notar que la facilitación ocurre en una tarea de decisión lexical aún cuando esa tarea no requiere que los participantes recuerden o usen información acerca de las palabras presentadas en intentos previos del experimento. Esto ha hecho creer que la

facilitación ocurre sin intención y se describe como un proceso automático e inconsciente. Sin embargo, se han definido dos mecanismos de facilitación (Neely, 1977). El primero es automático y ocurre rápidamente, alrededor de 500ms entre el inicio del contexto (primer estímulo) y el objetivo (segundo estímulo), se realiza sin esfuerzo ni atención (libre de estrategias) y no requiere mucha demanda de las fuentes de procesamiento.

El segundo mecanismo es un procesamiento que demanda esfuerzo y atención. El proceso atencional ocurre cuando a los participantes se les pide que tomen en cuenta las relaciones entre el contexto y el objetivo y que conscientemente usen esta información para ayudar al procesamiento del objetivo. La ventaja de los procesos atencionales es que ellos no están limitados a la existencia de enlaces directos entre los nodos, el sujeto puede utilizar otros enlaces para llevar a cabo un mejor procesamiento del objetivo. Este mecanismo sucede para intervalos mayores a 500 ms entre el contexto y el objetivo.

En el estudio de la facilitación semántica es importante tener en cuenta el tipo o versión del paradigma de facilitación así como el tipo de mecanismo de facilitación. Como se verá en el capítulo cuarto acerca de la metodología utilizada, el paradigma con el que se trabajó en esta investigación es el de categorización semántica de pares de dibujos y el mecanismo de facilitación utilizado es el que demanda atención, con un intervalo entre el inicio del contexto y el objetivo de 1180 ms.

1.2 POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS

1.2.1 DEFINICIÓN

Los potenciales relacionados a eventos (PREs) son fluctuaciones en el electroencefalograma (EEG) que están relacionadas temporalmente con eventos sensoriales, motores o cognoscitivos. Puesto que estas fluctuaciones de voltaje son demasiado pequeñas para ser reconocidas en el EEG, el PRE resultante se obtiene mediante un proceso de promediación de los registros de muchas repeticiones del evento

(Cornejo, 1997). La promediación permite extraer una señal deseada entre una señal de ruido no deseada; en este caso la señal deseada es el potencial evocado y la señal de ruido es el EEG de fondo.

Aunque los registros de PREs están limitados en cuanto a la resolución espacial, tienen varias ventajas distintivas. Una de ellas es que es una técnica no invasiva; los PREs pueden obtenerse a partir de la piel sin causar daño alguno al sujeto. Pero, su mayor ventaja es la alta resolución temporal, la cual permite el estudio de la actividad neuronal en el transcurso del tiempo.

Sistema Internacional 10-20

Para obtener los registros EEG, se colocan electrodos sobre el cuero cabelludo de acuerdo al *Sistema Internacional 10-20*. En este sistema los electrodos quedan distribuidos de tal manera que a pesar de las diferencias individuales del tamaño y forma de la cabeza, siempre se muestrea la misma región de la corteza con cada electrodo. La forma de colocación de los electrodos se muestra en la figura 1.3 y consiste en marcar cinco puntos con separación de 10%, 20%, 20%, 20% y 10% respectivamente sobre la línea media que une al nasión con el inión (Castellanos et al., 1997). El primer punto corresponde al polo frontal, que se emplea como marca de referencia únicamente, y los siguientes cuatro puntos corresponden a los electrodos Fz, Cz, Pz, y Oz, respectivamente. Se puede notar que el electrodo Cz queda localizado exactamente en el punto medio entre el nasión y el inión. Otros cuatro electrodos se colocan en la línea que une los dos punto preauriculares de manera que los intervalos de separacion entre ellos es el mismo que se utilizó en la línea nasión-inión (10-20-20-20-10). Esto define las posiciones de los electrodos T4 y C4 en el hemisferio derecho y C3 y T3 en el hemisferio izquierdo quedando el electrodo Cz común a ambas líneas. Los demás electrodos se colocan sobre líneas definidas por los electrodos anteriores manteniendo las mismas proporciones 10-20. Actualmente se manejan versiones extendidas del sistema 10-20 con más de 100 electrodos.

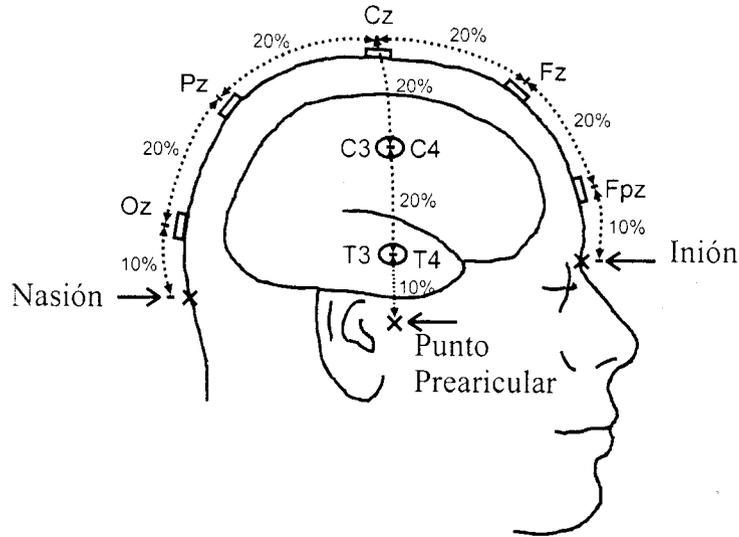


Figura 1.3. Sistema Internacional 10-20. C4 y T4 en el hemisferio derecho; C3 y T3 en el hemisferio izquierdo.

Componentes de los PREs

A las fluctuaciones que ocurren en regiones o ventanas de tiempo particulares del registro PRE se les llaman componentes. Una componente usualmente se asocia con un pico específico que típicamente tiene como vecinos a otros picos (ver figura 1.4). Los componentes son tradicionalmente etiquetados denotando su polaridad relativa (P o N) y ya sea el valor de latencia del pico o un número que denota la posición ordinal del componente. Así por ejemplo, N400 debe ser un componente con un pico negativo en 400 ms y P3 debe ser el tercer componente con polaridad positiva. Es importante mantener en mente que los componentes de los PREs aparecen algo distorsionados debido a que ellos reflejan la suma de la actividad de un número distinto de fuentes o generadores que se traslapan temporalmente. Este problema de “traslape de componentes” se debe a que el cerebro se comporta como un procesador de información en paralelo.

Los componentes de los PREs se pueden clasificar en exógenos y endógenos. Los *componentes exógenos*, o de latencia corta, son aquellos que ocurren en los primeros 50 ms después del inicio del estímulo. Estos componentes se caracterizan porque están determinados por la naturaleza física del estímulo y son relativamente insensibles a los

cambios en el estado psicológico del sujeto. En contraste, *los componentes endógenos*, o de latencia larga, son altamente sensitivos al estado psicológico del sujeto, al significado del estímulo y/o al procesamiento de ciertas tareas cognoscitivas. Entre los componentes cognoscitivos más importantes se encuentran la onda N1 que se asocia con la atención selectiva, la N2 con la discriminación activa de características del estímulo, la P300 con procesos psicológicos tales como detección de estímulos y toma de decisiones, la N400 con procesos semánticos y la P600 con procesos sintácticos (Ostrosky-Solís y Chayo-Dichy, 1997).

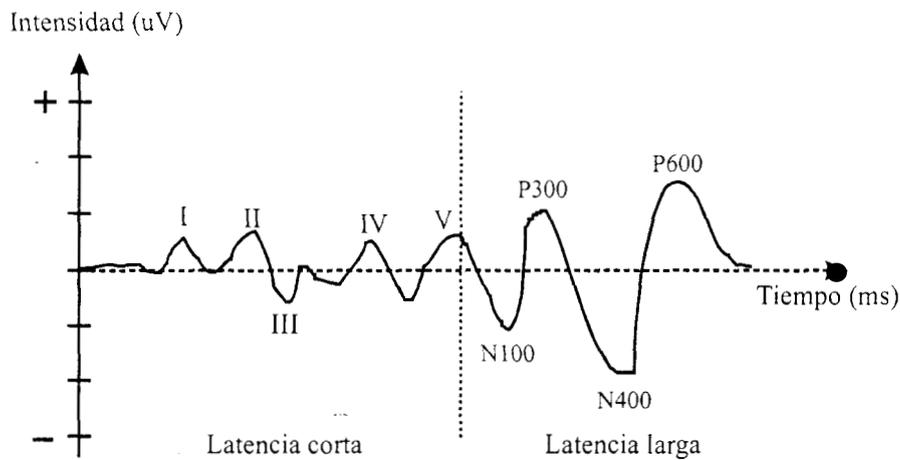


Figura 1.4. Clasificación y ejemplos de la manera en que se etiquetan los componentes en un registro de PREs.

1.2.2 COMPONENTE Y EFECTO N400

El componente N400 fue descrito por primera vez por Kutas y Hillyard (1980). Ellos encontraron un componente PRE, con un pico cuya latencia era de 400 ms, generado por la lectura de palabras al final de una oración que eran inapropiadas semánticamente (ver figura 1.5). La amplitud del componente N400 era de mayor amplitud para palabras que presentaban una mayor incongruencia (“El pastel se puede LLORAR”), que para aquellas con incongruencia moderada (“El pastel se puede BEBER”). Cuando la palabra era congruente no se producía este componente (“El pastel se puede COMER”). Aunque la latencia del componente N400 está típicamente alrededor de los 400ms, realmente puede

estar presente en un rango de 300 a 500 ms, dependiendo del tipo de tarea y del tipo de estímulo.

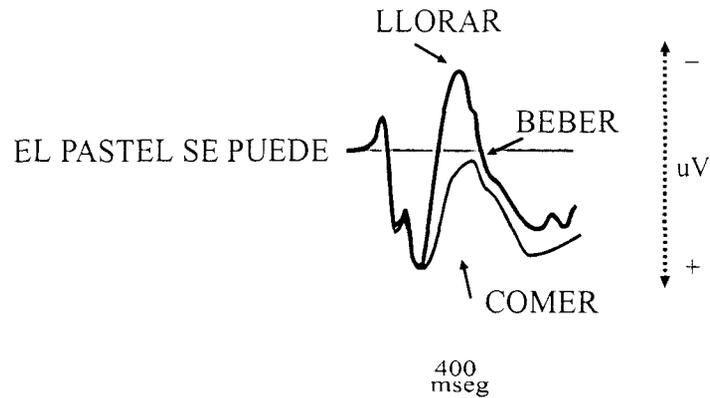


Figura 1.5. Componente N400. Entre mayor es la incongruencia entre la oración y la palabra final, mayor es la intensidad del componente N400.

N400s Obtenidos con Estímulos Verbales

Desde el descubrimiento de Kutas y Hillyard en 1980 de la onda N400 ha habido bastantes trabajos que estudian este componente con estímulos de tipo verbal (palabras presentadas en forma gráfica y/o auditiva). Hasta la fecha, se ha encontrado que la amplitud del componente N400 varía con cierto número de variables semánticas (Kutas e Irigui, 1998): 1) palabras más predecibles generan N400s más pequeños que palabras menos predecibles, 2) palabras que pertenecen a una clase abierta (palabras con contenido semántico: gato, casa, etc.) generan N400s más grandes que aquellas que pertenecen a una clase cerrada (palabras sin contenido semántico: la, el, y, pero, etc.) 3) palabras poco frecuentes o raras generan N400s más grandes que las palabras más comunes, especialmente para palabras que ocurren por primera vez, 4) palabras que ocurren al comienzo de oraciones generan N400 mayores que aquellas que ocurren cerca del final, 5) palabras que se presentan por primera vez en un experimento generan N400 más grandes que aquellas que se repiten, aunque también depende de la similitud de los contextos dentro de los cuales se están presentando y del intervalo entre repeticiones, 6) palabras precedidas por una palabra relacionada semánticamente o asociativamente genera N400s más

pequeños que las precedidas por palabras no relacionadas y 7) palabras reales o pseudopalabras (ortografía y pronunciación válida) generan N400s más grandes que las no palabras (mala ortografía o impronunciables).

N400s Obtenidos con Estímulos No Verbales

A diferencia del gran número de investigaciones del componente N400 realizadas con tareas verbales, existen pocos estudios que han utilizado estímulos no verbales, es decir con figuras de objetos, animales o personas. Barret y Rugg (1989) (Citados en Castillo, 1997) obtuvieron el componente N400 cuando a los sujetos del experimento se les presentaban caras no familiares. Hallazgos parecidos fueron reportados por Friedman et al. (1988) y Friedman (1990) quienes observaron que este componente es sensible a incongruencias detectadas en caras humanas. Barret y Rugg (1990) utilizaron dibujos de objetos comunes presentados en pares asociados (cuchillo-tenedor) y no asociados semánticamente (cuchillo-nuez). Encontraron una N400 después de presentarse el segundo dibujo del par que fue más negativa cuando los pares de dibujos no estaban asociados. Más recientemente Castillo (1997) y Ostrosky-Solís et al. (1998) utilizaron pares de dibujos los cuales podían estar semánticamente relacionados (objetos pertenecientes a una misma categoría) y no relacionados (pertenecientes a categorías diferentes) y también encontraron N400s, con características diferentes, en tres grupos de sujetos: jóvenes, adultos y ancianos.

McPherson y Holcomb (1999) utilizaron como estímulo pares congruentes e incongruentes de imágenes a color de objetos reales. Realizando dos experimentos distintos, encontraron un patrón de resultados que soporta la existencia de dos componentes separados: uno anterior, frontal, específico a la imagen presentada, entre 225 y 325 ms (P300), y uno posterior, central-parietal, amodal, entre 325 y 500 ms (N400). Ellos concluyeron, a partir del análisis topográfico de estos componentes, que el P300 y el N400 son generados por sistemas neuronales diferentes y que, por lo tanto, son componentes separados.

Efecto N400

Hasta este momento, en esta sección nos hemos referido al componente N400 como un PRE que es sensible al grado de incongruencia semántica, al cual se le puede medir su amplitud y su latencia. Con la finalidad de hacer un análisis de distribución topográfica de este componente, en realidad se utiliza la diferencia entre la condición congruente (ausencia de N400) y la incongruente (presencia de N400). A esta diferencia se le conoce como *efecto N400*. En este método de substracción la actividad funcional común a las dos condiciones se puede remover del registro, de manera que se obtiene un registro de PRE con la actividad significativa asociada a la tarea cognitiva de interés. Esta técnica de substracción se ha utilizado en estudios de EEG, MEG, PET y fMRI, convirtiéndose en una herramienta poderosa para la investigación de funciones cognitivas (Kutas e Iragui, 1998; Kamada, 1998; Wiggs, 1999; Lidaka, 2001].

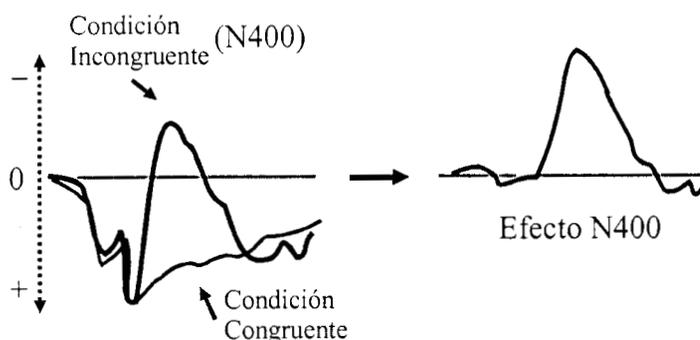


Figura 1.6. Efecto N400; es la diferencia entre la condición incongruente (N400) menos la condición congruente (actividad basal o de referencia).

1.2.3 CAMBIOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA MEMORIA SEMÁNTICA DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

Antes de mencionar los cambios electrofisiológicos de la memoria de tipo semántico, obtenidos en estudios que utilizan el componente N400 como un índice del procesamiento semántico, es conveniente mencionar, en forma breve y global, cuáles son

los cambios durante el envejecimiento que se han observado a nivel anatómico-funcional y a nivel neuropsicológico, ya que éstos pueden ser la causa de los primeros.

Durante el envejecimiento normal en el cerebro se presentan diversos cambios anatómicos- funcionales. Se ha encontrado que existe muerte celular diferencial, es decir disminución de neuronas en algunas estructuras y en otras no. También existe una atrofia en los axones y las dendritas en zonas involucradas en el aprendizaje, la memoria, la planificación y otras funciones complejas. Sin embargo, no todos los cambios son negativos, las neuronas que sobreviven sufren cambios para compensar la pérdida o la atrofia de otras. En diversos estudios conductuales se ha observado que las áreas de la corteza cerebral que más se afectan con el avance de la edad son las regiones frontales. Las regiones parietales sufren menos cambios que las frontales, sin embargo las investigaciones que evalúan esta parte del cerebro no son concluyentes. Después de estas regiones, las regiones temporales son las que experimentan poco deterioro (Banich, 1997).

Entre los cambios a nivel neuropsicológico, se ha observado que las funciones cognitivas que más se afectan con la edad son el aprendizaje, las funciones ejecutivas, la atención dividida, el razonamiento abstracto y la inteligencia fluida. También se ve deteriorada la memoria episódica, disminuyéndose la capacidad para recuperar eventos particulares de la vida. En cuanto a la memoria semántica, se ha observado (estudios conductuales) que casi no presenta cambios, sin embargo los estudios son menos consistentes (Carrie et al., 1998).

En cuanto a los cambios electrofisiológicos de la memoria semántica, observados mediante el componente N400, existen algunos estudios que han utilizado estímulos verbales y no verbales. Castillo (2001) realizó una revisión bibliográfica de cuáles son las investigaciones relevantes al respecto y las presentó en forma de tabla la cual se reproduce en la figura 1.7. De estas investigaciones, llama la atención la realizada por Kutas e Irigui en 1998, la cual hace un estudio más detallado de los cambios en amplitud, topografía y latencia del efecto N400 a través de la edad, con sujetos con edades que van de los 20 a los 80 años (Kutas y Irigui, 1998). Por otro lado, utilizando estímulos no verbales (pares de

dibujos), toman relevancia los trabajos de Castillo (1997) y Ostrosky-Solís et al. (1998). En la tabla se resumen los resultados de éstas y otras investigaciones y se mencionan el tipo de tarea y estímulos utilizados así como el rango de edades de los sujetos participantes. Para una mayor revisión de los resultados obtenidos por Kutas y Iragui se recomienda ir a la cita respectiva; un análisis más detallado de los resultados de Castillo y Ostrosky-Solís et al. se pueden encontrar en la sección 4.1 (Investigación Previa) del Capítulo IV (Metodología), ya que éstos trabajos son el punto de partida metodológico de la presente investigación.

AUTOR	SUJETOS	ESTIMULOS	TAREA	RESULTADOS
Harbin et al. (1984)	Jóvenes (19-24 años, x = 21 años) Ancianos (63-88 años, x = 71 años)	Verbales (palabras)	Identidad Categorización semántica	Se generó el componente N400 ante palabras incongruentes en ambos grupos de edad, con una mayor latencia en el grupo de los ancianos.
Gunter et al. (1992)	Jóvenes (19-25 años, x = 21.7 años) Adultos (50-65 años, x = 56 años)	Verbales (oraciones)	Categorización semántica	En el grupo de los adultos se encontró una reducción en la amplitud y una mayor latencia en el componente N400 en comparación a los jóvenes.
Iragui et al. (1996)	Jóvenes (x = 24 años) Ancianos (x = 72 años)	Verbales (palabras)	Paradigma semántico	El efecto N400 se redujo en amplitud y se retrazó en latencia en el grupo de los ancianos con relación a los jóvenes.
Kutas e Iragui (1998)	72 sujetos con un rango de edad de 20 a 80 años, de los cuales 12 sujetos de acuerdo a su edad fueron asignados a seis décadas.	Verbales (pares de palabras)	Categorización semántica	El efecto N400 tuvo un decremento en amplitud (0.05-0.09 μV por año, $r=0.40$) y un incremento de latencia (1.5-2.1 ms por año, $r=0.60$) con la edad.

Friedman et al. (1989)	Niños (x = 7 años) Jóvenes (x = 25 años) Ancianos (x = 70 años)	No verbales (dibujos)	Igualación de dibujos	No existieron diferencias de amplitud entre los grupos, pero sí un corrimiento de latencia en el grupo de los niños y los ancianos con respecto al grupo de los jóvenes.
Castillo (1997)	Jóvenes (20-29 años, x = 24.4 años) Adultos (30-59 años, x = 43.7 años) Ancianos (60-82 años, x = 62 años)	No verbales (pares de dibujos)	Categorización semántica	Con la edad el efecto N400 se retrasó en latencia y tuvo una distribución topográfica distinta para cada grupo. En los jóvenes se encontró una actividad distribuida por toda la corteza, en los adultos mayor actividad en regiones frontales y en los ancianos la actividad se restringió a zonas centroparietales derechas.
Ostrosky-Solís et al. (1998)	Jóvenes (x = 24.4) Ancianos (x = 67.8) Pacientes con demencia de tipo Alzheimer (DAT) (x = 75.4)	No verbales (pares de dibujos)	Categorización semántica	Entre el grupo de los jóvenes y los ancianos se observó un corrimiento de latencia y diferencias en el efecto N400 en zonas frontales, fronto centrales y occipitales, siendo la regiones centrales y aprietales en las que nos se encontraron diferencias. El grupo DAT no generó ninguna amplitud en el gradiente anteroposterior y sólo se observó un efecto N400 muy pequeño en Fc4.

Figura 1.7. Resumen de investigaciones electrofisiológicas relevantes acerca del envejecimiento normal (tabla reproducida con permiso de Castillo, 2001).

CAPÍTULO II.

MARCO TEÓRICO SOBRE DETECCIÓN DE FUENTES

2.1 DETECCIÓN DE FUENTES

Un problema importante en la neurología y en las ciencias del comportamiento es determinar cuáles estructuras en el cerebro se activan cuando el sujeto realiza una determinada tarea mental. Existe un interés creciente de los neurólogos y psicofisiólogos en encontrar las fuentes de actividad eléctrica por medio de métodos no invasivos como son los registros electroencefalográficos (EEG) y los registros magnetoencefalográficos (MEG). Sin embargo, existen dos problemas a resolver: *el problema directo* y *el problema inverso*. El primero consiste en determinar los campos magnéticos y de potencial que son medidos externamente como resultado de las fuentes de corriente cerebrales, y el segundo, implica estimar la localización de tales fuentes a partir de los campos externos medidos. Las posibles soluciones a estos problemas dependen de factores como el modelo de fuente y el modelo de cabeza asumidos, entre otros. En las siguientes secciones se plantean estos dos problemas analíticamente y se hace una revisión bibliográfica acerca de las propuestas más recientes que intentan dar solución a estos problemas. También se hace una revisión de los diferentes modelos de fuentes y modelos de la cabeza utilizados en investigaciones neurológicas y del comportamiento.

2.1.1 PROBLEMA DIRECTO

Conceptos Básicos

Las fuentes de corriente en el cerebro producen campos magnéticos externos y potenciales de superficie en el cuero cabelludo que pueden ser medidos usando EEG o

MEG respectivamente. Las interacciones entre las corrientes de las fuentes y sus campos están gobernadas por las leyes de Maxwell, ecuaciones bien conocidas que se pueden encontrar en cualquier libro de teoría electromagnética (Hayt, 1991). Se considera que las variaciones en el tiempo de estos fenómenos bioelectromagnéticos son relativamente lentas (menores a 100 Hz; Baillet y Garnero, 1997), de manera que el tratamiento de las fuentes y sus campos se realiza bajo una aproximación casi estática. Esto significa que efectos inductivos y capacitivos pueden ser ignorados desvaneciéndose los términos dependientes del tiempo en las ecuaciones de campo. Por esta razón, el análisis parte de las leyes de Maxwell para los campos eléctricos estáticos y los campos magnéticos estables.

Las señales MEG son originadas a partir de corrientes (iónicas) producidas por cambios de permeabilidad en las membranas neuronales. Estas corrientes a su vez generan otras corrientes (óhmicas) en las células activas, en los espacios intersticiales de estas células, en células no activas y a una gran distancia dentro del conductor de volumen. Por lo tanto, es conveniente dividir la corriente total \mathbf{J} en una corriente que ocurre en la zona de actividad neuronal, denotada por la densidad de corriente primaria \mathbf{J}_p , y en una corriente de volumen \mathbf{J}_v que fluye pasivamente a través del resto del medio conductor, la cual es óhmica, es decir

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}_p + \mathbf{J}_v \quad (1)$$

donde \mathbf{J}_v se pueden escribir con la forma punto de la ley de Ohm:

$$\mathbf{J}_v = \sigma \mathbf{E} \quad (2)$$

y a su vez aplicando la definición de potencial electrostático

$$\mathbf{E} = -\nabla V \quad (3)$$

se obtiene

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}_p - \sigma \nabla V \quad (4)$$

σ es la conductividad macroscópica dentro del volumen conductor, que en nuestro caso es la cabeza. La conductividad será una función de las coordenadas del espacio y para un tejido *anisotrópico* será diferente para direcciones diferentes y se puede tratar matemáticamente como un vector. En este análisis por lo general uno se restringe a un conductor *isotrópico* con las mismas propiedades conductivas en cualquier dirección. Para diferenciar entre las cantidades vectoriales y escalares se escribirán las primeras con letra negrita y las segundas con letra normal.

La expresión que relaciona estas densidades de corriente con el campo magnético es la ley de Biot-Savart:

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}_o) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V \mathbf{J}(\mathbf{r}) \times \mathbf{d}/d^3 \, dV \quad (\mathbf{r} \in V) \quad (5)$$

donde $\mathbf{B}(\mathbf{r}_o)$ es el campo magnético medido en el punto de observación \mathbf{r}_o , $\mathbf{J}(\mathbf{r})$ son las fuentes de corriente en la localización \mathbf{r} , $\mathbf{d} = \mathbf{r}_o - \mathbf{r}$ (con magnitud d) y μ_0 es la permeabilidad magnética en el vacío. En (5) la integración se calcula sobre un volumen V que contiene todas las fuentes activas; \mathbf{r} es un conjunto de V .

Substituyendo la interpretación de la corriente \mathbf{J} definida en (4) en la expresión (5) se tiene que

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}_o) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V (\mathbf{J}_p(\mathbf{r}) - \sigma \nabla V(\mathbf{r})) \times \mathbf{d}/d^3 \, dV \quad (\mathbf{r} \in V) \quad (6)$$

Conductor de Volumen Inhomogéneo

Se ha llegado a la ecuación (6) suponiendo que se tiene un volumen compuesto de una sola región con una conductividad constante. Sin embargo, un modelo típico de la cabeza, como se describe en la sección 2.1.3, asume que la cabeza puede representarse utilizando de tres a cinco regiones donde las conductividades son isotrópicas. Dicho modelo es un *conductor de volumen inhomogéneo*, compuesto de subvolúmenes Z_k , $k = 1$,

2, ...M, limitados por superficies S_k . La conductividad eléctrica dentro del volumen Z_k es constante, σ_k . Usualmente el cuerpo (la cabeza) está rodeado por aire, de manera que la conductividad externa a la superficie del cuerpo es cero.

Puesto que el gradiente de conductividad es cero dentro de los volúmenes Z_k y es diferente de cero en las fronteras de las regiones, podemos llegar a una fórmula que permita a la integral de volumen tratarse como una suma de integrales de superficie. Esta fórmula fue desarrollada por Geselowits (1970) (referida y reproducida en Mosher et al., 1999; Nenonen, 1994; y en Schlitt et al., 1995) que expresa el campo magnético tomando en cuenta un conductor de volumen inhomogéneo:

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}_o) = \mathbf{B}_\infty(\mathbf{r}_o) - \frac{\mu_0}{4\pi} \sum_{k=1}^M (\sigma_k^- - \sigma_k^+) \int_{S_k} V(\mathbf{r}) \mathbf{n}_k(\mathbf{r}) \times \mathbf{d}/d^3 \, dS_k \quad (\mathbf{r} \in S_k) \quad (7)$$

donde \mathbf{r} es ahora un conjunto de S_k , $\mathbf{n}_k(\mathbf{r})$ es el vector normal unitario dirigido hacia afuera de la superficie k-ésima y el superíndice “+” (“-”) indica la conductividad afuera (adentro) de la superficie k-ésima. Se puede observar que el campo medido está compuesto por un campo magnético primario $\mathbf{B}_\infty(\mathbf{r}_o)$ en un medio infinito sin fronteras, o sea,

$$\mathbf{B}_\infty(\mathbf{r}_o) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \mathbf{J}_p(\mathbf{r}) \times \mathbf{d}/d^3 \, dV \quad (\mathbf{r} \in V) \quad (8)$$

que es el término de la parte derecha de (6) antes del signo negativo. El campo medido también está compuesto de una sumatoria de integrales de superficie que toman en cuenta los cambios de conductividad entre las fronteras S_k .

El campo magnético en (7) depende del potencial en cada superficie, de manera que para encontrarlo, primero se debe calcular el potencial $V(\mathbf{r})$ en todas las fronteras. La ecuación para el potencial eléctrico es (Mosher et al., 1999; Nenonen, 1994):

$$V(\mathbf{r}_j) (\sigma_j^- + \sigma_j^+) / 2 = V_\infty(\mathbf{r}_j) \sigma_0 - \frac{1}{4\pi} \sum_{k=1}^M (\sigma_k^- - \sigma_k^+) \int_{S_k} V(\mathbf{r}) \mathbf{n}_k(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{d} / d^3 dS_k$$

$$(\mathbf{r} \in S_k \text{ y } \mathbf{r}_j \in S_j) \quad (9)$$

donde $V_\infty(\mathbf{r})$ es el potencial debido a la fuente de corriente primaria en un medio homogéneo infinito de conductividad unitaria σ_0

$$V_\infty(\mathbf{r}_j) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \int_{-\infty}^{+\infty} \mathbf{J}_p(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{d} / d^3 dV \quad (\mathbf{r} \in V \text{ y } \mathbf{r}_j \in S_j) \quad (10)$$

Es importante observar en (9) que $V(\mathbf{r}_j)$ y $V_\infty(\mathbf{r}_j)$ son los voltajes que se medirían sobre una superficie S_j , mientras que en el término de la extrema derecha, la sumatoria de integrales involucra los voltajes $V(\mathbf{r})$ en las superficies S_k . En el EEG la superficie S_j sería la piel donde se colocan los electrodos, mientras que S_k son las superficies formadas por las fronteras entre las regiones consideradas en el volumen conductor de la cabeza.

Las ecuaciones (7) y (9), por lo tanto, forman nuestro conjunto general de ecuaciones para resolver el problema directo para los potenciales en el cuero cabelludo (EEG) y campos magnéticos externos (MEG). Si asumimos que las corrientes primarias existen sólo en puntos discretos, es decir, la fuente de corriente primaria es un dipolo (ver siguiente sección) con momento \mathbf{P} localizado en \mathbf{r}_p , entonces $\mathbf{B}_\infty(\mathbf{r}_o)$ y $V_\infty(\mathbf{r}_j)$ se pueden simplificar como

$$\mathbf{B}_\infty(\mathbf{r}_o) = \frac{\mu_0}{4\pi} \mathbf{P} \times \mathbf{d} / d^3 \quad (11)$$

$$V_\infty(\mathbf{r}_j) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \mathbf{P} \cdot \mathbf{d} / d^3 \quad (12)$$

2.1.2 MODELOS DE FUENTES

Modelo de Fuente Focal: El Dipolo

Para poder resolver el problema directo y el problema inverso, es necesario asumir un modelo de fuente. El modelo más simple de una fuente en el cerebro es el *dipolo de corriente*. Este modelo de fuente focal debe ser un dipolo, ya que una fuente monopolar no produciría diferencia de potencial en la superficie de la cabeza. Un dipolo de corriente \mathbf{P} se define por:

$$\mathbf{P} = \lim_{d \rightarrow 0} Id \quad (13)$$

donde \mathbf{P} tiene una magnitud finita, \mathbf{d} es un vector que apunta de un sumidero (sink) de corriente a una fuente de corriente, d (magnitud de \mathbf{d}) es la distancia infinitesimal que separa al sumidero de la fuente, e I es la corriente total que sale de la fuente (+I), la cual es igual a la corriente que entra al sumidero (-I) (Awada, 1997; Zhukov, 2000). En la figura 2.1(a) se muestra una representación del dipolo de acuerdo a esta definición. En la figura 2.1(b) se muestra su representación vectorial, donde se asume que el dipolo tiene una magnitud Id en la dirección del vector unitario \mathbf{d}' . Queda claro que un dipolo tiene una *magnitud* y una *orientación*, que juntos forman los tres parámetros de *momento* del dipolo (x, y, z); y también tiene tres parámetros de *localización* (x, y, z) que dependen de su posición en el espacio. Por lo tanto, una fuente focal queda descrita con un total de seis parámetros.

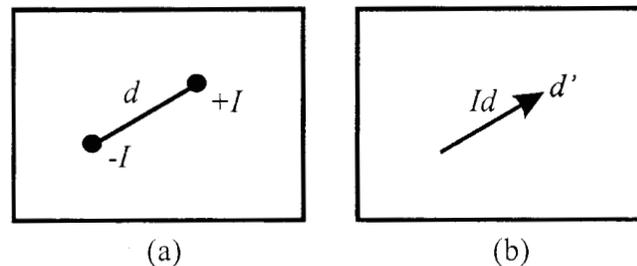


Fig 2.1. (a) Representación del dipolo de corriente de acuerdo a la expresión (13).
(b) El mismo dipolo representado en forma vectorial.

Modelo de Fuente Focal de Estado Instantáneo

Para encontrar los parámetros de las fuentes que mejor representan a los datos medidos, se puede hacer un ajuste de dipolos separadamente en cada instante de tiempo. De esta manera, se permite que la posición y el momento de la(s) fuente(s) varíen como función del tiempo (*dipolos móviles*). A este modelo donde todos los parámetros del dipolo cambian con el tiempo se le conoce como *modelo de fuente focal de estado instantáneo* (MFF-EI). El ajuste se puede hacer con un dipolo único cuando la actividad en un instante de tiempo se restringe a una pequeña porción del cerebro, o se puede hacer con varios dipolos cuando la actividad es debida a dos o más regiones del cerebro activadas al mismo tiempo.

La principal suposición en el MFF-EI es que en un instante de tiempo en el registro de los datos puede ocurrir el evento más importante, de manera que sólo estamos interesados en las fuentes presentes en ese instante particular. Estos eventos son generalmente potenciales en el tiempo, en los cuales la amplitud de la onda es un máximo o un mínimo (picos en los PREs). Este modelo se ha aplicado, por ejemplo, en el estudio de descargas epilépticas focales (Van der Meij et al., 1997), estimación de fuentes asociadas con procesos cognoscitivos verbales (Nakagawa et al., 1996), en el estudio de la localización de fuentes del componente N400 (Simos et al., 1997), entre otros.

Modelos de Fuentes Focales Espacio-Temporales

Como su nombre lo dice, los *modelos de fuentes focales espacio-temporales* (MFF-ET), toman los cursos espacio-temporales de la señal como un todo, en lugar de considerar cada instante de tiempo separadamente. Este modelo fue propuesto inicialmente por Scherg y von Cramon para la generación del EEG (1985 y 1986; citados en Soong y Koles, 1995; Khosla et al., 1997; Raz et al., 1993). La principal suposición en este modelo es que los parámetros de localización de cada fuente no cambian con el tiempo y sólo el momento del dipolo está libre de cambiar. Si tanto la orientación como la magnitud del momento del dipolo cambian entonces tenemos un *modelo de dipolo rotante*, pero si la

orientación se mantiene fija y sólo cambia la magnitud entonces tenemos *un modelo de dipolo fijo*.

La suposición de la estacionariedad de la fuente en el MFF-ET está sustentado por argumentos psicofisiológicos de que las conexiones en el cerebro son fijas. Por lo tanto, en lugar de postular fuentes móviles, el modelo asume que las fuentes a diferentes localizaciones se activan a diferentes tiempos. La principal ventaja del modelo espacio-temporal, es que un análisis de la covarianza espacial del EEG (o MEG) permite la estimación del número de fuentes activas responsables de los datos registrados, en cambio en el modelo de estado instantáneo no hay manera cuantitativa de estimar la multiplicidad de las fuentes (Koles Z. J., 1998; Knösche et al., 1998; Mosher et al., 1992). Este modelo ha sido utilizado, por ejemplo: en el estudio de campos magnéticos evocados somatosensoriales (Hoshiyama et al., 1997), análisis de las fuentes responsables de movimientos involuntarios persistentes (Mayer et al., 1999), estudio de descargas epilépticas en pacientes con lesiones en el lóbulo frontal (Ossenblok et al., 1999), localización de los generadores de los componentes de los PREs visuales tempranos C1, P1 y N1 (González et al., 1994), estudio de localización de dipolos del componente P300 a través de la edad (Frodl et al., 2000), entre otros.

Modelo de Fuente Distribuida

Otra propuesta como modelo de fuente es el *modelo de fuente distribuida*, en el cual las fuentes no están restringidas a un número limitado de fuentes focales. La suposición principal en este modelo es que las magnitudes de los dipolos deben ser mínimas en relación a una norma específica. Diferentes normas se han propuesto, tales como la norma L2 que conduce a una distribución de corriente suave con energía de fuente mínima y la norma L1 no lineal que resulta en una distribución más focal. En esta tesis utilizamos los diferentes modelos de fuentes focales, de manera que un análisis profundo acerca de los modelos de fuentes distribuida puede dejarse de lado, sin embargo, revisamos diferentes trabajos acerca de estos modelos de los cuales se recomiendan: Pascual-Marqui (1994, 1999). Sobre aplicaciones de estos modelos se puede consultar a Ossenblok (1999).

2.1.3 MODELOS DE LA CABEZA

Aparte del modelo de fuente, el modelo de la cabeza debe ser especificado con la finalidad de poder resolver el problema directo e inverso. En el modelo de la cabeza deben especificarse tanto la geometría como las propiedades eléctricas de los diferentes tejidos. Las propiedades eléctricas que se toman en cuenta son puramente resistivas, de manera que no se consideran efectos capacitivos o inductivos de los tejidos. El número de tejidos que comúnmente se usan para ser modelados puede ser de uno a cuatro; estos tejidos son la piel, el cráneo, el líquido cefaloraquídeo y el cerebro. A veces se puede estar interesado en modelar la materia blanca y la materia gris por separado, pero es menos común en la localización de fuentes. Es evidente que la precisión con que se modele la cabeza determina la precisión en la localización de las fuentes (Cuffin, 1996).

Modelos Esféricos

El modelo más sencillo para representar a la cabeza es una esfera con conductividad eléctrica constante. Sin embargo, en diversos estudios se ha comprobado que este modelo produce grandes errores de localización de las fuentes debido a que no toma en consideración las conductividades de los diferentes tejidos dentro de la cabeza (Ary et al., 1981; citado en Cuffin, 1996; y en Wen y Li, 2000). En la sección 2.1.5 se mencionarán cuáles son los efectos que el modelo de cabeza asumido produce sobre la exactitud con que se pueden localizar las fuentes. Por el momento diremos que, un modelo que reduce significativamente estos errores es el *modelo esférico multicapa*. En este modelo se utilizan esferas concéntricas que representan a los diferentes tejidos. Dentro del volumen de cada esfera se asume que la conductividad es la misma en todas direcciones (isotrópica). Los modelos esféricos multicapa más usados son el de tres y el de cuatro esferas. En la figura 2.2 se muestra el modelo de cuatro esferas con los radios a , b , c , y d , y conductividades σ_k .

Las razones por las cuales se utilizan los modelos esféricos como modelos de la cabeza tienen que ver con la simplicidad y el gasto computacional: se pueden encontrar los parámetros de las fuentes en forma analítica y, por lo tanto, la implementación de las

expresiones analíticas en un programa de computadora es sencilla, obteniéndose soluciones en un tiempo corto. Se han publicado diferentes trabajos en los que se presentan las soluciones analíticas para los modelos esféricos; sin embargo, una de las mejores exposiciones en forma más compacta de dichas expresiones fue dada por Zhang (1995) (referidas y reproducidas en Mosher et al., 1999). Para una mayor profundización de la solución al problema directo utilizando los modelos esféricos se pueden revisar los trabajos de los autores antes mencionados.

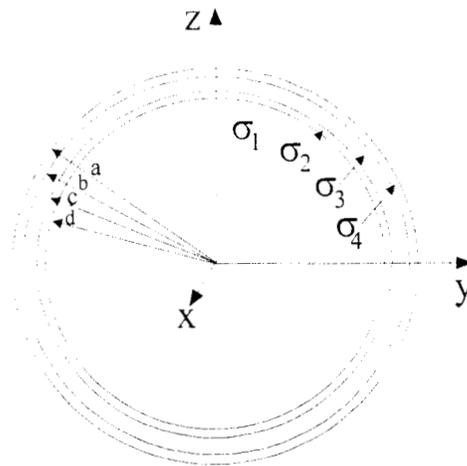


Figura 2.2 Modelo esférico multicapa de 4 esferas concéntricas.

Los radios (a, b, c y d) y las conductividades (σ_k) representan los tejidos de la piel, el cráneo, el líquido cefalorraquídeo y el cerebro, respectivamente.

Hasta la fecha, los modelos esféricos son los que más se han utilizado como modelos de cabeza para estudiar los componentes exógenos y endógenos de los PREs, en estudios con utilidad clínica, para probar nuevos métodos de localización de fuentes, etc.. Como ejemplo de investigaciones en las que ha utilizado una esfera se pueden mencionar a: Iramina y Ueno (1994, 1996), Simos et al. (1997), Van der Meij et al. (1997), Nakagawa et al. (1996); tres esferas se utilizaron en Mayer et al. (1999), Raz et al. (1993), Yamazaki et al. (2000), Hoshiyama (1997); y cuatro esferas en Frodl et al. (2000).

Modelos Reales

A diferencia de los modelos esféricos, los modelos de cabeza más realista, que incorporan las formas reales de la cabeza y volúmenes de conductividad variable, no pueden ser calculados analíticamente. Por lo tanto, ellos deben de calcularse utilizando algoritmos numéricos más complejos. Existen dos tipos de métodos llamados *BEM* (*boundary element method*) y *FEM* (*finite element method*) los cuales se describen en sus aspectos generales a continuación.

Los métodos de elementos de frontera (BEM) se basan en modelos de la cabeza que son esencialmente distorsiones de modelos esféricos multicapa (Cuffin, 1990). Estas distorsiones son introducidas para que el modelo se ajuste mejor a las formas de la cabeza utilizando la información, por ejemplo, de imágenes de resonancia magnética o tomografía computarizada. Estos métodos permiten modelar los grosores no uniformes del cráneo. Las fronteras entre los tipos de tejido, por ejemplo entre el cráneo y la piel, son representadas por superficies que contienen un mosaico de elementos, generalmente triángulos. Por lo tanto, en el método de elementos de frontera las superficies son discretizadas. En la mayoría de las aplicaciones del método BEM, un mosaico de hasta 1000 triángulos se usa para cada una de las fronteras del modelo: cerebro/cráneo, cráneo/piel y piel/aire (Koles, 1998). La principal desventaja de los métodos BEM es que cada volumen (espacio entre dos fronteras) debe ser eléctricamente homogéneo con una conductividad constante.

En los métodos de elementos finitos (FEM), la cabeza se divide en volúmenes elementales tridimensionales. En este método cada uno de los volúmenes elementales forma un nodo de malla en el modelo de cabeza. Esto permite incluir en el modelo la forma real y las variaciones de conductividad entre la materia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo, así como las variaciones en el grosor del cráneo; además, se pueden tomar en cuenta cambios de conductividad dentro de un mismo tejido. En aplicaciones del método FEM, hasta 340 000 nodos de malla se han usado para modelar la cabeza (Koles, 1998). Por lo anterior, resolver el problema directo utilizando los modelos FEM, significa grandes requerimientos de memoria y gasto computacional. El principal problema con estos

modelos es que la densidad de nodos en la región de fuente debe ser alta para que tome en cuenta los cambios rápidos de las densidades de corriente. Es a veces impráctico mantener estas densidades a través del modelo entero. Por lo tanto, cuando se intenta resolver el problema inverso moviendo fuentes iterativamente dentro del modelo, se requiere realizar un refinamiento de la densidad de nodos en cada etapa; ésto incrementa las demandas computacionales, así como el tiempo para estimar las localizaciones.

Diversas aplicaciones de los modelos BEM y FEM se han realizado, por ejemplo: para investigar los errores producidos en la localización de fuentes cuando no se toman en cuenta formas más realistas de la cabeza (Cuffin, 1990), para evaluar nuevos algoritmos para resolver el problema inverso (Zhukov et al., 2000), para estudiar los efectos de las variaciones en el grosor del cráneo y la piel sobre el EEG y el MEG y la precisión con la que se localizan las fuentes (Cuffin 1993), para ver la influencia de las conductividades de los tejidos sobre el EEG y el MEG (Haueisen et al., 1997), en aplicaciones clínicas como la localización de fuentes de descargas epilépticas (Ossenblok et al., 1999), entre otras. Para revisar aspectos más concretos de los modelos BEM se puede consultar, por ejemplo, a Fuchs et al. (1998), Wen y Li (2000), Mosher et al. (1999) y Schlitt et al. (1995); y sobre los modelos FEM se puede consultar a Awada et al. (1997).

2.1.4 EL PROBLEMA INVERSO

Para encontrar las fuentes de actividad dentro del cerebro se requiere resolver el *problema inverso*, es decir, dado un grupo de potenciales eléctricos medidos en el cuero cabelludo, y dadas la propiedades geométricas y conductivas de la cabeza, debemos encontrar los parámetros de las fuentes de corriente responsables de dichos potenciales. Resolver este problema es un reto porque no se tiene una solución única, matemáticamente hablando es un problema indeterminado [ill-posed]. El que no exista una única solución se debe por una parte a la superposición de los campos eléctricos: diferentes configuraciones de fuentes internas pueden producir campos electromagnéticos externos idénticos, especialmente cuando las mediciones provienen de un número finito de posiciones de

electrodos. Por otra parte, si se escogen diferentes modelos de fuente y de cabeza, entonces las soluciones inversas serán diferentes muy probablemente. Este es el problema fundamental de todas las soluciones inversas.

La manera más sencilla de plantear el problema inverso es utilizando las diferentes herramientas del álgebra lineal (ver por ejemplo Grossman, 1996; o el resumen de álgebra lineal en Diamantaras, 1996). Puesto que tenemos un grupo de sensores y diferentes mediciones en el transcurso del tiempo de la actividad eléctrica y magnética sobre la cabeza, entonces este conjunto de datos se puede representar en forma matricial. A continuación presentamos el planteamiento analítico del problema inverso basándonos en los desarrollos que ya han sido presentados por diferentes autores para fuentes focales en el caso de datos EEG (Khosla et al. 1997; y Koles 1998) y en el caso de datos MEG (Mosher et al, 1992). Después, en la sección 2.1.5, revisaremos un algoritmo que ha demostrado tener bastante éxito en proporcionar una solución confiable a dicho problema.

Función de Costo para el Modelo de Fuente Focal de Estado Instantáneo

El problema inverso significa estimar los parámetros de los dipolos (posición (x,y,z) y momento (x,y,z)) que mejor explican a los potenciales medidos en el sentido de mínimos cuadrados. En el modelo de fuente focal de estado instantáneo (MFF-EI) los parámetros de los dipolos que mejor se ajustan a los datos medidos EEG se obtienen minimizando la siguiente función:

$$j_{\text{MFF-EI}}(t_i) = \| V_{\text{MED}}(t_i) - \mathbf{G}(t_i)P(t_i) \|^2, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (14)$$

donde t_i es un instante de tiempo único donde se quiere realizar el ajuste, $V_{\text{MED}}(t_i)$ es un vector de potenciales medidos de tamaño $m \times 1$, $P(t_i)$ es un vector de momentos de dipolo $3p \times 1$, y $\mathbf{G}(t_i)$ es una matriz de ganancia de $m \times 3p$ en el instante t_i . El símbolo $\| \cdot \|^2$ indica la norma euclidiana para un vector. Los vectores y la matriz quedan de ese tamaño porque m es el número de electrodos y p es el número de dipolos, los cuales tienen tres componentes de momento (x,y,z) . Como se habrá notado, la convención en la expresión

(14), y en las expresiones que se irán presentando, es que una matriz que depende del tiempo la escribiremos con letra mayúscula negrita (\mathbf{X}), una que no depende del tiempo con negrita cursiva (\mathbf{X}), un vector con letra mayúscula normal (\mathbf{X}), y un escalar con letra minúscula normal (x).

Los elementos de la matriz de ganancia $\mathbf{G}(t_i)$ son funciones no lineales que dependen de la localización de los electrodos, la forma y propiedades eléctricas de la cabeza, y el vector de localización de cada dipolo en el tiempo t_i ($i = 1, 2, \dots, n$). Estos elementos se calculan ya sea usando expresiones analíticas cerradas (modelos de cabeza esféricos) o métodos numéricos (modelos de la cabeza realistas).

Puesto que ninguna restricción se le ha impuesto a los parámetros de los dipolos, en el MFF-EI los dipolos son móviles, de manera que pueden girar y moverse libremente en cada instante de tiempo. Esto implica que debemos calcular $6p$ parámetros, es decir $3p$ parámetros de localización y $3p$ parámetros de momento, para poder minimizar la función de costo (14). Este número de parámetros a calcular no debe de exceder el número de electrodos de registro independientes m , porque de otra manera el problema inverso se volvería subdeterminado (más variables que ecuaciones). Así por ejemplo, si tenemos 31 electrodos de registro, a lo mucho podemos estimar los parámetros de 5 dipolos ($5 \cdot 6 = 30 < 31$).

Representaciones Matriciales para los Modelos de Fuente Focal Espacio-Temporal

En el modelo de fuente focal espacio-temporal (MFF-ET), a diferencia del MFF-EI, se toman en cuenta los potenciales registrados en todos los instantes de tiempo, de manera que podemos formar una matriz espacio-temporal \mathbf{V}_{MED} . En esta matriz de $m \times n$, las filas corresponden a los potenciales en el tiempo medidos en cada sensor, mientras que las columnas corresponden a medidas en un instante de tiempo en el arreglo de electrodos. Puesto que los dipolos en el MFF-ET tienen posición fija respecto al tiempo, la matriz de ganancia $\mathbf{G}(t_i)$ se convierte en una matriz fija \mathbf{G} que no depende del tiempo.

Si en el MFF-ET consideramos sólo la presencia de dipolos rotantes, dicho modelo queda representado matricialmente en la forma

$$\mathbf{V}_{EST} = \mathbf{G}\mathbf{P} \quad (15)$$

donde \mathbf{V}_{EST} es la matriz de potenciales estimados por el modelo de tamaño $m \times n$ (que idealmente deberían ser iguales a \mathbf{V}_{MED}), \mathbf{G} , como ya se mencionó, es una matriz de ganancia fija de $m \times 3p$, \mathbf{P} es una matriz de $3p \times n$ donde cada columna es un vector de momentos de dipolo $\mathbf{P}(t_i)$ de $3p \times 1$, y a su vez cada vector $\mathbf{P}(t_i)$ está formado por los momentos $P_k(t_i)$ de $k = 1, 2, \dots, p$ dipolos individuales arreglados en columna, es decir,

$$\mathbf{P} = [\mathbf{P}(t_0), \dots, \mathbf{P}(t_n)] = \begin{pmatrix} P_1(t_0) & \cdots & P_1(t_n) \\ \cdot & \cdots & \cdot \\ P_p(t_0) & \cdots & P_p(t_n) \end{pmatrix} \quad (16)$$

En la siguiente expresión se ve más clara la distribución de tamaños de los elementos de las matrices

$$(\mathbf{3pxn}) = [(\mathbf{3px1}), \dots, (\mathbf{3px1})] = \begin{pmatrix} (\mathbf{3x1}) & \cdots & (\mathbf{3x1}) \\ \cdot & \cdots & \cdot \\ (\mathbf{3x1}) & \cdots & (\mathbf{3x1}) \end{pmatrix} \quad (17)$$

En (16) el momento de cada dipolo $P_k(t_i)$ ($k = 1, 2, \dots, p$) se puede representar por un vector de orientación *unitaria* $O_k(t_i)$ multiplicada por su intensidad escalar $q_k(t_i)$, o sea,

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} O_1(t_0)q_1(t_0) & \cdots & O_1(t_n)q_1(t_n) \\ \cdot & \cdots & \cdot \\ O_p(t_0)q_p(t_0) & \cdots & O_p(t_n)q_p(t_n) \end{pmatrix} \quad (18)$$

Si ahora en el MFF-ET consideramos únicamente la presencia de dipolos fijos, dicho modelo queda representado matricialmente de la misma forma $\mathbf{V}_{EST} = \mathbf{G}\mathbf{P}$ sólo que \mathbf{P} la podremos descomponer como la multiplicación de dos matrices \mathbf{OQ} . Es decir, si ahora

suponemos que las orientaciones unitarias $O_k(t_i)$ de los dipolos son fijas para todo tiempo t_i y permitimos que sólo varíe la intensidad (y polaridad) $q_k(t_i)$, la matriz \mathbf{P} queda como

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} O_1[q_1(t_0) \cdots q_1(t_n)] \\ \vdots \\ O_p[q_p(t_0) \cdots q_p(t_n)] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} O_1 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & O_p \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_1(t_0) \cdots q_1(t_n) \\ \vdots \\ q_p(t_0) \cdots q_p(t_n) \end{pmatrix} = \mathbf{OQ} \quad (19)$$

Por lo tanto, para este modelo espacio-temporal con dipolos fijos el modelo queda en forma matricial como $\mathbf{V}_{\text{EST}} = \mathbf{GOQ}$, donde \mathbf{G} es la matriz de ganancia fija de tamaño $m \times 3p$, la matriz diagonal \mathbf{O} de $3p \times p$ representa los momentos con orientación unitaria fija y \mathbf{Q} de $p \times n$ es la matriz de intensidades de dichos momentos.

Agrupando \mathbf{GO} en una sola matriz \mathbf{A} , el modelo para dipolos fijos queda finalmente como

$$\mathbf{V}_{\text{EST}} = \mathbf{AQ} \quad (20)$$

manteniendo la misma separación en dos matrices que en la expresión (15) para el modelo cuando hay sólo dipolos rotantes. La diferencia ahora es que tenemos tanto los parámetros de localización como de orientación en la primera matriz del lado derecho (\mathbf{A}), en lugar de sólo la localización como antes (\mathbf{G}).

Es importante observar que cada columna de \mathbf{G} ($m \times 3p$) en la expresión (15) representa la ganancia de *un componente de un dipolo*, mientras que cada columna de \mathbf{A} ($m \times p$) representa la ganancia de *un dipolo completo*.

Representación Matricial del Modelo más General

El modelo más general contiene tanto dipolos rotantes como fijos, de manera que es necesario obtener una expresión matricial que tome en cuenta ambos tipos de dipolos. Se puede argumentar que tres dipolos fijos que cambian su magnitud con el tiempo y que están localizados muy cerca entre ellos se pueden ver como un dipolo rotante y que un dipolo

rotante que rota muy poco se puede ver como un dipolo fijo. Sin embargo, se debe hacer una separación clara entre estos dos tipos diciendo que el dipolo rotante *debe* rotar, tal que sus tres componentes de momento no se puedan separar como un vector de orientación fija y una intensidad escalar (Mosher et al, 1992).

Dejando en claro lo anterior, y partiendo de la suposición de que las conductancias de los tejidos de la cabeza son lineales, y en consecuencia, la contribución de cada fuente a los potenciales medidos en el cuero cabelludo es aditiva (Koles, 1998), entonces podemos llegar a la expresión del modelo general partiendo de la suma de los modelos anteriores definidos en (15) y (29). Dados p_r dipolos rotantes y p_f dipolos fijos

$$\begin{aligned}
 \mathbf{V}_{EST} &= \mathbf{G}\mathbf{P} + \mathbf{A}\mathbf{Q} \\
 &= \mathbf{G}_1(\text{mx3}) \mathbf{P}_1(3\text{xn}) + \dots + \mathbf{G}_{pr}(\text{mx3}) \mathbf{P}_{pr}(3\text{xn}) \\
 &\quad + \mathbf{A}_1(\text{mx1}) \mathbf{Q}_1(1\text{xn}) + \dots + \mathbf{A}_{pf}(\text{mx1}) \mathbf{Q}_{pf}(1\text{xn}) \\
 &= [\mathbf{G}_1, \dots, \mathbf{G}_{pr}, \mathbf{A}_1, \dots, \mathbf{A}_{pf}] \begin{pmatrix} \mathbf{P}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{P}_{pr} \\ \mathbf{Q}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{Q}_{pf} \end{pmatrix} \\
 &= \mathbf{H}\mathbf{S}
 \end{aligned}$$

$$\boxed{\mathbf{V}_{EST} = \mathbf{H}\mathbf{S}} \quad (\text{modelo general}) \quad (21)$$

donde \mathbf{H} es una *matriz de ganancia "híbrida"* que agrupa a las submatrices \mathbf{G}_k de tamaño $m \times 3$ y a los vectores \mathbf{A}_k de $m \times 1$, mientras que \mathbf{S} es la *matriz de series de tiempo* que agrupa a las submatrices \mathbf{P}_k de $3 \times n$ y a los vectores \mathbf{Q}_k de $1 \times n$.

El rango, es decir, el número de columnas linealmente independientes (Grossman, 1996) de la matriz \mathbf{H} de tamaño $m \times r$, es $r = 3p_r + p_f$, que es efectivamente el número de *componentes de dipolo* de este modelo general. Mientras que \mathbf{S} de tamaño $r \times n$ es la serie

de tiempos para cada componente de dipolo. Como se estableció anteriormente, tres componentes de dipolo (columnas) representan a un dipolo rotante.

Se ha llegado a la expresión del modelo más general donde los modelos con sólo dipolos rotantes o sólo dipolos fijos son un caso particular del modelo general con $p_r = 0$ y $p_f = 0$ respectivamente; y donde el modelo de estado instantáneo es este mismo modelo pero en un sólo instante de tiempo ($n=1$). Lo que sigue es definir la función de costo general y separar los parámetros de dipolo lineales y no lineales para intentar una primera aproximación a la solución del problema inverso.

Función de Costo General y Separación de los Parámetros Lineales y no Lineales

Considere el modelo general $\mathbf{V}_{EST} = \mathbf{HS}$ con p_r dipolos rotantes y p_f dipolos fijos, donde \mathbf{H} es de $m \times r$, \mathbf{S} es de $r \times n$, $r = 3p_r + p_f$ (número de componentes), y $p = p_r + p_f$ (número de dipolos). También considere la matriz de datos medidos \mathbf{V}_{MED} de $m \times n$ obtenidos a partir de m sensores en n muestras de tiempo. Entonces, el error entre el modelo y las mediciones es $\mathbf{V}_{MED} - \mathbf{V}_{EST} = \mathbf{N}$, donde el error \mathbf{N} se desea que sea lo más pequeño posible. Si utilizamos la medida de ajuste entre los datos como el cuadrado de la norma de Frobenius (Mosher, 1992), entonces la función de costo general a ser minimizada es:

$$j = \sum_{a=1}^m \sum_{b=1}^n \{ v_{MED}(a,b) - v_{EST}(a,b) \}^2 = \| \mathbf{V}_{MED} - \mathbf{V}_{EST} \|_F^2$$

o sea,

$$j = \| \mathbf{V}_{MED} - \mathbf{HS} \|_F^2 \quad (22)$$

Una manera simple de encontrar los parámetros de los dipolos que minimizan a j es utilizando esta función de costo en un algoritmo de minimización iterativa que busque los 6 parámetros de cada dipolo en cada instante de tiempo de las n muestras (caso: modelo de n estados instantáneos), resultando un total de $6pn$ parámetros a encontrar. Si suponemos que la localización de los dipolos es fija (caso: modelo espacio-temporal), entonces sólo se

buscan $3p$ parámetros de localización y $3pn$ parámetros de momento, resultando un total de $3p(n+1)$ parámetros a encontrar. Por ejemplo, si tenemos 3 dipolos y 100 muestras, entonces para el primer caso se requieren encontrar ¡1800! parámetros en forma iterativa mientras que para el segundo caso se requieren 909 parámetros.

La complejidad computacional del procedimiento inverso puede simplificarse separando los parámetros de los dipolos en *parámetros lineales y no lineales*. Este procedimiento utilizado por Mosher (1992) y también descrito por Khosla et al (1997) y Koles (1998), consiste en un primer paso de estimación no lineal de la información espacial, es decir, estimación de las localizaciones, y opcionalmente las orientaciones unitarias de los dipolos; seguido por un segundo paso de estimación lineal de la información temporal, es decir, de las series de tiempo de los momentos de los dipolos.

Dado un vector de localizaciones L , de manera que quede definida G , y dadas opcionalmente las orientaciones unitarias O , entonces queda definida H y una solución para la matriz S que minimizará a j será

$$S = H^* V_{MED} \quad (23)$$

donde H^* es la bien conocida solución pseudoinversa,

$$H^* = (H^T H)^{-1} H^T \quad (24)$$

o la solución pseudoinversa más general de Moore-Penrose (mínima norma)

$$H^* = V \Sigma^+ U^T \quad (25)$$

donde Σ^+ es la matriz diagonal de valores singulares Σ con sus elementos no cero invertidos y $H = U \Sigma V^T$ es una descomposición en valores singulares. De aquí en adelante, nos referiremos a este tipo de descomposición sobre una matriz cualquiera como *la*

descomposición *SVD* (singular value descomposition) de la matriz dada (Diamantaras, 1996).

Ahora podemos sustituir \mathbf{S} con esta función pseudoinversa, de manera que la función de costo para el modelo espacio-temporal es

$$j = \| \mathbf{V}_{\text{MED}} - \mathbf{H}\mathbf{S} \|_{\text{F}}^2 = \| \mathbf{V}_{\text{MED}} - \mathbf{H}(\mathbf{H}^* \mathbf{V}_{\text{MED}}) \|_{\text{F}}^2 = \| (\mathbf{I} - \mathbf{H}\mathbf{H}^*) \mathbf{V}_{\text{MED}} \|_{\text{F}}^2$$

o sea,

$$j = \| (\mathbf{I} - \mathbf{P}_H) \mathbf{V}_{\text{MED}} \|_{\text{F}}^2 = \| \mathbf{P}_H^\perp \mathbf{V}_{\text{MED}} \|_{\text{F}}^2 \quad (26)$$

Las matrices \mathbf{P}_H y \mathbf{P}_H^\perp reciben el nombre de matrices de proyección: \mathbf{P}_H proyecta los datos medidos dentro del espacio de columnas de la matriz \mathbf{H} , y \mathbf{P}_H^\perp , que es la proyección complemento ortogonal, proyecta los datos medidos dentro del espacio nulo restante de \mathbf{H} . De esta manera, el error cuadrático puede calcularse explícitamente a partir de la proyección de los datos \mathbf{V}_{MED} dentro del espacio nulo restante.

A diferencia de la expresión (22), la nueva función de costo (26) sólo depende de \mathbf{H} , la cual es sólo función de $3p$ parámetros (localización solamente) para el modelo de dipolos rotantes y de $4p$ parámetros (localización y orientación unitaria) para el modelo de dipolos fijos. Esto reduce el número de parámetros a ser estimados por el algoritmo de búsqueda. Por ejemplo, volviendo a utilizar los valores del ejemplo previo con $p = 3$ y $n = 100$, entonces ahora no se debe hacer una búsqueda de 1800 o 909 parámetros de manera iterativa sino sólo ¡9 o 12! si los dipolos son rotantes o fijos, respectivamente. El resto de los parámetros incluidos en la matriz de series de tiempo \mathbf{S} son calculados, ya no por una búsqueda iterativa, sino simplemente como un cálculo de álgebra lineal usando las expresiones (23) y (24). Por lo tanto, gracias a la separación de los parámetros en no lineales (búsqueda iterativa) y lineales (cálculo matricial), es posible reducir el costo computacional y los tiempos de estimación.

Hasta el momento, hemos desarrollado las expresiones matriciales de los diferentes modelos y hemos encontrado sus funciones de costo. Todo este análisis sirve para dejarnos en claro cuáles son los factores que intervienen, así como las consideraciones que debemos realizar, en la estimación de fuentes. También se ha realizado el análisis anterior porque es la base del método de estimación de fuentes que utilizamos en este trabajo de tesis, el cual describiremos a continuación.

2.1.5 EL MÉTODO MUSIC (*MUltiple SIgnal Classification*)

Los métodos de optimización más ampliamente utilizados para resolver el problema inverso EEG que minimizan la función de costo (26) se pueden clasificar dentro de dos grupos: *métodos por gradiente* (por ejemplo, el método de Levenberg-Marquardt (1963)) los cuales requieren derivadas parciales numéricas o analíticas; y *métodos de búsqueda* (técnicas sin gradiente; por ejemplo, el método simple de Nelder-Mead (1965)), los cuales solamente usan valores de sustitución en una función dada (referidos en Khosla, 1997). En la práctica, un cambio ligero en el modelo de cabeza o de fuente requiere un recálculo de las derivadas parciales en los métodos por gradiente; esta es la razón por la cual los métodos de búsqueda se prefieren más que los basados en gradiente (Mosher, 1992).

Descripción del Método MUSIC

En 1992, Mosher, Lewis y Leahy (Mosher et al., 1992) propusieron un método que no se basa en gradientes y que generalmente es sub-óptimo en el sentido de mínimos cuadrados, pero que ha demostrado tener la gran ventaja de “escanear” rápidamente el volumen completo de la cabeza con un sólo dipolo de búsqueda, en lugar de p dipolos de búsqueda necesarios en un ajuste completo. Su método es análogo al método MUSIC (*MUltiple SIgnal Classification*) para encontrar la dirección de fuentes polarizadas inicialmente propuesto por Shmidt (1986; citado en Mosher et al., 1992). A continuación reproducimos el desarrollo analítico y los pasos a seguir del algoritmo MUSIC propuestos por Mosher et al. para la detección de fuentes; sin embargo, desarrollos similares se pueden

encontrar en referencias como Friedlander (1990), en la cual se analiza la sensibilidad del algoritmo MUSIC; y en Akay (1996) en la cual MUSIC se aplica para encontrar las magnitudes y frecuencias de los componentes de bioseñales (espectro de Fourier).

Mosher y coautores parten del modelo general híbrido $\mathbf{V}_{EST} = \mathbf{H}(L, \mathbf{O})\mathbf{S}$ y asumen que la matriz de ganancia híbrida puede representar cualquier mezcla de dipolos rotantes o fijos. \mathbf{H} depende del vector de localizaciones L y de la matriz de orientaciones fijas \mathbf{O} . Ellos establecen las siguientes suposiciones iniciales:

- A) La matriz de ganancia híbrida \mathbf{H} de $m \times r$, donde $m > r$, es de rango completo con r columnas linealmente independientes para p dipolos. Para p_r dipolos rotantes y p_f dipolos fijos, $p = p_r + p_f$ y $r = 3p_r + p_f$.
- B) Las series de tiempo de un componente de dipolo no es simplemente un múltiplo escalar de las series de tiempo de otro componente, de manera que ninguna combinación de series de tiempo forma a otras series de tiempo. Así, la matriz de series de tiempos \mathbf{S} es también de rango completo r .
- C) El ruido aditivo es considerado temporalmente y espacialmente ruido blanco de media cero con varianza σ^2 , tal que su función de autocorrelación de la matriz de ruido de $m \times n$ es $E[\mathbf{N}(t_i)\mathbf{N}(t_i)^T] = \sigma^2\mathbf{I}$, donde n es el número total de instantes de tiempo t_i ($i = 1, 2, \dots, n$). Este requerimiento se puede cumplir con un preblanqueo de los datos, si la estadística del ruido es conocida.

El modelo para datos sin ruido con m sensores, n muestras en el tiempo, y r componentes de dipolos es $\mathbf{V}_{EST} = \mathbf{H}\mathbf{S}$ donde \mathbf{H} es de $m \times r$, $m > r$, y \mathbf{S} es de $r \times n$, $r \leq n$. Considere el modelo *real* con ruido bajo la suposición C), de manera que los potenciales medidos son $\mathbf{V}_{MED} = \mathbf{H}\mathbf{S} + \mathbf{N}$. La autocorrelación espacial de los datos medidos es entonces

$$\mathbf{R}_{V_{MED}} \equiv E[\mathbf{V}_{MED}(t_i)\mathbf{V}_{MED}(t_i)^T] = E[(\mathbf{H}\mathbf{S}(t_i) + \mathbf{N}(t_i)) \cdot (\mathbf{H}\mathbf{S}(t_i) + \mathbf{N}(t_i))^T]$$

es decir,

$$\mathbf{R}_{V_{MED}} = \mathbf{H}\mathbf{R}_S\mathbf{H}^T + \sigma^2\mathbf{I} \quad (27)$$

donde $E[\cdot]$ es el valor esperado, y $\mathbf{R}_S = E[\mathbf{S}(t_i)\mathbf{S}(t_i)^T]$; por la suposición B), esta matriz de autocorrelación es de rango completo. La matriz simétrica cuadrada $\mathbf{R}_{V_{MED}}$ puede escribirse en términos de su eigendescomposición como

$$\mathbf{R}_{V_{MED}} = \mathbf{\Phi}\mathbf{\Lambda}\mathbf{\Phi}^T = [\mathbf{\Phi}_s \ \mathbf{\Phi}_n] \begin{pmatrix} \mathbf{\Lambda}_s & 0 \\ 0 & \mathbf{\Lambda}_n \end{pmatrix} [\mathbf{\Phi}_s \ \mathbf{\Phi}_n]^T \quad (28)$$

donde $\mathbf{\Lambda}_s$ es una submatriz diagonal que contiene a los eigenvalores más grandes y $\mathbf{\Phi}_s$ es la submatriz que contiene a los eigenvectores correspondientes. Tomando en cuenta las suposiciones establecidas, es bien conocido que el eigenvalor que iguala a la varianza del ruido, es decir $\lambda = \sigma^2$, se repite con multiplicidad $m - r$. De acuerdo con esto, $\mathbf{\Lambda}_s = \sigma^2\mathbf{I}$, y $\mathbf{\Phi}_n$ es la submatriz que contiene los correspondientes $m - r$ eigenvectores.

Comparando las ecuaciones (27) y (28) y utilizando las suposiciones A) y B) es fácil demostrar que el espacio generado [spanned] por $\mathbf{\Phi}_s$ es idéntico al generado por $\mathbf{H}\mathbf{R}_S\mathbf{H}^T$; por lo tanto, se dice que $\mathbf{\Phi}_s$ genera el *subespacio de señal*. El espacio generado por $\mathbf{\Phi}_n$ es el complemento ortogonal del subespacio de señal, es decir, *el subespacio de ruido*. Basándose en estas observaciones, Mosher et al demostraron que la cantidad

$$\lambda_{\min} \{ \mathbf{U}_{G_\ell}^T \mathbf{\Phi}_n \mathbf{\Phi}_n^T \mathbf{U}_{G_\ell} \} \quad (29)$$

es cero para cualquier matriz $\mathbf{G}_\ell = \mathbf{U}_{G_\ell} \mathbf{\Sigma}_{G_\ell} \mathbf{V}_{G_\ell}^T$ en la localización ℓ verdadera de un dipolo. De esta manera se puede determinar las localizaciones exactas de los dipolos usando la ecuación (29) si $\mathbf{R}_{V_{MED}}$, y por lo tanto $\mathbf{\Phi}_n$, se conoce con exactitud. No obstante, en la práctica, en el método MUSIC se utiliza una aproximación de $\mathbf{R}_{V_{MED}}$ por $\hat{\mathbf{R}}_{V_{MED}} =$

$(1/n)\mathbf{V}_{\text{MED}}\mathbf{V}_{\text{MED}}^T$ donde las estimaciones de los subespacios $\hat{\Phi}_s$ y $\hat{\Phi}_n$ se forman usando la eigendescomposición de $\hat{\mathbf{R}}_{\text{V}_{\text{MED}}}$. Usar la aproximación $\hat{\Phi}_n$ en lugar de Φ_n es lo que hace a este método subóptimo en el sentido de mínimos cuadrados.

Resumen del Algoritmo MUSIC

A continuación se indican los pasos que están involucrados en el algoritmo MUSIC, y más abajo se hacen algunas observaciones:

PASOS:

- 1) Dada la matriz de datos \mathbf{V} de $m \times n$ para m sensores y n muestras de tiempo, realizar una eigendescomposición de la matriz de autocorrelación estimada a partir de los datos, es decir, $\hat{\mathbf{R}}_{\mathbf{V}} = (1/n)\mathbf{V}\mathbf{V}^T = \hat{\Phi}\hat{\Lambda}\hat{\Phi}^T$.
- 2) Ordenar los eigenvalores, tal que $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_m$.
- 3) Seleccionar un punto de separación $1 \leq r < m$ entre los eigenvalores de señal y de ruido, donde r es el número de elementos de dipolo, $r = 3p_r + p_f$, p_r es el número de dipolos rotantes y p_f es el número de dipolos fijos.
- 4) Formar las submatrices $\hat{\Phi}_s$ y $\hat{\Phi}_n$ estimadas a partir de los eigenvectores de señal y ruido correspondientes.
- 5) Sobre una malla fina de posiciones tridimensionales calcular la matriz de ganancia \mathbf{G}_ℓ de $m \times 3$ en cada posición $(x,y,z)_\ell$, realizar la descomposición SVD $\mathbf{G}_\ell = \mathbf{U}_{\mathbf{G}_\ell} \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{G}_\ell} \mathbf{V}_{\mathbf{G}_\ell}^T$ y evaluar la función de costo $J_h(\ell) = \lambda_{\min} \{ \mathbf{U}_{\mathbf{G}_\ell}^T \hat{\Phi}_n \hat{\Phi}_n^T \mathbf{U}_{\mathbf{G}_\ell} \}$; $\lambda_{\min} \{ \cdot \}$ significa el mínimo eigenvalor de la expresión entre llaves.
- 6) Hacer barridos del espacio tridimensional en forma de rebanadas (por ejemplo planos (x,y) para z constante), y graficar la función $f((x,y,z)_\ell) = 1/J_h(\ell)$ ya sea en forma de contornos o imágenes.
- 7) Revisar en cada pico máximo sobre las gráficas (mínimo de J_h) si el subespacio entero de \mathbf{G}_ℓ es ortogonal al subespacio de ruido (los tres eigenvalores de $\{\mathbf{U}_{\mathbf{G}_\ell}^T$

$\{\Phi_n, \Phi_n^T U_{G_\ell}\}$ son aproximadamente cero), si este es el caso, entonces en $(x,y,z)_\ell$ está localizado un dipolo rotante, de lo contrario está localizado un dipolo fijo.

- 8) Si el dipolo es rotante, entonces debemos de esperarnos al paso 10 para encontrar las series de tiempos del momento del dipolo; si el dipolo es fijo, entonces su orientación fija unitaria es el eigenvector de 3×1 asociado con λ_{\min} cuya intensidad del momento será calculada en el paso 10.
- 9) Se repiten los pasos del 5 al 8 hasta encontrar p_r dipolos rotantes y p_f dipolos fijos que cumplan la relación $r = 3p_r + p_f$.
- 10) Formar la matriz de ganancia híbrida \mathbf{H} (que está en función de las localizaciones y orientaciones unitarias previamente encontradas) y resolver la ecuación $\mathbf{S} = \mathbf{H}^* \mathbf{V}$, para encontrar las series de tiempo de los momentos (dipolos rotantes) y/o intensidades de los momentos (dipolos fijos).

En los pasos anteriores se subrayaron la palabras clave que resumen a cada uno para visualizar con una vista rápida su descripción. A continuación haremos algunas observaciones.

- i) Una manera alterna de encontrar los eigenvalores de $\hat{\mathbf{R}}_V$ en el paso 1) es realizando una descomposición SVD de \mathbf{V} , donde los eigenvalores son el cuadrado de los valores singulares.
- ii) En el paso 2) teóricamente $\lambda_x = \sigma^2$ se repite con multiplicidad $m - r$ (λ_x son los eigenvalores más pequeños y σ^2 es la varianza del ruido), no obstante, en la práctica hay una dispersión entre los eigenvalores más pequeños, dependiendo del número de n muestras usadas para obtener $\hat{\mathbf{R}}_V$. Si las señales son suficientemente fuertes en magnitud y suficientemente descorrelacionadas durante la ventana de tiempo analizada, entonces una caída abrupta en la magnitud de los eigenvalores ocurrirá entre λ_r y λ_{r+1} . Como se verá en el capítulo de metodología, un criterio que se utilizó para seleccionar los valores singulares

significativos (igual al número de dipolos fijos) es esta caída abrupta observada al aplicar una descomposición SVD de la matriz de datos.

- iii) Una manera alterna de realizar el paso 7) cuando no se tienen limitaciones con la memoria en la computadora es, en cada posición donde se evaluó la función de costo híbrida $J_h(\ell)$ evaluar también la función de costo para dipolos rotantes $J_r(\ell) = \|\Phi_n^T U_{G_f} \Sigma_{G_f}\|_F^2 / \|\Sigma_{G_f}\|_F^2$. Posiciones donde $J_h(\ell) \approx J_r(\ell) \approx 0$, indican la presencia de un dipolo rotante, pero si sólo $J_h(\ell) \approx 0$, entonces está presente un dipolo fijo.
- iv) Para encontrar posiciones más exactas a las estimadas en el paso 7), se puede utilizar una malla más fina en las zonas alrededor de los picos máximos de la función $f((x,y,z)_\ell) = 1/J_h(\ell)$. O también se pueden usar todas las estimaciones obtenidas en el paso 9) como punto de inicio para hacer una búsqueda con p dipolos en el sentido de mínimos cuadrados.

Otros Métodos

Desde comienzos de la década de los 90's hasta el día de hoy, se han propuesto una gran cantidad de algoritmos para la detección de fuentes. Estos algoritmos han tenido un gran desarrollo en el campo de antenas y propagación de ondas para estimar la dirección de llegada de un conjunto de señales de banda angosta (Fuchs y Chuberre, 1994; Tsakalides y Nikias, 1995, 1996; Fuchs, 1996; Strobach, 1998; Choi, 1999). Algunos de estos algoritmos pueden ser adaptados a la detección de fuentes neuronales, como fue el caso de MUSIC. Aquí estamos interesados en realizar una revisión de los enfoques que se han aplicado en nuestra área de interés. Se hace esta revisión con la intención, no de hacer un análisis profundo de cada método, sino más bien para dejar en claro que, aunque MUSIC es una de las mejores opciones, no es el único método que existe. En otras palabras, queremos proporcionar una vista general del estado de la técnica en cuanto a los algoritmos utilizados en la detección de fuentes. Es claro que la elección de alguno de tales métodos depende de la aplicación y de los recursos computacionales disponibles, así como de las restricciones propias de cada método, entre otros factores. En el siguiente capítulo (Metodología)

daremos una justificación de por qué utilizamos MUSIC en nuestra aplicación. Por el momento, revisaremos algunas características de otros métodos.

El algoritmo que hemos venido describiendo, propuesto en 1992, se le conoce como *MUSIC clásico*. Uno de sus mayores problemas es cómo escoger los picos en la gráfica del inverso de la función de costo (Paso 7) que corresponden a las localizaciones verdaderas. En la práctica, es difícil elegir tales picos debido a los errores causados por la presencia de ruido que, por lo general, no es blanco (violación de la suposición inicial C), y debido a errores en el modelo de la cabeza y en la adquisición de los datos. Mientras que el pico más grande es fácil de localizar, el segundo pico y los subsecuentes deben ser localizados por medio de una rutina que busca, a su vez, un pico máximo dentro de la región de cada uno de los picos [peak-picking]. Para superar este problema, se han propuesto diversas versiones del algoritmo original que intentan hacer una búsqueda automática de las subsecuentes fuentes neuronales. Estas versiones son: *S-MUSIC* (secuencial), *IES-MUSIC* (secuencial mejorado), *R-MUSIC* (recursivo) y el más reciente *RAP-MUSIC* (proyectado y aplicado recursivamente) (referidos en Mosher y Leahy, 1998 y 1999). Estos algoritmos difieren en la manera en la cual la fuente, que ya ha sido encontrada, se utiliza para alterar la búsqueda de la siguiente. Por ejemplo, en el *RAP-MUSIC*, después de encontrar el máximo global en la función de costo, se quita el componente del subespacio de señal que es generado por la primer fuente y después se encuentra la segunda fuente como un maximizador global sobre este subespacio modificado. De esta manera, se reemplaza el problema de encontrar *r* máximos locales con uno en el que encontramos *r* máximos globales sobre sus respectivos subespacios de señal modificados. Cabe mencionar que las funciones de costo descritas en los trabajos de Mosher y Leahy (1998 y 1999) usan el subespacio de señal, pero como allí se aclara, es lo mismo minimizar la función de costo cuando se usa el subespacio de ruido (ecuación (29)) que maximizar la función de costo cuando se utiliza el subespacio de señal (Mosher y Leahy, 1999, pág. 333).

Otra manera de detectar fuentes neuronales es utilizando un método de optimización llamado *simulated annealing*, (SA; “recocido simulado”). SA es un método de simulación estocástica, originalmente propuesto por Kirkpatrick et al. (1983) (referido en Khosla et al.,

1997), para resolver problemas de optimización. Este método utiliza una analogía con la termodinámica, específicamente, la manera en que los sólidos se enfrían. Este método se utilizó para localizar fuentes neuronales en Gerson et al. (1994) y Haneishi et al. (1994) (referidos en Uutela et al., 1998). También fue aplicado por Khosla et al. (1997) para localizar fuentes EEG. Estos últimos encontraron que SA tiene algunas propiedades atractivas que no tienen otros métodos de optimización: 1) Es efectivo para encontrar el mínimo global. 2) Se ejecuta en tiempo razonable. 3) No requiere condiciones iniciales buenas, de manera que la solución final parece ser independiente de tales condiciones. Ellos realizaron un análisis comparativo de la eficiencia en la detección de las fuentes dipolares, y encontraron que el enfoque SA es de 7 a 31% más efectivo que el método simple de Nelder-Mead, y también es más rápido. Es posible que en nuestros días se esté utilizando ampliamente este nuevo enfoque, ya que esa era la intención de los autores: “Al presente, los métodos de tipo simple y newton dominan el campo del análisis de fuentes EEG. Nuestra meta es diseminar SA como una alternativa, y en muchos casos, como un método más eficiente para resolver el problema inverso” (Khosla et al., 1997, pág. 1089).

Otra herramienta que se está usando recientemente para detectar fuentes neuronales es el *análisis de componentes independientes* (Independent Component Analysis, ICA). La principal suposición para que ICA se utilice en este caso, es que las fuentes deben ser independientes estadísticamente. Esta suposición es válida para el caso de epilepsia multifocal (Zhukov et al., 2000), sin embargo, esta suposición puede no ser válida para otros eventos neuronales. Como ejemplo de un procedimiento donde se usa ICA, podemos citar a Zhukov et al. (2000). Su procedimiento consta de los siguientes pasos: (a) Se registran las señales EEG. (b) Se realiza una eigendescomposición de los datos y se obtienen los subespacios de señal y de ruido (como los pasos 1-4 de MUSIC); entonces, se quita el espacio de ruido para trabajar únicamente con el espacio de señal. (c) Sobre el espacio de señal se aplica un algoritmo ICA dividiéndolo en componentes independientes (cada componente es un mapa topográfico). (d) Se hace un ajuste de dipolo único en cada mapa independiente. (e) Sumadas las contribuciones de las fuentes individuales se reproducen las señales de (b). Existen diversos algoritmos que realizan la descomposición

ICA. Tres de estos algoritmos (fastICA, JADE, TDSEP) se describen en forma analítica en Vigário et al. (2000) y Wübbeler et al. (2000).

Las *redes neuronales* (RN) también se están aplicando a la solución del problema directo e inverso. El mayor atractivo de este enfoque es que se puede determinar la posición de las fuentes en tiempo real lo cual es deseable en aplicaciones médicas. Por ejemplo, en Yuasa et al. (1998) se utiliza una RN de cuatro capas para estimar los parámetros de localización de dos dipolos. La primera capa tiene 16 líneas de entrada y cada capa oculta tiene 73 unidades. La capa de salida está compuesta de 6 unidades que corresponden respectivamente a las posiciones (x_1, y_1, z_1) y (x_2, y_2, z_2) de cada dipolo. Yuasa et al. prepararon 30,000 patrones de datos para entrenar la red en la cual los datos EEG son alimentados a las unidades de entrada y los parámetros de los dipolos a las unidades de salida. Ellos lograron una precisión en la localización de 3 a 9 %, la cual creen que es útil en el diagnóstico de epilepsia en tiempo real (ver referencia para más detalles). Otro ejemplo donde se aplican las RN es en Sun y Sciabassi (2000). Estos investigadores usan la RN para mapear dos vectores que son soluciones al problema directo EEG. Estos dos vectores corresponden a diferentes modelos de cabeza pero con las mismas fuentes de corriente. El vector que se utiliza como entrada a la red se obtiene como una solución directa con un modelo esférico mientras que el vector de salida se obtiene con la solución directa utilizando un modelo esferoidal. Como los modelos esferoidales son una mejor aproximación a la cabeza real, la idea es estimar las soluciones directas sobre estos modelos (salidas) a partir de modelos esféricos que son más imprecisos (entradas). De esta manera, se puede hacer un modelado EEG en tiempo real con mayor precisión a partir de modelos esféricos.

También se pueden mencionar otros métodos. Por ejemplo, en Nagano (1998) y en Uutela et al. (1998) se describe el uso de *algoritmos genéticos* para localizar fuentes múltiples usando MEG; en Raz et al. (1993) se describe un método de localización de dipolos que utiliza el dominio de la frecuencia; He et al. (2000), proponen un nuevo método para resolver el problema inverso usando la *información mutua máxima* como una medida

de la distancia de la distribución de probabilidad entre los datos registrados y los datos de prueba.

Se ha presentado un panorama general de los diferentes enfoques que se utilizan para localizar fuentes focales, dejando de lado los algoritmos para detectar fuentes distribuidas. Esta revisión nos permite visualizar cual es el lugar que tiene MUSIC dentro de esta población de algoritmos. Varios de estos métodos están en fase de experimentación todavía, algunos ya se están aplicando en el estudio de potenciales evocados, mientras que otros, incluso, están disponibles dentro de sistemas comerciales completos de análisis de fuentes.

2.1.6 ERRORES EN LA LOCALIZACIÓN DE FUENTES

Existen varios tipos de errores que afectan la exactitud con que se estiman los parámetros de las fuentes, en especial el parámetro de posición. Los errores que afectan tal exactitud son (Cuffin 1998, Wieringa, 1993):

- a) Error debido al modelado de la fuente
- b) Error debido al modelado de la cabeza
- c) Error debido al posicionamiento de los electrodos
- d) Error debido a la presencia de ruido en los registros
- e) Error debido a la posición de los marcadores IRM
- f) Error debido al escanéo IRM

Aunque estos errores influyen de igual manera en la localización de los dipolos en el caso EEG y MEG, la magnitud del error en algunos casos, por ejemplo en el modelado de la cabeza, puede ser diferente; siendo por lo general menor para el caso MEG. Esto se debe a que los campos magnéticos medidos en el MEG son afectados en menor medida por las conductividades eléctricas de los diferentes tejido de la cabeza (Haueisen et al. (1997). Una revisión de los diferentes trabajos publicados que analizan los errores en el caso MEG se

puede encontrar en Crouzeix et al. (1999). Como lo hemos venido haciendo a través de todo el capítulo, aquí nos enfocaremos al caso EEG y a las fuentes focales . A continuación se describe cada tipo de error con base a los trabajos publicados por varios autores.

a) Error Debido al Modelado de la Fuente

Errores en el modelado de la fuente pueden provocar errores significativos en la localización de los dipolos. Cuando el modelo tiene menos dipolos (submodelo) que el número verdadero de fuentes, entonces las estimaciones de los parámetros pueden tener bastante inexactitud. Incluso este submodelado puede tener un mayor efecto que la presencia de ruido. Por otra parte, un sobremodelado, es decir, cuando el número de dipolos ajustados a los datos es mayor al número real de fuentes, produce una dispersión de los dipolos por todo el volumen conductor, incluso fuera de él si no se utiliza algún tipo de restricción anatómica. Algunos dipolos pueden tener posiciones muy cercanas a las reales, sin embargo, los dipolos adicionales presentan posiciones poco razonables, es decir, pueden quedar localizados sobre estructuras en las cuales no se espera la presencia de tales fuentes, o pueden tener momentos de magnitud casi nula. Aunque estas observaciones fueron presentadas para el caso MEG en Supek y Aine (1993), también son válidas para el caso EEG. Como se verá más adelante en esta tesis, estas observaciones también fueron comprobadas cuando se estaba realizando el proceso de ajustar los dipolos a los datos en cada sujeto.

b) Error Debido al Modelado de la Cabeza

Modelar la cabeza es una tarea complicada ya que se tienen que considerar diversos aspectos. Los errores que se producen en la localización de las fuentes pueden ser influenciados por los siguientes factores:

- i) El número de regiones utilizadas
- ii) Las conductividades asumidas (y los radios, para el caso esférico)

- iii) Los grosores asumidos del cráneo y la piel
- iv) El tipo de modelo (esférico o real)

Existen dos trabajos, a los cuales se les hace frecuentemente referencia, que analizaron los dos primeros factores listados arriba. Estos trabajos son Ary et al. (1981) y Stok (1987) los cuales son citados en Pohlmeier et al. (1997), Cuffin (1996, 1998), Ollikainen et al. (1997), Wieringa (1993) y en Wen y Li (2000). Ary et al. encontraron que desprestigiar la presencia del cráneo en el modelo conductor puede producir errores de localización de hasta **7 mm**. Esto debido a que el cráneo presenta grandes diferencias de conductividad eléctrica comparada con otros tejidos de la cabeza (una desviación estandar del 50 % del valor medio, comparada con el 30% para la piel y el cerebro; Wen y Li, 2000). Por tal motivo, en el presente, la mayoría de los modelos, sino es que todos, tanto esféricos como realistas, incluyen la región del cráneo. Por otra parte, considerar la presencia de una región en el modelo que represente al líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser algo que no tenga que ser muy necesario o importante (Wieringa, 1993), ya que imágenes de tipo IRM indican que el LCR tiene un grosor aproximado de 1 o 2 mm y una conductividad que se asume de 1 S/m. En conclusión, los modelos esféricos multicapa generalmente tienen tres regiones que representan a la piel, el cráneo y el cerebro, y a veces incluyen una cuarta región que incluye al LCR, aunque no queda clara su influencia.

Debido a que hay varios problemas para medir en vivo las conductividades de los diferentes tejidos, las cuales se describen en Haueisen (1997), existe la dificultad de construir un modelo que tome en cuenta las diferentes conductividades de los tejidos en forma exacta. Un intento por medir los efectos de estas conductividades sobre la localización de las fuentes fue llevado a cabo por Stock (1987). El realizó estudios simulados para investigar sistemáticamente, usando el modelo multiesférico, la influencia de las conductividades y los radios de las esferas; encontró que variaciones en las conductividades entre 10% a 30% conducen a errores en la posición de un dipolo equivalente entre 1 y 3.5 mm mientras que la influencia de los radios que variaban su valor hasta 2.5% conduce a errores en la posición de 0.5 a 3.5 mm. En pocas palabras se puede decir que el error máximo debido a estos factores es a lo mucho **4 mm** (Cuffin, 1998).

Respecto a la influencia de las variaciones de los grosores asumidos del cráneo y la piel sobre la localización de los dipolos (factor iii), dos estudios llevados a cabo por Cuffin (1991 y 1993) en modelos multiesféricos demostraron que dichas variaciones causan un error de localización que generalmente es menor a **8 mm**.

Los factores (número de regiones, conductividades y grosores), descritos en forma separada anteriormente, causarán una mayor influencia sobre la localización de los dipolos cuando se escoge un modelo esférico en lugar de un modelo real. Esto se debe, como se explicó en la sección 2.1.3, a que los modelos reales toman en cuenta los valores de conductancia y grosor en forma más exacta que los modelos esféricos. Varias simulaciones y experimentos se han realizado para cuantificar cuál es el efecto neto al escoger cada tipo de modelo en el cual se incluyen diversos valores de conductividades y grosores; por ejemplo, en Cuffin (1990), se reporta que utilizar un modelo de la cabeza esférico produce errores de localización de hasta **10 mm**. En general, la magnitud de los errores de localización causados por el uso de la forma esférica varía con la localización de la fuente en el cerebro. Para fuentes profundas, se produce un mayor error de localización debido a que cualquier esfera considerada tiene un ajuste pobre en las zonas inferiores de la cabeza (la base del cerebro es menos esférica que su parte superior). En cambio para fuentes cerca de la superficie, los errores son relativamente menores porque se puede lograr un mejor ajuste de las esferas a la forma de la cabeza en su parte superior.

Por otro lado, se ha encontrado que la exactitud de la posición de los dipolos mejora en varios milímetros cuando se usa un modelo real de la cabeza. Cuffin (1996) realizó un estudio que evalúa los errores de localización al utilizar un modelo realista comparado con uno esférico. Sin embargo, aunque presenta sus resultados en varias tablas, y concluye que hay una mejora en la localización de los dipolos, no proporciona un valor numérico aproximado de cuál es esa mejora. Recientemente, Leahy et al. (1998) llevó a cabo un estudio que analiza la exactitud de localización de dipolos para datos EEG (y MEG) usando un *fantasma* de cabeza humana. Ellos construyeron este fantasma con varios materiales y soluciones químicas, de manera que se tomaran en cuenta las diferentes conductividades y

grosos de la piel, el cráneo y el cerebro. Treinta y dos dipolos independientes fueron distribuidos dentro de la región del “cerebro”; datos EEG (y MEG) fueron registrados para cada dipolo. La localización real de la posición y momento de los dipolos, así como la morfología de las diferentes regiones del fantasma, fue extraída mediante tomografía computarizada. La localización de cada dipolo fue estimada utilizando el algoritmo R-MUSIC. Ellos encontraron que el error de localización promedio de los 32 dipolos fue de **7 a 8 mm** para los datos EEG. El objetivo del trabajo Leahy et al. fue cuantificar los errores bajo condiciones más *en vivo* en lugar de simulaciones por computadora de modelos más simplificados. Ellos comentan que en su fantasma quedaron incluidos los efectos causados por el ruido ambiental, errores en la localización de los electrodos, entre otros. Por lo anterior, el valor del error obtenido para el caso EEG (7 a 8 mm) se puede tomar como un valor neto que toma en cuenta la gran mayoría de los factores que influyen en la localización del dipolo cuando se usa un modelo de cabeza real (ver tabla 2.1).

c) Error Debido al Posicionamiento de los Electrodo

Un estudio de los efectos de los errores de posicionamiento de los electrodos (Kanavagh et al., 1978; citado en Cuffin, 1998) demostró que estos errores pueden producir errores de localización de dipolo de **4 a 7 mm**. Un valor semejante, de **4 mm**, fue obtenido por De Munck et al. (1991) (citado en Wieringa, 1993) al realizar un estudio teórico que utilizaba una desviación estándar de 2 mm de las posiciones de los electrodos. Estos resultados se refieren a errores que se presentan aleatoriamente cuando se colocan los electrodos. En general, estos errores tenderán a cancelarse, y aunque pueden producir un ajuste pobre de los dipolos a los datos (varianza explicada), no producirán un error de localización mayor (Cuffin, 1998). Por supuesto, si el arreglo entero de electrodos es desplazado, entonces se producirá un mayor error de localización del dipolo directamente proporcional al desplazamiento.

d) Error Debido a la Presencia de Ruido en los Registros

La manera que se estudian los efectos de la presencia de ruido en la detección de fuentes, es simulando diferentes niveles de ruido en los registros. En general los datos que contienen ruido producirán mayores errores de localización. Un estudio llevado a cabo para datos EEG (Stock, 1987; citado en Wieringa, 1993) demostró que para señales con un razón señal a ruido de 10 a 1, los errores en la localización de un dipolo único fue del orden de **3 mm**.

e) Error Debido a la Posición de los Marcadores IRM

Para poder encontrar la posición de los dipolos en las imágenes de resonancia magnética (imágenes IRM), se debe establecer un sistema de coordenadas usando marcadores colocados en la cabeza del sujeto, por ejemplo, usando marcas anatómicas conocidas, tales como los puntos pre-auriculares, el nasión y el inión. Estos marcadores se pueden identificar por inspección visual en las imágenes IRM. Un error en la posición de estos marcadores provoca un error que afecta la transformación entre los sistemas de coordenadas de la cabeza y las imágenes, lo cual provoca errores de localización al proyectar los dipolos sobre dichas imágenes. Debido a que un marcador es visible en varias imágenes, uno tiene que asumir el punto más brillante en el centro del marcador. Puesto que el grosor de una rebanada de IRM es de **1 mm**, éste es también el orden del error en la posición de los marcadores.

f) Error Debido al Escanéo IRM

Cuando se aplican los campos magnéticos para obtener las imágenes IRM, se asume que la cabeza tiene la permeabilidad del espacio libre. Sin embargo, la cabeza a este respecto no es un volumen homogéneo (Wieringa, 1993), de manera que los diferentes tejidos tienen diferentes propiedades magnéticas. Estas diferencias causan que los campos magnéticos locales desvíen a los campos magnéticos aplicados. Por ejemplo, las diferencias

entre el agua y la grasa producen un fenómeno bien conocido, conocido como el corrimiento agua/grasa. En escaneos de alta resolución llevados a cabo por Wieringa (1993), se encontraron tejidos que aparecen recorridos en las imágenes hasta **1 mm** respecto a su posición real. Por otro lado, un tipo de error diferente ocurre debido al hecho de que el cerebro se puede mover porque está inmerso en el líquido cefalorraquídeo. Mientras que, por lo general, los registros EEG se toman cuando el sujeto está sentado o de pie, los escaneos IRM de la cabeza, por lo general, se toman cuando el paciente está recostado, ya sea de lado, boca arriba o boca abajo. Esto provoca que el cerebro esté en diferentes posiciones para los registros y los escaneos. Las diferencias en la posición del cerebro pueden ser de **2 mm**, e incluso de hasta 5 mm para gente adulta en las zonas donde hay más LCR o cuando se tiene un caso patológico. Estas diferencias deben tomarse en cuenta cuando se evalúa la posición de un dipolo en una imagen IRM.

Error Total

En la tabla 2.1 se resumen los diferentes valores reportados de los errores que afectan la exactitud con que un dipolo se puede ajustar. Se considera que se ha elegido un modelo de fuente adecuado, de manera que el error correspondiente no se incluye en la tabla. Para estimar el error total se debe asumir que los diferentes errores son independientes. Por lo tanto, se puede tomar la raíz de la suma de los cuadrados de los errores individuales para encontrar el error total (Wieringa, 1993). Sin embargo, hay muchas consideraciones a tomar en cuenta. Por ejemplo, si se usa el modelo esférico, la posición de las esferas sobre la cabeza producirá errores de localización de los dipolos cuando no están bien ajustadas. El mejor ajuste se logra cuando las esferas siguen en mayor medida la curvatura de la cabeza. Por otra parte, como ya se había mencionado, algunos errores dependen de la profundidad del dipolo y de la sección de la cabeza donde éste se encuentre localizado. Por lo tanto, sólo se puede hacer una estimación aproximada de cada error y, en consecuencia, del error total. Aunque los valores sean aproximados, nos dan una idea de cuáles son las situaciones que más debemos cuidar para evitar cometer errores grandes de localización. Es evidente en la tabla que el mayor error recae sobre el modelado de la cabeza.

Errores en mm para el caso EEG	Modelo esférico	Modelo Realista
Error debido al modelado de la cabeza	10 (Cuffin, 1990)	*
Error debido a la posición de los electrodos	4 (De Munck et al. 1991)	*
Error debido a la presencia de ruido en los registros	3 (Stock, 1987)	*
Error debido a la posición de los marcadores IRM	1 (Wieringa, 1993)	*
Error debido al escanéo IRM	2 (Wieringa, 1993)	*
Error Total	11.4	7 a 8 (Leahy et al. 1998)

Tabla 2.1. Errores en la localización de un dipolo equivalente debido a varias situaciones

En la tabla 2.1 se puede observar que el error total en la localización de un dipolo con el uso del modelo esférico es mayor que utilizando un modelo realista. El error total para el modelo esférico fue calculado con base a los diferentes valores reportados en diferentes situaciones (se muestran referencias), mientras que el valor del error total para el caso realista puede tomarse a partir del experimento de Leahy et al. (1998). Se puede también observar que el estudio de las diferentes situaciones que afectan al error en la localización de un dipolo, han sido más estudiadas para el caso del modelo esférico que del realista. Se puede hacer una búsqueda más minuciosa en la bibliografía existente si se desea saber cuales son los valores de error para cada situación en el modelo realista.

2.2 DETECCIÓN DE FUENTES EN TAREAS SEMÁNTICAS

Desde la primera descripción del componente N400 por Kutas y Hillyard (1980), se han realizado numerosas investigaciones que intentan identificar los generadores de este componente. Con el conocimiento de los generadores, se podría realizar una interpretación funcional de la respuesta que se registra en el cuero cabelludo, además se podría mejorar la utilidad clínica de los PREs como una medida no invasiva de las regiones del cerebro responsables de diversas tareas psicológicas.

En las siguientes secciones describiremos brevemente algunos trabajos que estudian los generadores del componente N400. Se revisaron investigaciones publicadas recientemente (del '95 al '01), dejando de lado la revisión de trabajos no tan recientes. Sin embargo, si algún trabajo previo es muy importante lo citaremos en forma indirecta. Dividiremos la descripción de acuerdo a la técnica utilizada, ya que entre ellas existen ciertas diferencias de resolución espacial y temporal, así como el tipo de fenómeno realmente medido (campos eléctricos, magnéticos o cambios hemodinámicos y metabólicos). En la descripción nos concentraremos más sobre los sitios anatómicos de los generadores, sin perder de vista detalles como el número y edad promedio de los participantes, el tipo de estímulo utilizado, la tarea que se llevó a cabo, etc. Es de esperarse que existan diferencias de los resultados reportados debido a la diversidad de tareas semánticas realizadas. Sin embargo, también existen grandes similitudes.

2.2.1 ESTUDIOS INTRACRANEALES

Una manera de estudiar las fuentes del componente N400 es mediante la inserción de electrodos profundos dentro del cerebro de una persona. Por lo general, esos estudios se realizan con pacientes que están bajo evaluación quirúrgica, debido, por ejemplo, a que padecen epilepsia. Los estudios intracraneales tienen la gran ventaja de contar con alta

resolución espacial, ya que los electrodos se pueden dirigir hacia el sitio de interés y alta resolución temporal por el hecho de medir potenciales eléctricos en tiempo real. Además presentan una razón señal a ruido alta debido a la cercanía del electrodo con la estructura anatómica estudiada.

Guillem et al. (1995) realizaron un estudio para investigar la distribución intracraneal del componente N400 (y del P600), generado durante una tarea de memoria de reconocimiento continuo de figuras. Los PREs N400 intracraneales fueron medidos en la cara medial y lateral de los lóbulos temporales, frontales, parietales y occipitales en 25 pacientes con una edad promedio de 27 años con edades de los 12 a los 40 años. Los estímulos fueron 240 figuras verbalizables (líneas blancas, fondo negro) que fueron presentadas en 3 bloques de 80 figuras. Cada bloque contenía 40 figuras nuevas (nunca presentados anteriormente) y 40 figuras repetidas (previamente presentadas). El sujeto debía presionar un botón si la figura ya había sido presentada. Con los datos obtenidos realizaron un análisis de varianza comparando la amplitud de los PREs de acuerdo a la condición de la tarea (nueva vs. repetida). Las estructuras que se activaron en forma significativa, y se cree que son las responsables del componente N400 medido en el cuero cabelludo, fueron: a) En el lóbulo temporal anterior, **la amígdala, el hipocampo y el giro temporal medio**; b) En el lóbulo temporal posterior, **el giro parahipocampal y el giro fusiforme**; c) En la región prefrontal, **el giro recto y el giro orbital**; d) En la región frontal superior, **el giro frontal medio y el giro frontal superior**. Los registros en el lóbulo parietal mostraron que debe de haber algunos generadores en esa región (probablemente en el giro angular), sin embargo no pudieron estimar su localización con los datos disponibles. En el lóbulo occipital se registraron las amplitudes más pequeñas comparadas con las demás áreas del cerebro. Ellos concluyen que en esta área no hay generadores y más bien se registraron corrientes de volumen de generadores distantes, tales como los que se localizan en los lóbulos temporales en su parte anterior y posterior y en los lóbulos parietales.

Elger et al. (1996) registraron potenciales cognoscitivos intracraneales a partir del lóbulo temporal lateral y medial en 26 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que se encontraban bajo evaluación prequirúrgica, usando un paradigma de reconocimiento de

figuras y palabras (aquí presentaremos solamente la descripción y resultados para el caso no verbal). Los pacientes tenían una edad promedio de 26.2 años con un rango de edad de 15 a 47 años. Se presentaron como estímulo 300 figuras de cosas comunes (líneas blancas, fondo azul), de las cuales la mitad se repitió una vez, resultando un total de 450 pruebas. Estas pruebas fueron divididas en dos bloques por comodidad para el paciente. La tarea consistió en indicar si la figura era nueva o repetida, presionando uno de dos botones. Los componentes N400 fueron identificados dentro de una ventana de 300 a 600 ms y su amplitud fue medida. Realizaron un análisis de correlación entre el sitio de medición y la amplitud del componente. Elger et al. encontraron que la presentación por primera vez de la figuras generaba un PRE con amplitud máxima alrededor de 400 ms en los **lóbulos temporales laterales y mediales tanto en el hemisferio izquierdo como derecho**. Tales amplitudes fueron más reducidas cuando la figura era repetida. Específicamente, encontraron que la amplitud máxima del componente N400 del lóbulo temporal medial, se presentó cuando los electrodos se situaron en la parte anterior del hipocampo cerca de la amígdala, indicando que la localización probable de los **generadores** de dicho componente se encuentra **cerca del surco colateral (giro fusiforme, corteza entorrinal y peririnal, hipocampo, amígdala)**. Ellos citan que este resultado fue encontrado también por McCarthy et al. (1995), y que está en perfecto acuerdo con la generación entorrinal de tal componente encontrada por Halgren et al. (1994a y 1994b). Por otro lado, en el lóbulo temporal lateral la amplitud máxima se encontró en **el giro temporal medio**. Con estos resultados, ellos concluyen que el componente N400 registrado en la superficie de la cabeza se genera en varios sitios dentro del cerebro, descartando la posibilidad de un generador cerebral único.

En este último estudio Elger et al. comentan que la hipótesis de un sólo generador cerebral de la N400 es errónea y agregan que hay suficientes trabajos que apoyan la hipótesis de múltiples generadores. Ellos citan a Guillem et al. (1995) y Halgren et al. (1994a y 1994b), como prueba adicional de la última hipótesis. Como describiremos a continuación, no sólo estudios intracraneales apoyan la idea de los múltiples generadores del componente N400, también otras técnicas han llegado a la misma conclusión.

2.2.2 ESTUDIOS PET

Perani et al. (1999) realizaron dos estudios de tomografía de emisión de positrones (referida comúnmente como PET) de la activación cerebral durante tareas que relacionan figuras y palabras. Ellos compararon directamente el procesamiento del estímulo perteneciente a diferentes categorías semánticas (animado e inanimado) en la modalidad visual (figuras) y modalidad verbal (palabras). De nuevo, aquí sólo describiremos los resultados para el caso de figuras, ya que por una parte, los resultados para el caso de palabras son diferentes, y por otro, los dibujos son el estímulo que también nosotros utilizamos. En este estudio participaron 11 sujetos sanos, sin presentar historia de enfermedad neurológica, con un rango de edad de 24 a 32 años. Realizaron un tarea de discriminación (igual/diferente) de texturas, formas sin sentido, figuras de animales y de artefactos (herramientas). Perani et al. encontraron activaciones localizadas en la corteza occipital y corteza temporal inferior para la discriminación de formas sin sentido, cuando se comparaba con la discriminación de textura visual. La identificación de figuras de animales, ya sea en comparación con las formas sin sentido o en comparación directa con las figuras de artefactos, involucraron la activación **del giro lingual bilateralmente y el giro fusiforme izquierdo**. Para la identificación de figuras de artefactos en comparación con las formas sin sentido o en comparación directa con las figuras de animales, todas las activaciones fueron en el **hemisferio izquierdo** sobre la corteza frontal dorsolateral en el **giro frontal inferior y en el giro precentral**, y sobre la corteza temporal en el **giro temporal inferior y giro temporal medio**. Ellos concluyen adjudicando un papel importante del giro fusiforme izquierdo en el procesamiento de entidades animadas y del giro temporal medio izquierdo para herramientas, tanto para palabras como figuras. La activación de otras áreas, tales como la corteza frontal dorsolateral, aparece ser específica para el acceso semántico de herramientas solamente a partir de figuras.

Wiggs et al. (1999) investigaron la neuroanatomía funcional asociadas con la recuperación de información de la memoria semántica y episódica. Midieron los cambio de

flujo cerebral regional con PET mientras los sujetos generaron respuestas de una sola palabra a dibujos de objetos (líneas acromáticas). Fueron 16 los participantes con una edad promedio de 27.7 años un rango de edad entre 21 y 38 años. Durante escanéos separados, la tarea consistió en nombrar cada objeto, recordar un color común de cada objeto (condición semántica) o recordar un color no común previamente estudiado de cada objeto (condición episódica). Ellos concluyen en su trabajo que los resultados obtenidos dan soporte a la hipótesis de que distintas estructuras neuronales intervienen en la recuperación de información semántica y episódica. Encontraron que la recuperación de información semántica activó las siguientes estructuras (izq.=izquierdo, der.=derecho): a) En el lóbulo frontal, **el giro frontal inferior izq., la ínsula izq., el giro precentral izq. y der., y el giro del cíngulo anterior;** b) En el lóbulo temporal, **el giro fusiforme izq., la región hipocampal izq., y el giro temporal superior der.;** c) Estructuras subcorticales como **el tálamo izq. y der., y el putamen der.;** y por último, en **el cerebelo**. En cambio, la recuperación de información de la memoria episódica activó la corteza parietal medial, la corteza retroespinal y también el tálamo.

2.2.3 ESTUDIOS fMRI

En **Spitzer et al (1998)** imágenes de resonancia magnética funcional (referidas comúnmente como fMRI) fueron usadas para examinar el patrón de activación de actividad cortical durante una tarea de nombramiento de figuras en voz baja. En este trabajo participaron 12 sujetos, con una edad promedio de 30.7 años y un rango de edad entre 28 y 38 años. La tarea consistió en nombrar, en voz baja, 120 figuras a color de muebles y objetos del hogar o de animales, desplegados a una velocidad de una figura cada 3 segundos. Las imágenes obtenidas durante el nombramiento de las categorías fueron comparadas usando una prueba no paramétrica. El estudio reveló evidencias de la activación de regiones corticales específicas a categoría en las **áreas frontal inferior y frontal media**, así como en las **áreas temporales media y superior**. Aunque no se reportaron estructuras específicas de activación, lo importante de este estudio es que confirma la participación del lóbulo temporal y frontal en tareas semánticas visuales.

En diversos estudios se ha observado la activación del giro fusiforme izquierdo cuando se presentan palabras a color y cuando el sujeto realiza un acto de imaginación mental, sugiriendo la participación de esta región en la recuperación de información semántica visual, aún en ausencia de estimulación visual. **Thompson-Schill et al. (1999)** realizaron un estudio para examinar la dependencia de la actividad del giro fusiforme, y por implicación el conocimiento visual, sobre la recuperación de información perteneciente a cosas vivas y no vivas. Ellos estudiaron 5 sujetos normales jóvenes con fMRI haciéndoles preguntas acerca de las características visuales de 48 cosas vivientes (animales, flores, vegetales, etc.) y 48 no vivientes (ropa, muebles, utensilios de cocina, etc). Resultaron cuatro tipos de preguntas, de las cuales se da un ejemplo a continuación: (i) Visual-Viviente “¿Los patos tienen orejas grandes?”; (ii) No visual-Viviente “¿los pandas se encuentran en china?”; (iii) Visual-No viviente “¿La parte delantera y trasera de un submarino es aproximadamente del mismo tamaño?; (iv) No visual-No viviente ¿Un tostador usa más electricidad que un radio?. Además incluyeron una tarea no semántica usada como línea base de referencia en la cual los sujetos escuchaban estímulos auditivos sin sentido. Después de analizar sus resultados, encontraron un incremento de actividad respecto a la línea base en el giro temporal medio izquierdo, en las cuatro condiciones. Para tres condiciones (preguntas visuales acerca de cosas vivientes y no vivientes, y preguntas no visuales para cosas vivientes, la región de activación se extendió ventralmente dentro del giro fusiforme. Después de una discusión de sus resultados ellos concluyen que el giro fusiforme juega un papel nada despreciable en la recuperación de información semántica visual. Esto también se confirma con los resultados de los diferentes trabajos descritos anteriormente (Gillem et al., 1995; Elger et al., 1996; Perani et al., 1999; Wiggs et al., 1999).

2.2.4 ESTUDIOS MEG y EEG

Se llevó a cabo una revisión sobre los trabajos que detectaran las fuentes de la N400 a partir de datos MEG o EEG, mediante la solución del problema inverso. Mientras que

existen más trabajos que resuelven el problema inverso para el componente P300, encontramos que no existe ningún estudio MEG o EEG que utilizara un paradigma o tarea en el que se utilicen figuras. Sólo se encontraron dos trabajos MEG que utilizan el paradigma clásico de oraciones con la última palabra congruente o incongruente (N400 estandar). El primero fue realizado por **Schmidt et al. en 1989**, (trabajo citado en Simos et al., 1997). En ese trabajo, un sistema gradiómetro de 7 canales de segundo orden fue utilizado para registrar las campos magnéticos producidos al final de oraciones en el paradigma estándar N400. Los autores de este reporte concluyeron que los mapas magnéticos, obtenidos a partir de las diferencias de las formas de onda (congruente menos incongruente), fueron consistentes con fuentes profundas localizadas en **la zona temporal posterior izquierda** y en la **zona temporo-parietal**.

Simos et al. (1997) hacen una crítica metodológica del trabajo de Schmidt et al. (1989) argumentando que el número de sujetos analizados fue muy pequeño (sólo dos sujetos). Por otra parte, Simos et al. opinan que la diferencia de las formas de onda llevada a cabo para calcular los mapas magnéticos fue meramente una abstracción aritmética y por lo tanto no pueden directamente corresponder con las corrientes primarias generadas dentro del cerebro. Aunque no dan más argumentos acerca de este último punto ellos llevaron a cabo un estudio para superar estos y otros “problemas”, el cual se resume a continuación.

Simos et al. (1997) realizaron una investigación para localizar las fuentes de la respuesta N400 producida en un paradigma de lectura de oraciones. En el experimento participaron ocho sujetos neurológicamente sanos con una edad entre 18 y 45 años. La tarea consistió en observar en el centro de una pantalla de computadora palabras, una a la vez, de 280 oraciones. La mitad de las oraciones terminaban con una palabra inapropiada semánticamente, mientras que la otra mitad terminaban apropiadamente. Los campos magnéticos evocados, registrados sobre el hemisferio izquierdo, mostraron un campo magnético extremo en siete sujetos durante el curso de tiempo de la N400. Las fuentes intracraneales de los campos observados fueron modelados con un sólo dipolo de corriente para cada sujeto (siete sujetos) ajustado con el algoritmo de Levenberg-Marquardt (1963) incorporado en un software comercial (BTi). Se ajustó un dipolo en forma separada para

cada condición (congruente e incongruente) cada 5 ms, a partir de 200 hasta 800 ms después del inicio del estímulo, utilizando una esfera como modelo de la cabeza. El criterio para asegurar que la solución de dipolo fuera válida, fue tomar en cuenta al menos el 71% de la varianza total entre el campo medido y el campo explicado. Se obtuvieron imágenes IRM de tres sujetos y se usaron para estimar la localización de los dipolos sobre el cerebro. Para los otros 4 sujetos, la localización de los dipolos se realizó sobre tres conjuntos de imágenes IRM, de manera que sólo se eligieron aquellas localizaciones que coincidieran en los tres conjuntos de imágenes. Simos et al. encontraron dipolos localizados en estructuras del lóbulo temporal, en la **vecindad del hipocampo y el giro parahipocampal**, para dos sujetos, mientras que para los cinco restantes encontraron dipolos localizados en regiones neocorticales temporales posteriores, en la **vecindad del giro temporal medio**. Aunque la ventana original de análisis fue muy grande, estas localizaciones corresponden a ventanas de análisis entre 300 y 450 ms, rango de tiempo donde fue realmente que se pudieron ajustar dipolos con el criterio mencionado.

Aunque los resultados anteriores están en acuerdo con el punto de vista de que la corteza de asociación posterior en el hemisferio izquierdo está involucrada en el reconocimiento de palabras y comprensión semántica durante la lectura, se pueden señalar varias deficiencias de la metodología propuesta. Por un lado, el modelo de cabeza de una esfera es el modelo que genera más errores en la localización de fuentes (sección 2.1.5). Suponiendo que no se está interesado en la localización exacta de las fuentes sino sólo en las zonas donde están presentes, se puede hacer una discusión sobre el modelo de fuente usado. Mientras que ellos argumentan que la actividad neuronal fue exitosamente modelada con un sólo dipolo, queda la duda de si el modelo podía permitir dos o más dipolos. En su trabajo ellos no reportan la varianza explicada lograda para cada caso, de manera que hay un rango amplio entre tener una solución con una varianza explicada de apenas 71%, la cual es inaceptable, hasta la solución deseada del 100%.

2.2.5 RESUMEN DE ESTRUCTURAS ACTIVADAS REPORTADAS

En la tabla 2.2, se muestra un resumen de las estructuras cerebrales, reportadas en los trabajos anteriormente descritos, que se activan durante la ejecución de varias tareas semánticas. Se muestra la estructura de activación, clasificada por el lóbulo o zona a la que pertenece, el número de trabajos que mencionaron a la estructura y las referencias nombradas con letras mayúsculas. Las letras minúsculas significan: i-izquierdo, d-derecho, id-izquierdo y derecho, tem-temporal y par-parietal. En la parte inferior de la tabla se presenta la descripción de cada una de las referencias. Los primeros cinco estudios, de A a E, utilizaron figuras de objetos de diferentes tipos (visual), mientras que los estudios G y H utilizaron el paradigma clásico de leer palabras de oraciones (verbal). El estudio F consistió en una tarea que involucraba la imaginación visual.

Mientras algunos trabajos fueron precisos en mencionar la estructura activada, en otros sólo se mencionó la activación de una región. Por ejemplo, en A se menciona que existen fuentes posiblemente en el lóbulo parietal, sin mencionar estructuras específicas (probablemente en el giro angular). También en G se reportan regiones de activación, las cuales se abreviaron como, G-pos-i: zona temporal posterior izquierda, G-tem-par: zona temporo-parietal. Esta última se pone dos veces en la tabla para indicar que está involucrado tanto el lóbulo temporal como el parietal.

En la tabla se puede observar que la estructura más citada, para los estudios mencionados, fue el giro fusiforme (5), seguido de el giro temporal medio (4), el hipocampo (4) y el giro frontal inferior (3). En los trabajos que se pudo diferenciar la actividad de cada hemisferio, por lo general se reporta una mayor activación del hemisferio izquierdo. Aunque en D se reporta la participación del cerebelo, esta estructura no se incluyó en la lista. Por último, se observa que ningún trabajo reporta la activación de estructuras en el lóbulo occipital, sin embargo en A, se midieron pequeños voltajes en esta región los cuales fueron asociados a corrientes de volumen.

ESTRUCTURAS:	Número de veces referido	REFERENCIAS:
LOBULO FRONTAL (cara:)		
Giro Frontal Superior	1	A
Giro Frontal Medio	2	A, E
Giro Frontal Inferior	3	B-i, D-i, E
Giro Recto	1	A
Giro Orbital	1	A
Ínsula	1	D-i
Giro del Cíngulo Anterior (medial)	1	D
REGION FRONTO-PARIETAL		
Giro Precentral	1	B-i, D-id
LOBULO PARIETAL	2	A, G-tem-par
LOBULO TEMPORAL	2	G-pos-i, G-tem-par
Giro Temporal Superior	1	D-d
Giro Temporal Medio	4	A, B, C-i, H
Giro Temporal Inferior	1	C-i
Giro (Para)hipocampal (medial)	2	A, H
Giro Lingual (medial)	1	C-id,
Giro Fusiforme	5	A, B, C-i, D-i, F
Corteza entorrinal y/o perirrinal	1	B
SUBCORTICAL		
Cuerpo Amigdaloides	2	A, B
Hipocampo	4	A, B, D-i, H
Tálamo	1	C-id
Putamen	1	D-d

Descripción de referencias:

Autores:	Método:	Edad: (años)	Tarea:
A: Guillem et al. (1995)	Intracra.	27 (12 a 40)	Reconocer figuras nuevas vs repetidas.
B: Elger et al. (1996)	Intracra.	26.2 (15 a 47)	Reconocer figuras nuevas vs repetidas.
C: Perani et al. (1999)	PET	* (24 a 32)	Discriminar (igual/diferente) texturas, formas sin sentido, figuras de animales y de artefactos (herramientas).
D: Wiggs et al. (1999)	PET	27.7 (21 a 38)	Nombrar un color común de objetos mostrados en figuras (condición semántica).
E: Spitzer et al. (1998)	fMRI	30.7 (28 a 38)	Nombrar, en voz baja, figuras a color de muebles y objetos del hogar o de animales.
F: Thompson-Schill et al. (1999)	fMRI	Jóvenes	Responder (sí/no) a preguntas acerca de características visuales de cosas vivientes
G: Schmidt et al. (1989) (citado en Simos et al., 1997)	MEG	*	Indicar si el final de una oración es congruente o incongruente (se investigó el efecto N400).
H: Simos et al. (1997)	MEG	* (18 a 45)	Indicar si el final de una oración es congruente o incongruente.

Notas:

- 1) Es indistinto usar giro hipocampal o parahipocampal.
- 2) En azul se muestran estructuras que se encuentran cerca del surco colateral.

Como se mencionó previamente, existen muy pocos trabajos que utilizan los datos EEG o MEG para localizar fuentes del componente N400 mediante la solución del problema inverso. Debido a esta razón, y a otras que mencionaremos en el siguiente capítulo, nos dimos a la tarea de encontrar las fuentes asociadas al componente N400 para un paradigma visual de categorización semántica (congruente/incongruente) a partir de los potenciales EEG registrados en tres grupos de sujetos. Este estudio nos permitirá localizar las áreas cerebrales activadas como respuesta a este paradigma en particular, además de permitir una comparación de las posibles diferencias de activación neuronal que puedan existir entre los grupos de edad (jóvenes, adultos, ancianos).

CAPÍTULO III.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 JUSTIFICACIÓN

En los últimos años ha surgido un interés creciente por localizar la fuentes responsables del componente N400 que se registra en el cuero cabelludo. Como se describió en el capítulo previo, se han realizado diferentes estudios que utilizan varias técnicas y diversos paradigmas para abordar este problema. Se ha encontrado activación de varias estructuras, principalmente dentro del lóbulo temporal y otras en el lóbulo frontal y parietal, pero aún no se ha llegado a una posición concluyente de cuales son las estructuras específicas involucradas. Por lo anterior, creemos que la investigación de los generadores de la N400 está vigente y es necesario seguir realizando más investigaciones como la que proponemos.

Investigaciones recientes han encontrado que existen cambios en la respuesta N400 durante el envejecimiento a partir de registros EEG. El siguiente paso en tales investigaciones es utilizar los datos EEG obtenidos para localizar las fuentes, es decir, resolver el problema inverso. Esta investigación es un intento por encontrar las fuentes de los datos obtenidos por Castillo (1997) ante una tarea de categorización semántica visual de tres grupos de sujetos de diferente edad. Castillo encontró diversos cambios topográficos de la N400 entre los tres grupos, de manera que la presente investigación pretende encontrar nueva información referente a las fuentes neuronales que expliquen los cambios observados entre los tres grupos.

Se puede argumentar que localizar fuentes a partir de datos EEG tiene varios inconvenientes. Por un lado, aunque la técnica EEG tiene una alta resolución temporal, se dice que tiene una baja resolución espacial comparada con otras técnicas como PET y fMRI. Por otro lado, se cree que las conductividades de la cabeza distorsionan los campos

eléctricos de los generadores neuronales, de manera que los datos que se registran en la superficie del cuero cabelludo sufren una cierta distorsión. Lo anterior puede hacer pensar que un intento de localizar fuentes con EEG es poco confiable. Sin embargo, esto no es del todo cierto. Recientemente han surgido nuevos algoritmos para detectar fuentes y técnicas de modelado de cabeza que permiten que los errores en la localización de fuentes se reduzca al mínimo (unos cuantos milímetros) y las localizaciones sean tan confiables como otras técnicas. Además la localización de fuentes a partir de los datos EEG se ha hecho más extensiva gracias a los avances de capacidad y rapidez de las computadoras; una prueba de esto es su aplicación clínica para encontrar fuentes epilépticas y en el estudio de la onda P300, por mencionar algunos.

En resumen, llevar a cabo una investigación como la que aquí se presenta queda justificada por las siguientes razones: 1) Se desea un mayor conocimiento de los generadores del componente N400, en especial para el paradigma utilizado, 2) Se requiere investigar cuáles son los cambios de tales generadores con la edad y 3) Se requiere abordar el problema con una técnica no invasiva, accesible económicamente y que permita, en un momento dado, su aplicación clínica masiva.

3.2 OBJETIVOS

Se pretende lograr los siguientes objetivos específicos:

- a) Proponer un modelo de fuente (número de dipolos) y de cabeza adecuados que permitan resolver el problema inverso.
- b) Proponer una metodología adecuada, es decir, un conjunto de criterios y pasos para ajustar los dipolos, que garantice la confiabilidad de los resultados.
- c) Realizar un análisis, estadístico o descriptivo, de la localización, orientación y/o magnitud de las fuentes encontradas para el grupo de jóvenes, adultos y ancianos.

El logro de estos objetivos específicos facilitará el logro de los siguientes objetivos generales:

- a) Explicar las diferencias observadas en los mapas topográficos entre los grupos con base a las diferencias o similitudes encontradas en las fuentes.
- b) Complementar el conocimiento que se tiene de los cambios electrofisiológicos de amplitud, latencia y topografía del componente N400, observados durante el envejecimiento, mediante el estudio de nuevos parámetros como son la posición, orientación y magnitud de las fuentes que generan dicho componente.

3.3 HIPÓTESIS

H₀: Con la edad los sitios donde se localizan las fuentes son los mismos.

H₁: Con la edad los sitios donde se localizan las fuentes no son los mismos.

H₀: Con la edad no cambia la orientación de los dipolos que modelan a las fuentes.

H₁: Con la edad cambia la orientación de los dipolos que modelan a las fuentes.

H₀: Con la edad los dipolos que modelan a las fuentes tienen la misma intensidad.

H₁: Con la edad los dipolos que modelan a las fuentes no tienen la misma intensidad.

CAPÍTULO IV.

METODOLOGÍA

4.1 INVESTIGACIÓN PREVIA

La investigación que se presenta en esta tesis es una continuación del trabajo realizado en el Departamento de Sico fisiología de la facultad de Psicología de la U.N.A.M. La selección de los sujetos, la aplicación de diferentes pruebas, la adquisición de los registros y el análisis de amplitud, latencia y topografía del efecto N400 fueron realizadas por investigadores de ese departamento y publicadas en la tesis de licenciatura de Castillo (1997). A continuación se describe la información necesaria que sirve de punto de partida de la presente investigación. Varios textos son tomados directamente como fueron presentados por Castillo, y otros fueron resumidos extrayendo información específica.

4.1.1 SUJETOS

Se estudiaron un total de 29 sujetos, neurológicamente intactos y sin antecedentes psiquiátricos. De acuerdo a la edad, la muestra se dividió en tres grupos: el primer grupo tiene un rango de edad de 20 a 29 años, el segundo de 30 a 59 años y el tercero de 60 a 82 años. En el grupo de jóvenes (n=10) los participantes tienen una edad promedio de 24.4 años (5 hombres y 5 mujeres), en el grupo de adultos (n=10) tienen una edad promedio de 43.7 años (4 h. y 5 m.) y en el grupo de ancianos (n=9) tienen una edad promedio de 62 años (5 h. y 4 m.).

4.1.2 ESTÍMULO

Se seleccionó un conjunto de 118 pares de figuras de animales y objetos, estandarizadas en denominación, familiaridad e imaginabilidad en la población mexicana.

Las figuras estaban hechas con líneas negras enmarcadas en un rectángulo blanco de 8 cm de largo x 5 cm de ancho. Estas figuras fueron evaluadas y categorizadas en un estudio piloto por jóvenes de la Facultad de Psicología de la U.N.A.M., y por un grupo de personas de la tercera edad que asistían al Instituto Nacional de la Senectud (INSEN) de Xola. Este grupo de sujetos no participó en los registros electrofisiológicos. El 50 % de las parejas de figuras se encontraba semánticamente relacionadas, es decir, pertenecían al mismo grupo de una categoría supraordinada (por ejemplo, violín-guitarra “instrumentos musicales”), siendo ésta la condición *congruente*. El otro 50% de las parejas de figuras no se encontraba semánticamente relacionadas, es decir, no pertenecían al mismo grupo de una categoría supraordinada (por ejemplo, casco-guitarra), siendo esta la condición *incongruente*.

4.1.3 TAREA

Los sujetos se sentaron en una silla confortable a una distancia de 50 cm del monitor donde eran presentadas las figuras. Antes de empezar la tarea de categorización semántica hubo una etapa de entrenamiento donde se presentaron 10 pares de figuras que no estaban incluidas en el paradigma para la obtención de los PREs. Lo anterior se realizó con la finalidad de garantizar que los sujetos comprendieran bien la tarea. Los pares de figuras se presentaron en forma aleatoria de la siguiente manera: aparecían las letras XXX como señal de aviso que las figuras iban a ser presentadas, las cuales desaparecían apretando un botón; inmediatamente aparecía la primer figura, llamada contexto, durante un segundo seguida por la segunda figura, llamada objetivo, durante un segundo con un intervalo interestímulo de 180 milisegundos; finalmente aparecía la palabra RESPONDA durante un segundo en donde el sujeto daba su respuesta. La pantalla permanecía en negro durante 2 segundos antes de que apareciera la señal de aviso de inicio del próximo par (ver figura 4.1). La tarea del sujeto consistió en decir si el par de figuras presentadas pertenecían o no a la misma categoría. Las respuestas conductuales fueron anotadas cuidadosamente en una lista conforme eran emitidas por los sujetos.

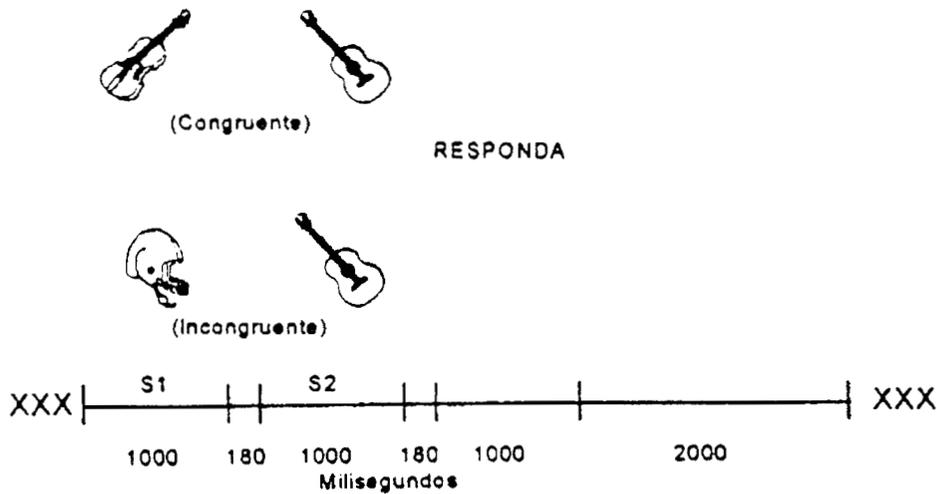


Figura 4.1. Secuencia de presentación del estímulo en la tarea de categorización semántica visual (figura reproducida con permiso de Castillo, 1997).

4.1.4 ADQUISICIÓN

A cada sujeto se le colocó una gorra con 32 electrodos distribuidos de acuerdo al Sistema Internacional 10/20. Todos los electrodos fueron referidos a ambos lóbulos auriculares cortocircuitados. También se colocaron electrodos adicionales para registrar la actividad eléctrica del movimiento ocular vertical y horizontal. A los sujetos se les instruyó para que minimizaran los movimientos corporales y oculares. La señal fue amplificada y se filtró con un filtro pasabandas de 0.1 a 35 Hz dentro del sistema NeuroScan.

Se promediaron los segmentos de los registros EEG para obtener los PREs que corresponden a la segunda figura (objetivo) durante un segundo; 100 ms previos y 900 ms posteriores a la presentación de la figura objetivo. Previamente se eliminaron aquellos registros que estaban contaminados con ruido eléctrico debido al movimiento ocular y muscular. En cada ensayo se registraron 256 muestras de EEG, digitalizado con una resolución de 12 bits a un intervalo de muestreo de 3.9062 ms. A cada registro se le realizó una corrección de la línea de base, restando a la actividad post-estímulo el promedio de la actividad pre-estímulo.

4.1.5 ANÁLISIS DE AMPLITUD, LATENCIA Y TOPOGRAFÍA

El porcentaje de aciertos para discriminar entre pares en las condiciones congruentes e incongruentes fue bastante alto (mayor al 94%), de manera que realizando un análisis adicional de este porcentaje se llegó a la conclusión de que no existieron diferencias significativas del nivel de ejecución de la tarea entre los grupos de edad estudiados.

Se encontró que la morfología del efecto N400, obtenido a partir de la resta entre la condición congruente y la incongruente, es muy similar entre los tres grupos (figura 4.2). Se llevó a cabo un análisis estadístico de la amplitud del efecto N400 y no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de edad. También se llevó a cabo el análisis estadístico de la latencia del efecto N400 y se encontró que hubo un incremento relacionado con la edad. Entre los jóvenes y los adultos hubo una diferencia de 16 ms que resultó no ser significativa; mientras que sí se observó una diferencia significativa de 85 ms entre el grupo de adultos y ancianos, y de 100 ms entre el grupo de jóvenes y ancianos. El incremento en el pico de la latencia del componente N400 en el grupo de ancianos parece acompañarse de un incremento en el inicio de tiempo para su generación, sin que existiera un incremento en su duración (ancho de la onda).

Las diferentes distribuciones de los mapas topográficos se muestran en la figura 4.3. Para el grupo de jóvenes se encontró que el efecto N400 se genera con mayor amplitud en zonas frontocentrales del hemisferio izquierdo. Para los adultos se encontró que el efecto se genera con mayor amplitud también en zonas frontocentrales, pero sin que exista una asimetría hemisférica. En cambio para el grupo de ancianos, se encontró que la menor amplitud del efecto se localiza en zonas anteriores y la mayor amplitud en zonas centroparietales del hemisferio derecho.

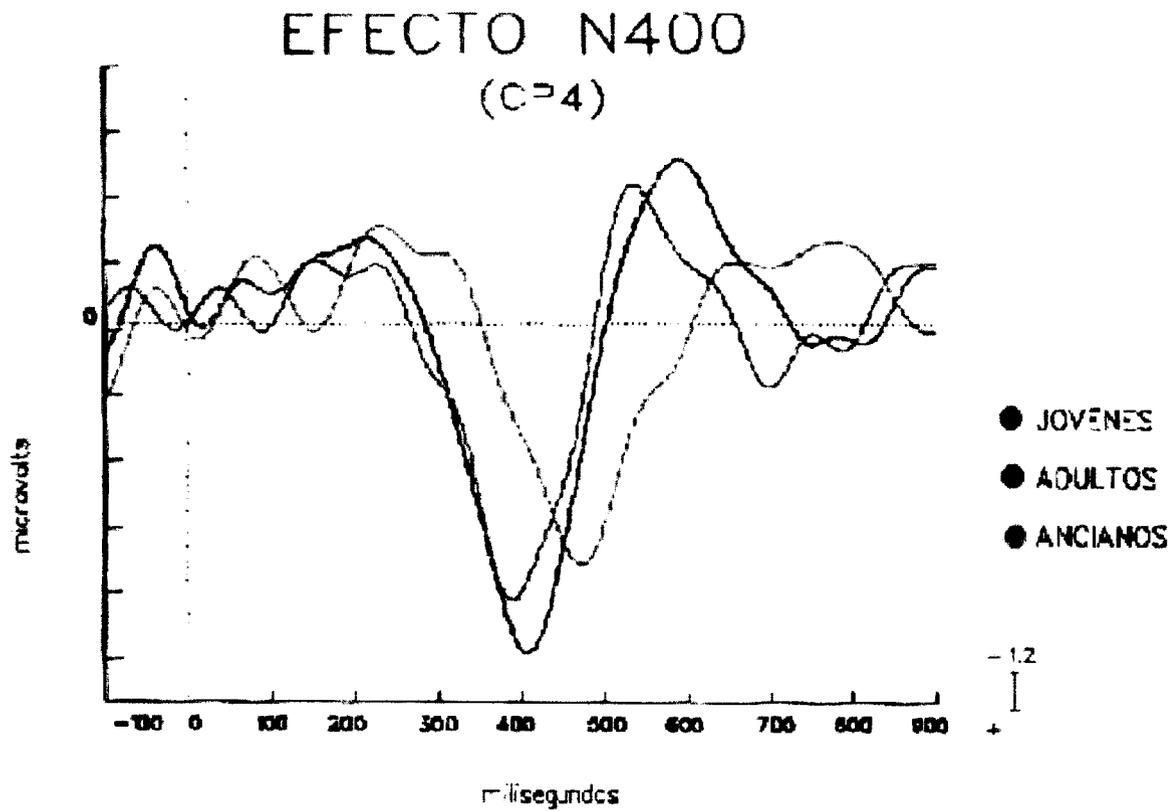


Figura 4.2. Forma de onda y latencia de los efectos N400 de los diferentes grupos de edad (figura reproducida con permiso de Castillo, 1997).

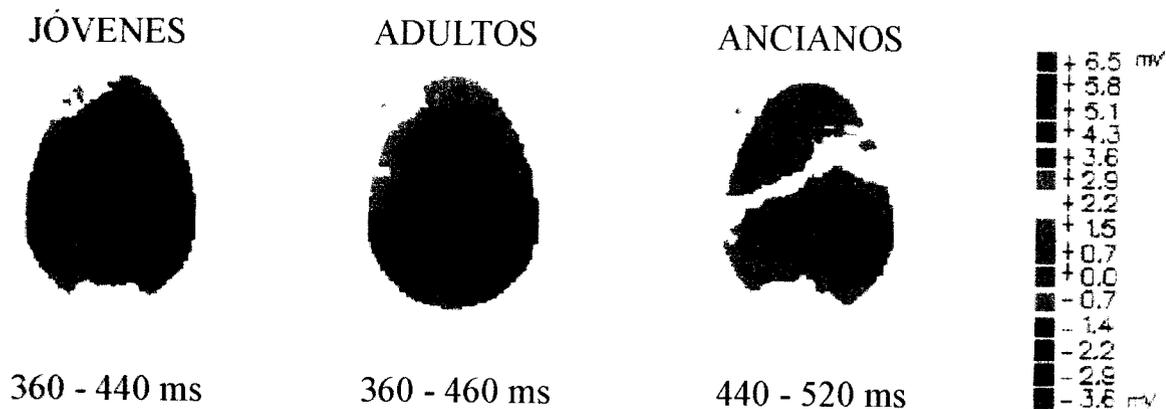


Figura 4.3. Topografía del efecto N400 para cada grupo de edad. Se muestran las ventanas de tiempo en las que se llevó a cabo el análisis topográfico (figura reproducida con permiso de Castillo, 1997).

4.2 METODOLOGÍA I

Con la finalidad de encontrar las fuentes responsables de los potenciales eléctricos de la N400, se propuso una metodología inicial con las siguientes características:

a) Se utilizaron, como modelo de la cabeza, 3 esferas concéntricas con los siguientes radios y conductividades:

	Radio (cm)	σ (mhos/m)
Piel:	8.8	0.33
Cráneo:	8.5	0.0042
Cerebro:	7.9	0.33

b) Se propuso como modelo de fuente un sólo dipolo.

c) Se aplicó el algoritmo MUSIC como método de reconstrucción de fuentes.

d) Se utilizaron las siguientes ventanas de tiempo para estimar las fuentes en cada grupo: de 350 a 550 ms para los jóvenes y para los adultos, y de 350 a 600 ms para los ancianos. Además se hizo la misma estimación de fuentes sobre un máximo que estuviera cerca de 400 ms en la forma de la señal de potencia del campo global medio (definida en la sección 4.4.3).

e) Como una medida objetiva del grado de ajuste se utilizó únicamente el criterio de varianza residual (V.R.) (definición de V.R. en la sección 4.4.6).

f) Se utilizó el sistema CURRY 4.0 (1999) de NeuroScan.

4.3 METODOLOGÍA II

Se propuso una segunda metodología con criterios más estrictos. El objetivo era encontrar localizaciones válidas anatómicamente, así como una mejor varianza explicada. Las características de esta metodología fueron:

a) Se utilizaron, como modelo de la cabeza, 4 esferas concéntricas con los siguientes radios y conductividades:

	Radio (cm)	σ (mhos/m)
Piel:	9.5	0.33
Cráneo:	8.9	0.0042
Líqu. Cef.:	8.1	1
Cerebro:	7.9	0.33

b) Se propusieron dos modelos de fuente focal, i) uno en el que se permite un sólo dipolo como solución, ii) otro en el que se permiten los dipolos necesarios para encontrar la solución óptima (de uno a cinco dipolos).

c) Se utilizaron ventanas de tiempo para estimar las fuentes iguales a las utilizadas en Castillo (1997) en el análisis topográfico del componente N400 para cada grupo, es decir, de 360 a 440 ms para los jóvenes, de 360 a 460 ms para los adultos, y de 440 a 520 ms para los ancianos.

d) Igual que en la metodología I, se aplicó el método MUSIC, y se utilizó el sistema CURRY 4.0 (1999) de NeuroScan.

e) Solamente soluciones que tuvieran una V.R. ≤ 30 %, es decir una V.E. ≥ 70 %, fueron tomadas en cuenta como soluciones probables. De estas soluciones aquellas que tuvieran una V.R. ≤ 10 % se consideraron como aceptables. Este criterio se establece en referencia a que existe un acuerdo generalizado en considerar a las soluciones de dipolo

como aceptables cuando tienen una varianza residual menor al 10 % (Hoshiyama, 1997; Yamazaki, 2000; Frodl, 2000; Mayer, 1999; Gomez, 1994). Además de utilizar la V.R. como una medida objetiva, se realizó una valoración visual (subjetiva) de los mapas que resultan en la solución directa, para elegir la solución óptima, entre soluciones que presentaran varianzas explicadas semejantes.

f) El espacio permitido para la localización de los dipolos en el modelo de cabeza propuesto, se restringió para que no se obtuvieran localizaciones de dipolo en todo el espacio de la esfera más interna. La restricción se hizo utilizando un modelo BEM de un cerebro reconstruido a partir de imágenes de RM. De esta manera el tamaño y la forma del espacio permitido fue el cerebro de una persona.

g) Se excluyeron soluciones que tuvieran al menos un dipolo localizado en el cuerpo calloso, en los ventrículos, en la materia blanca, en los núcleos basales (ganglios basales), en el tallo cerebral o en el cerebelo.

h) Las coordenadas de posición de los dipolos fueron obtenidas en el Sistema de Coordenadas de Talairach con referencia a las marcas anatómicas fijadas sobre el cerebro reconstruido. Tales localizaciones fueron proyectadas sobre un conjunto de imágenes de RM, de manera que se pudo identificar el sitio anatómico donde se localizaban los dipolos.

4.4 PROCEDIMIENTO DE AJUSTE

Para encontrar las fuentes del componente N400 se utilizó el sistema CURRY 4.0 (1999) de NeuroScan. Este software de investigación proporciona varios métodos para localizar fuentes (método simple, MUSIC, LORETA, entre otros). Puede combinar datos funcionales con datos anatómicos permitiendo: el mapeo funcional de la actividad cerebral, localización precisa de las fuentes, segmentación rápida y automática en 3D de imágenes anatómicas y la visualización en 2D o 3D de los resultados. Las modalidades de datos que puede integrar CURRY son: EEG, MEG, MRI, fMRI y/o CT. Todas estas características

hacen de CURRY una herramienta poderosa para la investigación de la actividad cerebral y las fuentes asociadas.

A continuación se describe el procedimiento llevado a cabo para la detección de fuentes dentro del sistema CURRY. El procedimiento consiste básicamente en cargar al programa los datos funcionales y anatómicos, estimar el nivel de ruido de los registros, realizar una descomposición en valores singulares, aplicar el método MUSIC con el modelo de cabeza y de fuente especificados, y finalmente, para el caso de la metodología II, proyectar las localizaciones sobre las imágenes de RM. Cada paso del procedimiento se ejecuta presionando en forma secuencial las opciones del menú principal del programa (figura 4.4).

Aparentemente las metodologías propuestas en los apartados 4.2 y 4.3 son simplemente los pasos que se deben realizar con el propio programa para encontrar las fuentes. Pero si se mira con más cuidado, en realidad las metodologías son la elección más precisa de la gran cantidad de opciones que ofrece el CURRY. Por ejemplo, hay varias formas de estimar el ruido: estimación 20%, a partir del espectro de Fourier, sobre una ventana definida por el usuario, etc.; hay varios filtros para quitar ruidos de los datos: Fourier, Wigner, Wavelet, etc.; varios modelos conductores de volumen: BEM realista, de 1 a 4 esferas concéntricas, volumen homogéneo infinito, etc.; varios modelos de fuentes: dipolar o distribuida; varios métodos de estimación: para dipolos, método simple y MUSIC, y para modelos de corriente distribuida, diferentes tipos de normas mínimas. Dentro de los modelos de fuente dipolar están los modelos de dipolo móvil, dipolo rotante y dipolo fijo para el método simple y sólo el modelo de dipolo fijo para el método MUSIC. Como puede observarse, y sin contar las grandes posibilidades que se ofrecen utilizando la información anatómica, CURRY permite investigar una gran cantidad de metodologías, de las cuales se debe elegir la más adecuada dependiendo de la actividad cerebral estudiada.

La descripción se hace de manera general y sólo haciendo referencia a los menús y opciones que se deben activar para lograr la reconstrucción de las fuentes siguiendo las metodologías propuestas. Una descripción más detallada de otras opciones, herramientas o

métodos se puede encontrar en la guía de usuario y en el manual de referencia del programa (CURRY, 1999a y 1999b).

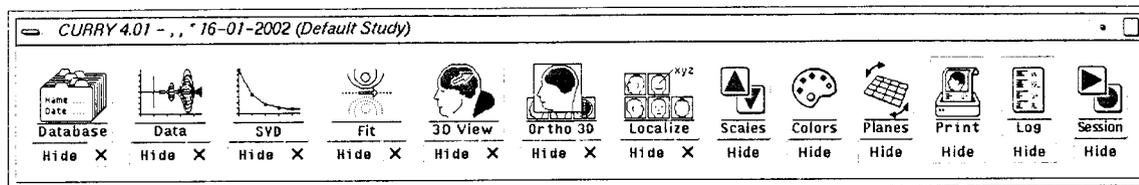


Figura 4.4. Menú principal del sistema CURRY 4.01 (1999) de NeuroScan.

4.4.1 REGISTROS E IMÁGENES UTILIZADOS

Para realizar la reconstrucción de fuente con la metodología I sólo fue necesario contar con los archivos funcionales de los 29 sujetos participantes. Sin embargo, para aplicar la metodología II fue necesario contar, además, con un conjunto de imágenes de RM. Debido a que no se obtuvieron imágenes de los sujetos participantes cuando se llevó a cabo la investigación previa, y fue difícil contactar algún participante para obtener sus imágenes de RM posteriormente, entonces se utilizó el conjunto de imágenes que está incluido dentro del programa CURRY, que pertenecen a un sujeto adulto, de sexo masculino. Con tales imágenes se pudieron localizar anatómicamente los dipolos y se pudo reconstruir un cerebro en 3D.

4.4.2 BASE DE DATOS

Inicialmente al CURRY se le debe especificar información básica para que pueda llevar a cabo la detección de fuentes. Esto se hace llenando las casillas de un archivo llamado *Base de Datos* que se muestra en forma de ventana (Figura 4.5). Se debe indicar cuáles son los sujetos participantes y la descripción de cada uno. También se especifica el tipo de examen a realizar, y se cargan los archivos con los que se va a trabajar. Como puede haber archivos de diferentes tipos (anatómicos y funcionales) y diferente sujetos, se deben seleccionar aquellos a los que finalmente se les hará el ajuste de dipolos. En la figura 4.5 se muestra un ejemplo de la información proporcionada para un sujeto. Se puede notar que cierta información no participa en la reconstrucción de fuentes directamente. En cambio, la

información más importante que necesita el programa se encuentra en el recuadro llamado *performances in study* (resaltado con un cuadro rojo). Dentro de este recuadro, se observan los archivos utilizados para el sujeto JOV1: un archivo de imágenes de RM (M_c.dat), un archivo de datos funcionales (DIFEFRAS.avg) y el archivo de marcas anatómicas (M_c_4marcas.pom). Con esta información se presiona la tecla que se encuentra en la esquina inferior izquierda (Use ->) para poder continuar con los siguientes pasos del procedimiento. Cabe mencionar que el archivo de marcas anatómicas se formó a partir de las posiciones nasión, inión, y los puntos prearticulares derecho e izquierdo que se fijaron sobre la cabeza reconstruida a partir de las imágenes de RM. Este archivo se crea usando la ventana *Localize* del menú principal de CURRY, donde una lista de marcas anatómicas se especifica con el cursor (ratón). Esta marcas se guardan en un archivo presionando en el menú *Save* la opción *Anatomical Localization*.

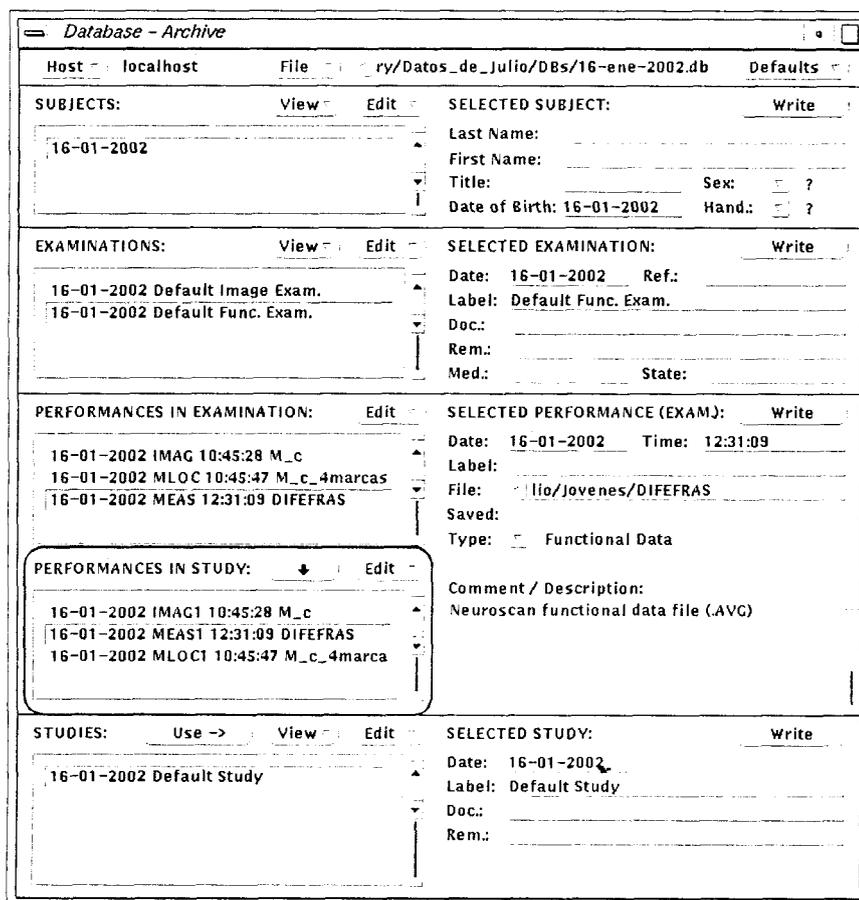


Figura 4.5. Base de datos que reúne la información necesaria para llevar a cabo la detección de fuentes para un sujeto.

4.4.3 DATOS FUNCIONALES

Presionando la opción *Data* del menú principal de CURRY, se pueden visualizar los datos funcionales. El contenido de la ventana de datos se muestra en la figura 4.6. En el área principal se despliegan los potenciales de cada uno de los canales, los cuales pueden seleccionarse en la parte izquierda (no se muestra el canal de ruido ocular LEOG). También se despliega una señal que es la potencia de campo global media (curva de potencia MGFP), es decir los potenciales elevados al cuadrado y sumados para dar como resultado una sola curva o señal. Sobre esta curva se puede observar la información relevante del registro (energía de los diferentes componentes: P300, N400, P600, etc.). Se espera que cada componente tenga un máximo de energía. Sin embargo, como los registros tienen corrimiento de línea basal, por lo general estos componentes no están bien definidos sobre la curva de potencia MGFP.

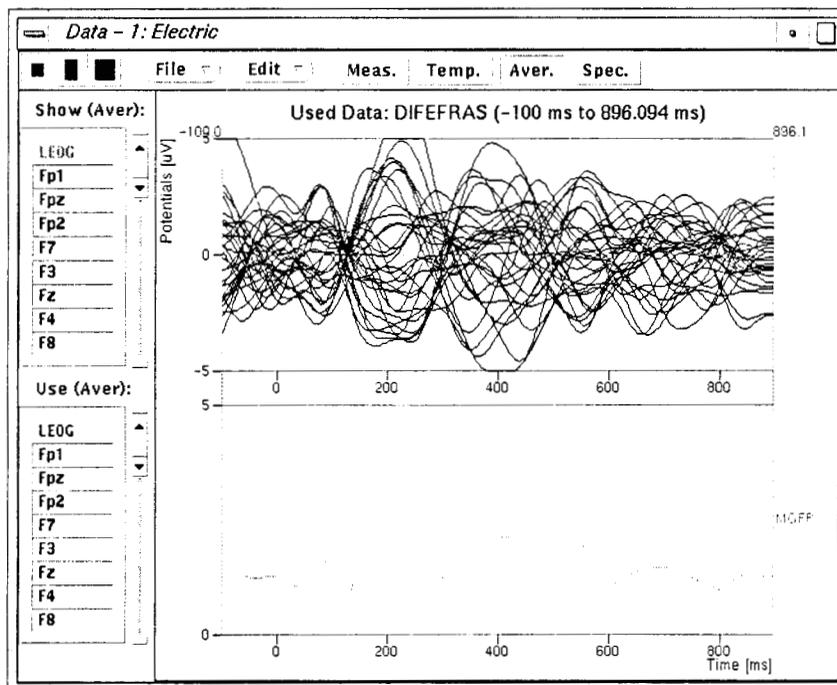


Figura 4.6. Ventana de datos funcionales. Se muestran los 31 registros para un paciente y la señal de potencia de campo eléctrico global medio.

Cuando los datos se cargan por primera vez, junto con la ventana de datos también aparece una ventana de parámetros de datos donde se especifica principalmente el tipo de archivo (*.avg), el número de canales (32), el número de muestras (256), el periodo de

muestreo (3.90625), el tiempo de inicio (-100 ms) y la duración total del registro (1000 ms). En la parte inferior de la ventana (Figura 4.7a), se muestran las coordenadas de los electrodos que fueron cargadas a partir de un archivo de montaje (*.rs3). Debido a que en la investigación previa no se tomaron medidas de las dimensiones individuales de la cabeza de los sujetos participantes ni la posición real de los electrodos, utilizamos un grupo de posiciones de electrodos común a todos los sujetos. Este grupo de posiciones se generó con la opción *Create 10/20 System* de la opción *Import* de la ventana *Localize* del menú principal del CURRY. De esta manera las posiciones calculadas tienen la misma relación espacial que las posiciones de los electrodos en los pacientes. En la figura 4.7(b) se muestra la piel de la cabeza reconstruida a partir de las imágenes de RM y en su parte superior la posición de los electrodos

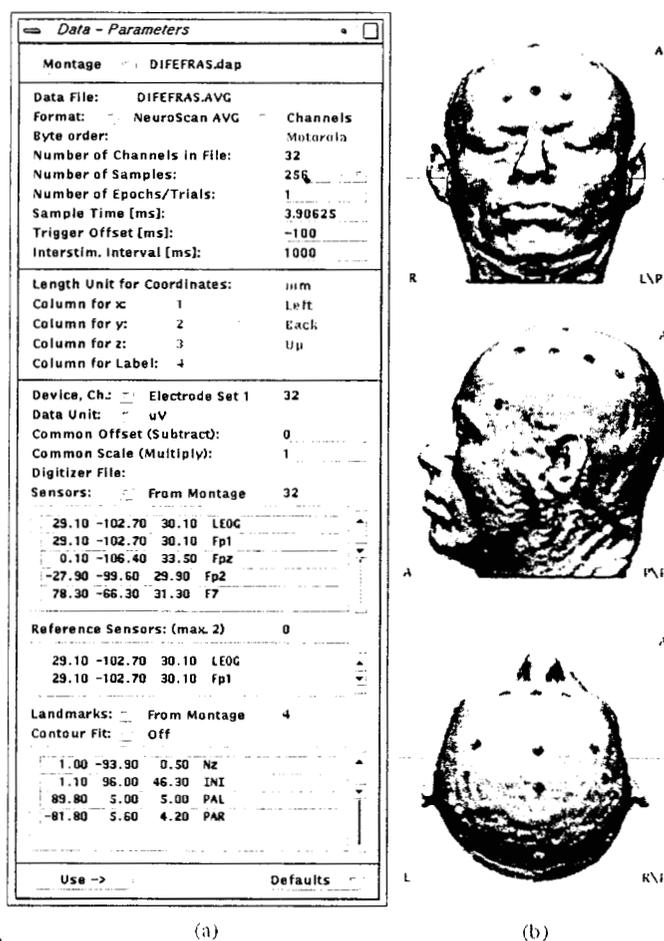


Figura 4.7. (a) Ventana de parámetros de datos, en donde se especifica información relacionada con la adquisición de los datos, incluyendo la posición de los electrodos. (b) Posiciones de los electrodos sobre la piel reconstruida que se obtuvieron utilizando el Sistema Internacional 10/20.

Además de la activación de las dos ventanas descritas anteriormente se activa una tercera ventana, que permite realizar un preprocesamiento de los datos funcionales (Figura 4.8). En esta ventana se dispone principalmente de técnicas de filtrado y procedimientos para disminuir la influencia de los ruidos presentes en los datos. En esta investigación se decidió no aplicar ningún tipo de filtrado o corrección de ruido de manera que se pudieran obtener los mismos mapas topográficos utilizados en la investigación previa. La única opción de preprocesamiento que se utilizó fue la estimación del ruido presente en los registros (mostrada en la parte inferior de la figura 4.8). Su estimación se realizó definiendo como ruido de fondo la actividad presente en el intervalo de tiempo preestímulo de -100 a 0 ms. La variación del ruido se consideró lineal, y no constante, debido a las variaciones en las pendientes de las formas de onda de la actividad de fondo. La cantidad de ruido se despliega tanto en μV , como en una razón de señal a ruido (nivel SNR).

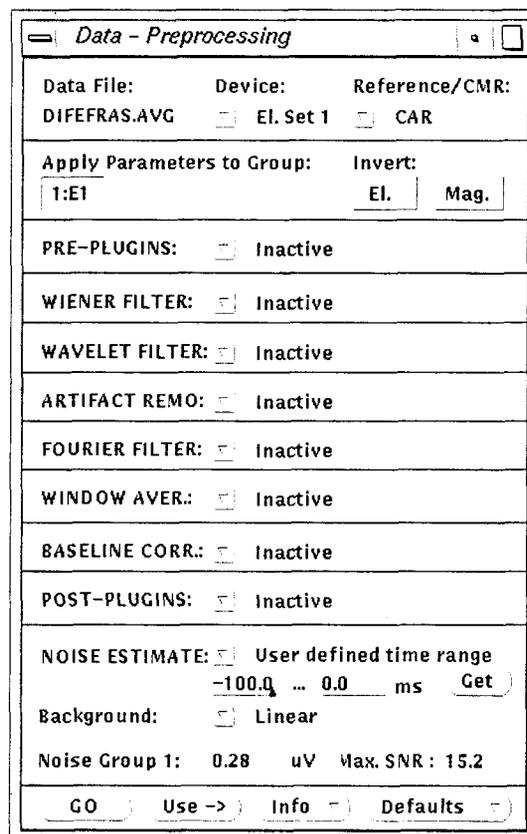


Figura 4.8. Ventana de preprocesamiento en la cual se dispone de técnicas de filtrado, procedimientos para disminuir la influencia de los ruidos y estimación del nivel de ruido.

4.4.4 DESCOMPOSICIÓN SVD

Después de la estimación del nivel de ruido, el siguiente paso es hacer una descomposición en valores singulares de los datos. Los valores singulares obtenidos se elevan al cuadrado para obtener los eigenvalores que requiere el método MUSIC (sección 2.1.5). Esta descomposición se lleva a cabo seleccionando la opción llamada *SVD* del menú principal de CURRY. Aparecen dos ventanas, las cuales se muestran en la figura 4.9. La primera (a) muestra varias opciones de las cuales la única que deseamos activar es la correspondiente a *Data SVD: On(Display Only)*. Esta opción permite mostrar los dos recuadros inferiores de la ventana (b). En la esquina superior izquierda de esta ventana, la relación entre los valores singulares se muestra en una gráfica que tiene como eje vertical el nivel de ruido. En la esquina superior derecha se muestra la ventana de tiempo en la que se desea aplicar la descomposición SVD y en la ventana adyacente inferior se muestra la ventana de tiempo donde se desea realizar la reconstrucción de fuente. Ambas ventanas de tiempo se seleccionan mediante el cursor (ratón) posicionando las líneas verticales en el lugar deseado.

En los recuadros inferiores izquierdo y derecho de la segunda ventana, se muestran los patrones espaciales y los cursos temporales SVD respectivamente. La importancia relativa de los patrones es proporcional al valor singular correspondiente. Puesto que los patrones están ordenados por valores SNR decrecientes, los primeros son los más importantes. Típicamente el número de patrones significativos se puede determinar a partir de una caída abrupta de los valores SNR acompañado por transiciones de cursos de tiempo suaves (con SNR mayor a 1) a cursos de tiempo ruidosos (con SNR de 1 o menores), y de patrones espaciales suaves a patrones con estructura poco evidente, es decir patrones que contienen principalmente frecuencias espaciales altas (CURRY, 1999a).

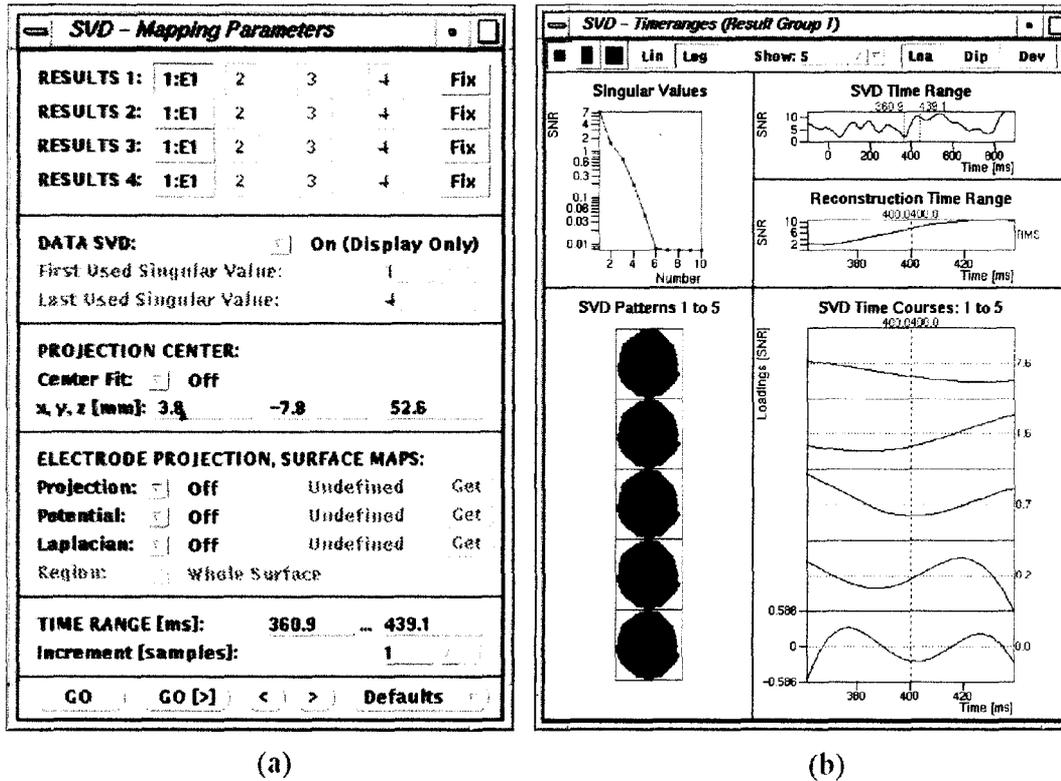


Figura 4.9. Ventanas SVD. En (a) se activa únicamente la opción para desplegar los patrones espaciales y los cursos temporales de la ventana (b). En (b) además se muestran los valores singulares y las ventanas de tiempo SVD y de reconstrucción.

4.4.5 RECONSTRUCCIÓN DE FUENTE

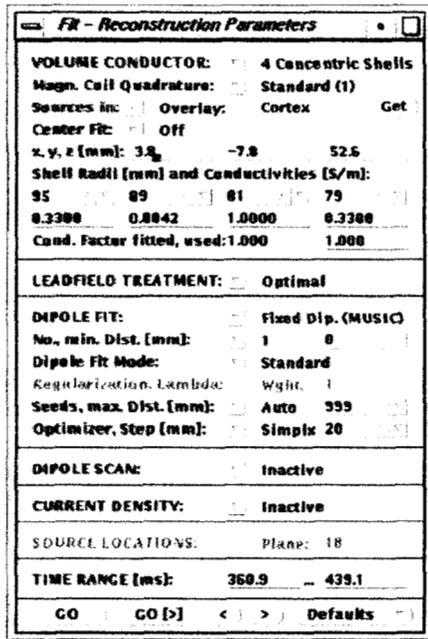
Presionando el botón *Fit* sobre el menú principal del CURRY, se activan las ventanas que permiten la reconstrucción de las fuentes. En la figura 4.10(a) se muestra la ventana de Parámetros de Reconstrucción; como un ejemplo, se pueden ver las opciones que se deben especificar para cumplir con la Metodología II. El primer parámetro de esta ventana es la definición del modelo conductor de volumen. En este caso se eligió el modelo de 4 esferas. A continuación se escoge la opción *Sources in Overlay: Cortex* para limitar el espacio donde se pueden localizar las fuentes sólo a la forma y tamaño del cerebro. En la figura 4.10 (b) se muestra el cerebro reconstruido colocado dentro del modelo de esferas (se muestra únicamente la más externa). Los radios de las esferas son ajustados automáticamente tomando en cuenta las dimensiones reales de la piel, el cráneo, el líquido

cefaloraquideo y el cerebro (figura 4.10 (c)). Las conductividades son valores estándar que se han utilizado en el estudio de fuentes, sin embargo el usuario puede cambiarlos a voluntad, igual que los valores de los radios.

Como las fuentes responsables del componente N400 se consideraron en esta investigación focales y de posición fija, se podía elegir entre utilizar el método simple o el método MUSIC para estimar los parámetros de los dipolos. Por obvias razones (presentadas en el marco teórico sobre detección de fuentes), se escogió el método MUSIC seleccionando la opción *Fixed Dip. (MUSIC)*.

El segundo criterio importante del modelo de fuente (DIPOLE FIT) es el número de dipolos. Mientras que en la metodología I, y el primer modelo de la metodología II, se fijó el número de dipolos a uno sólo, para el segundo modelo de la metodología II se permitió un máximo de hasta 5 dipolos. Esto es porque el número total de parámetros de dipolo a estimar no debe exceder el número de sensores utilizados ($5 \text{ dipolos} * 6 \text{ parámetros} < 31 \text{ electrodos}$; Koles, 1998).

El tercer criterio importante del modelo de fuente es el modo de inicio del método MUSIC. Hay dos modos: automático o centrado. En el primero, el CURRY usa un algoritmo para la determinación múltiple y automática de posiciones iniciales (“seeds”) de los dipolos mediante el análisis de los datos, asumiendo un modelo conductor de volumen simple. En el segundo, las posiciones iniciales están en el origen del sistema de referencia. Como se verá en los resultados de la metodología II, se probaron ambos tipos de inicialización para encontrar la solución óptima.



(a)



(b)



(c)



(...c)

Figura 4.10. En la ventana (a) se muestran los parámetros de reconstrucción; en (b) se muestra el cerebro reconstruido dentro del modelo de esferas (se muestra la esfera más externa); y en (c) se muestran las 4 esferas con radios ajustados a las dimensiones de las diferentes capas de la cabeza.

Una vez que se presiona el botón *GO* que se encuentra hasta el final de la ventana de los Parámetros de Reconstrucción, aparece una ventana donde se despliegan gráficamente los resultados de la reconstrucción de fuente mediante mapas topográficos. Esta ventana se muestra en la figura 4.11. Se escogió como ejemplo ADU7 por ser uno de los mejores resultados (ver Apéndice A, ADU7). Se encontró una varianza residual muy baja (1.79%) y la comparación visual entre los potenciales promediados y ajustados no deja duda de que ésta es la solución óptima dentro de los límites de la metodología propuesta. En total se muestran 26 mapas, cada uno correspondiente a un instante de tiempo de muestreo, separados temporalmente 3.9062 ms. En la curva de potencia MGFP del recuadro izquierdo inferior, se observa una ventana de reconstrucción de 360 a 460 ms. En la curva derecha se muestra la varianza explicada que se logra para cada instante de tiempo. Se puede observar que en este ejemplo el mejor ajuste se encuentra alrededor de los 410 ms mientras que descende conforme el ajuste se aleja de este instante de tiempo. Este grado de ajuste se puede comprobar visualmente sobre los mapas; los potenciales ajustados alrededor de los 410 ms son prácticamente iguales a los potenciales promediados, mientras que hay más diferencias entre ellos al inicio y al final de la ventana de análisis.

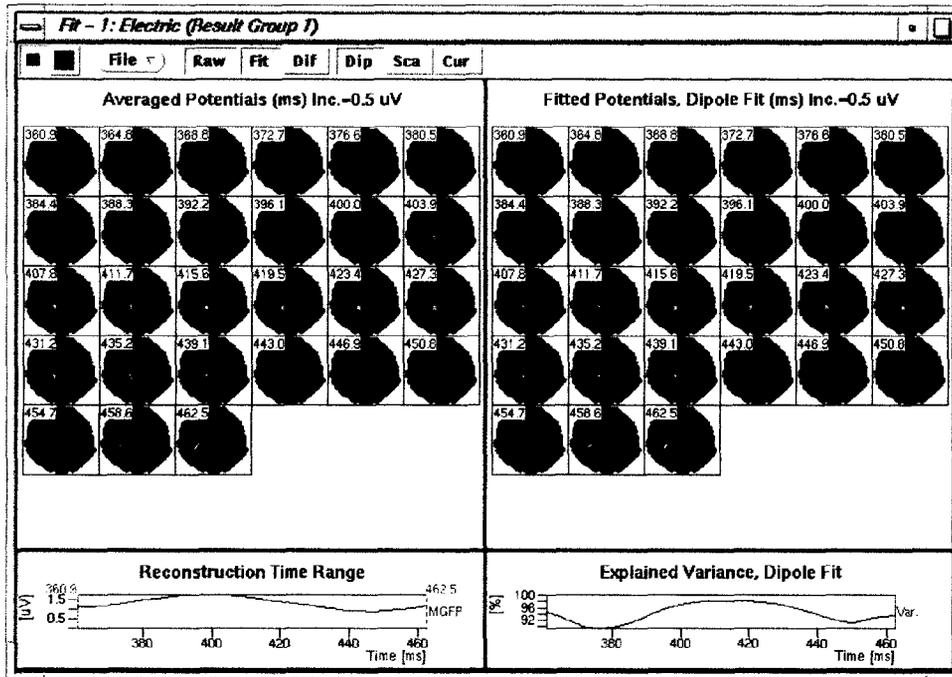


Figura 4.11. Ventana de despliegue gráfico de los resultados de la reconstrucción.

4.4.6 RESULTADOS Y ESCALAS

El despliegue numérico de los resultados de la reconstrucción aparece en una ventana que surge presionando el botón *Log* del menú principal del CURRY. Sobre esta ventana no sólo aparecen los resultados de la reconstrucción (parámetros de dipolo) sino también los resultados numéricos de la estimación de ruido, de la descomposición SVD y diversos mensajes y advertencias. Un ejemplo de cómo son desplegados los parámetros de dipolo se muestra a continuación para el caso ADU7:

```
Dipole fit (fixed dipoles, MUSIC) results for 4 sources, 360.9...462.5ms
(27 samples):
 1: (-20.8,-39.9,-0.4)mm, (-0.06,0.22,0.97)
 2: (-44.3,-28.5,-26.5)mm, (0.67,0.59,0.46)
 3: (68.4,-42.6,6.9)mm, (-0.14,-0.40,-0.91)
 4: (43.4,32.4,32.2)mm, (-0.69,0.02,0.73)
407.8ms      1: q=7.059e+01uAmm
              2: q=1.180e+01uAmm
              3: q=-1.928e+01uAmm
              4: q=-1.927e+01uAmm
best deviation (normalized, original) 13.4%, 23.5%, variance 1.79%,
5.54%
```

En el texto anterior se puede observar que para cada dipolo, 1:, 2:, 3: y 4:, se despliega su localización (--)ms y su orientación (--). Se muestra también en qué tiempo se logró el mejor ajuste (407.8 ms) y cuáles eran las magnitudes de los dipolos en ese instante.

El grado de ajuste de una solución (1.79 % para el ejemplo) se puede medir con la varianza residual normalizada. La varianza residual se define como

$$V.R. = \sum_i (m_i - d_i)^2 \times 100\% \quad (4.1)$$

y la varianza explicada como

$$V.E. = 100\% - V.R. \quad (4.2)$$

donde m_i es el EEG medido en el electrodo i -ésimo y d_i es el EEG calculado en el mismo lugar con la solución directa. Todos los valores EEG (medidos y calculados) están normalizados porque son transformados a niveles SNR mediante su multiplicación con el inverso de la raíz cuadrada de la matriz de covarianza de ruido \mathbf{C} , es decir

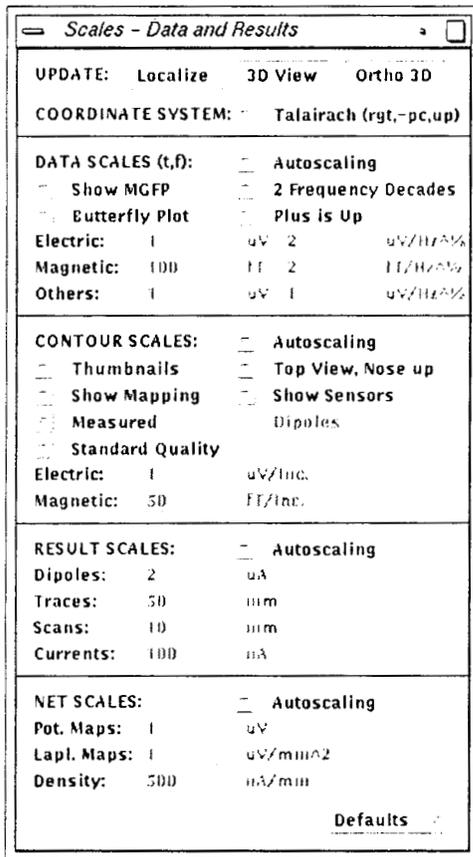
$$\mathbf{M}^+ = \mathbf{C}^{-1/2} \mathbf{M} \quad (4.3)$$

Esta transformación elimina las unidades de los datos funcionales, haciendo los datos eléctricos y magnéticos comparables, y también normaliza las características de ruido de todos los canales (CURRY, 1999a).

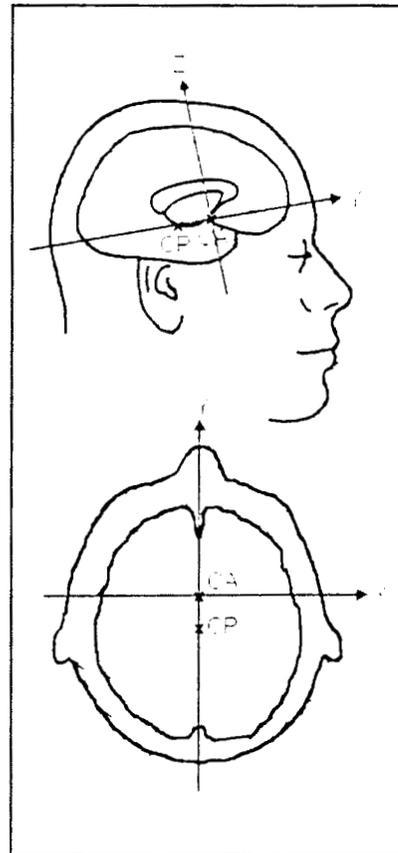
Para poder ver los resultados, tanto numéricos como gráficos, en la forma que se han presentado hasta el momento, se deben de elegir algunas opciones en la ventana de escalas, datos y resultados que aparece cuando se presiona el botón de *Scales* en el menú principal del CURRY. Esta ventana se muestra en la figura 4.12 (a). Los únicos valores que se deben cambiar para que sean distintos a los que están ya prefijados son: elegir el sistema de coordenadas de Talairach para la metodología II, y elegir las opciones *Thumbnail*, *Show Mapping* y *Top View, Nose up*, para poder ver el despliegue de los mapas topográficos

como se muestra en la ventana de despliegue gráfico de los resultados de reconstrucción (figura 4.11).

El sistema de coordenadas de Talairach y Tournoux (1988), se basa en la línea CA-CP que une la comisura anterior (CA) con la comisura posterior (CP). Estos puntos anatómicos se encuentran en la cara medial del cerebro. La línea CA-CP forma el eje Y, mientras que la línea que va hacia el lado derecho de la cabeza forma el eje X. El eje Z va en la dirección vertical apuntando hacia arriba. Los tres ejes son perpendiculares entre sí con el origen en CA. En la figura 4.12 (b) se muestra este sistema de referencia.



(a)



(b)

Figura 4.12. (a) Opciones de despliegue de resultados numéricos y gráficos. (b) Sistema de referencia de Talairach y Tournoux (1988).

4.4.7 PROYECCIÓN DE DIPOLOS SOBRE IMÁGENES DE RM

Para encontrar la estructura anatómica sobre la cual se localizaban los dipolos, se realizó una proyección de los dipolos sobre las imágenes de RM. Presionando el botón *3D Ortho* del menú principal del CURRY, surge una ventana como la que se muestra en la figura 4.13. La mayoría de las opciones se utilizan para realizar segmentación de imágenes y poder reconstruir las diferentes capas del cerebro. Presionando el botón *Macro*, se tiene un menú de procedimientos prefijados para segmentar imágenes. Utilizando el macro *cortex.mac* la obtención del cerebro reconstruido fue automática. Por otro lado, la importancia de esta ventana radica en el hecho que permite la inspección visual de los sitios donde los dipolos quedan localizados en el cerebro. Se debe de tener un conocimiento básico de algunas estructuras identificables a simple vista, para decidir, sin perder mucho tiempo, si una solución es válida o no anatómicamente (identificar, por ejemplo el cuerpo calloso, los ventrículos, la materia blanca, los núcleos basales, el tallo cerebral y el cerebelo). Sin embargo, todas las estructuras no tan obvias fueron localizadas con ayuda del atlas de Talairach y Tournoux (1988) y el programa The Electronic Clinical Brain Atlas (Nowinski et al. 1997).

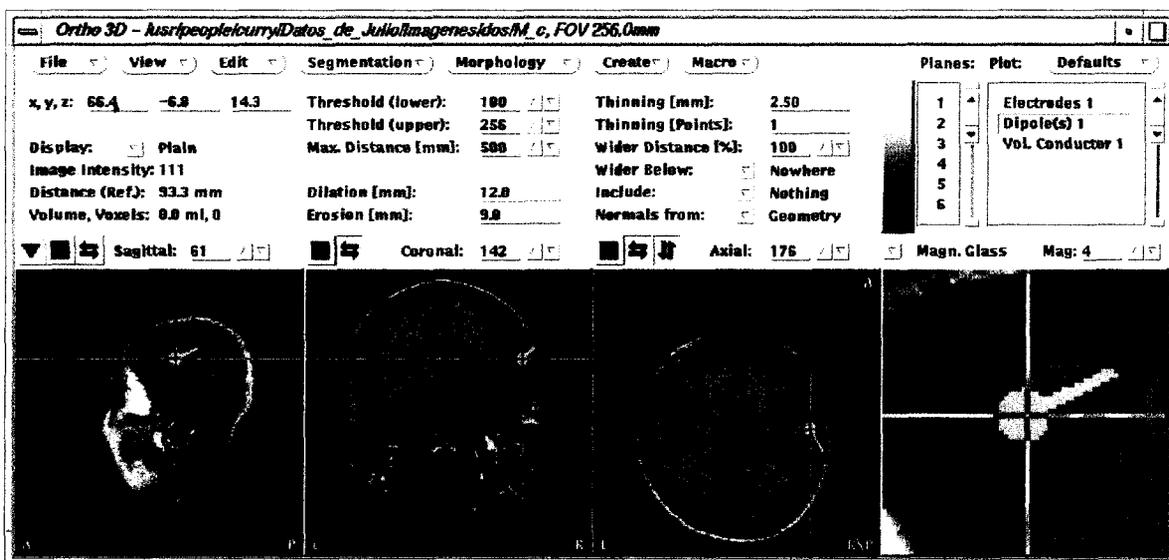


Figura 4.13. Proyección de los dipolos sobre imágenes de RM.

CAPÍTULO V.

RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DE LA METODOLOGÍA I

Se realizó un análisis estadístico de varianza (ANOVA) de un factor (edad) con tres niveles (jóvenes, adultos y ancianos) para investigar el efecto de la edad sobre los parámetros de dipolo único (3 de orientación, 3 de posición, una magnitud y la latencia de ajuste) obtenidos aplicando la metodología I. Se consideró que existían diferencias significativas (rechazo de H_0) para niveles de significancia $p < 0.05$. Las diferencias entre pares de grupos fueron posteriormente probadas mediante comparaciones múltiples de Tukey. Este análisis se realizó con el software SPSS versión 9.0.

5.1.1 AJUSTE DE DIPOLO ÚNICO SOBRE EL PICO MÁXIMO DE LA CURVA MGFP

La tabla 5.1 muestra la media y desviación estándar de los parámetros estimados para el dipolo único, situándose en el pico máximo de la curva de potencia MGFP del componente N400, para las tres poblaciones estudiadas. Se muestran tres coordenadas de posición, tres de orientación, la magnitud del dipolo y la latencia en la que se realizó la estimación de la fuente.

Parámetro	Jóvenes	Adultos	Ancianos
Posición X (mm)	-5.80 ± 32.01	3.63 ± 28.44	-8.67 ± 31.55
Posición Y (mm)	-2.56 ± 40.85	-6.81 ± 28.24	11.31 ± 34.10
Posición Z (mm)	4.19 ± 24.21	-25.12 ± 31.43	4.74 ± 47.19
Magnitud (µA/mm) (p=0.060)	73.185 ± 41.57	116.0 ± 70.95	61.98 ± 19.10
Orientación X (p=0.0012)	0.081 ± 0.210 ^a	-0.030 ± 0.170 ^a	-0.354 ± 0.298 ^b
Orientación Y	0.015 ± 0.584	0.051 ± 0.442	0.426 ± 0.503
Orientación Z (p=0.047)	0.719 ± 0.378	0.881 ± 0.141 ^a	0.447 ± 0.457 ^b
Latencia (ms) (p=0.008)	390.49 ± 31.55 ^a	401.31 ± 39.99 ^a	463.36 ± 70.78 ^b

Hay diferencias entre a y b.

Tabla 5.I. Parámetros estimados en el pico de la curva de potencia MGFP del componente N400.

Las posiciones y orientaciones están dadas en base al sistema de coordenadas interno del CURRY. Si se sitúa hipotéticamente una cabeza en este sistema de referencia el eje X positivo apuntaría hacia el lado izquierdo de la cabeza, el eje Y positivo hacia atrás y el eje Z positivo hacia arriba. La intersección de los tres ejes forma el origen que corresponde al centro de las esferas concéntricas. Este sistema se muestra en la siguiente figura 4.1.

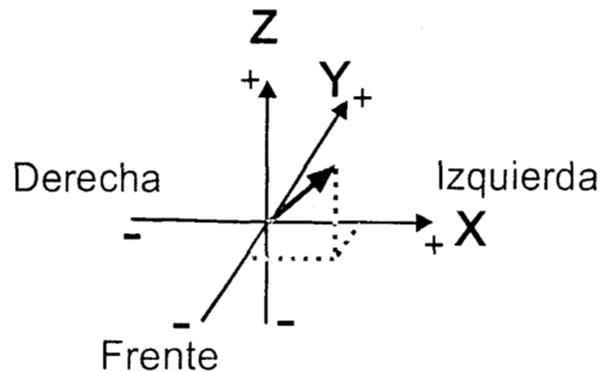


Figura 4.1. Sistema de coordenadas interno.

Con la prueba ANOVA se encontró que la orientación X, la orientación Z y la latencia cambian con la edad ($p=0.0012$, $p=0.047$ y $p=0.008$, respectivamente). Con la prueba de Tukey se encontró que no hay diferencia entre el grupo de jóvenes y el de adultos para estos parámetros ($p=0.558$, $p=0.585$ y $p=0.884$, respectivamente). Las diferencias fueron entre el grupo de ancianos y los otros dos grupos. En el caso de la orientación X, hubo diferencias entre el grupo de jóvenes y el de ancianos ($p=0.001$), y entre el grupo de adultos y el de ancianos ($p=0.017$). Para la orientación Z, las diferencias fueron sólo entre los adultos y los ancianos ($p=0.040$) mientras que no hubo diferencias entre jóvenes y ancianos ($p=0.236$). Por último, en el caso de la latencia de ajuste se presentaron diferencias entre los jóvenes y los ancianos ($p=0.010$) y entre los adultos y los ancianos ($p=0.036$).

El análisis estadístico del resto de los parámetros no mostró diferencia significativa entre los tres grupos. Se encontró que la magnitud del dipolo estaba cerca de presentar diferencias significativas ($p=0.060$) pero no cumplió el criterio de significancia establecido (Herrera et al, 2001).

5.1.2 AJUSTE DE DIPOLO ÚNICO SOBRE UNA VENTANA DE TIEMPO DE ANÁLISIS

En la tabla 5.2 se muestran la media y desviación estándar obtenidas de los parámetros estimados para el dipolo único, sobre una ventana temporal de análisis, para las tres poblaciones estudiadas. El ancho de la ventana de tiempo para cada población se indica en la columna respectiva. Como la magnitud del dipolo cambia libremente con el tiempo dentro de la ventana de análisis (dipolo fijo), existen tantos valores como muestras hay en la ventana considerada. Para cada instante también hay un valor de varianza explicada que mide el grado de ajuste. De todos estos valores posibles, solo se sometió a un análisis estadístico la magnitud y la latencia en el instante en que se obtuvo la mejor varianza explicada.

Parámetro	Jóvenes 300-500 ms	Adultos 300-500 ms	Ancianos 350-600 ms
Posición X (mm)	-6.46±33.71	6.52±25.76	1.56±35.0
Posición Y (mm)	3.60±32.48	1.36±45.12	-7.96±32.77
Posición Z (mm)	1.62±24.0	-26.43±36.27	0.122±38.45
Magnitud (μ A/mm) (p=0.068)	65.31±26.48	106.93±73.70	57.06±23.92
Orientación X (p=0.0018)	0.110±0.242 ^a	-0.123±0.149	-0.350±0.322 ^b
Orientación Y (p=0.023)	-0.076±0.574 ^a	-0.037±0.378	0.504±0.418 ^b
Orientación Z	0.508±0.643	0.911±0.083	0.451±0.440
Latencia (ms) (p=0.00039)	389.46±39.57 ^a	383.06±35.05 ^a	478.55±66.92 ^b

Hay diferencias entre a y b.

Tabla 5.2. Parámetros estimados en la ventana de tiempo indicada.

El análisis de varianza mostró que la orientación X, la orientación Y y la latencia son afectados con la edad (p=0.0018, p=0.023 y p=0.00039, respectivamente). Con la prueba de Tukey se encontró que no hay diferencia entre el grupo de jóvenes y el de adultos para estos parámetros (p=0.121, p=0.983 y p=0.956, respectivamente). Las diferencias fueron entre el grupo de ancianos y los otros dos grupos. Para el caso de la orientación X, la diferencia resultó entre los grupos de jóvenes y de ancianos (p=0.001) mientras que no hubo diferencia entre los adultos y los ancianos (p=0.148). Para la orientación Y, se encontraron solamente diferencias entre jóvenes y ancianos (p=0.033), mientras que se considera que no hubo diferencias entre adultos y ancianos (p= 0.055) por no cumplir con el nivel límite de significancia. Por último, para la latencia de ajuste se encontraron diferencias entre los jóvenes y los ancianos (p=0.002), así como entre adultos y ancianos (p=0.001).

El análisis estadístico del resto de los parámetros no mostró diferencia significativa entre los tres grupos. Se encontró que la magnitud del dipolo estaba cerca de presentar diferencias significativas ($p=0.068$) pero no cumplió el criterio de significancia establecido.

Los valores promedios (desviación estándar) de los niveles de varianza residual obtenidos al aplicar la metodología I, con sus dos variantes de estimación de dipolo (en el pico máximo y en ventana), se presentan en la tabla 5.3. Se puede notar que los valores, a grosso modo, están en un rango de 70 a 90 %, con un valor promedio alrededor del 80 %.

Varianza residual promedio (des. est.) (%)		
	Caso: pico máximo	Caso: ventana de análisis
Jóvenes:	20.42 (13.26)	22.02 (12.41)
Adultos:	15.81 (9.72)	19.05 (13.08)
Ancianos:	23.13 (10.53)	26.23 (12.29)

Tabla 5.3. Valores promedios (desviación estándar) de los niveles de varianza residual obtenidos para las dos versiones de la metodología I.

5.1.3 AJUSTE DE DIPOLO ÚNICO DE LOS GRANDES PROMEDIOS

Se llevó a cabo el ajuste de dipolo único de los grandes promedios sobre el pico de la curva MGFP. Las latencias de estos picos máximos fueron de 388.3, 400.0 y 462.5 ms para los jóvenes, los adultos y los ancianos, respectivamente. La localización y orientación de los dipolos se muestran en la figura 5.2. Para cada grupo, se muestran las vistas superior, posterior y lateral derecha de los potenciales sobre las esferas concéntricas (medias esferas). Topográficamente, se observa que el grupo de los jóvenes está caracterizado por una actividad central, ligeramente frontal, los adultos presentan una actividad central distribuida simétricamente y los ancianos presentan una actividad posterior derecha. La orientación del dipolo en cada grupo está en concordancia con los resultados estadísticos

obtenidos anteriormente, es decir, existen cambios en la orientación del dipolo entre el grupo de ancianos y los otros dos grupos, mientras que no hay diferencia significativa entre jóvenes y adultos.

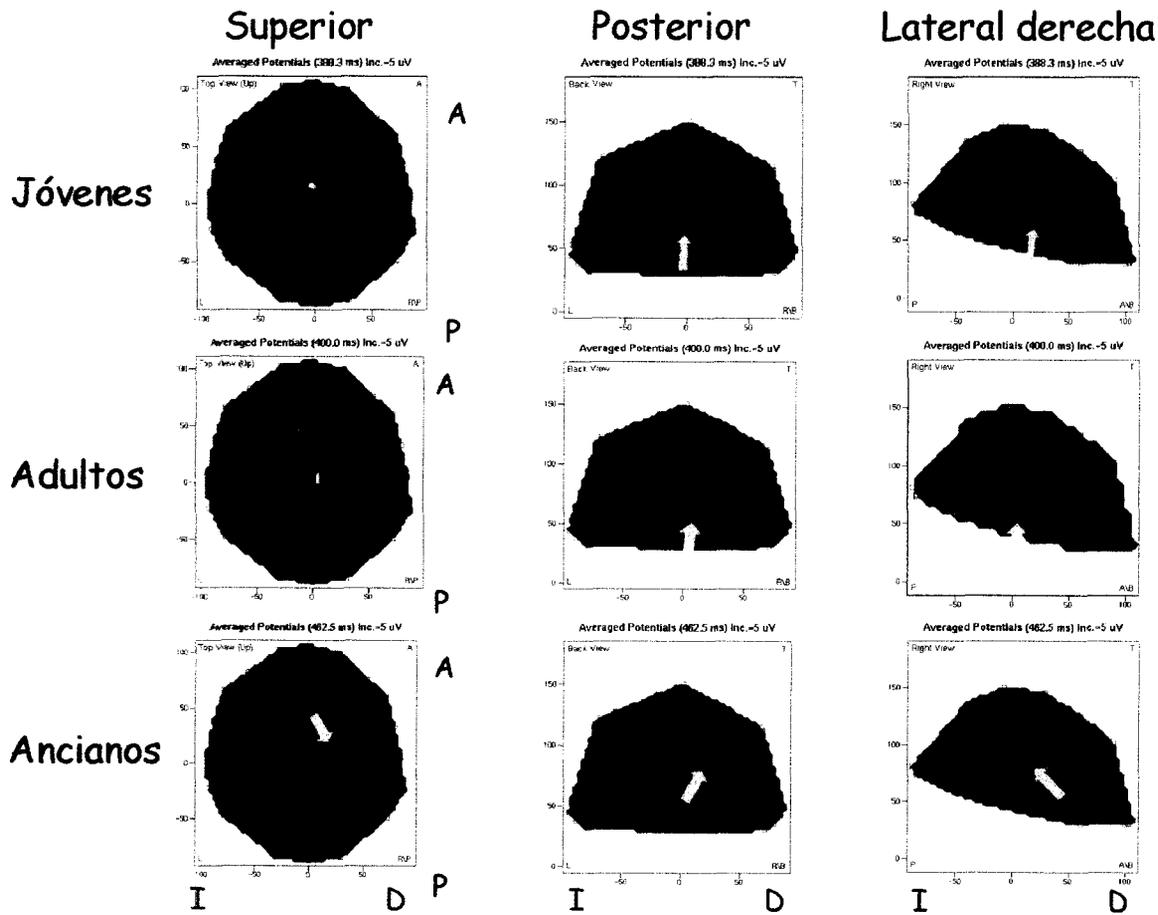


Fig. 5.2. Mapas topográficos y dipolos obtenidos a partir de los registros de los grandes promedios para el grupo de Jóvenes, Adultos y Ancianos.

5.2 RESULTADOS DE LA METODOLOGÍA II

Uno de los primeros pasos del procedimiento de ajuste de dipolo es la estimación del ruido presente en los registros. Su estimación se realizó definiendo como ruido de fondo la actividad presente en el intervalo de tiempo preestímulo de -100 a 0 ms. En la tabla 5.4 se muestran los valores de nivel SNR obtenidos para los sujetos de cada población. Los valores más pequeños (en rojo) se obtuvieron con los sujetos 5 y 9 del grupo de ancianos y el sujeto 9 del grupo de jóvenes. Valores que son bajos, pero no tanto como los anteriores, (en azul), se estimaron principalmente en la población de adultos y ancianos. La población de jóvenes presentó los valores SNR más grandes. En el apéndice A, se pueden ver los registros de todos los sujetos. Se puede constatar que los valores SNR pequeños corresponden con registros muy ruidosos (ver por ejemplo ANC9).

No.de sujeto	% SNR JOV	% SNR ADU	% SNR ANC
1	15.2	18.0	8.9
2	12.4	33.9	19.1
3	12.5	9.0	12.2
4	15.1	25.2	9.6
5	17.3	14.1	6.4
6	16.2	9.3	15.5
7	14.6	9.7	13.5
8	13.2	12.8	18.8
9	7.2	24.5	6.3
10	10.6	9.2	*

Tabla 5.4. Nivel SNR máximo (%) estimado para los sujetos en cada población. En azul se indican los niveles < 10% y > 7.5%, y en rojo los niveles más pequeños (< 7.5%).

5.2.1 AJUSTE DE DIPOLO ÚNICO

Se aplicó la metodología II con un modelo de fuente de un sólo dipolo para cada uno de los sujetos utilizando ventanas de tiempo específicas para cada población. Se utilizaron ventanas de tiempo iguales a las utilizadas en Castillo (1997) en el análisis topográfico del componente N400 para cada grupo, es decir, de 360 a 440 ms para los

jóvenes, de 360 a 460 ms para los adultos, y de 440 a 520 ms para los ancianos. En las tablas 5.5, 5.6 y 5.7 se muestran los resultados de los ajustes realizados en cada población.

En la primera columna de cada tabla se muestran los sujetos participantes. En la segunda columna se presenta el instante de tiempo en que se logró el mejor ajuste dentro de la ventana de análisis correspondiente. En la tercera columna se presentan los valores de varianza residual máximos logrados. La magnitud del dipolo se presenta en la cuarta columna. En la siguiente columna se presenta el sitio anatómico donde fue localizado el dipolo. Y por último, se presenta el área sobre la superficie de la cabeza a la cual apunta el dipolo.

En la tabla 5.5 se observa que hay 3 casos en los que se encontró el dipolo localizado en la parte del tallo cerebral conocida como puente. Aunque éstas no son soluciones válidas, según el criterio establecido en la metodología II, fueron tabuladas con la intención de que se observara que tienen valores de V.R. altos. Aunque en general, para los 10 sujetos, se pudo encontrar una solución con un sólo dipolo, la mayoría los valores de V.R. fueron altos ($V.R > 10\%$). Debido a esto, las soluciones de la tabla 1 que tienen valores de V.R. altos se consideran como probables pero no aceptables.

En la tabla 5.6 no se pudo encontrar una solución de dipolo único para el caso ADU1 y ADU5. Por otro lado, ADU1, ADU4, ADU7, ADU8 y ADU 10 presentaron una V.R. mayor al 10 %. Para estos resultados también se hace la observación de que las soluciones son probables, pero quizás no aceptables.

En la tabla 5.7 se muestran los resultados para el caso de la población de ancianos. Para ANC 4, ANC 5, ANC 6 y ANC 9, no fue posible encontrar una solución válida debido a que las soluciones se localizaron en sitios no válidos (principalmente los ventrículos y el cuerpo calloso) y debido a que no se lograron V.R. suficientes ($V.R. \leq 30\%$).

Sujetos:	Mejor ajuste en: (ms)	V. R. (%)	Magnitud (μ A-mm)	Localización anatómica	Orientación (área hacia donde apunta el dipolo)
JOV1 (DIFEFRAS)	384.4	19.25	60.08	G. Precentral D.	Posterior D.
JOV2 (DIFEGABL)	415.6	1.66	44.87	G. del Cingulo D. (parte posterior)	Anterior (horizontal)
JOV3 (DIFELIZJ)	392.2	1.74	92.32	G. Hipocampal I.	Posterior I.
JOV4 (DIFEMAGR)	384.4	28.10	218.8	Puente (lado derecho)	Posterior
JOV5 (DIFENORR)	400.0	5.78	90.58	G. Hipocampal I.	Posterior I.
JOV6 (DIFEOMAS)	384.4	14.61	97.04	Hipotálmo I.	Central (vertical)
JOV7 (DIFEREFV)	392.2	27.51	40.80	Cuneus D.	Central
JOV8 (DIFERISC)	435.2	15.71	88.51	L. Parietal Inferior D.	Central (vertical)
JOV9 (DIFESERV)	407.8	20.71	77.18	Puente (parte posterior)	Anterior D.
JOV10 (DIFEXOCO)	360.9	19.38	78.23	Puente (parte posterior)	Central (vertical)

Tabla 5.5. Resultados del ajuste de uno dipolo para el grupo de Jóvenes.
Ventana de análisis de 360ms a 440 ms.

Sujetos:	Mejor ajuste en: (ms)	V. R. (%)	Magnitud (μ A-mm)	Localización anatómica	Orientación (área hacia donde apunta el dipolo)
ADU1 (DIFEGLOP)				El ajuste de dipolo único no se pudo lograr con una varianza explicada de más del 70 %	
ADU2 (DIFEHUMO)	400.0	0.80	122.7	G. Frontal Medial D.	Posterior
ADU3 (DIFELAUM)	360.9	6.23	96.1	G. Frontal Medial I.	Posterior
ADU4 (DIFELAZM)	458.6	13.65	52.45	G. del Cíngulo I. (parte central)	Posterior
ADU5 (DIFELUZN)				No se logró ajustar un dipolo único con localización válida	
ADU6 (DIFEMARC)	431.2	3.40	206.0	G. Frontal Inferior I.	Central
ADU7 (DIFEMARS)	411.7	12.81	77.15	G. Fusiforme I. (parte temporal)	Central
ADU8 (DIFEROBS)	423.4	14.40	100.8	G. del Cíngulo I. (parte anterior)	Central
ADU9 (DIFEROGJ)	392.2	6.43	39.65	G. del Cíngulo D. (parte posterior)	Posterior D.
ADU10 (DIFESILP)	396.1	18.37	91.43	G. Hipocampal D.	Posterior

Tabla 5.6. Resultados del ajuste de uno dipolo para el grupo de Adultos.
Ventana de análisis de 360 a 460 ms.

Sujetos:	Mejor ajuste en: (ms)	V. R. (%)	Mag-nitud (μA-mm)	Localización anatómica	Orientación (área hacia donde apunta el dipolo)
ANC1 (DIFENAM)	474.2	6.71	26.74	G. Temporal Medio I.	Posterior I.
ANC2 (DIFEANG2)	458.6	14.71	86.02	Putamen D.	Posterior D.
ANC3 (DIFEANGE)	470.3	7.91	32.33	Precuneus	Posterior D.
ANC4 (DIFEDOMI)				El ajuste de dipolo único no se pudo lograr con una varianza explicada de más del 70 %	
ANC5 (DIFEEMMA)				No se logró ajustar un dipolo único con localización válida	
ANC6 (DIFEGRA)				No se logró ajustar un dipolo único con localización válida	
ANC7 (DIFEGLOR)	450.8	8.43	105.4	G. Fusiforme D. (parte temporal)	Posterior D.
ANC8 (DIFEODIL)	470.3	14.47	77.76	G. Fusiforme I. (parte temporal)	Posterior I
ANC9 (DIFESOFI)				El ajuste de dipolo único no se pudo lograr con una varianza explicada de más del 70 %	

Tabla 5.7. Resultados del ajuste de uno dipolo para el grupo de Ancianos.
Ventana de análisis de 440 a 520ms.

Con la finalidad de mejorar los resultados de las tablas anteriores se permitió que el modelo de fuente tuviera hasta un máximo de 5 dipolos para tratar de incrementar las varianzas explicadas y hacer más parecidos los mapas de los datos medidos con los mapas obtenidos de las soluciones directas. Los resultados con este modelo se presentan en la siguiente sección.

5.2.2 AJUSTE DE DIPOLO MÚLTIPLE

Aplicando los criterios de la metodología II, se realizó para cada sujeto un ajuste de dipolos escogiendo una de 10 soluciones posibles. Resultaron 10 soluciones posibles porque se probaron dos modos de inicio del método MUSIC: automático o centrado, para 5 modelos de fuentes: modelo con 1, 2, 3, 4 y 5 dipolos (Este mismo número de soluciones fueron consideradas en el ajuste de dipolo único).

En las tablas 5.8, 5.9 y 5.10 se presentan los resultados de la estimación de múltiples dipolos para los sujetos del grupo de jóvenes, adultos y ancianos, respectivamente. En estas tablas además de mostrar el número de sujeto, el tiempo de mejor ajuste dentro de la ventana, el valor de varianza residual y la localización anatómica de los dipolos, se indica el modo de inicio del método MUSIC con el cual se obtuvo la mejor solución. También se indica en la última columna el rango de tiempo en que la solución es estable. Este rango es sólo una aproximación, obtenido visualmente del resultado de varianza explicada que se despliega en la ventana de Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados (ver apéndice A). La inclusión de esta información fue motivada por la observación de que los rangos estables para las soluciones en la población de adultos fueron claramente mayores que para los otros dos grupos (ver tabla 5.9).

Se puede observar en la tabla 5.8 que para los casos en los que se había obtenido el dipolo único sobre el puente (JOV4 y JOV9, en la tabla 5.5) no se pudo encontrar una solución de dipolo múltiple. En cambio para el caso JOV10 sí se logró una mejor solución con una V.R. menor (3.82) respecto a la encontrada en el modelo de dipolo único (19.38). También los casos JOV7 y JOV8 mejoraron la varianzas explicadas. Para el resto de los casos (JOV1, JOV2, JOV3, JOV5 y JOV6) se volvió a obtener como mejor solución la reconstrucción con un sólo dipolo, por lo que vuelve a aparecer en esta tabla.

Sujetos:	Mejor ajuste en: (ms)	V. R. (%)	Localización anatómica	Modo de Inicio	Rango Estable (ms)*
JOV1 (DIFEFRAS)	384.4	19.25	G. Precentral D.	Auto.	370 – 410 [40]
JOV2 (DIFEGABL)	415.6	1.66	G. del Cingulo D. (parte posterior)	Auto.	400-440 [40]
JOV3 (DIFELIZJ)	392.2	1.74	G. Hipocampal I.	Auto.	360-410 [50]
JOV4 (DIFEMAGR)			No fue posible encontrar solución válida		
JOV5 (DIFENORR)	400.0	5.78	G. Hipocampal I.	Auto.	385-430 [45]
JOV6 (DIFEOMAS)	384.4	14.61	Hipotálmo I.	Centrado	370-395 [25]
JOV7 (DIFEREFV)	431.2	5.04	G. Temporal Superior I. Cuneus I. Tálamo I.	Auto.	380-440 [60]
JOV8 (DIFERISC)	439.1	8.03	G. Temporal Superior D. L. Parietal Superior I. G. Fusiforme I. (parte temporal) G. Postcentral D.	Centrado	420-440 [20]
JOV9 (DIFESERV)			No fue posible encontrar solución válida		
JOV10 (DIFEXOCO)	407.8	3.82	G. Postcentral I. G. Lingual I. (parte occipital)	Auto.	425-440 [15]

Tabla 5.8. Resultados del ajuste de varios dipolo para el grupo de Jóvenes.
Ventana de análisis de 360 a 440ms.

En la tabla 5.9 se presentan los resultados para el ajuste de múltiple dipolos para la población de adultos. Se puede ver que ADU5, que no tenía solución de dipolo único, permitió una solución con dos dipolos lográndose una varianza de 4.68 %. En cambio en ADU1 no se pudo obtener ninguna solución. Para ADU2, ADU3, ADU6 y ADU10 la mejor solución siguió siendo la de un dipolo. En cambio para ADU4, ADU7, ADU8 y ADU9 se pudo ajustar más de un dipolo, mejorando la V.R.

Sujetos:	Mejor ajuste en: (ms)	V. R. (%)	Localización anatómica	Modo de Inicio	Rango Estable (ms)*
ADU1 (DIFEGLOP)			No fue posible encontrar solución válida		
ADU2 (DIFEHUMO)	400.0	0.80	G. Frontal Medial D.	Auto.	360-460 [100]
ADU3 (DIFELAUM)	360.9	6.23	G. Frontal Medial I.	Auto.	360-410 [50]
ADU4 (DIFELAZM)	364.7	5.95	Cuneus I. G. Frontal Medial Superior I. G. Postcentral I. G. Lingual I. (parte temporal)	Auto.	360-460 [100]
ADU5 (DIFELUZN)	392.2	4.68	Hipotálamo I. G. Temporal Superior I.	Auto.	360-460 [100]
ADU6 (DIFEMARC)	431.2	3.40	G. Frontal Inferior I.	Auto.	410-460 [50]
ADU7 (DIFEMARS)	407.8	1.79	G. Hipocampal I. G. Fusiforme I. (parte temporal) G. Temporal Superior D. G. Frontal Medio D.	Auto.	360-460 [100]
ADU8 (DIFEROBS)	446.9	5.0	G. del Cíngulo I. (parte anterior) G. Precuneus I.	Auto.	425-460 [35]
ADU9 (DIFEROGJ)	388.3	5.48	G. del Cíngulo D. (parte posterior) G. Lingual D. (parte occipital)	Centrado	360-440 [80]
ADU10 (DIFESILP)	396.1	18.37	G. Hipocampal D.	Auto.	390-410 [20]

Tabla 5.9. Resultados del ajuste de varios dipolo para el grupo de Adultos.
Ventana de análisis de 360 a 460ms.

En la tabla 5.10 se presentan los resultados del ajuste de múltiples dipolos para la población de ancianos. Para los casos ANC4, ANC5, ANC6 y ANC9 que no tuvieron solución con dipolo único, fue posible obtener una solución de varios dipolos lográndose V.R. un poco mayores a 10%. Para ANC1, ANC7 y ANC8 la mejor solución siguió siendo de un dipolo. En cambio para ANC2 y ANC3 la V.R. mejoró con el ajuste de más de un dipolo.

Sujetos:	Mejor ajuste en: (ms)	V. R. (%)	Localización anatómica	Modo de Inicio	Rango Estable (ms)*
ANC1 (DIFENAM)	474.2	6.71	G. Temporal Medio I.	Centrado	460-485 [25]
ANC2 (DIFEANG2)	439.1	9.52	G. Temporal Medio D. G. Temporal Superior D.	Centrado	440-460 [20]
ANC3 (DIFEANGE)	458.6	2.90	G. Temporal Medio D. G. Temporal Medio I. G. Frontal Inferior D.	Centrado	445-475 [30]
ANC4 (DIFEDOMI)	517.2	12.51	G. Precentral I. G. del Cíngulo D. (parte posterior)	Centrado	500-520 [20]
ANC5 (DIFEEMMA)	497.6	4.13	G. del Cíngulo I. (parte central) Hipocampo D.	Centrado	470-520 [60]
ANC6 (DIFEGRA)	513.3	13.55	G. Fusiforme I. (parte temporal) Núcleo Subtalámico D.	Auto.	505-520 [15]
ANC7 (DIFEGLOR)	450.8	8.43	G. Fusiforme D. (parte temporal)	Centrado	440-460 [20]
ANC8 (DIFEODIL)	470.3	14.47	G. Fusiforme I. (parte temporal)	Centrado	440-500 [60]
ANC9 (DIFESOFI)	439	13.81	G. Fusiforme D. (parte temporal) G. Precentral I. Hipocampo D.	Centrado	440-450 [10]

Tabla 5.10. Resultados del ajuste de varios dipolo para el grupo de Ancianos.
Ventana de análisis de 440 a 520ms.

5.2.3 RESUMEN DE LAS ESTRUCTURAS DONDE SE LOCALIZARON LOS DIPOLOS APLICANDO LA METODOLOGÍA II (MÚLTIPLES DIPOLOS).

Considerando que las soluciones del último modelo (tablas 5.8, 5.9 y 5.10) son las más aceptables por haberse obtenido las V.R. más bajas, se realizó una tabulación de los sitios donde se localizaron los dipolos. En la siguiente tabla se ordenaron los sitios de acuerdo al lóbulo al que pertenecen las estructuras, de manera que se puedan realizar comparaciones.

Se observa que los dipolos se situaron mayormente en el lóbulo temporal (20) mientras que hubo menos que lo hicieron en el lóbulo occipital (4). Se observa también que los dipolos localizados en el lóbulo frontal favorecieron a los adultos (6), respecto a los otros dos grupos. También se ve que en el lóbulo temporal se situaron más dipolos para la población de ancianos (9) que para las otras dos poblaciones. Ningún dipolo del grupo de ancianos tocó estructuras del lóbulo occipital.

Unas estructuras fueron más favorecidas que otras si solo se toma en cuenta el número total de dipolos que se situaron sobre ellas sin importar la edad. Considerando sólo los valores más grandes, se encontró, ordenados en forma descendente, el siguiente número de dipolos: 6 en el giro fusiforme (parte temporal), 5 en el G. Temporal Superior, 5 en el G. del Cíngulo (parte anterior, central y posterior), 4 en el G. Temporal Medio, 4 en el giro hipocampal.

Tomando en cuenta el hemisferio donde los dipolos se localizaron, se puede observar que para el caso de los jóvenes el hemisferio izquierdo fue más favorecido (I.: 10 vs D.: 4), al igual que en el caso de los adultos (I.: 12 vs D.: 6). En cambio, para la población de ancianos hubo un mayor número de dipolos localizados en el hemisferio derecho (I.: 6 vs D.: 11).

ESTRUCTURAS	No.	JOVENES		ADULTOS		ANCIANO	
		I	D	I	D	I	D
LOBULO FRONTAL (cara:)							
Giro Frontal Superior Medial (medial)	1			1			
Giro Frontal Medial (medial)	2			1	1		
Giro Frontal Superior							
Giro Frontal Medio	1				1		
Giro Frontal Inferior	2			1			1
Ínsula							
Giro del Cíngulo Anterior (medial)	1			1			
Subtotal:		0	0	4	2	0	1
Total	7		0		6		1
REGION FRONTO-PARIETAL							
Giro Precentral	3		1			1	1
Giro Postcentral	3	1	1	1			
Giro del Cíngulo Central (medial)	1					1	
Subtotal:		1	2	1	0	2	1
Total	7		3		1		3

LOBULO PARIETAL							
Giro del Cingulo Posterior	(medial)	3	1	1	1		
Lóbulo Parietal Inferior (Gsm, Ga)							
Lóbulo Parietal Superior		1	1				
Precuneus	(medial)	1		1			
Subtotal:			1	1	1	1	0 1
Total:		5	2	2			1
LOBULO TEMPORAL							
Giro Temporal Superior		5	1	1	1	1	1
Giro Temporal Medio		4				2	2
Giro Temporal Inferior							
Giro (Para)hipocampal	(medial)	4	2	1	1		
Uncus	(medial)						
Giro Lingual	(medial)	1		1			
Giro Fusiforme		6	1	1		2	2
Subtotal:			4	1	4	2	4 5
Total:		20	5	6			9
LOBULO OCCIPITAL							
Giro Fusiforme							
Giro Lingual	(medial)	2	1		1		
Cuneus	(medial)	2	1	1			
Giro Occipital Inferior							
Giro Occipital Medio							
Giro Occipital Superior							
Subtotal:			2	0	1	1	0 0
Total:		4	2	2			0
SUBCORTICAL							
Cuerpo Amigdaloides							
Hipocampo		2					2
Tálamo		1	1				
Núcleo Subtalámico		1					1
Hipotálamo		2	1	1			
Núcleos Caudados							
Putamen							
Subtotal:			2	0	1	0	0 3
Total:		6	2	1			3
No. total de estructuras activadas:							
		49	14	18		6	11
							17

Notas:

- 1) Gsm (giro supramarginal) y Ga (giro angular) son parte del giro parietal inferior.
- 2) Los giros fusiforme y lingual son giros que se extienden a lo largo del lóbulo temporal y occipital.
- 3) Los dipolos que caen en materia blanca sin una estructura definida se ponen en la opción de Materia Blanca.
- 4) Es indistinto usar giro hipocampal o parahipocampal.

Tabla 5.11. Resumen de estructuras activadas durante el procesamiento semántico (onda N400) aplicando la metodología II con el modelo de fuente que permite múltiples dipolos.

CAPÍTULO VI.

DISCUSIÓN

6.1 METODOLOGÍA I

Con la finalidad de estudiar las fuentes asociadas al efecto N400, y sus posibles diferencias en función de la edad, se propuso una metodología inicial que tuvo como característica principal un modelo de fuente de dipolo único. En las dos versiones de la metodología I, se encontró que el dipolo equivalente para la población de jóvenes tienen una orientación que apunta hacia la zona central de la cabeza, al igual que en la población de los adultos, sin embargo en la población de los ancianos se encontró que el dipolo apunta hacia la zona posterior derecha del cerebro. Como el dipolo se ajusta para tratar de explicar los mapas topográficos de la mejor manera, al encontrar diferencias en la orientación de los dipolos se pudieron confirmar, de manera independiente (mediante la solución inversa), las diferencias encontradas en las distribuciones topográficas obtenidas en la investigación previa (Castillo, 1997).

El análisis estadístico de la latencia donde se llevó a cabo el mejor ajuste de dipolo, mostró también diferencias entre los grupos de edad. Se encontró una latencia mayor para el efecto N400 en la población de ancianos cerca de los 470 ms, mientras que una latencia igual para los jóvenes y los adultos de alrededor de 400 ms. Esto se pudo confirmar con las dos variantes de la metodología I. Mientras que en la primer variante se eligió la latencia donde se deseaba realizar el mejor ajuste (pico máximo de la curva de potencia MGFP), en la segunda se eligieron ventanas de análisis de manera que el programa encontrara el mejor ajuste. Estas diferencias de latencia, sobre todo las encontradas en la variante dos (latencias no escogidas por el investigador), confirman de manera independiente los resultados encontrados en la investigación previa.

También se confirmó que no existen diferencias significativas para la magnitud del dipolo, lo cual está en acuerdo con los resultados de la investigación previa en la cual no se

reportaron diferencias de amplitud para el efecto N400. Decimos que fueron confirmados ya que se espera que la magnitud del dipolo esté en función de la magnitud del potencial evocado. Sin embargo, llama la atención el valor de significancia obtenido, 0.060 para la versión uno y 0.068 para la versión dos, los cuales indican que pudieron ser significativos, considerando los errores en la solución del problema inverso con la metodología propuesta. Si hubiera sido este el caso, se concluiría que existe un incremento con la edad de la magnitud del dipolo conforme se llega a la edad adulta y después hay un decline de magnitud. Sin embargo esto estaría en desacuerdo con los resultados obtenidos por Kutas e Iragui (1998), quienes encontraron que el efecto N400 sufre un decremento de amplitud de 0.05 a 0.09 μV por año ($r=0.04$). Esta posible diferencia de los resultados (si se hubieran asumido $p = 0.60$ y $p=0.68$ como significativos) podría explicarse porque hay una diferencia del número de participantes estudiados. Mientras que ellos pudieron estudiar 72 sujetos agrupados en 6 décadas de 12 integrantes, nosotros estudiamos un número más reducido, 29 participantes divididos en tres grupos. Otra posible causa de las posibles diferencias con el trabajo anterior, se puede explicar por el hecho de que la solución inversa, cuando no hay suficientes restricciones, permite varias soluciones posibles, de manera que a un mapa topográfico dado se le podría ajustar un dipolo menos intenso y menos profundo, o un dipolo más profundo y más intenso, obteniendo resultados semejantes (varianzas residuales parecidas) pero parámetros de fuente completamente distintos. En resumen, se encontró que no hay diferencias de amplitud del dipolo equivalente entre los tres grupos estudiados, sin embargo se pudiera obtener un resultado diferente si se aumenta el número de participantes y si se mejora la metodología propuesta.

En cuanto al resto de los parámetros (localización del dipolo), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad. Los valores promedio y las varianzas de la posición X, Y y Z, para las dos versiones, mostraron una gran variabilidad. Los resultados indican que los dipolos se encuentran localizados en una región central dentro del modelo esférico. Dentro de esta región es posible encontrar un dipolo equivalente sin importar la edad. Puesto que el modelo de cabeza es esférico, y no hay ninguna restricción espacial en su interior, y además los dipolos que explican el EEG deben ser radiales (a diferencia del MEG que son tangenciales), es natural pensar que deban estar localizados en

una región central. Sin embargo se puede hacer una discusión acerca de la validez anatómica de las posiciones resultantes, ya que si se proyectan sobre imágenes IRM se encontrará que muchos dipolos se posicionan en estructuras no válidas o incluso fuera del cerebro.

En las dos versiones de la metodología I, se encontraron los mismos resultados: diferencias significativas en orientación y latencia, del grupo de ancianos respecto a los otros dos grupos. Esto indica que el análisis de estado instantáneo (versión uno) resultó ser igual al análisis espacio-temporal (versión dos). Se pudiera pensar que debe de haber diferencias entre las dos versiones, puesto que en la versión dos, la localización de los dipolos se estima para que expliquen en forma óptima a los mapas topográficos dentro de la ventana de análisis, sin embargo se puede argumentar que la ausencia de restricciones del espacio de búsqueda, hace que las localizaciones sean iguales en las dos versiones: una región en el centro de la esfera.

En términos generales, resolver el problema inverso con la aplicación de la metodología I resulta ser una buena propuesta para estudiar los cambios asociados a la edad del efecto N400. Con esta metodología se obtienen 8 parámetros de dipolo que pueden analizarse estadísticamente, de manera que se puede lograr una caracterización de los grupos de edad.

6.2 METODOLOGÍA II

La metodología I tiene la gran ventaja de que el análisis de fuente se puede realizar utilizando un modelo de cabeza sencillo (3 esferas), de manera que la reconstrucción de fuente se realiza solamente a partir de datos funcionales y con pocos requerimientos computacionales. Esto podría permitir su amplia utilización en la clínica. Sin embargo, la principal desventaja es que no proporciona información acerca de las localizaciones reales de los dipolos dentro del cerebro. Por tal motivo se propuso la metodología II, la cual demostró tener mejores resultados en cuanto a la localización y varianza explicada pero pocos resultados concluyentes acerca de la magnitud y orientación de los dipolos.

Al igual que la metodología I, para la metodología II se propusieron dos versiones las cuales sí presentaron diferencias entre ellas. La primera consistió en proponer un modelo de dipolo único bajo la suposición de que hay un sólo generador responsable del efecto N400. Los resultados del ajuste indican que este modelo es inadecuado porque los valores de varianza residual para la mayoría de los casos son altos (V.R. > 10 %), además de que para varios sujetos no se pudo ajustar el dipolo con localización anatómica válida. Por tal motivo una discusión de las localizaciones anatómicas obtenidas en esta versión no es necesaria ya que algunas de las soluciones son erróneas y fueron mejoradas aplicando la versión dos de la metodología II.

En esta investigación se encontró que un modelo de fuente que considera la presencia de varios generadores responsables del efecto N400 resulta ser más aceptable. Con los criterios de la metodología II aplicados a esta versión de fuente, se lograron varianzas residuales menores al 10% en la mayoría de los casos. El cumplimiento de este criterio de ajuste óptimo es crucial para asegurar una solución confiable. A este respecto, existe un acuerdo generalizado en considerar a las soluciones de dipolo como aceptables cuando tienen una varianza residual a lo mucho del 10% (Hoshiyama, 1997; Yamazaki, 2000; Frodl, 2000; Mayer, 1999; Gómez, 1994).

Otro criterio que se debe cumplir para asegurar soluciones confiables es la restricción anatómica. En la metodología II se considera que los dipolos no deben localizarse en estructuras anatómicas tales como el cuerpo calloso, los ventrículos, la materia blanca, los núcleos basales (ganglios basales), el tallo cerebral y el cerebelo. Este criterio se estableció con base en la suposición de que los generadores se encuentran sobre la corteza cerebral debido a la actividad de las células piramidales largas. Durante el proceso de ajustar los dipolos, muchas soluciones fueron descartadas porque se encontraron dipolos principalmente en el cuerpo calloso, los ventrículos y el tallo cerebral. Muchas soluciones de múltiple dipolo que tenían varianza explicada buena tenían un dipolo en la parte del tallo cerebral llamada puente. Una posible explicación de esto, es que los dipolos localizados en el puente en realidad corresponden a localizaciones en estructuras de la cara

medial de lóbulo temporal; esto debido a la cercanía del puente con tales estructuras (uno a dos centímetros), aunado a los errores del modelo de la cabeza. Otra explicación podría ser que se estaba tratando de ajustar un modelo de fuente con más dipolos y el dipolo sobrante es enviado a la parte más profunda alejada de los electrodos donde su efecto es menor. Se debe de realizar una discusión más profunda acerca de cuál es la razón por la cual los dipolos de las soluciones no válidas tienden a situarse en esa estructura.

6.3 ESTRUCTURAS ACTIVADAS Y CAMBIOS CON LA EDAD

Con los resultados obtenidos con la metodología II, considerando un modelo de fuente de dipolo múltiple, se puede realizar una discusión acerca de las estructuras activadas responsables del efecto N400, así como una discusión de las posibles diferencias entre los grupos de edad. Una discusión acerca de la magnitud y la orientación de las fuentes puede ser un poco complicado ya que, por un lado, las magnitudes cambian a lo largo de toda la ventana de análisis, incluso un dipolo puede cambiar de polaridad varias veces. Por otra parte, al existir más de un dipolo, ya no se tiene una orientación única, los dipolos pueden tener cualquier combinación de orientaciones.

Las estructuras que se activaron durante la tarea semántica realizada por los sujetos en esta investigación coinciden en parte con las reportadas por otros autores. Guillem et al. (1995), Elger et al. (1996), Perani et al. (1999), Wiggs et al. (1999) y Thompson-Schill et al. (1999) coinciden en que existe una activación del giro fusiforme ante tareas semánticas visuales. Este resultado está en acuerdo con la localización de 6 dipolos sobre tal estructura. Thompson-Schill et al. (1999) llegaron a la conclusión de que el giro fusiforme juega un papel importante en tareas semánticas que involucren un acto de imaginación mental. El hecho de que en nuestra investigación se hayan encontrado dipolos en esa estructura puede deberse a que los sujetos utilizaron algún tipo de estrategia basada en la imaginación mental para desidir si los pares de figura pertenecían a una categoría dada.

Gillem et al. (1995), Elger et al. (1996), Perani et al. (1999) y Simos et al. (1997) reportan la activación del giro temporal medio ante tareas semánticas verbales y no

verbales. En nuestros resultados también se encontró la activación de esta estructura; se localizaron 5 dipolos. Otra estructura que se activó fue el giro temporal superior con 5 dipolos. Sólo se reporta en Wiggs et al. (1999) la activación de esta estructura en el cual la tarea semántica consistió en nombrar el color de objetos comunes presentados en figuras. En nuestra investigación la activación del giro temporal superior no puede ser explicada fácilmente en relación a la propiedad de color de los objeto presentados, ya que no se realizó, aparentemente alguna actividad mental relacionada con el color. Se debe realizar una discusión más profunda para explicar la activación de esta estructura. Se puede señalar entonces, que esta es una de las diferencias que hay entre nuestros resultados y los resultados reportados por trabajos previos.

Otra estructura que se activó con el paradigma utilizado en nuestra investigación, es el giro del cíngulo, con 5 dipolos. De nuevo, sólo el trabajo de Wiggs et al. (1999) reporta la activación de tal estructura. Ellos encontraron específicamente la activación de la parte anterior del giro del cíngulo. En nuestra investigación encontramos un sólo dipolo localizado en la parte anterior. En cambio los otros cuatro se encontraron en la parte central (1) y en la parte posterior (3). Por otro lado, Castillo (2001) presento en su trabajo de tesis de maestría una tabla en la que menciona también la participación del giro del cíngulo anterior en los procesos de memoria semántica. Se debe señalar entonces que esta es otra diferencia con los resultados publicados anteriormente.

La activación del giro hipocampal, con 4 dipolos, también fue encontrada en los trabajos de Guillem et al. (1995) y Simos et al. (1997). La cercanía del giro hipocampal con estructuras que se encuentran adyacentes al surco colateral, donde se cree que se encuentra uno de los generadores importantes del componente N400, hace de esta estructura un sitio probable donde se espera encontrar dipolos.

Si se toma en conjunto la activación del giro precentral con el giro postcentral, en estas estructuras podremos encontrar 6 dipolos. La activación del giro precentral está reportada en Elger et al. (1996) y Wigss et al. (1999), además Castillo (2001) hace

referencia una participación de la región centroparietal involucrada en la memoria semántica.

A pesar de algunas de las diferencias específicas mencionadas anteriormente (se debe considerar la diversidad de tareas y de técnicas utilizadas), esta investigación en términos generales, está en acuerdo con todas los trabajos revisados en cuanto a que la región del cerebro que participa en mayor parte en los procesos de memoria semántica es el lóbulo temporal, seguido por el lóbulo frontal y el lóbulo parietal, y al final, con un poco o nula participación, el lóbulo occipital. También nuestros resultados concuerdan con los publicados previamente en cuanto al hemisferio de activación predominante. Si se observa el rango de edad de los sujetos participantes en esos estudios se puede ver que sus valores corresponden al grupo de jóvenes y adultos de nuestra investigación. Por lo tanto, también se comprobó un mayor participación del hemisferio izquierdo para esas poblaciones.

En cuanto a las diferencias entre los grupos de edad, se puede argumentar que los mapas topográficos son parietales derechos para la población de ancianos debido a que hay una mayor activación de estructuras en el lóbulo temporal derecho (9 dipolos) y una menor activación de estructuras en el lóbulo frontal (1 dipolo). En cambio los mapas topográficos de los adultos son centrales porque hay una activación tanto de estructuras frontales y temporales, notando una activación mayor en el hemisferio izquierdo.

Durante el proceso de ajuste de múltiples dipolos se observó una gran consistencia de las soluciones para el grupo de ancianos y de adultos, es decir las estructuras que más se activaban en varias soluciones probables para el grupo de ancianos se localizaban en el lóbulo temporal, mientras que para el grupo de adultos fue tanto en el lóbulo temporal como el frontal. Sin embargo, los resultados para el grupo de jóvenes consideramos que se deben de interpretar en una forma más reservada, ya que durante el proceso de ajuste, las soluciones entre los diferentes modelos eran a veces completamente distintas. Es decir el agregar o quitar un dipolo, o iniciar de un modo distinto el método de ajuste, provocaba una gran variabilidad de las localizaciones de los dipolos. Además se debe tomar en cuenta que en dos casos de este grupo no se pudieron encontrar ninguna solución.

6.4 PROPUESTAS PARA UN TRABAJO FUTURO

Consideramos que los resultados obtenidos en la presente investigación, son importantes porque no sólo complementan el análisis de la investigación previa (Castillo, 1997), sino que también proporcionan información acerca del origen de los potenciales evocados con la tarea semántica utilizada. Consideramos que los ajustes de dipolo son aceptables tomando en cuenta el ruido presente en los registros (sobre todo en el grupo de ancianos) y la complejidad de los mapas (sobre todo en el grupo de jóvenes). Es además importante porque no se ha reportado un trabajo parecido que estudie el efecto N400 resolviendo el problema inverso con datos EEG.

Sin embargo, se pueden mejorar los resultados, en cuanto a obtener varianzas residuales menores y soluciones anatómicas aún más confiables, proponiendo una metodología que incluya: 1) Restricciones anatómicas más estrictas, 2) Un modelo BEM de cabeza realista, 3) Un análisis utilizando ventanas de tiempo variable ajustadas para cada sujeto. Además de mejorar dicha metodología, se debe mejorar la calidad de los datos EEG, reduciendo el nivel de ruido presente en los registros.

En cuanto a las restricciones anatómicas, por ejemplo, se puede utilizar información *a priori* para limitar el radio de búsqueda de dipolo solo a las regiones temporales, frontales y parietales. Esto se puede lograr reduciendo el radio que el dipolo se puede alejar a partir de una posición de inicio (“semilla”). Por otro lado, utilizando un modelo BEM realista se pueden mejorar las localizaciones de los dipolos, de manera que las soluciones entre diferentes modelos de fuente pueden resultar más consistentes. Por último, utilizando ventanas de tiempo variables el investigador tiene el control de cuál información incluir dentro de la ventana y cuál dejar sin analizar. Sin embargo, se debe tener cuidado de no sesgar la investigación hacia resultados predefinidos, ya que se podrían estar eligiendo ventanas de tiempo en las cuales aparecen los sitios “deseados”.

Por último, se puede intentar un análisis, un poco distinto, para encontrar los cambios asociados a la edad como se realizó para el caso del componente P300. Frodl et al.

(2000) utilizaron un modelo de fuente en el cual fijan un dipolo en la parte temporo-basal y otro en la parte temporo-superior, en cada hemisferio, dando un total de cuatro dipolos que “censan” los cambios de los mapas topográficos asociados a la edad. Ellos realizan un análisis estadístico de amplitud de los dipolos. De igual manera, para el caso del efecto N400, se pueden fijar dipolos, por ejemplo en el lóbulo temporal medio y en el lóbulo frontal en ambos hemisferios, de manera que se puedan encontrar cambios en su magnitud. La fijación de tales dipolos puede apoyarse en los resultados de esta investigación y en los resultados reportados en trabajos previos.

CONCLUSIONES

Consideramos que el aporte principal de esta investigación consiste en sentar las bases metodológicas, es decir, el establecimiento de un conjunto de criterios y pasos a seguir, para resolver el problema de localización de fuentes del componente N400 con el uso de datos EEG. Como se mencionó en el capítulo II, hasta el momento de la revisión bibliográfica ('95 a '01) se han localizado fuentes del componente N400 usando PET, fMRI, MEG y métodos intracraneales; sin embargo, no existe ningún trabajo publicado que haya utilizado datos EEG. Por otro lado, la importancia de utilizar los datos EEG para resolver el problema mencionado radica en que se hace uso de una técnica no invasiva, más accesible económicamente que las otras técnicas, lo cual, en un momento dado, permitiría su aplicación clínica masiva. Por último, este trabajo puede motivar el inicio de otras investigaciones relacionadas con la detección de fuentes de otros potenciales evocados (auditivos, visuales, etc.), explotando los recursos con los que cuenta el departamento de ingeniería eléctrica de la UAM-I.

Además de esta conclusión general, a continuación se presentan varias conclusiones específicas:

A) Los resultados obtenidos aplicando la metodología I, confirmaron en forma independiente (mediante la solución del problema inverso) los resultados obtenidos por la investigación previa: i) hay un retraso de latencia del efecto N400, ii) no hay cambios de magnitud en la magnitud del dipolo, y por lo tanto, del efecto, iii) los cambios en los mapas topográficos corresponden a cambios en la orientación del dipolo.

B) La metodología I es adecuada si únicamente se desea caracterizar a las poblaciones con el estudio estadístico de los parámetros de dipolo equivalente. Tiene la ventaja de utilizar

solamente información funcional. Sin embargo tiene la limitante de que los resultados de localización no tienen significado anatómico.

C) La metodología II resultó una propuesta adecuada para estudiar el efecto N400 porque permitió obtener información de la localización de los generadores. Esta metodología tiene la ventaja de reducir la varianza residual y de reducir el número de soluciones del problema inverso.

D) A partir de los resultados de localización obtenidos, se puede concluir que con la edad hay una mayor activación de estructuras localizadas en el hemisferio derecho.

E) Con la edad, hay una menor activación de estructuras en el lóbulo frontal. Estas diferencias fueron bastante claras entre la población de ancianos y adultos.

F) La activación del giro fusiforme fue clara para la tarea semántica visual propuesta. También se activaron otras estructuras como son : los giros temporales medio y superior, el giro del cíngulo, el giro hipocampal y la región fronto-parietal (giro precentral y postcentral).

G) Se debe realizar una investigación proponiendo una metodología más estricta de manera que se puedan encontrar diferencias aún más claras entre las poblaciones. Además se deben de utilizar datos EEG con menos ruido y trabajar con un mayor número de sujetos de estudio.

REFERENCIAS

Akay, M. (1996). "Detection and estimation methods for biomedical signals". *Academic Press*, California.

Ary, J.P., Klein, S.A. y Fender D.H. (1981). "Location of sources of evoked potentials: corrections for skull and scalp thickness". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 28: 447-452.

Awada, K.A., Jackson, D.R., Williams, J.T., Wilton, D.R., Baumann, S.B. y Papanicolaou, A.C. (1997). "Computational aspects of finite element modeling in EEG source localization". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44: 736-752.

Baillet, S. y Garnero, L. (1997). "A bayesian approach to introducing anatomic-functional priors in the EEG/MEG inverse problem". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44: 374-385.

Banich, M.T. (1997), "Neuropsychology: The neuronal basis of mental function". *Houghton Mifflin Company*, Boston, U.S.A.

Carrie, A.J., Ken, A.P., Heather, K.M. y Kutas, M. (1998). "Memory changes with normal aging: behavioral and electrophysiological measures". *Psychophysiology*, 35: 669-678.

Castellanos, P., Godínez, R., Jiménez, J. y Medina, V. (1997). "Electrofisiología humana. Un enfoque para ingenieros". *Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa*. México, D.F.

Castillo, G. (1997). "Índices electrofisiológicos de los cambios en la memoria semántica asociados a la edad". Tesis. *Universidad Nacional Autónoma de México*. México, D.F.

Castillo, G. (2001). "Evaluación electrofisiológica del procesamiento semántico de palabras y dibujos: ¿Existen cambios asociados a la edad?". Tesis. *Universidad Nacional Autónoma de México*. México, D.F.

Castillo, G. y Ostrosky, F. (2001). "Organización y acceso a la memoria semántica: un estudio electrofisiológico". *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 3: 183-196.

Collins, A.M. y Loftus, E.F. (1975). "A spreading-activation theory of semantic processing". *Psychological Review*, 82: 407-428.

- Cornejo, J.M. (1997).** “Extracción de la información bioeléctrica”. En: Registros Electrofisiológicos para el Diagnóstico de la Patología de la Comunicación Humana. *Instituto Nacional de la Comunicación Humana, México, D.F.:* 53-65.
- Crouzeixl, A., Yvert, B., Bertrand, O. y Pernier, J. (1999).** “A systematic evaluation of dipole reconstruction accuracy with spherical and realistic head models in MEG”. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 110: 2176-2188.
- Cuffin B.N. (1990).** “ Effects of the dead shape on EEG’s and MEG’s”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37: 44-52.
- Cuffin B.N. (1991).** “Eccentric spheres models of the head”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 38: 871-878.
- Cuffin B.N. (1993).** “ Effects of local variations in skull and scalp thickness on EEG’s and MEG’s”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40: 42-48.
- Cuffin B.N. (1996).** “EEG localization accuracy improvements using realistically shaped head models”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43: 299-303.
- Cuffin B.N. (1998).** “EEG Dipole Source Localization. Using Inverse Solutions for Determining Source Localizations”. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, Sep./Oct.: 118-122.
- CURRY (1999a).** “User Guide CURRY for CURRY version 4.0”, *Neurosoft, Inc.*, Neuro Scan Labs, USA.
- CURRY (1999b).** “Reference Manual CURRY for CURRY version 4.0”, *Neurosoft, Inc.*, Neuro Scan Labs, USA.
- Choi, Y.-H. (1999).** “Alternating projection for maximum-likelihood source localization using eigendecomposition”. *IEEE Signal Processing Letters*, 6: 73-75.
- De Munck, J.C., Vijn, P.C.M. y Spekrijse, H. (1991).** “A practical method for determining electrode positions on the head”. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79: 85-87.
- Diamantaras, K.I. y Kung, S.Y. (1996).** “Principal component neural networks, theory and applications”. *John Wiley and Sons, Inc.*, New York.
- Elger, C.E., Grunwald, T., Lehnertz, K., Kutas, M., Helmstaedter, C., Brockhaus, A., Van Roost, D., y Heinze, H.J. (1997).** “Human temporal lobe potentials in verbal learning and memory processes”, *Neuropsychologia*, 35: 657-667.
- Friedlander, B. (1990).** “A sensitivity analysis of the MUSIC algorithm”, *IEEE transactions on acoustics, speech, and signal processing*, 38: 1740-1751.

Friedman, D., Sutton, S., Putman, L., Brown, C. y Erlenmeyer-Kimling, L. (1989). “ERP components in pictures matching in children and adults”. *Psychophysiology*, 24: 570-589.

Frodl, T., Juckel, G., Galliant, J., Bottlender, R., Riedel, M., Preuss, U., Möller, H.J. y Hegerl, U. (2000). “Dipole localization of P300 and normal aging”, *Brain Topography*, 13: 3-9.

Fuchs, J.-J. (1996). “Rectangular pisarenko method applied to source localization”. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 44: 2377-2383.

Fuchs, J.-J., Chuberre, H. (1994). “A deconvolution approach to source localization”. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 42: 1462-1470.

Fuchs, M., Drenckhahn, R., Wischmann, H.A. y Wagner, M. (1998). “An improved boundary element method for realistic volume conductor modeling”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45: 980-997.

Gerson, J., Vardenas, V.A. y Fein, G. (1994). “Equivalent dipole parameter estimation using simulated annealing”. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92: 161-168.

Geselowitz, D.B. (1970). “On the magnetic field generated outside an inhomogeneous volume conductor by internal volume currents”. *IEEE Transactions on Magnetics*, 6: 346-347.

Gómez, C.M., Clark, V.P., Fan, S., Luck, S.J. y Hillyard S.A. (1994). “Sources of attention-sensitive visual event-related potentials”. *Brain Topography*, 7: 41-51.

Grossman, S.I. (1996). “Álgebra lineal”. McGraw-Hill, quinta edición en español, México.

Guillem, F., N’Kaoua, B., Rougier, A., y Claverie, B. (1995). “Intracranial topography of event-related potentials (N400/P600) elicited during a continuous recognition memory task”. *Psychophysiology*, 32: 382-392.

Gunter, T.C., Jackson, J.L. y Mulder, G. (1992). “Aging effects on semantic academics”. *Psychophysiology*, 29: 38-54.

Halgren, E., Baudena, P., Heit, G., Clarke, M. y Marinkovic, K. (1994a). “Spatio-temporal stages in face and word processing. I. Depth recorded potentials in the human occipital and parietal lobes. *Journal of Physiology*, 88: 1-50.

Halgren, E., Baudena, P., Heit, G., Clarke, M., Marinkovic, K. y Chauvel, P. (1994b). “Spatio-temporal stages in face and word processing. 2. Depth recorded potentials in the human frontal and Rolandic cortices. *Journal of Physiology*, 88: 51-80.

Haneishi, H., Ohyama, N., Sekihara, K. y Honda, T. (1994). “Multiple current dipole estimation using simulated annealing”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 41: 1004-1009.

Harbin, T., March, G. y Harvey, M. (1984). “Differences in the late components of the event related potentials due to age and to semantic and non-semantic tasks”. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 59: 489-492.

Haueisen, J., Ramon, C., Eiselt, M., Brauer, H. y Nowak, H. (1997). “Influence of tissue resistivities on neuromagnetic fields and electric potentials studied with a finite element model of the head”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44: 727-735.

Hayt, W. H. (1991). “Teoría electromagnética”. *McGraw-Hill*, quinta edición (segunda en español), México.

He, R., Rao, L., Liu, S., Yan, W., Narayana, P.A. y Brauer H. (2000). “The method of maximum mutual information for biomedical electromagnetic inverse problems”. *IEEE Transactions on Magnetics*, 36: 1741-1744.

Herrera J.C., Medina V., Yañez O., Castillo G., Ostroski F. (2001) “Análisis de los Cambios Asociados a la Edad en los Dipolos que Generan la Onda N400”, *Memorias II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica, La Habana, Cuba* (4 páginas en CD).

Hoshiyama, M., Kakigi, R., Koyama, S., Watanabe, S. y Shimojo, M. (1997). “ Activity in posterior parietal cortex following somatosensory stimulation in man: Magnetoencephalographic study using spatio-temporal source analysis”. *Brain Topography*, 10: 23-30.

Iragui, V., Kutas, M. y Salmon, D. (1996). “Event-related brain potentials during semantic categorization in normal aging and senile dementia of the Alzheimer’s type”. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 4: 1-15.

Iramina, K. y Ueno, S. (1994). “ Source localization of auditory evoked magnetic fields during waking and sleep stages”. *Transactions on Magnetics*, 30: 4716-4718.

Iramina, K. y Ueno, S. (1996). “Source estimation of spontaneous MEG activity and auditory evoked responses in normal subjects during sleep”. *Brain Topography*, 8: 297-301.

Kamada, K., Kober, H., Saguer, M., Möller, M., Kaltenhäuser, M. y Vieth, J. (1998). “Responses to silent kanji reading of the native japanese and german in task substraction magnetoencephalography”. *Cognitive Brain Research*, 7: 89-98.

Kavanagh, R.N., Darcey, T.M., Lehmann, D. y Fender, D.H. (1978). “Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 25: 421-429.

Khosla, D., Singh, M. y Don, M. (1997). "Spatio-temporal EEG source localization using simulated annealing". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44: 1075-1091.

Kirkpatrick, S., Gelatt, C.D.J. y Vecchi, M.P. (1983). "Optimization by simulated annealing". *Sci.*, 220: 671-680.

Knösche, T.R., Berends, E.M., Jagers, H.R.A. y Peters, M.J. (1998). "Determining the number of independent sources of the EEG: A simulation study on information criteria". *Brain Topography*, 11: 111-124.

Koles, Z.J. (1998). "Trends in EEG source localization". *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106: 127-137.

Kutas, M. y Hillyard, S. (1980). "Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity". *Science*, 207: 203-205.

Kutas, M. e Iragui, V. (1998). "The N400 in a semantic categorization task across 6 decades". *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108: 456-471.

Leahy, R.M., Mosher, J.C., Spencer, M.E., Huang, M.X. y Lewine, J.D. (1998). "A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom". *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107: 159-173.

Lidaka, T., Sadato, N., Yamada, H., Murata, T., Omori, M. y Yonekura, Y. (2001). "An fMRI study of the functional neuroanatomy of picture encoding in younger and older adults". *Cognitive Brain Research*, 11: 1-11.

Marquardt, D.W. (1963). "An algorithm for least-squares estimation of non-linear parameters". *J. Soc. Indust. Appl. Math.*, 11: 431-441.

Mayer, M., Schulze, S., Danek, A. y Bötzel, K. (1999). "Dipole source analysis in persistent mirror movements". *Brain Topography*, 12: 49-60.

McCarthy, G., Nobre, A.C., Bentin, S. y Spencer, D.D. (1995). "Language-related field potentials in the anterior medial temporal lobe: I. Intracranial distribution and neural generators. *Journal of Neuroscience*, 15: 1080-1089.

McPherson, W.B. y Holcomb, P.J. (1999). "An electrophysiological investigation of semantic priming with pictures of real objects". *Psychophysiology*, 36: 53-65.

Mosher, J.C., Lewis, P.S., Leahy, R.M. (1992). "Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39: 541-557.

Mosher, J.C. y Leahy, R.M. (1998). "Recursive MUSIC: A framework for EEG and MEG source localization". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45: 1342-1354 .

Mosher, J.C. y Leahy R.M. (1999). "Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC ". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47: 332-340.

Mosher, J.C., Leahy, R.M. y Lewis, P.S. (1999). "EEG and MEG: Forward solutions for inverse methods". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46: 245-259.

Nagano, T., Ohno, Y., Uesugi, N., Ikada, H., Ishiyama, A. y Kasai, N. (1998). "Multi-source localization by genetic algorithm using MEG". *IEEE Transactions on Magnetics*, 34: 2976-2979.

Nakagawa, S., Ueno, S., Iramina, K. y Weinberg, H. (1996). " MEG and EEG evoked by verbal cognitive tasks". *IEEE Transactions on Magnetics*, 32: 4932-4934.

Neely, J.H. (1977). "Semantic priming and retrieval from lexical memory: roles of inhibitionless spreading activation and limited-capacity attention". *Journal Experimental Psychology*, 106: 226-254.

Nelder, J. y Mead, R. (1965). "A simplex method for function minimization", *Comput. J.*, 4: 308-313.

Nenonen, J.T. (1994). "Solving the inverse problem in magnetocardiography". *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, Aug./Sep.: 487-496.

Nowinski, W.L., Bryan, R.N. y Raghavan, R. (1997). "The electronic clinical brain atlas". *Thieme Medical Publishers, Inc.*, New York. Basado en el atlas de Talairach, J. y Tournoux, P., "Co-planar stereotaxic atlas of the human brain", Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1988.

Ollikainen, J., Vaukonen, M., Karjalainen, P.A., Ronkanen, P.J. y Kaipio J.P. (1997). "Effect of skull inhomogeneities on EEG localization accuracy". *Proceedings - 19th International Conference - IEEE/EMBS*, Oct. 30 - Nov. 2, Chicago, Il. USA.

Ossenblok, P., Fuchs, M., Velis, D.N., Veltman, E., Pijn, J.P. y Lopes da silva, F.H. (1999). "Source analysis of lesional frontal-lobe epilepsy; Spatio-temporal and cortical current-density approaches for locating the origin of interictal discharges". *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, May/June: 67-77.

Ostrosky-Solís, F. y Chayo-Dichy, R. (1997). "Potenciales tardíos y funciones cognitivas". En: Registros Electrofisiológicos para el Diagnóstico de la Patología de la Comunicación Humana. *Instituto Nacional de la Comunicación Humana*. México, D.F.: 219-229.

Ostrosky-Solis, F., Castañeda, M., Pérez, M., Castillo, G. y Bobes, M.A. (1998). "Cognitive brain activity in Alzheimer's disease: Electrophysiological response during picture semantic categorization", *Journal of the International Neuropsychology Society*, 4: 415:425.

Pascual-Marqui, R. D. (1994). “ Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain”. *International Journal of Psychophysiology*, 18: 49-65.

Pascual-Marqui, R. D. (1999). “Review of methods for solving the EEG inverse problem”. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 1: 75-86.

Perani, D., Schnur, T., Tettamanti, M., Gorno-Tempini, M., Cappa, S.F. y Ferruccio, F. (1999). “Word and picture matching: a PET study of semantic category effects”. *Neuropsychologia*, 37: 293-306.

Ponlmeier, R., Buchner, H., Knoll, G., Rienäcker, A., Beckmann, R. y Pesch, J. (1997). “The influence of skull – Conductivity Misspecification on inverse source localization in realistically shaped finite element head models”. *Brain Topograph*, 9: 157-162.

Raz, J., Biggins, C.A., Turetsky, B. y Fein, G. (1993). “Frequency domain dipole localization: Extensions of the method and applications to auditory and visual evoked potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40: 909-918.

Scherg, M. y Von Cramon, D. (1985). “Two bilateral sources of late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model”. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 62: 32-44.

Scherg, M. y Von Cramon, D. (1986). “Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex”, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 65: 344-360.

Schlitt, H.A., Heller, L., Aaron, R., Best, E. y Ranken D.M. (1995). “Evaluation of boundary element methods for the EEG forward problem: Effect of linear interpolation”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 42: 52-58.

Schmidt, R.O. (1986). “Multiple emitter location and signal parameter estimation”. *IEEE Transaction on Antennas and Propagation*, AP 34: 276-280.

Simos, P.G., Basile, L.F.H. y Papanicolaou, A. C. (1997). “Source localization of the N400 response in a sentence-reading paradigm using evoked magnetic field and magnetic resonance imaging”. *Brain Research*, 762: 29-39.

Soong, A.C.K. y Koles, Z.J. (1995). “ Principal-component localization of the sources of the background EEG”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 42: 59-67.

Spitzer, M., Kischka, U., Gückel, F., Bellemann, M.E., Kammer, T., Seyyedi, S., Weisbrod, M., Schwartz, A. y Brix, G. (1998). “Functional magnetic resonance imaging of category-specific cortical activation: evidence for semantic maps”. *Cognitive Brain Research*, 6: 309-319.

Squire, L.R. (1987). “Division of long term memory”. *Memory and Brain*, New York: 151-174.

Stok, C.J. (1987). “The influence of model parameters on EEG/MEG signal dipole source estimation”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 34: 289-296.

Strobach, P. (1998). “Fast recursive subspace adaptive ESPRIT algorithms”. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 46: 2413-2430.

Sun, M. y Scabassi, R.J. (2000). “The forward EEG solutions can be computed using artificial neural networks”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47: 1044-1057.

Supek, S. y Aine C.J. (1993). “Simulation studies of multiple dipole neuromagnetic source localization: Model order and limits of source resolution”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40: 529-540.

Talairach, J. y Tournoux, P. (1988). “Co-planar stereotaxic atlas of the human brain”. *Thieme Medical Publishers, Inc.*, New York.

Thompson-Schill, S.L., Aguirre, G.K., D’Esposito, M. y Farah, M..J. (1999). “A neural basis for category and modality specificity of semantic knowledge”. *Neuropsychologia*, 37: 671-676.

Tsakalides, P. y Nikias, C.L. (1995). “Maximum likelihood localization of sources in noise modeled as a stable process”. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 43: 2700-2713.

Tsakalides, P. y Nikias, C.L. (1996). “The robust covariation-based MUSIC (ROC-MUSIC) algorithm for bearing estimation in impulsive noise environments”. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 44: 1623-1633.

Uutela, K., Hämäläinen, M. y Salmelin, R. (1998). “Global optimization in the localization of neuromagnetic sources”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45: 716-723.

Van der Meij, W., Van der Dussen., Van Huffelen, A.C., Wieneke, G.H. y Van Nieuwenhuizen, O. (1997). “Dipole source analysis may differentiate benign focal epilepsy of childhood with occipital paroxysms from symptomatic occipital lobe epilepsy”. *Brain Topography*, 10: 115-120.

Vigário, R., Särelä, J., Jousmäki, V., Hämäläinen, M. y Oja, E. (2000). “Independent component approach to the analysis of EEG and MEG recordings”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47: 589-593.

Wen, P. y Li, Y. (2000). “Constructing head models by computation; A new method that considers the head as an inhomogeneous object consisting of many small homogeneous elements”. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, Nov./Dec.: 82-87.

Wieringa, H.J. (1993). “MEG, EEG and the integration with magnetic resonance”. Ph. D. Thesis, *University of Twente, Enschede, The Netherlands*, October.

Wiggs, C.L., Weisberg, J. y Martin, A. (1999). “Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval”. *Neuropsychologia*, 37: 103-118.

Wübbeler, G., Ziehe, A., Mackert, B.-M., Müller, K.-R., Trahms, L. y Curio G. (2000). “Independent component analysis of noninvasively recorded cortical magnetic dc-fields in humans”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47: 594-599.

Yamazaki, T., Kamijo, K., Kenmochi, A., Fukuzumi, S., Kiyuna, T., Takaki, Y. y Kuroiwa, Y. (2000) “Multiple equivalent current dipole source localization of visual event-related potentials during oddball paradigm with motor response”. *Brain Topography*, 12: 159-175.

Yuasa, M., Zhang, Q., Nagashino, H. y Kinouchi, Y. (1998). “EEG source localization for two dipoles by neural networks”. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 20: 2190-2192.

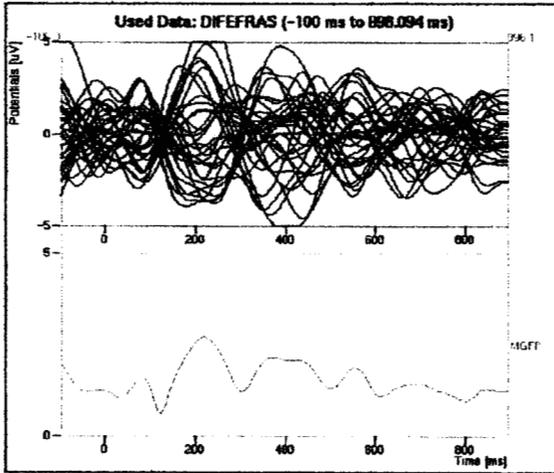
Zhang, Z. (1995). “A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multilayer anisotropic spheres”. *Phys. Med Biol.*, 40: 335-349.

Zhukov, L., Weinstein, D. y Johnson, C. (2000). “Independent component analysis for EEG source localization, An algorithm that reduces the complexity of localizing multiple neural sources”. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, May/June: 87-96.

APÉNDICE A. Grupo de Jóvenes

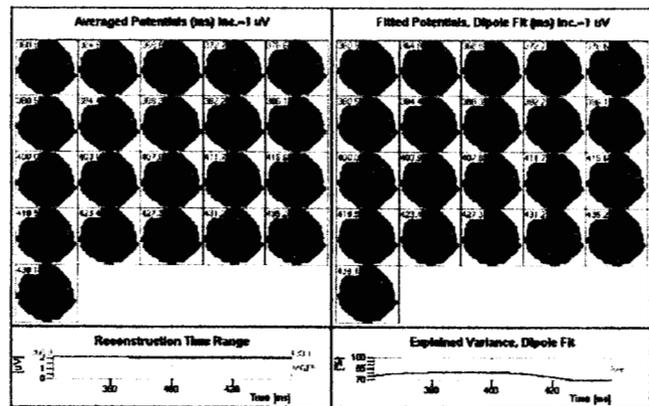
JOV1

A) Registros:

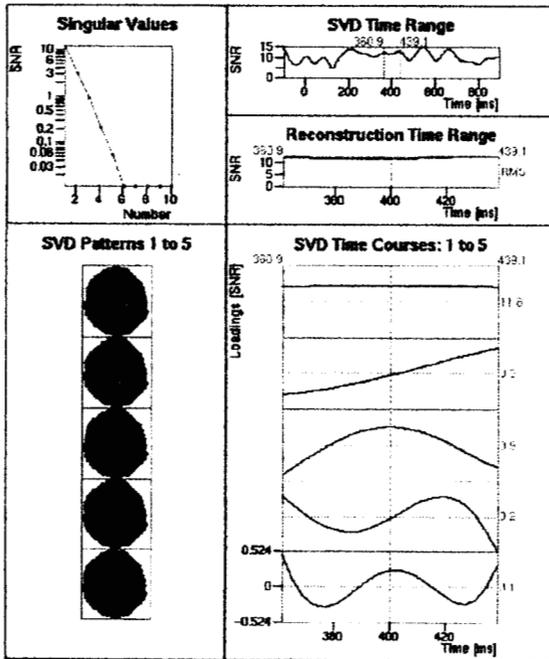


Varianza Residual: 19.25 %
 Rango válido: 370-410 ms
 Localización: (66.4,-6.8,14.3)mm
 Orientación: (0.40,-0.68,0.62)
 Magnitud: 60.08 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

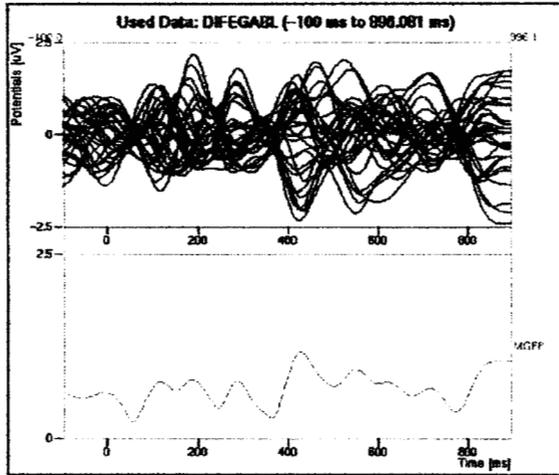
Estructura(s): Giro Precentral D.



C) Parámetros de dipolo(s):

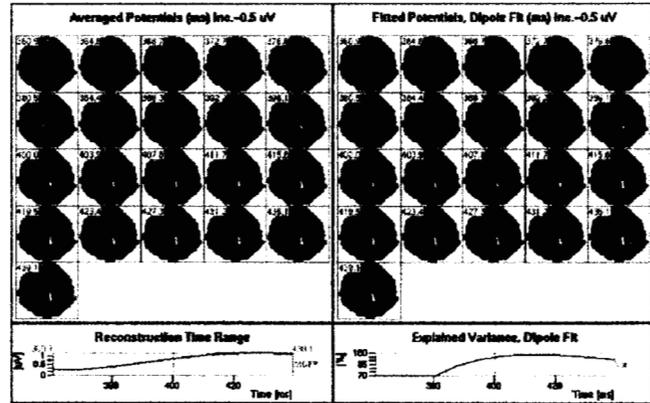
Razón señal a ruido: 15.2
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 384.4 ms

A) Registros:

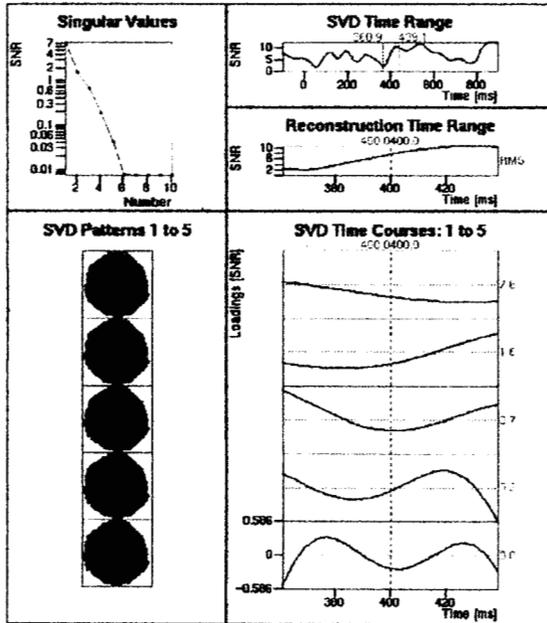


Rango válido: 400-440 ms
 Localización: (9.3,-65.1,11.3)mm
 Orientación: (-0.12,0.98,-0.08)
 Magnitud: 44.87 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

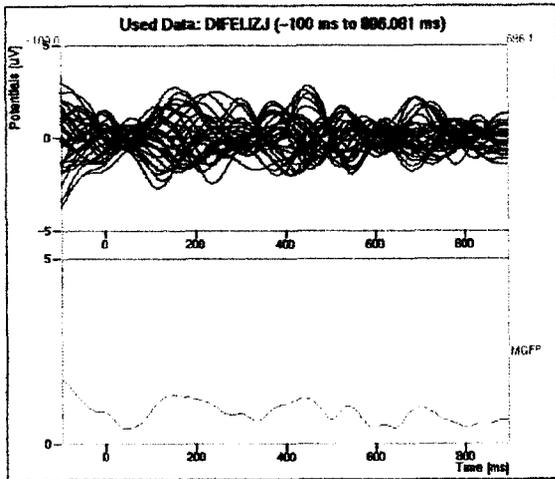
Estructura(s): Giro del Cingulo D. (posterior)



C) Parámetros de dipolo(s):

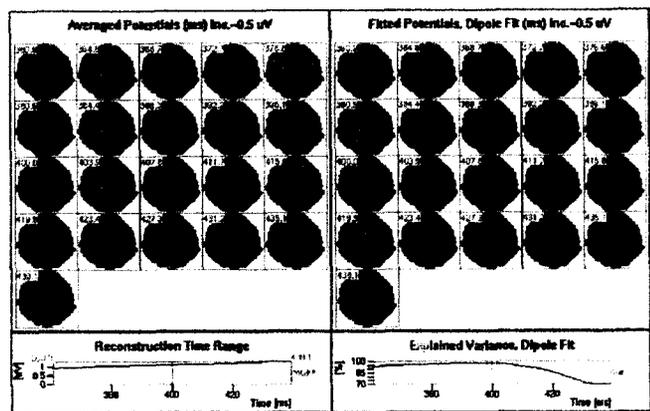
Razón señal a ruido: 12.4
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 415.6 ms
 Varianza Residual: 1.66 %

A) Registros:

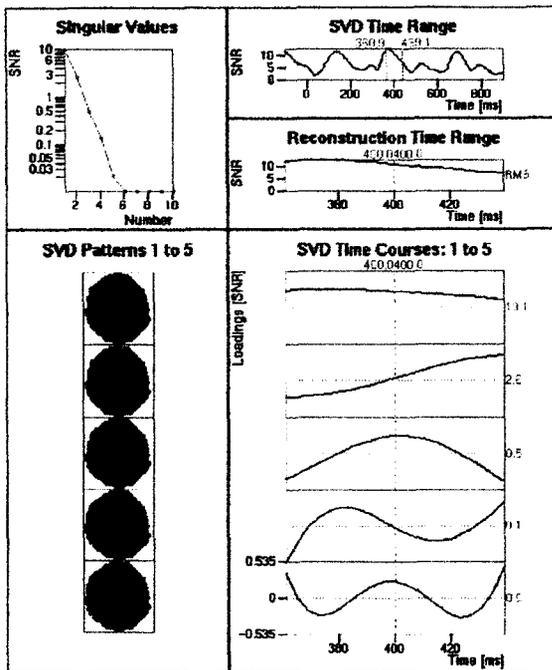


Varianza Residual: 1.74 %
 Rango válido: 360-410 ms
 Localización: (-24.4,-23.1,-19.7)mm
 Orientación: (-0.55,-0.45,0.71)
 Magnitud: 92.32 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

RM:
 Estructura(s): Giro Hipocampal I.

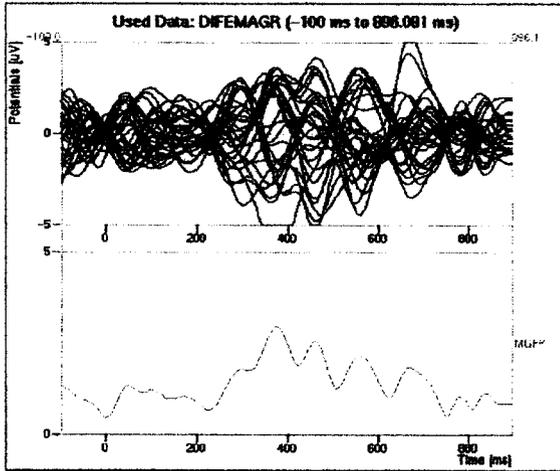


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 12.5
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 392.2 ms

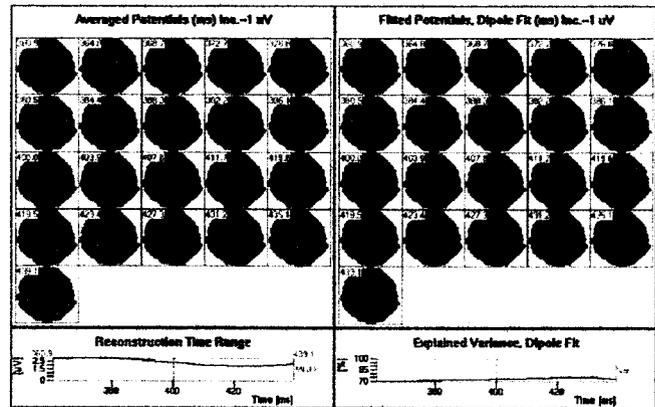
JOV4

A) Registros:

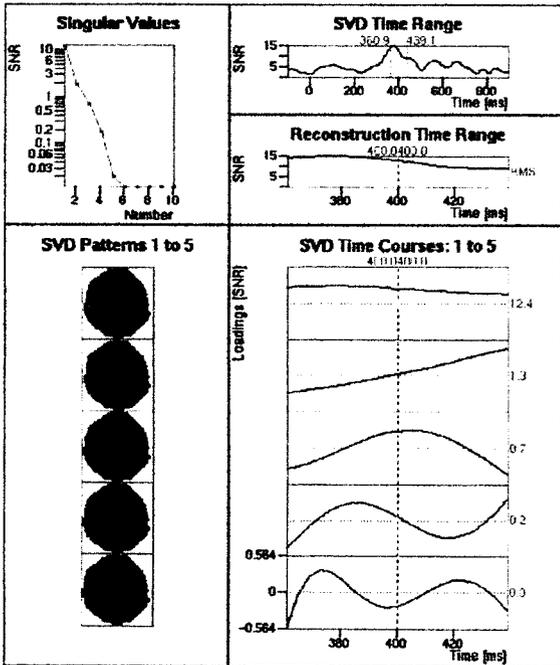


Varianza Residual: 28.10 %
 Rango válido: poco claro
 Localización: (8.6,-22.9,-24.8)mm
 Orientación: (0.15,-0.23,0.96)
 Magnitud: 218.8 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): Puente (Tracto corticospinal)

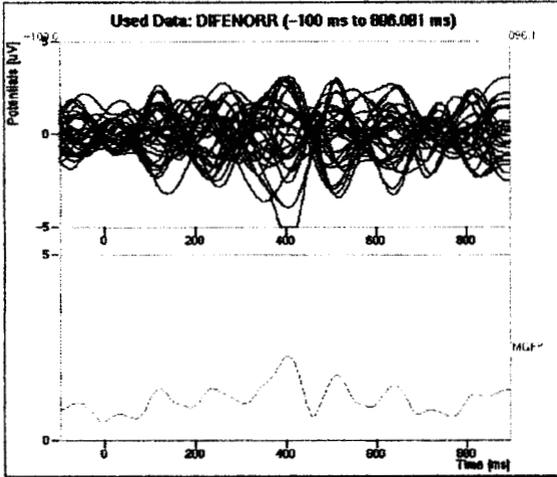


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 15.1
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 384.4 ms

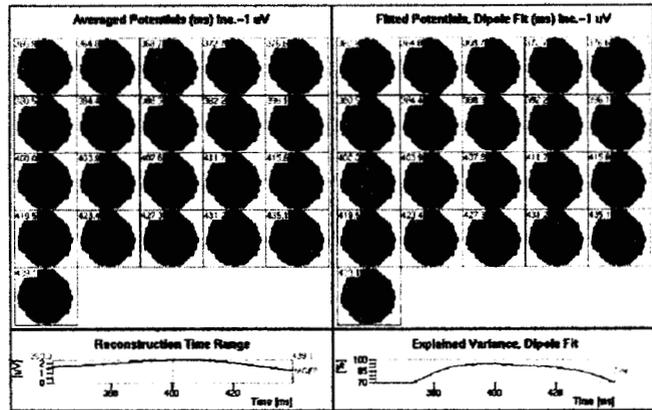
JOV5

A) Registros:

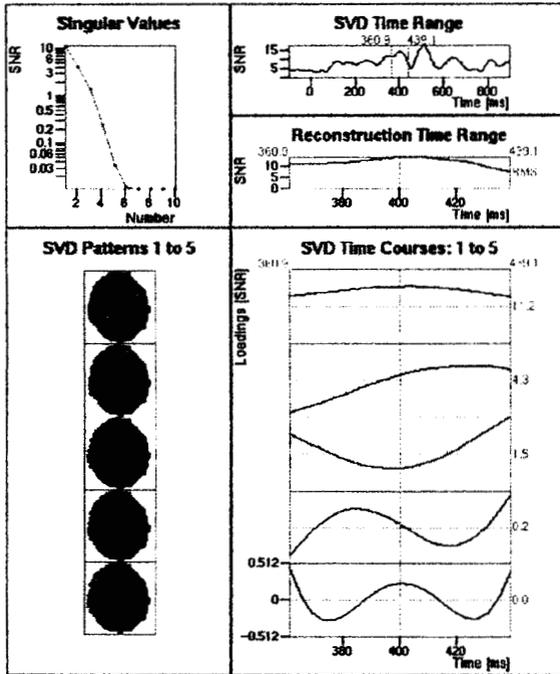


Varianza Residual: 5.78 %
Rango válido: 385-430 ms
Localización: (-31.7,-2.5,11.4)mm
Orientación: (-0.23,-0.53,0.82)
Magnitud: 90.58 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

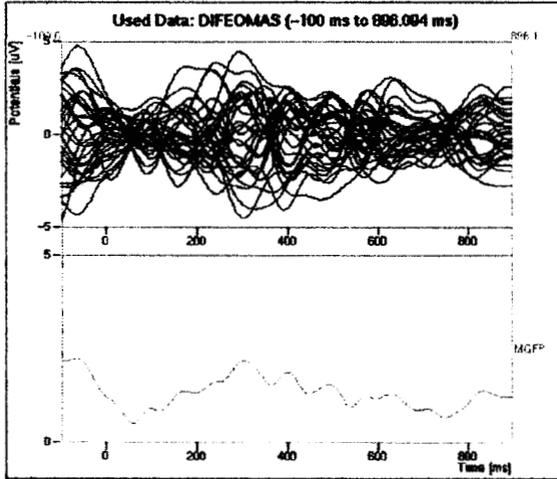
Estructura(s): Giro Hipocampal I.



C) Parámetros de dipolo(s):

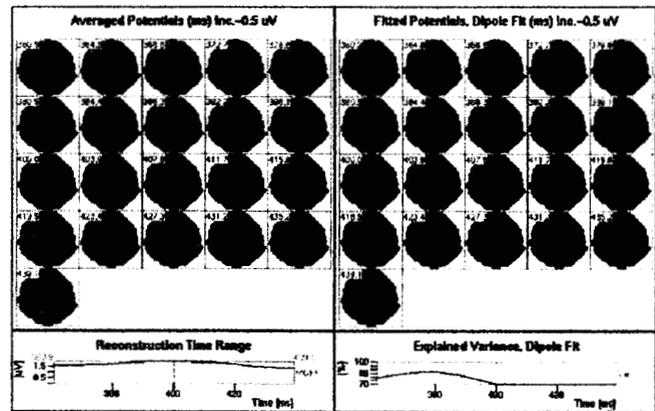
Razón señal a ruido: 17.3
Modo de inicio: Automático
Mejor ajuste en: 400.0 ms

A) Registros:

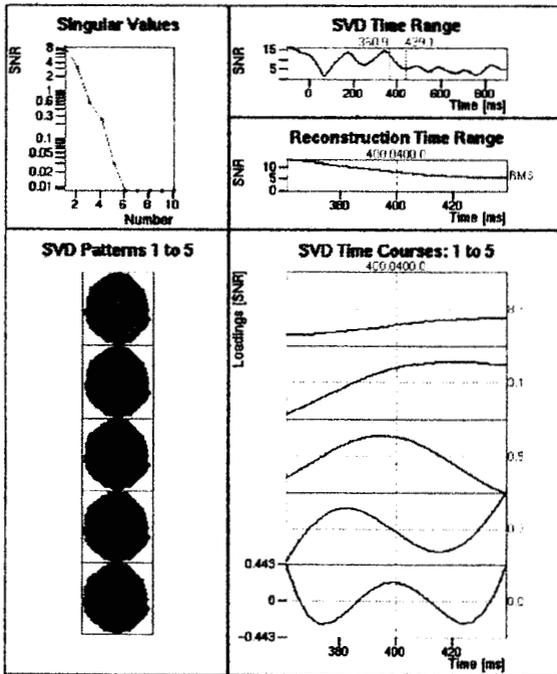


Rango válido: 370-395 ms
 Varianza Residual: 14.61 %
 Localización: (-12.9,-7.0,-7.7)mm
 Orientación: (0.20,0.08,0.98)
 Magnitud: 97.04 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): Hipotálamo I.

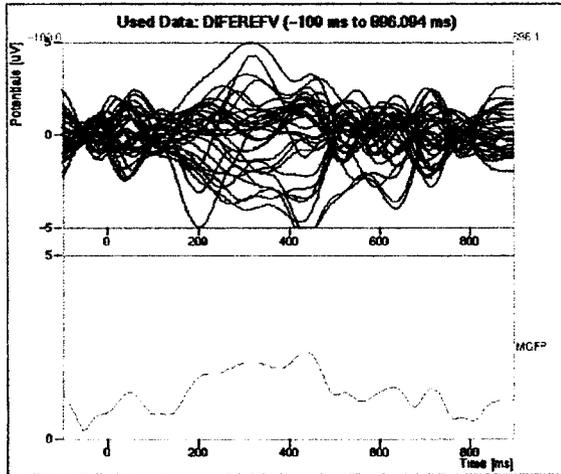


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 16.2
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 384.4 ms

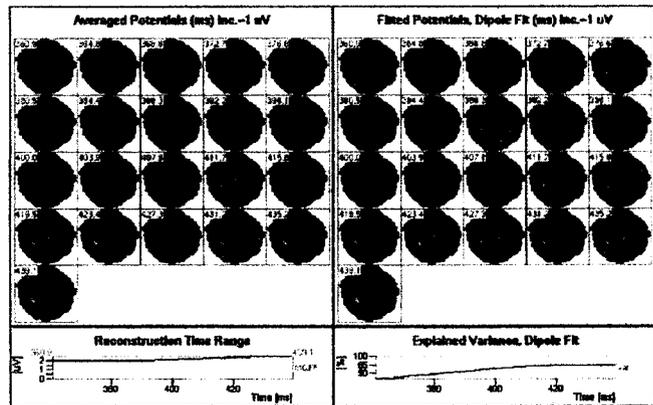
JOV7

A) Registros:

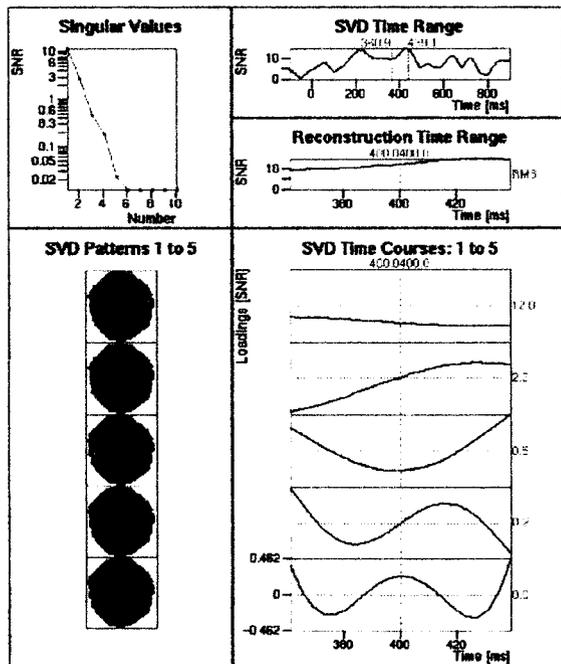


Localización: 1: (39.4,13.1,-23.2)mm;
 2: (-16.7,-87.0,31.2)mm;
 3: (-11.5,-17.1,1.5)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

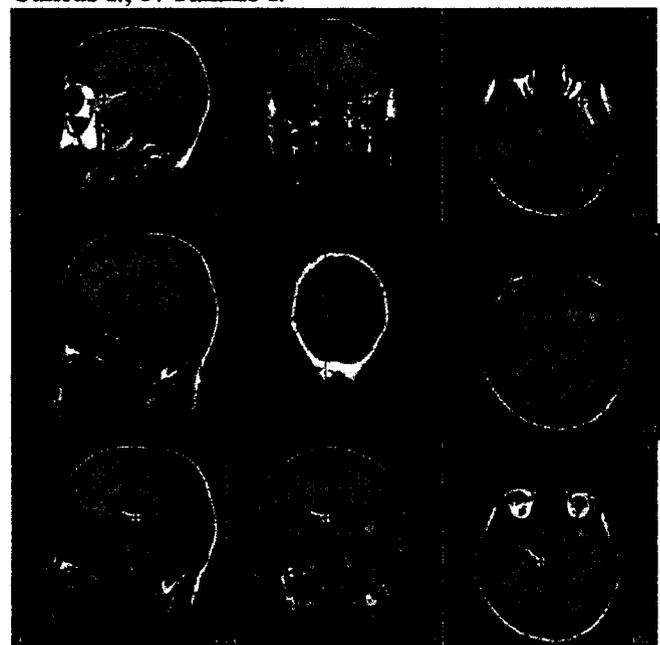


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: G. Temporal Superior I.; 2: Cuneus I.; 3: Tálamo I.

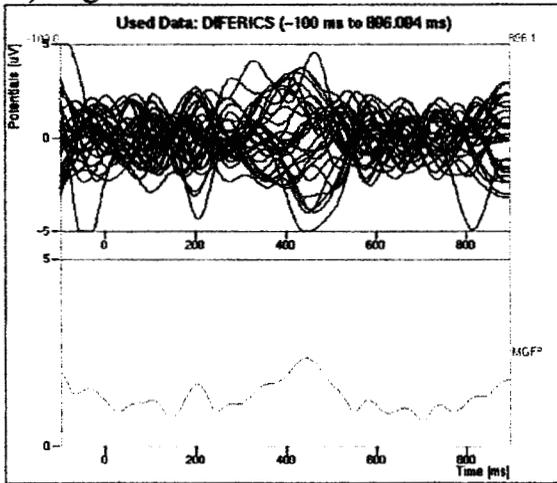


C) Parámetros de dipolo(s):

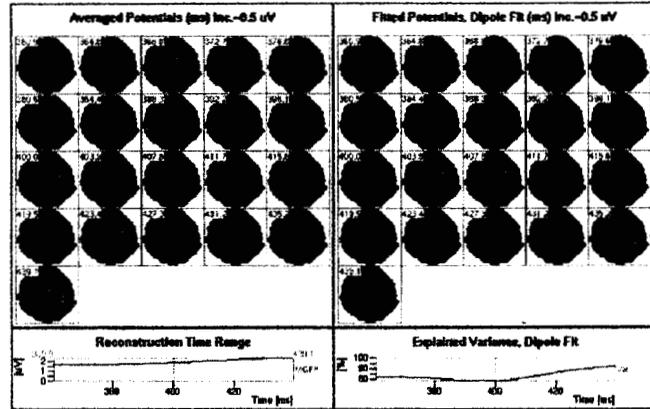
Razón señal a ruido: 14.6
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 431.2 ms
 Varianza Residual: 5.04 %
 Rango válido: 380-440 ms

JOV8

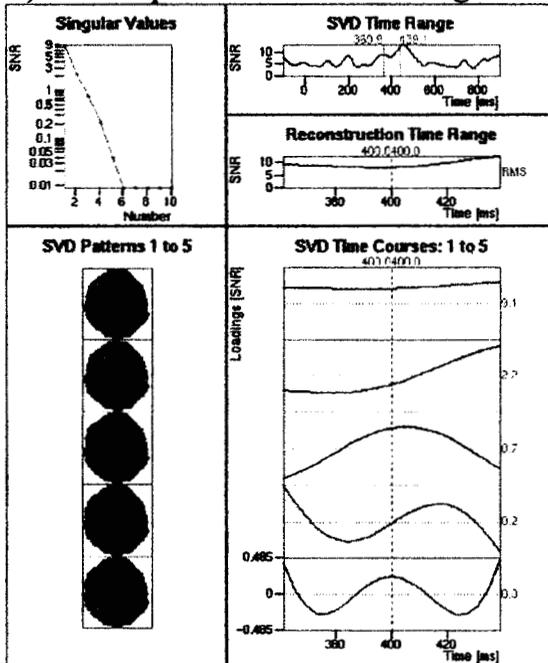
A) Registros:



D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

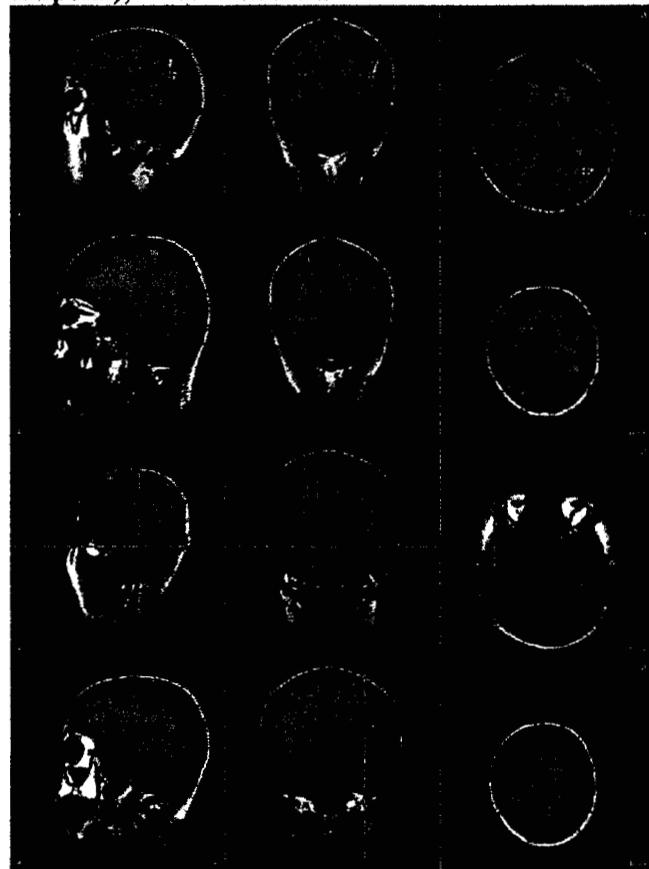


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

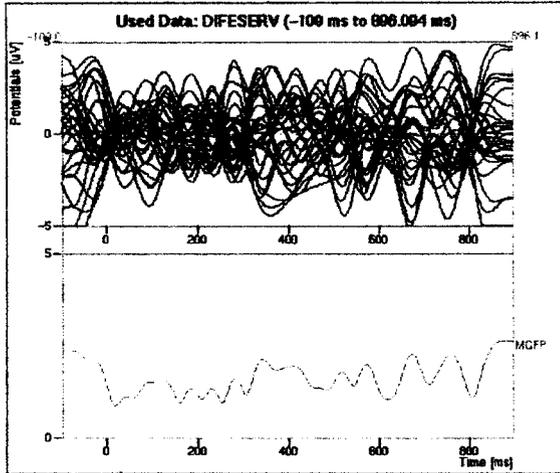
Estructura(s): 1: G. Temporal Superior D.; 2: L. Parietal Superior I.; 3: G. Fusiforme I. (parte temporal); 4: G. Postcentral D.



C) Parámetros de dipolo(s):

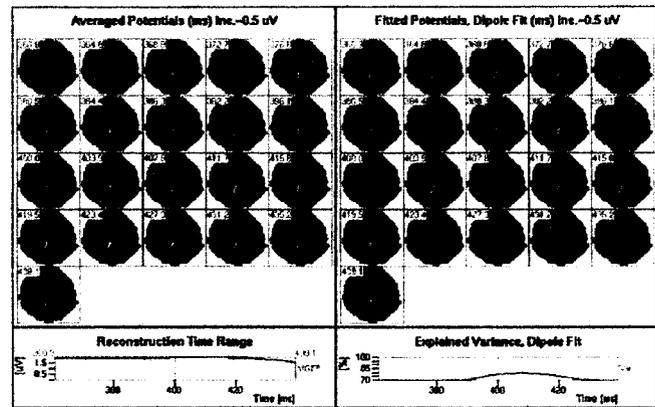
Razón señal a ruido: 13.2
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 439.1 ms
 Varianza Residual: 8.03 %
 Rango válido: 420-440 ms
 Localización: 1: (47.0,-57.3,27.4)mm;
 2: (-30.6,-47.6,69.6)mm; 3: (-64.3,-32.2,-25.5) mm;
 4: (38.0,-22.7,65.4)mm.

A) Registros:

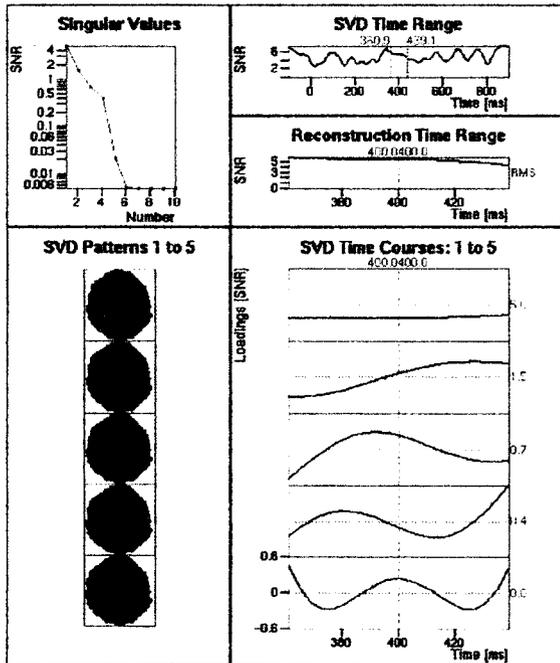


Varianza Residual: 20.71 %
 Rango válido: 400-420ms
 Localización: (-8.3,-41.6,-21.2)mm
 Orientación: (0.27,0.58,0.77)
 Magnitud: 77.18 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

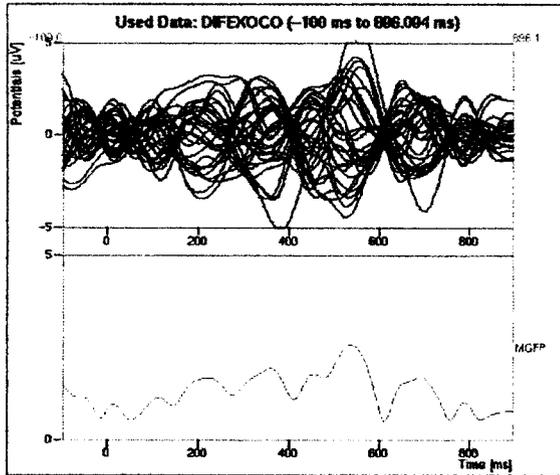
Estructura(s): Puente (parte posterior)



C) Parámetros de dipolo(s):

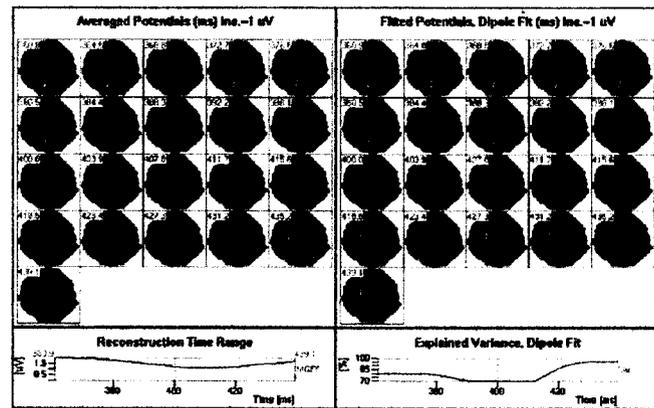
Razón señal a ruido: 7.2
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 407.8 ms

A) Registros:

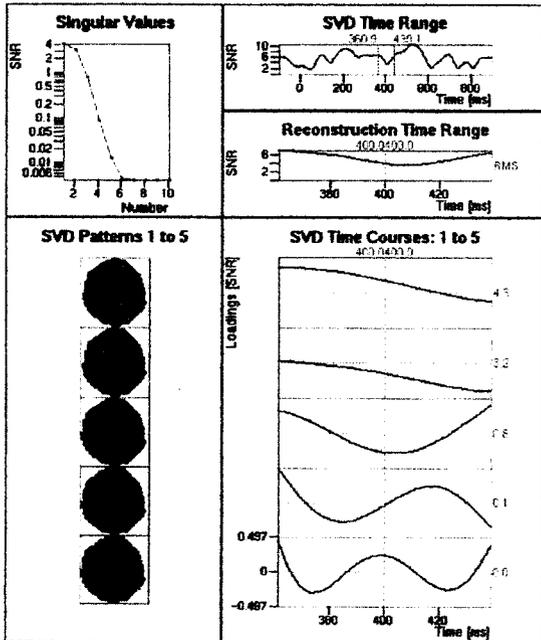


Rango válido: 425-440 ms
 Localización: 1: (-36.9,-27.9,52.9)mm;
 2: (-13.5,-71.4,-12.8)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

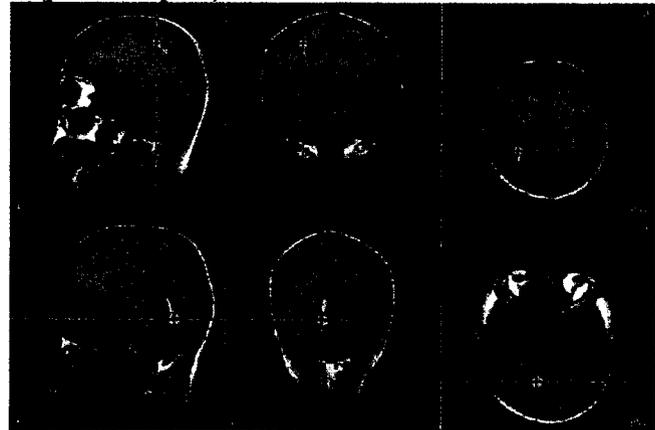


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: G. Postcentral I.; 2: G. Lingual I. (parte occipital)



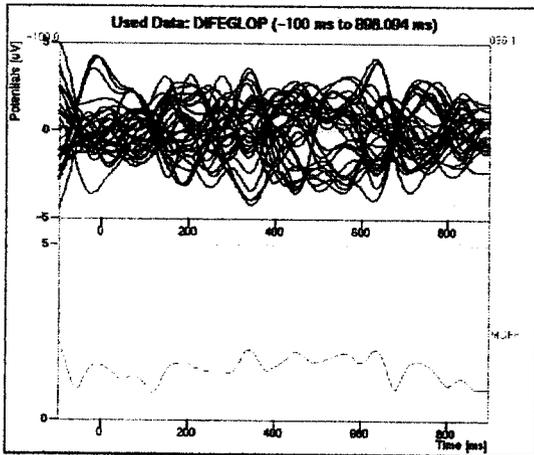
C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 10.6
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 407.8 ms
 Varianza Residual: 3.82%

APÉNDICE A. Grupo de Adultos

ADU1

A) Registros:

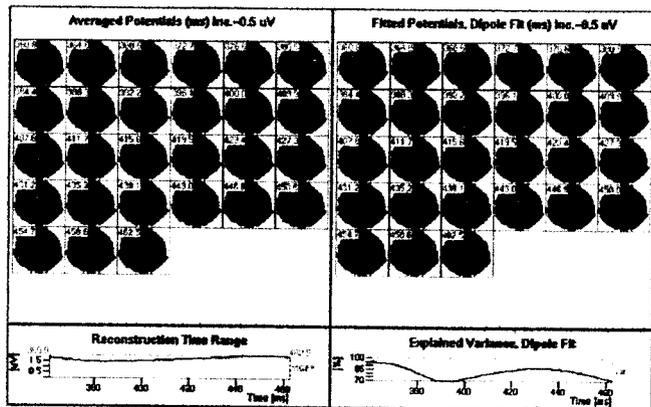


Varianza Residual: 5.14 %

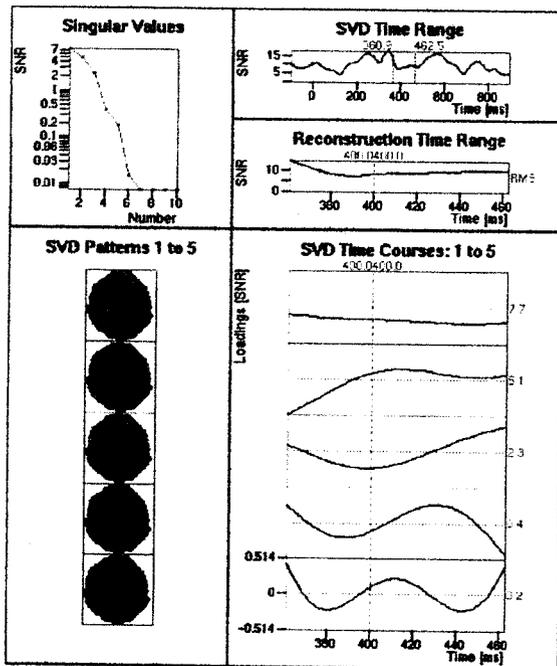
Rango válido: 360-370 ms (o de 420-445ms con V.R. de 15 %).

Localización: 1: (-1.1,-19.1,-22.9)mm;
2: (-7.4,9.1,-10.8)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

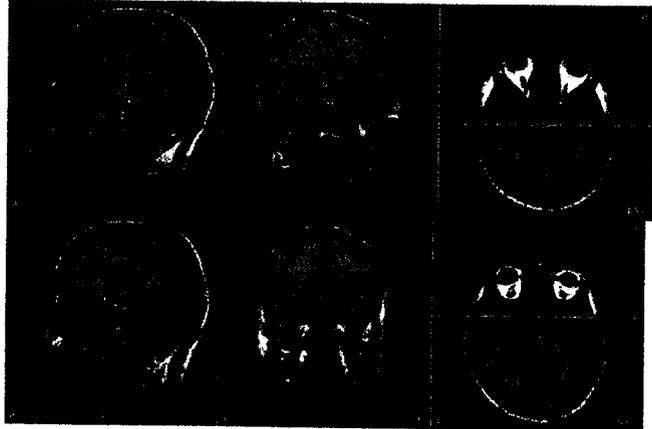


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

RM:
Estructura(s): 1: Puente (parte anterior); 2: G. Subcallosal I;



C) Parámetros de dipolo(s):

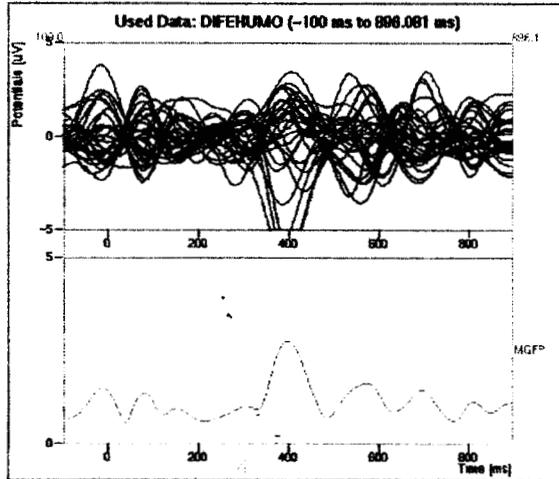
Razón señal a ruido: 18.0

Modo de inicio: Automático

Mejor ajuste en: 360.9 ms

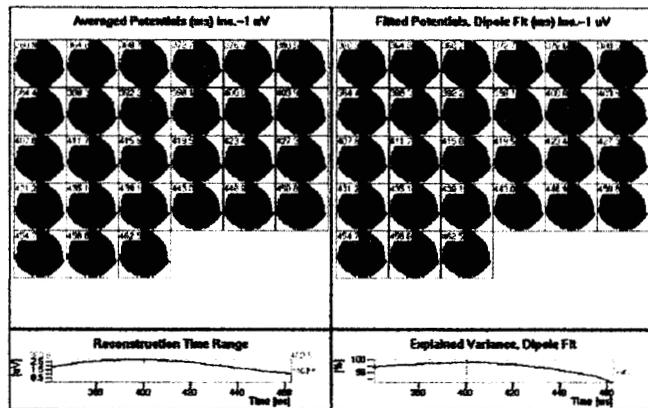
ADU2

A) Registros:

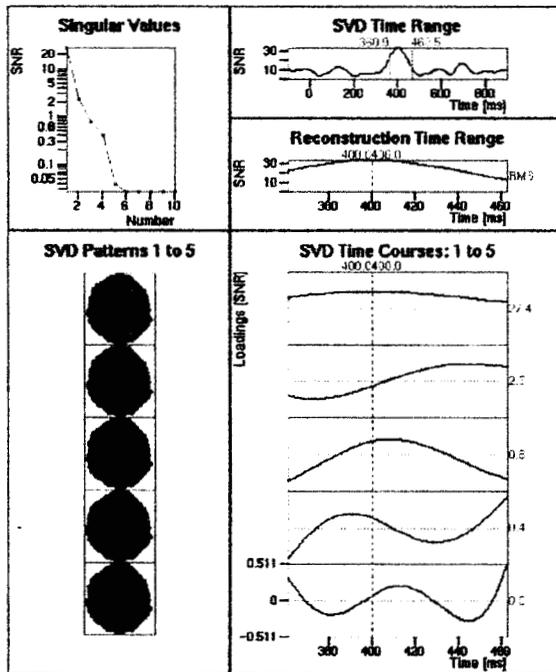


Varianza Residual: 0,80 %
 Rango válido: 360-460ms
 Localización: (8.5,18.4,-12.0)mm
 Orientación: (-0.11,-0.80,0.59)
 Magnitud: 122.7 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): G. Frontal Medial D.

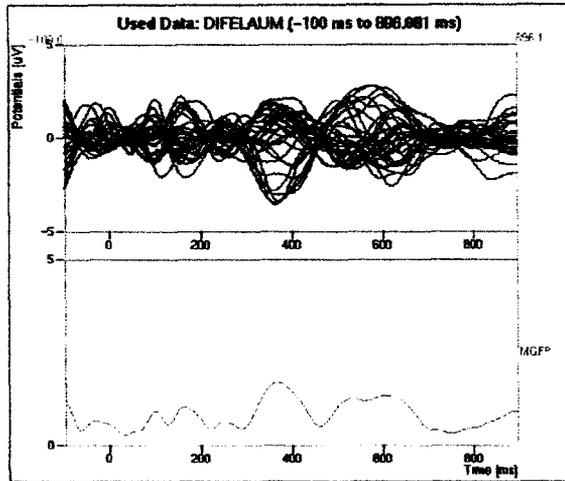


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 33.9
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 400.0 ms

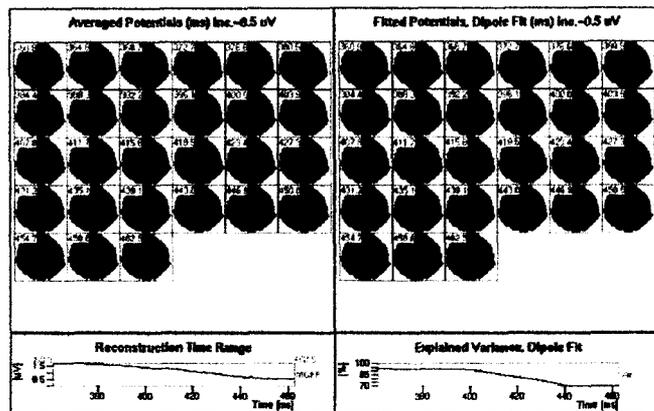
ADU3

A) Registros:

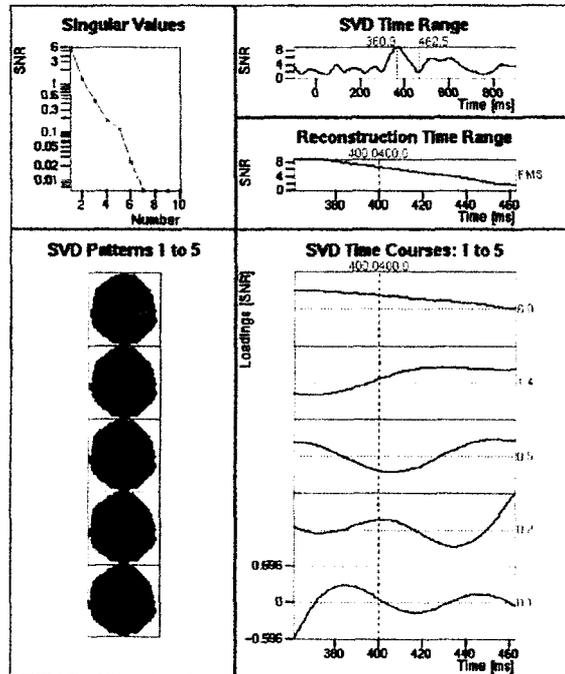


Varianza Residual: 6.23 %
 Rango válido: 360-410 ms
 Localización: (-8.3,20.3,-17.4) mm
 Orientación: (0.20,-0.59,0.78)
 Magnitud: 96.1 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): G. Frontal Medial I.

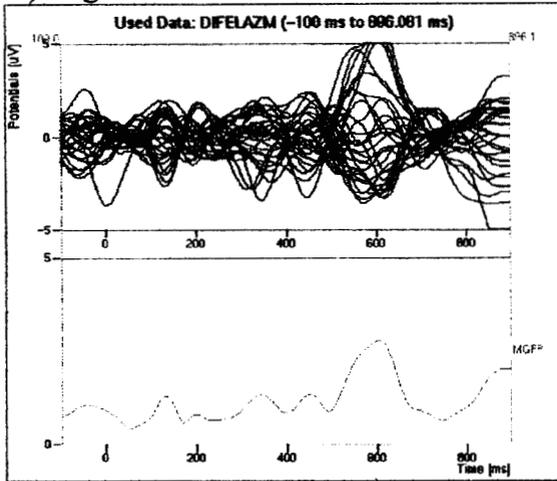


C) Parámetros de dipolo(s):

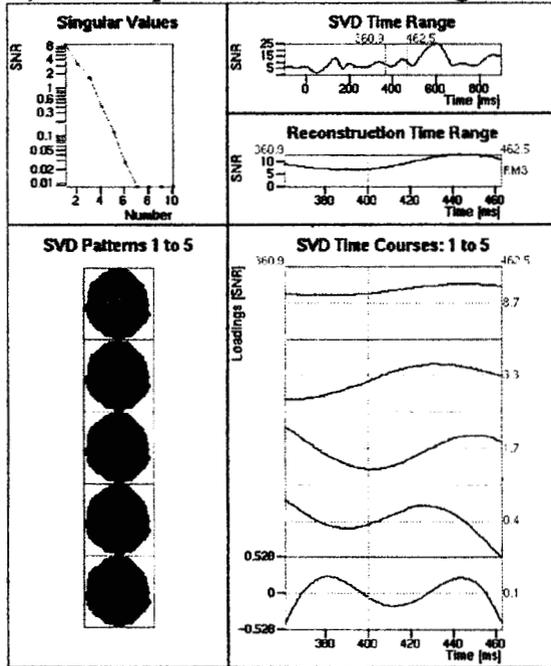
Razón señal a ruido: 9.0
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 360.9 ms

ADU4

A) Registros:



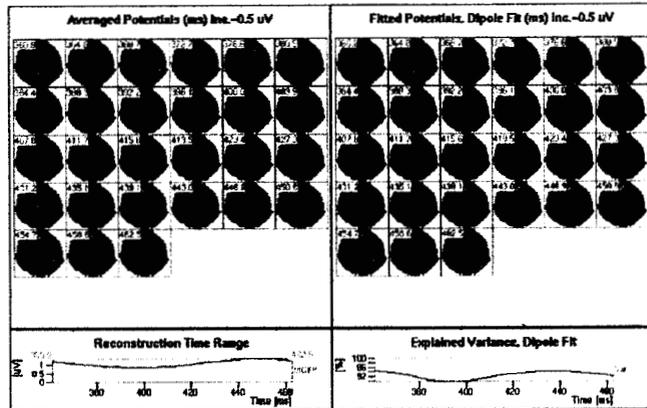
B) Descomposición en Valores Singulares:



C) Parámetros de dipolo(s):

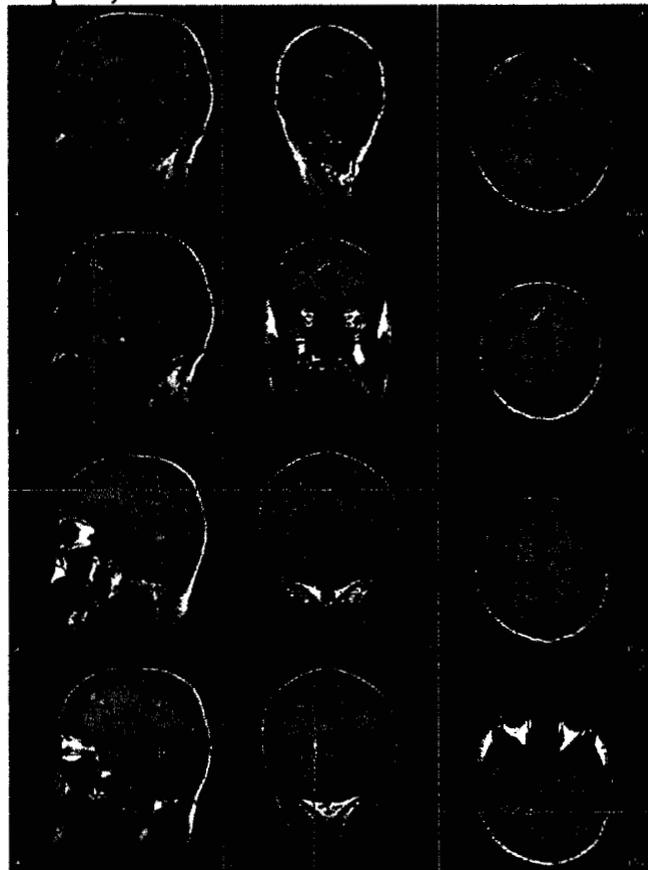
Razón señal a ruido: 25.2
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 364.7 ms
 Varianza Residual: 5.95 %
 Rango válido: 360-460 ms
 Localización: 1: (-6.9,-75.1,32.5)mm;
 2: (-3.6,41.2,33.7)mm; 3: (-35.9,-35.1,46.1) mm;
 4: (-20.6,-56.1,-7.3)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



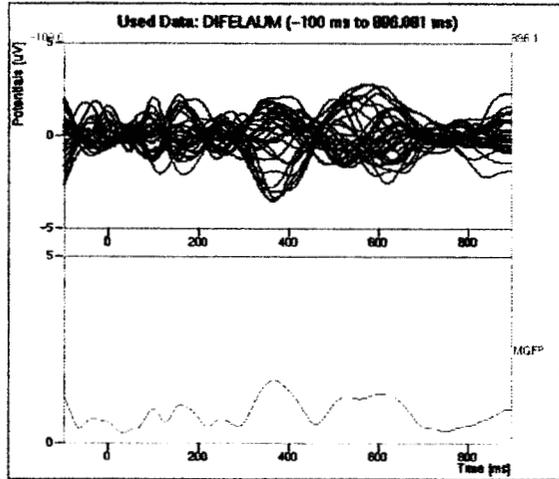
E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: Cuneus I.; 2: G. Frontal Medial I.; 3: G. Postcentral I.; 4: G. Lingual I. (parte temporal).



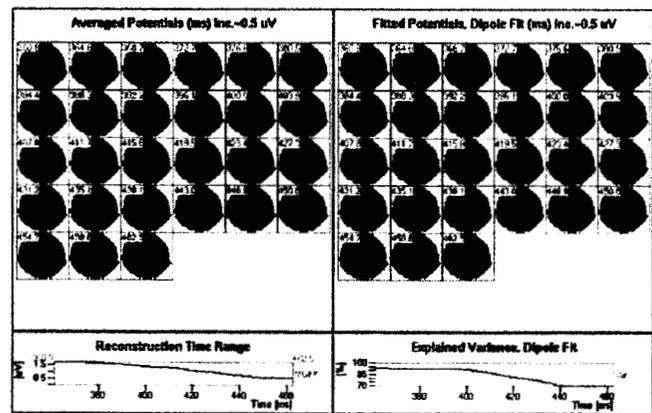
ADU3

A) Registros:

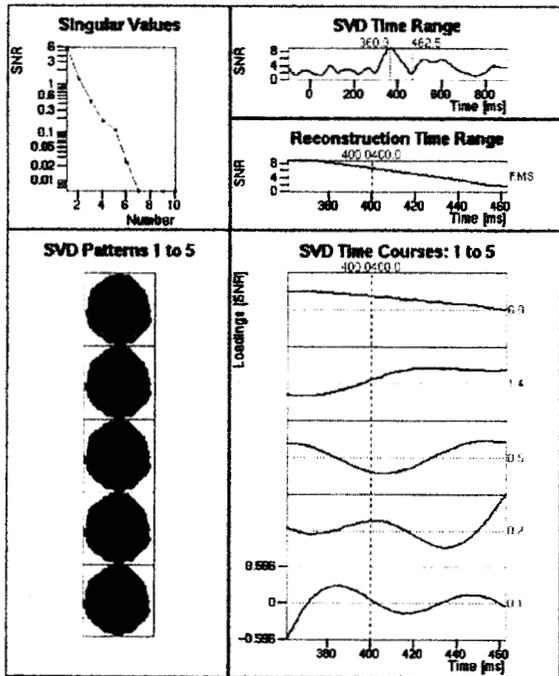


Varianza Residual: 6.23 %
 Rango válido: 360-410 ms
 Localización: (-8.3,20.3,-17.4) mm
 Orientación: (0.20,-0.59,0.78)
 Magnitud: 96.1 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): G. Frontal Medial I.

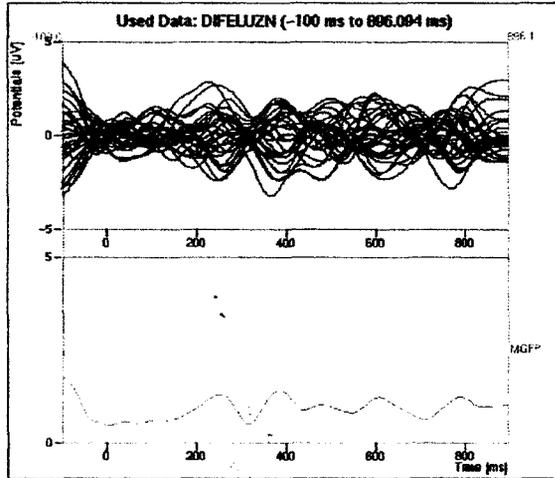


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 9.0
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 360.9 ms

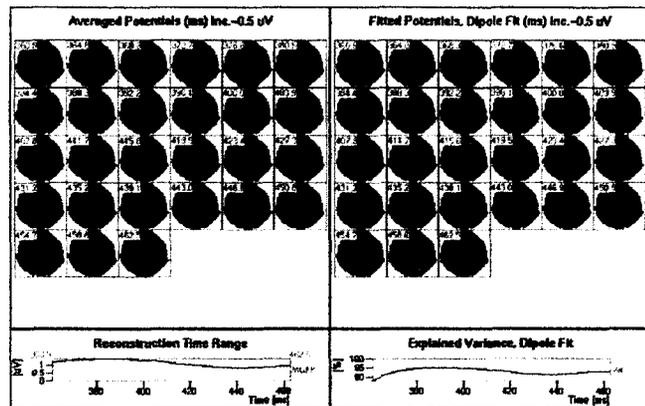
ADU5

A) Registros:

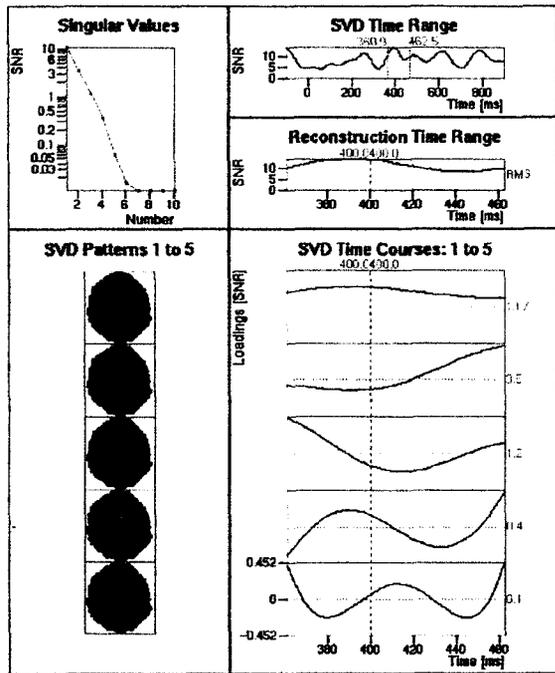


Varianza Residual: 4.68 %
 Rango válido: 360-460 ms
 Localización: 1: (-10.5,1.1,-5.1)mm;
 2: (-56.6,-26.7,15.8)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

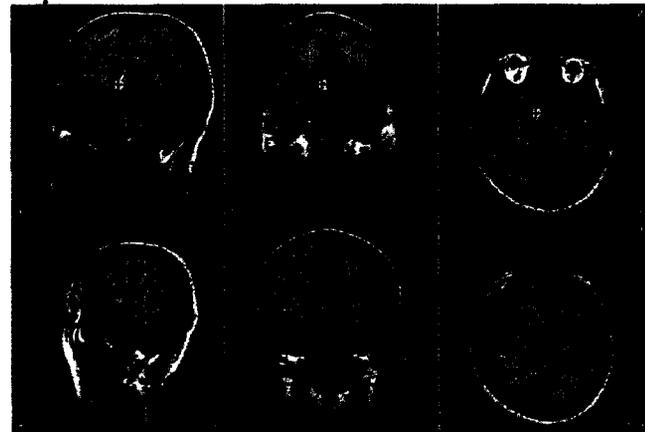


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

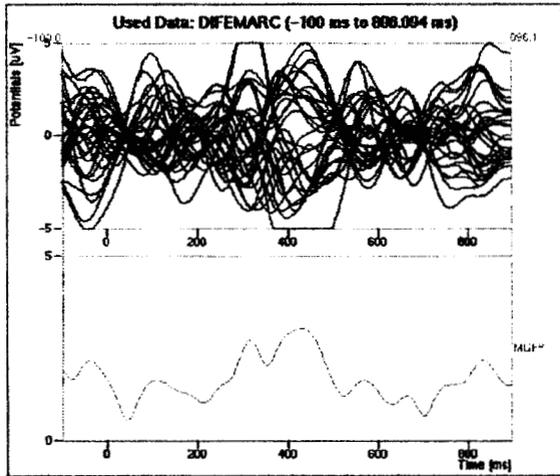
Estructura(s): 1: Hipotálamo I.; 2: G. Temporal Superior I.



C) Parámetros de dipolo(s):

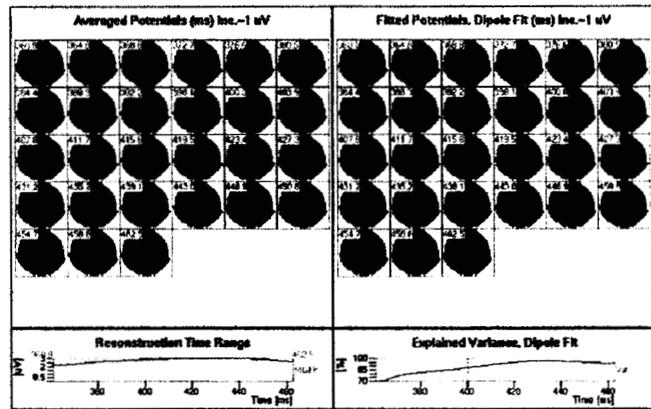
Razón señal a ruido: 14.1
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 392.2 ms

A) Registros:

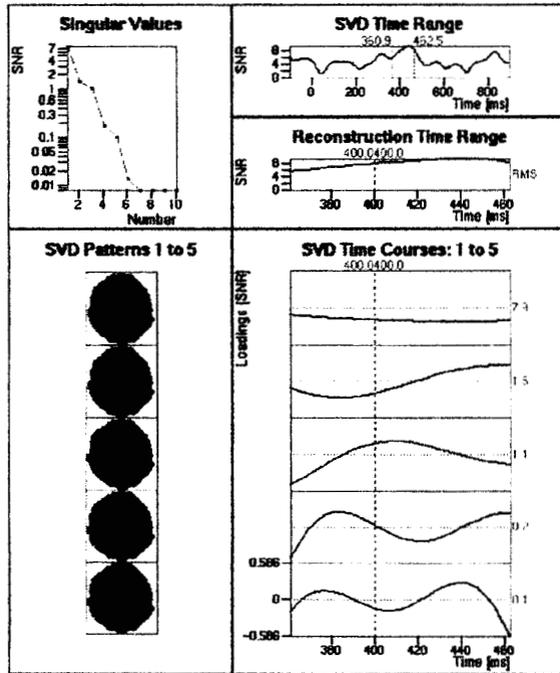


Varianza Residual: 3.40 %
 Rango válido: 410-460 ms
 Localización: (-23.3,13.8,-17.6)mm
 Orientación: (0.11,-0.20,0.97)
 Magnitud: 206.0 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): G. Frontal Inferior I.

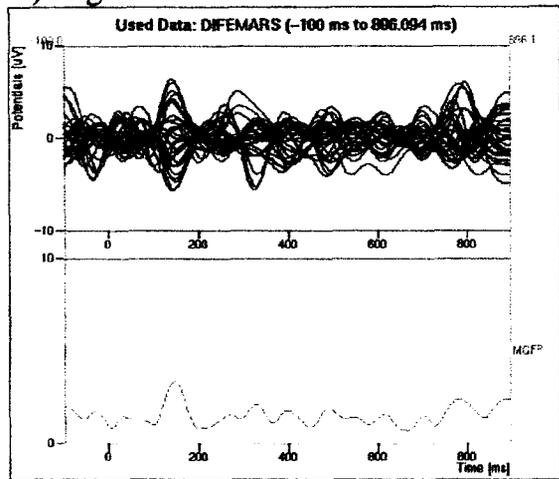


C) Parámetros de dipolo(s):

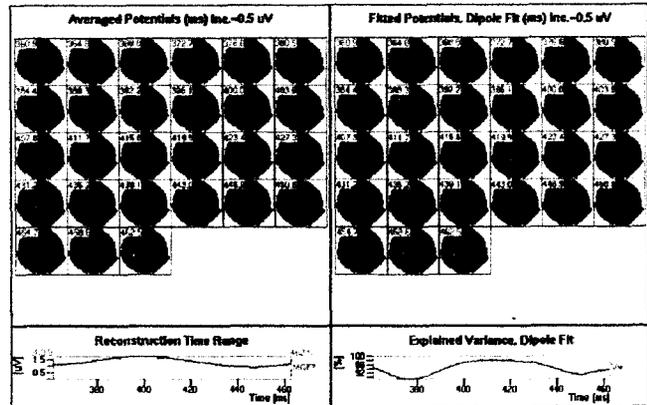
Razón señal a ruido: 9.3
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 431.2 ms

ADU7

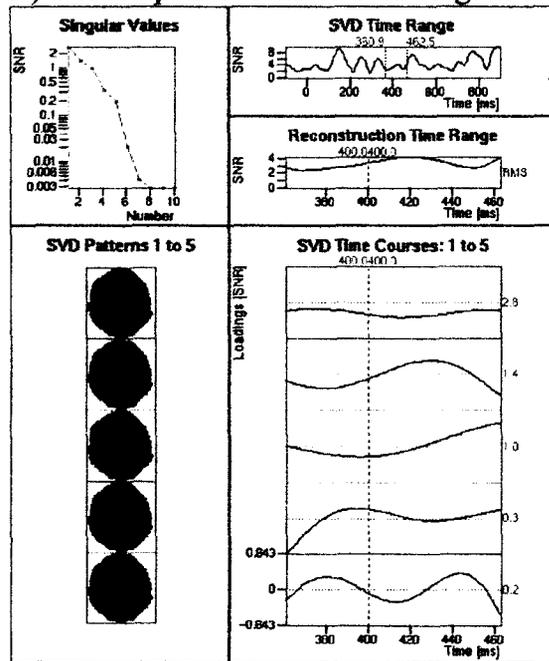
A) Registros:



D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

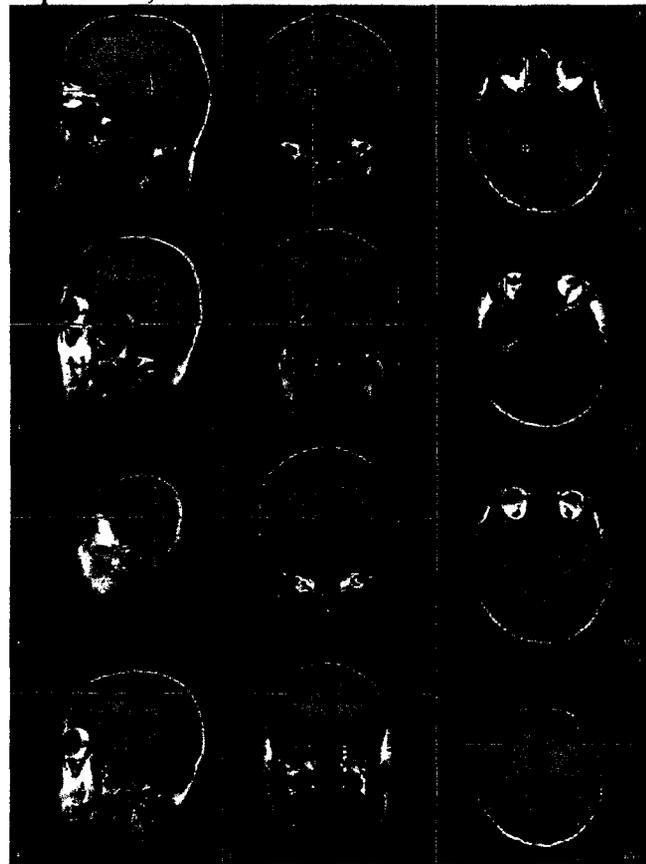


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: G. Hipocampal I.; 2: G. Fusiforme I. (parte temporal); 3: G. Temporal Superior D.; 4: G. Frontal Medio D.

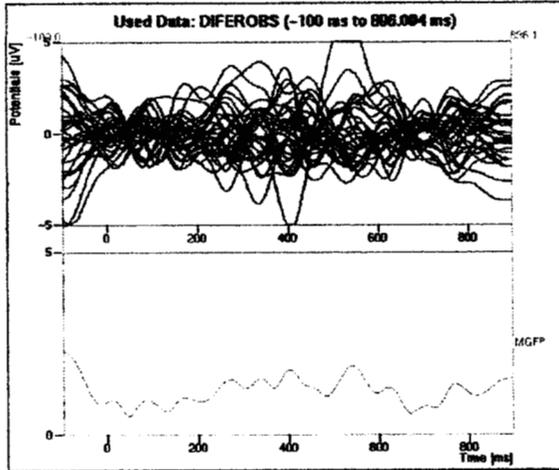


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 9.7
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 407.8 ms
 Varianza Residual: 1.79 %
 Rango válido: 360-460 ms
 Localización: 1: (-20.8,-39.9,-0.4)mm;
 2: (-44.3,-28.5,-26.5)mm; 3: (68.4,-42.6,6.9) mm; 4: (43.4,32.4,32.2)mm.

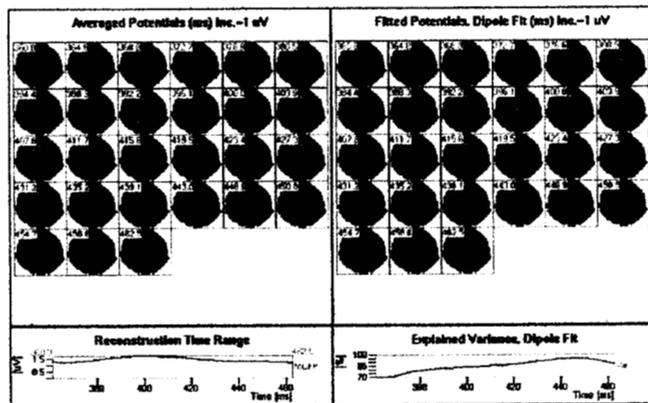
ADU8

A) Registros:

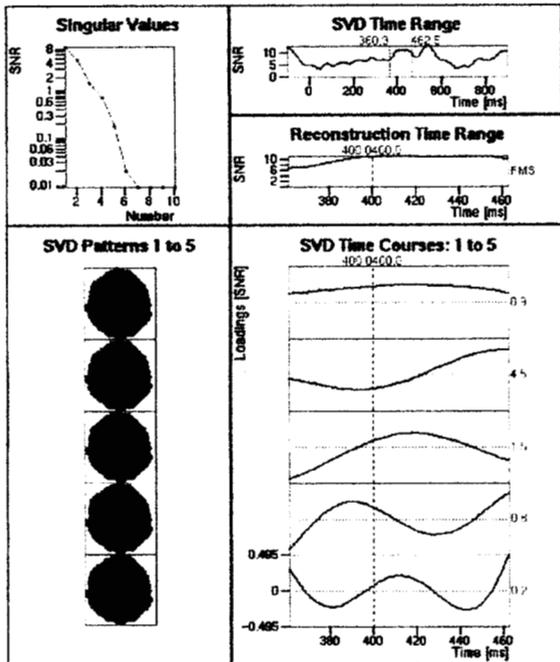


Varianza Residual: 5.0 %
 Rango válido: 425-460ms
 Localización: 1: (-5.8,39.4,10.2)mm;
 2: (-10.0,-34.1,49.8)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

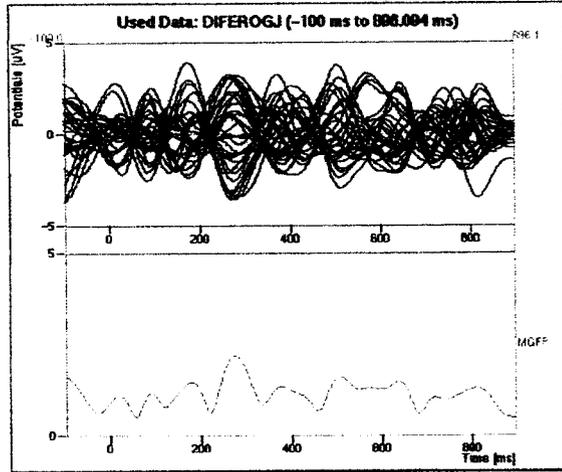
Estructura(s): 1: G. del Cíngulo I. (parte anterior); 2: G. Precuneus I.



C) Parámetros de dipolo(s):

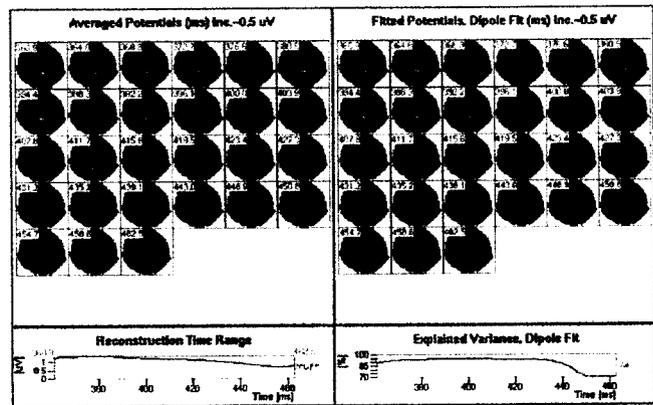
Razón señal a ruido: 12.8
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 446.9 ms

A) Registros:

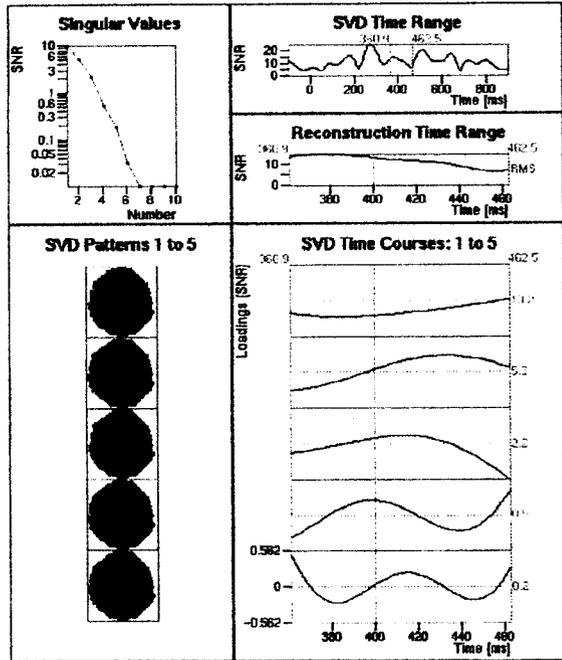


Varianza Residual: 5.48 %
 Rango válido: 360-440ms
 Localización: 1: (2.6,-58.0,15.0)mm;
 2: (24.4,-77.9,-13.8)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

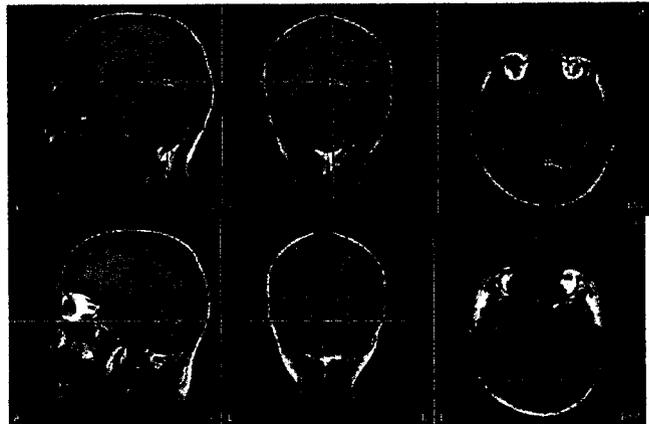


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: G. del Cíngulo D. (parte posterior); 2: G. Lingual D. (parte occipital)

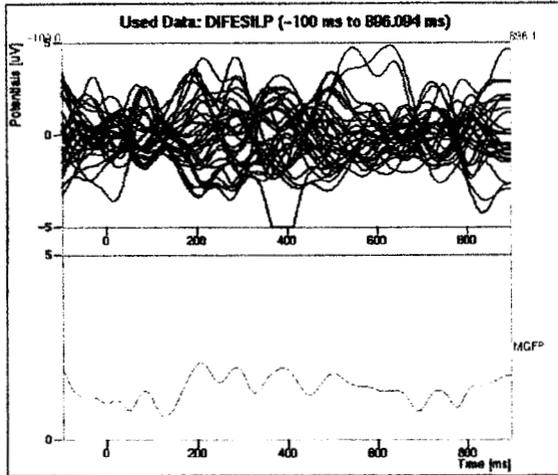


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 24.5
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 388.3 ms

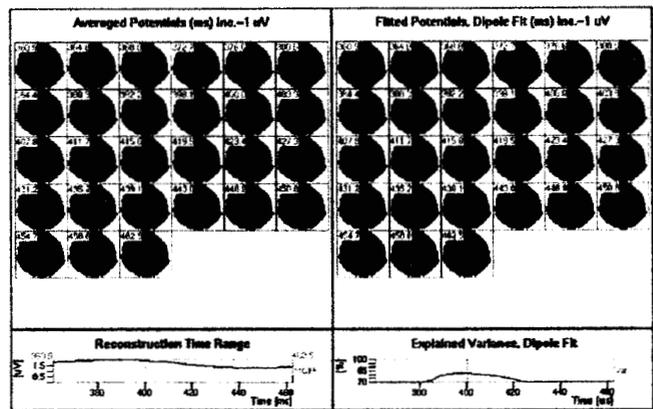
ADU10

A) Registros:

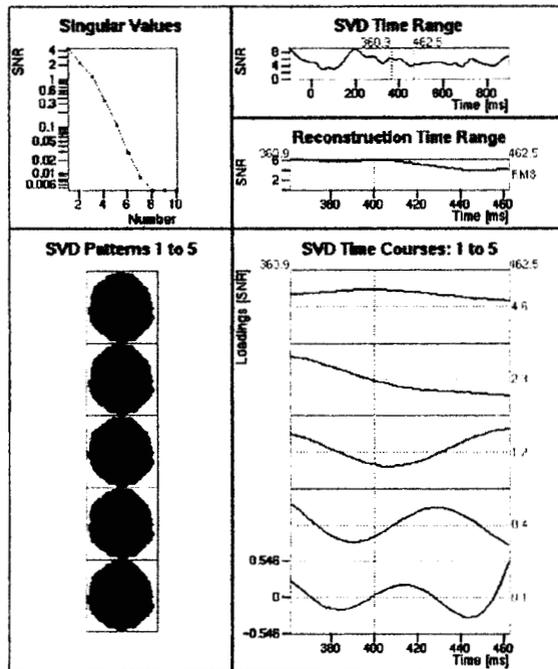


Varianza Residual: 18.37%
 Rango válido: 390-410ms
 Localización: (21.8,-32.8,-19.5)mm
 Orientación: (0.13,-0.20,0.97)mm
 Magnitud: 91.43 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

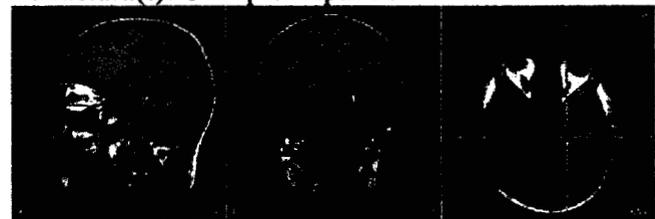


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): G. Hipocampal D.



C) Parámetros de dipolo(s):

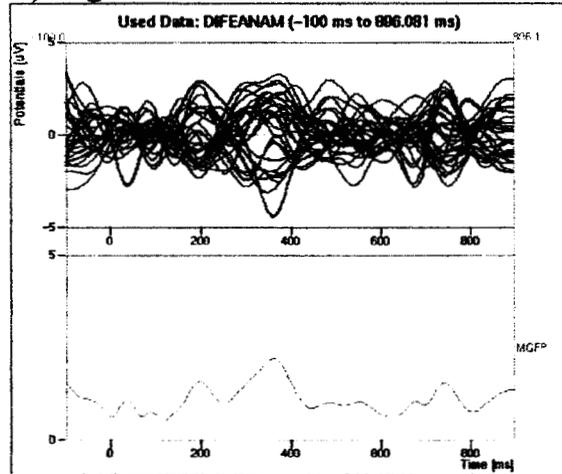
Razón señal a ruido: 9.2
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 396.1 ms

APÉNDICE A. Grupo de Ancianos

ANC1

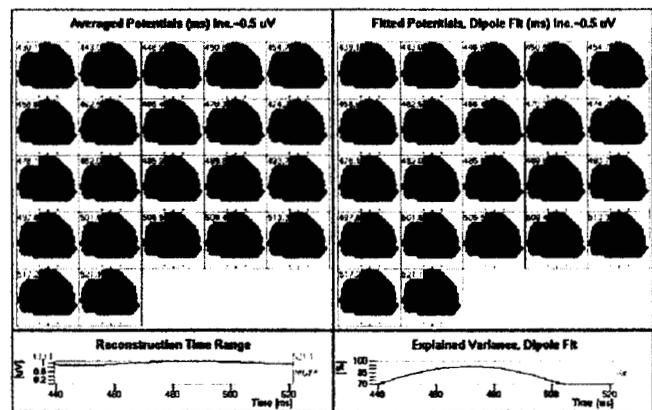
(Se quitó O1, O2 y Oz para realizar el ajuste de dipolo)

A) Registros:

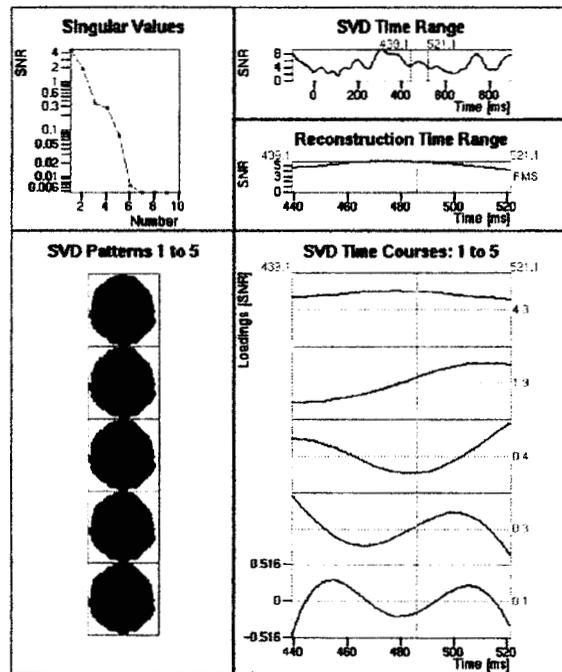


Varianza Residual: 6.71 %
 Rango válido: 460-485 ms
 Localización: (-53.5,-67.6,14.9)mm
 Orientación: (-0.37,-0.50,0.78)
 Magnitud: 26.74 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): G. Temporal Medio I.



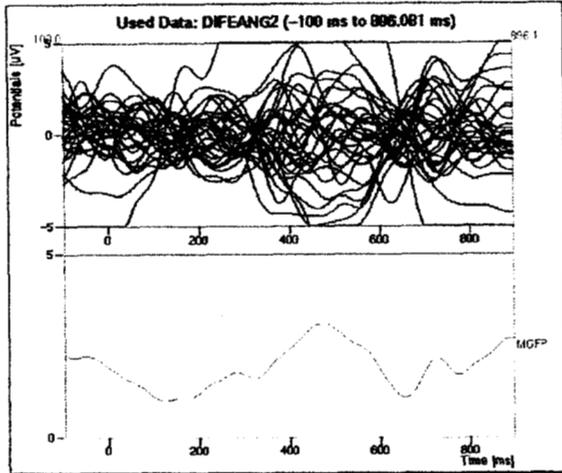
C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 8.9
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 474.2 ms

ANC2

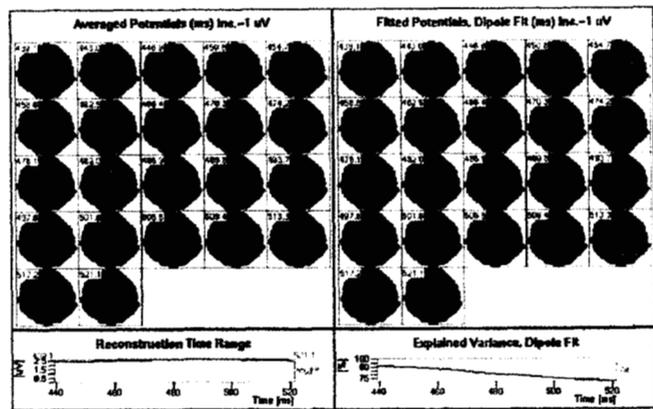
(Se quitó P4 para realizar el ajuste de dipolos)

A) Registros:

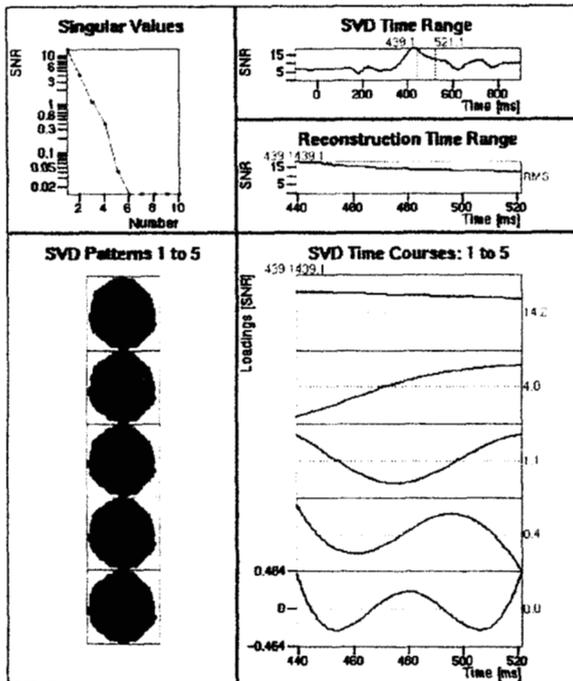


Mejor ajuste en: 439.1 ms
 Varianza Residual: 9.52 %
 Rango válido: 440-460ms
 Localización: 1: (64.4,-54.2,3.2)mm;
 2: (34.0,-38.8,16.1)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: G. Temporal Medio D.; 2: G. Temporal Superior D.



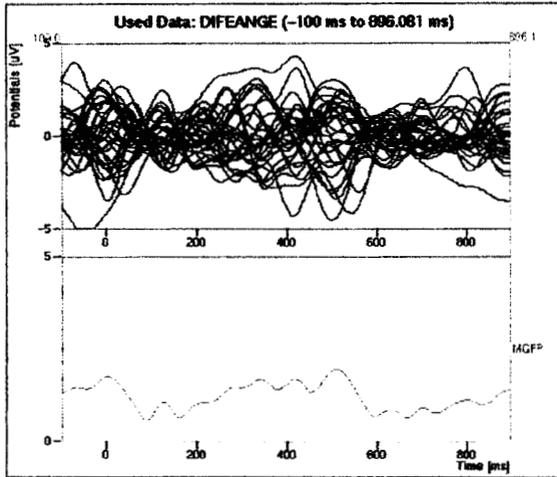
C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 19.1
 Modo de inicio: Centrado

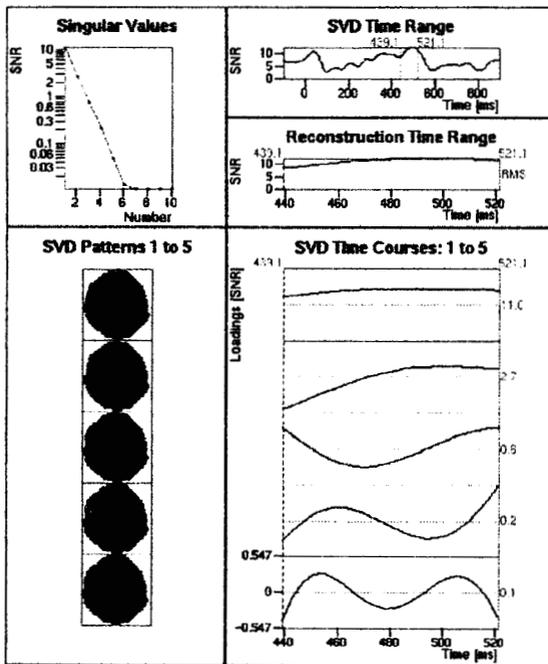
ANC3

(Se quitó F3 para realizar el ajuste de dipolos)

A) Registros:



B) Descomposición en Valores Singulares:

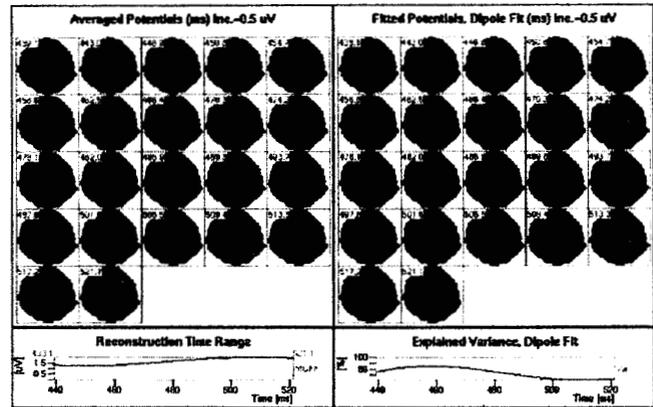


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 12.2
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 458.6 ms
 Varianza Residual: 2.90%
 Rango válido: 440-520 ms

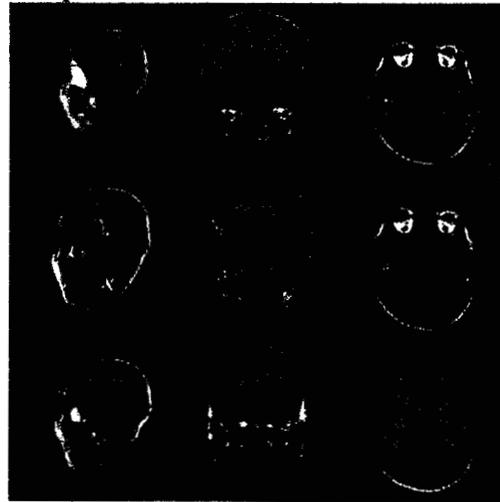
Localización: 1: (65.4,-36.9,5.1)mm;
 2: (-62.2,-17.6,-1.8)mm;
 3: (60.5,22.2,15.4)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



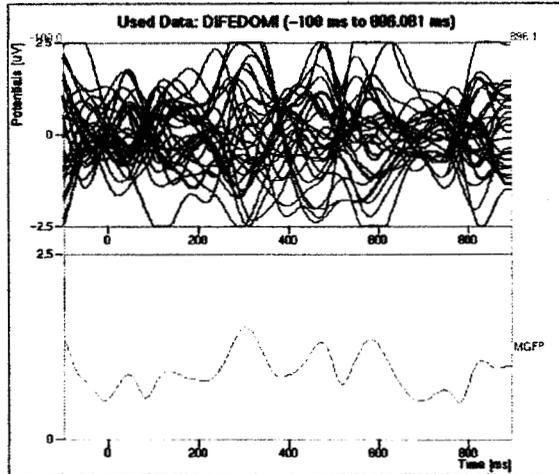
E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: G. Temporal Medio D.; 2: G. Temporal Medio I.; 3: G. Frontal Inferior D.



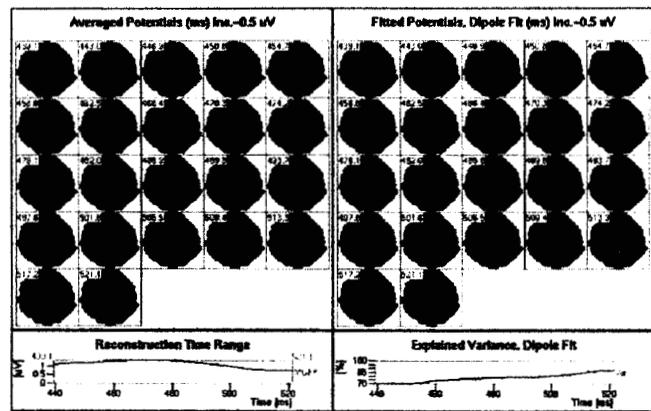
ANC4

A) Registros:

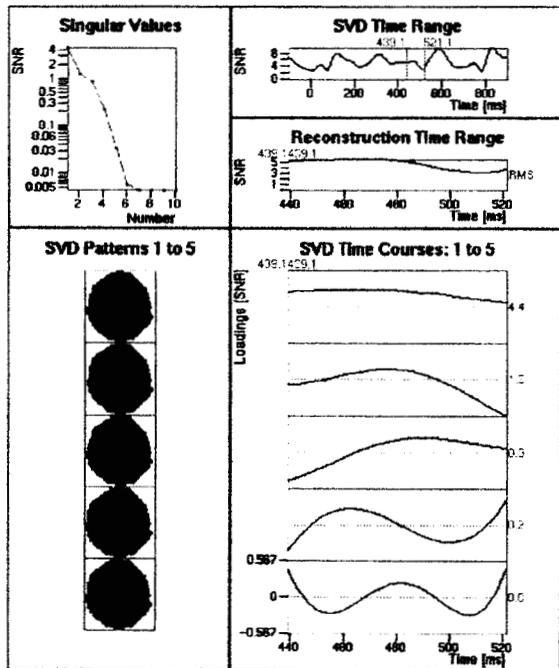


Varianza Residual: 12.51 %
 Rango válido: 500-520 ms
 Localización: 1: (-50.9,-0.1,43.5)mm;
 2: (18.2,-52.0,17.6)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

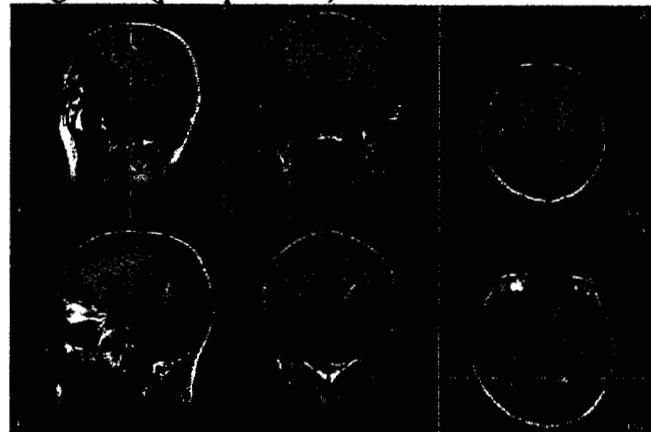


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: G. Precentral I.; 2: G. del Cíngulo D. (parte posterior)

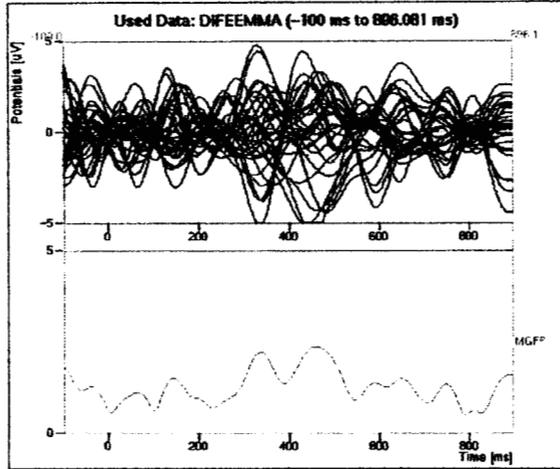


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 9.6
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 517.2 ms

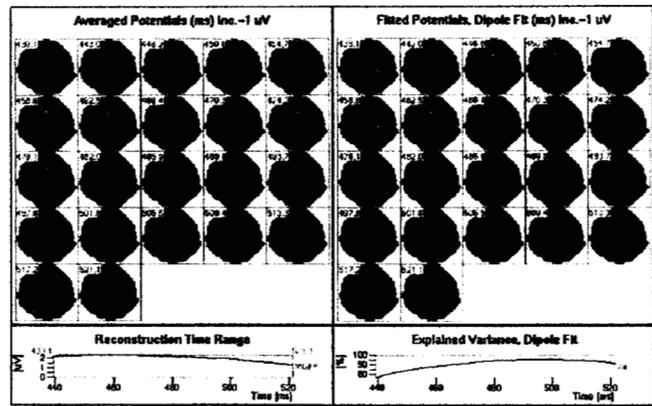
ANC5

A) Registros:

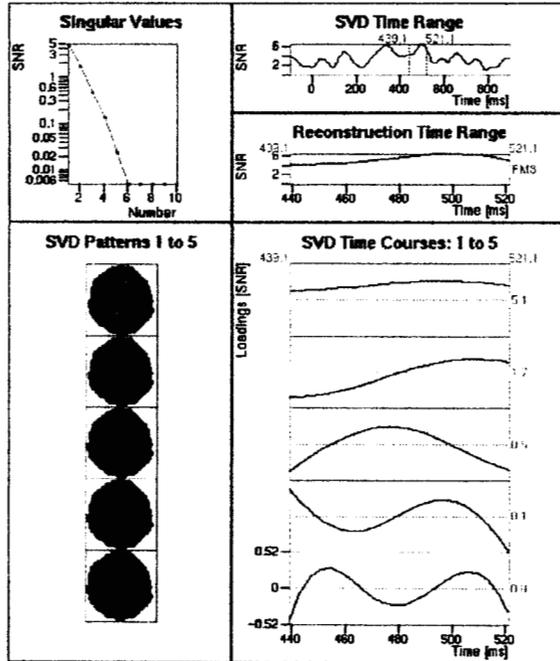


Varianza Residual: 4.13 %
 Rango válido: 470-520 ms
 Localización: 1: (-4.7,12.4,30.7)mm;
 2: (27.4,-34.0,-6.5)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

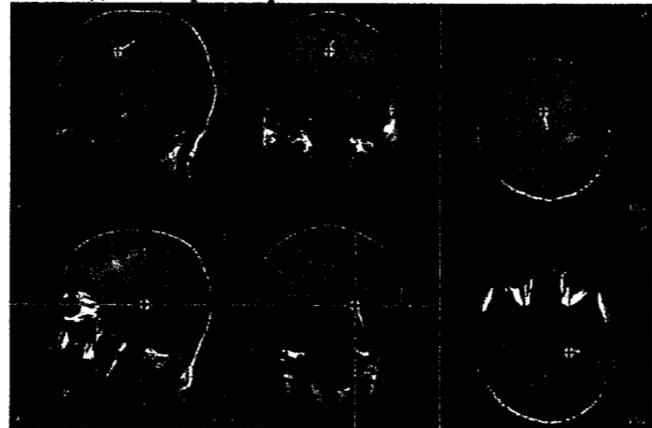


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: G. del Cíngulo I. (parte central); 2: Hipocampo D.

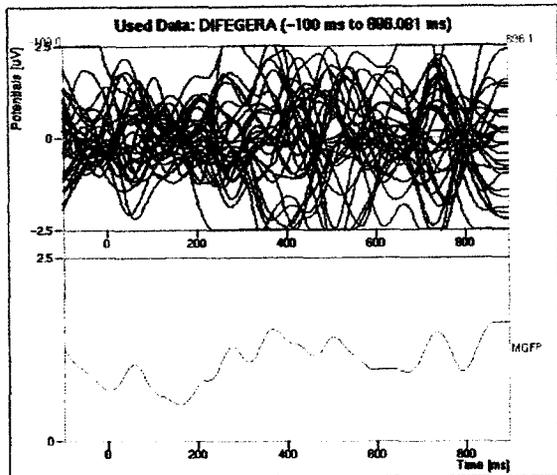


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 6.4
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 497.6 ms

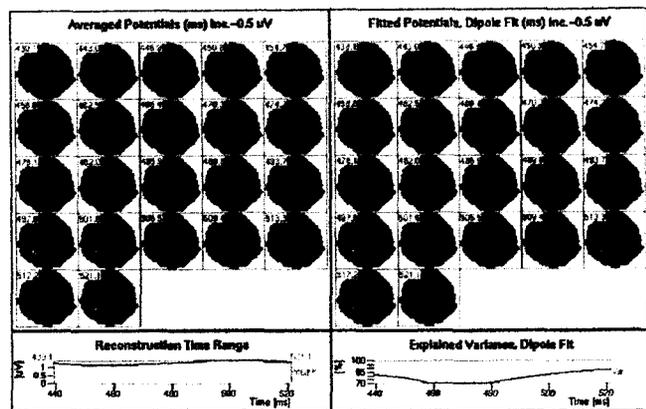
ANC6

A) Registros:

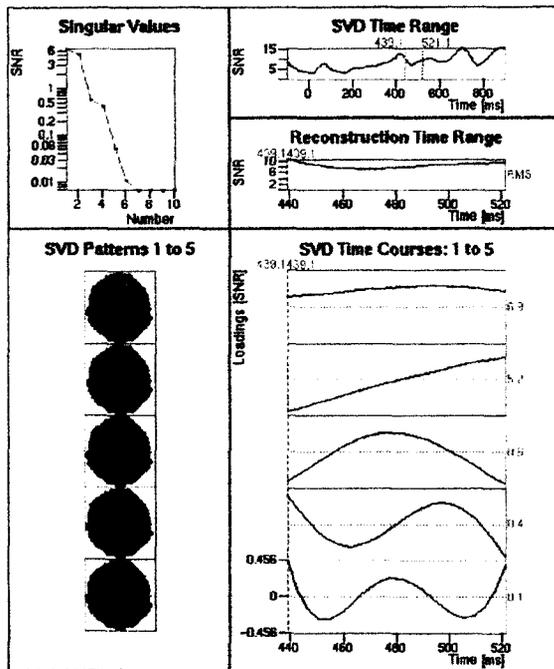


Varianza Residual: 13.55 %
 Rango válido: 505-520ms
 Localización: 1: (-44.0,-57.4,-12.6)mm;
 2: (18.0,-10.7,-5.5)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

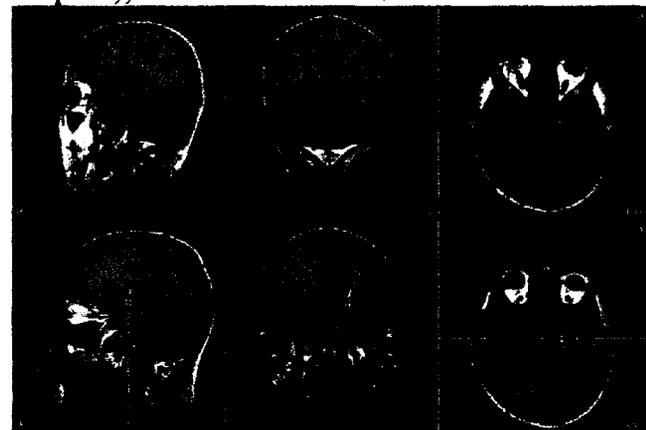


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

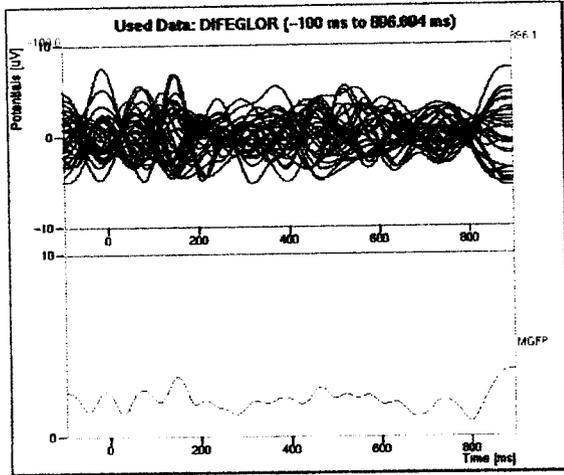
RM:
 Estructura(s): 1: G. Fusiforme I. (parte temporal); 2: Núcleo Subtalámico D.



C) Parámetros de dipolo(s):

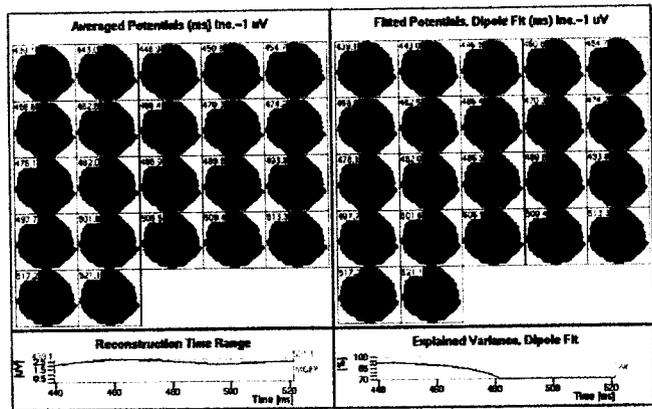
Razón señal a ruido: 15.5
 Modo de inicio: Automático
 Mejor ajuste en: 513.3 ms

A) Registros:

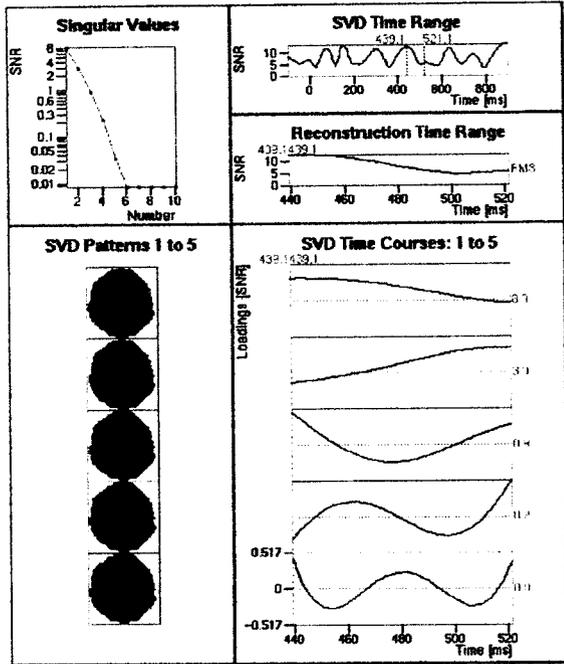


Varianza Residual: 8.43 %
 Rango válido: 440-460 ms
 Localización: (56.5,-50.7,-15.8)mm
 Orientación: (-0.03,-0.45,0.89)
 Magnitud: 105.4 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

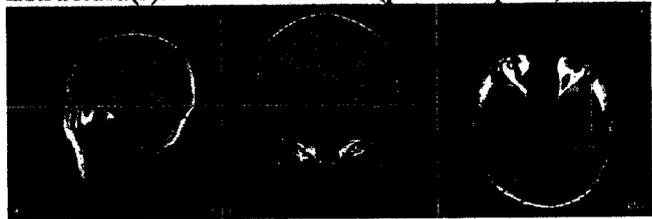


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): G. Fusiforme D. (parte temporal)

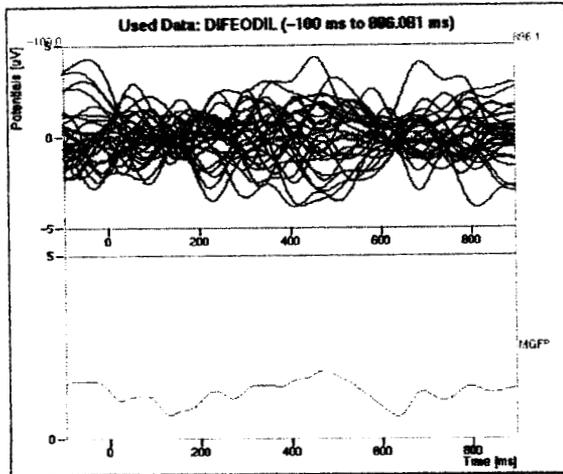


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 13.5
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 450.8 ms

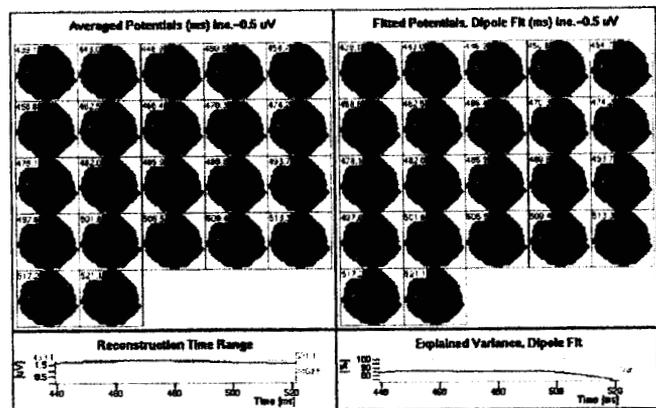
ANC8

A) Registros:

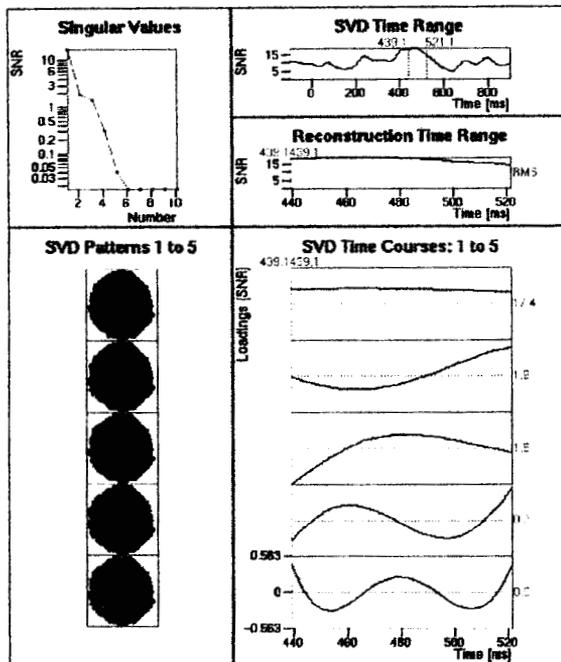


Varianza Residual: 14.47 %
 Rango válido: 440-500ms
 Localización: (-65.3,-7.9,-24.6)mm
 Orientación: (0.10,-0.76,0.64)
 Magnitud: 77.76 uAmm

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:



B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): G. Fusiforme I. (parte temporal)

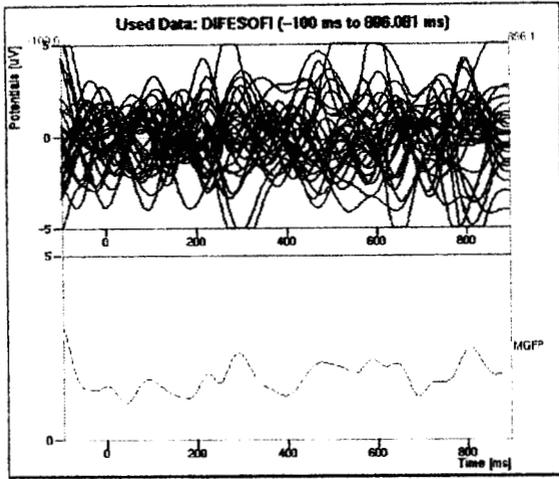


C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 18.8
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 470.3 ms

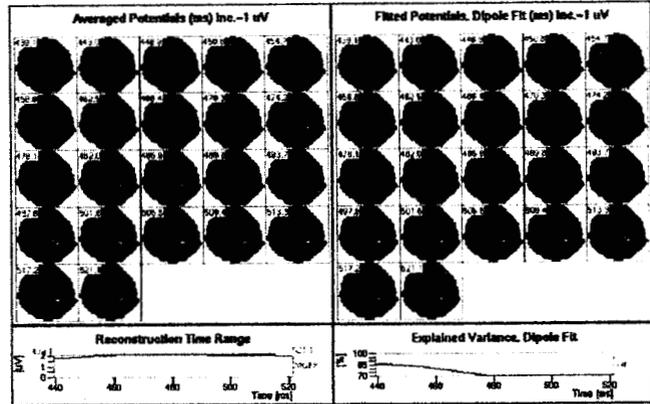
ANC9

A) Registros:

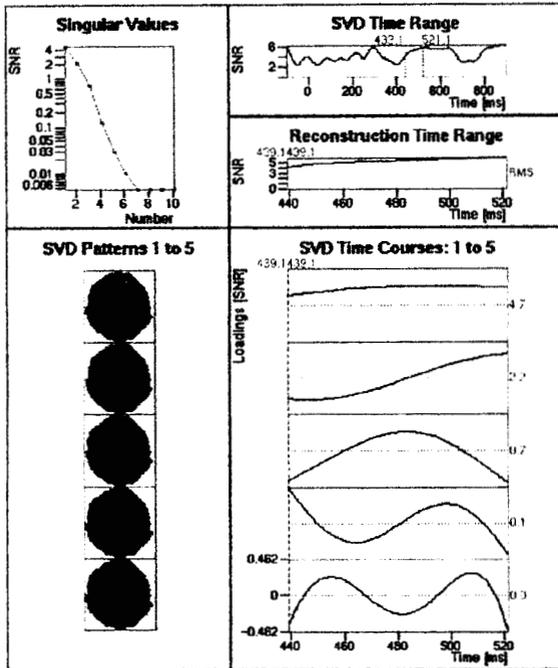


Localización: 1: (34.3,-38.8,-21.7)mm;
 2: (-42.5,-14.4,59.2)mm;
 3: (19.6,-35.2,-3.0)mm.

D) Potenciales Promediados y Potenciales Ajustados:

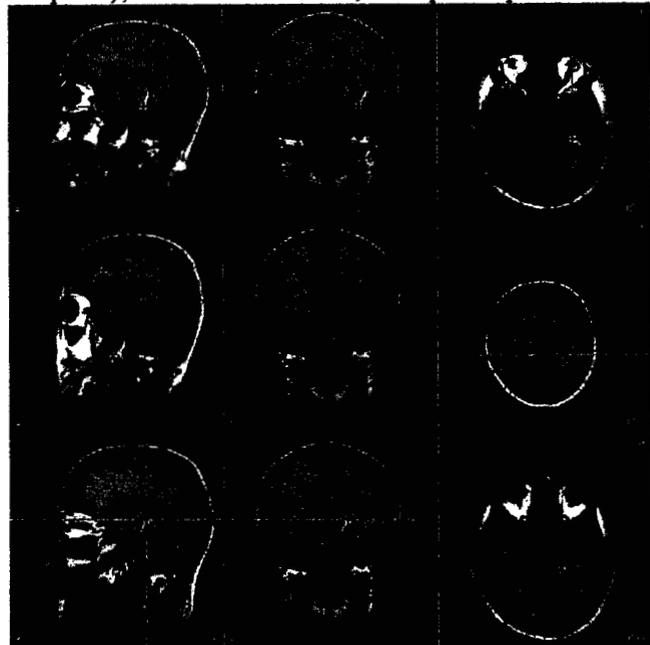


B) Descomposición en Valores Singulares:



E) Proyección de dipolo(s) sobre imágenes RM:

Estructura(s): 1: G. Fusiforme D. (parte temporal); 2: G. Precentral I.; 3: Hipocampo D.



C) Parámetros de dipolo(s):

Razón señal a ruido: 6.3
 Modo de inicio: Centrado
 Mejor ajuste en: 439.7ms
 Varianza Residual: 13.81 %
 Rango válido: 440-450 ms