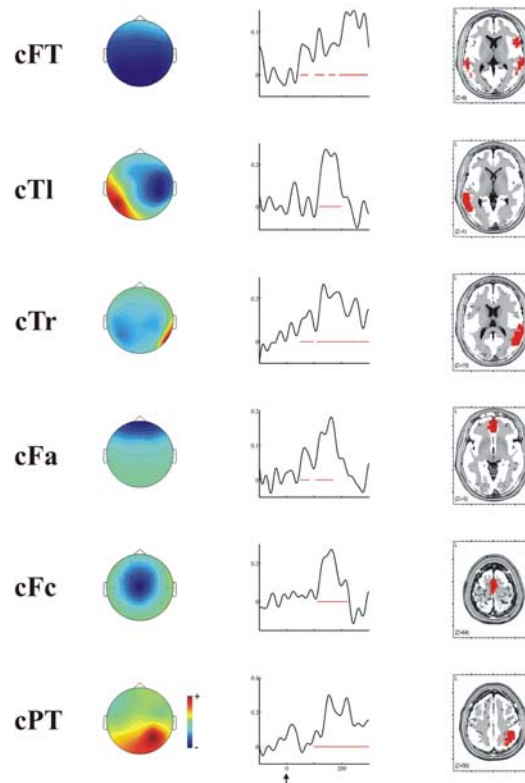


UNIVERSITAT DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE PSIQUIATRIA I PSICOBIOLOGIA CLÍNICA
DOCTORAT EN NEUROCIÈNCIES

**AUGMENT DE LA RESOLUCIÓ ESPACIAL I ESTUDI DE LA DINÀMICA
TEMPORAL DE LES FONTS DE CORRENT DELS POTENCIALS EVOCATS
CEREBRALS**



Tesis presentada per **Josep Marco Pallarés**

per optar al títol de doctor per la Universitat de Barcelona

Directors de Tesis: **Carles Grau Fonollosa**
Giulio Ruffini i Fores

a Susana
als pares
a l'Anna

La realització d'una tesis és un procés llarg, i en aquest temps hi ha moltes persones que marquen decididament el seu desenvolupament. Vull agrair especialment en Carles Grau perquè gràcies al seu interès la seva tenacitat i al seu bon criteri he pogut realitzar aquesta tesis. També voldria agrair a en Giulio Ruffini, la primera persona que em va proposar fer la tesis, i qui m'ha transmès una manera particular d'entendre la ciència que va més enllà del que és convencional.

En segon lloc, vull tenir un espai dedicat a en Lluís, ja que la seva ajuda, el seu caràcter i el seu treball han contribuït a fer de la feina un lloc molt agradable. Més enllà de la seva indubtable qualitat científica, em quedo amb la seva qualitat humana

Tinc també un record pels amics del grup de Neurociència Cognitiva: MJ, Rafaw, Míriam, Vanesa, Sílvia, Judit, Íria... tots ells han contribuït a crear un ambient molt agradable en el laboratori i els hi estic molt agraït. Agraïxo també els consells i el bon tracte d'en Carles Escera que m'han estat de molta ajuda en la meva estada en el laboratori.

A l'Ivan Roijals li reconec una tenacitat i un amor per la ciència fora de mida, que venç tots els obstacles. A en Toni Cunillera un esperit de superació de les dificultats sorprenent. Tots dos representen una demostració de que la ciència hauria d'estar per sobre de tot.

En Carlos Gómez mai ha tingut un no per mi; els seus coneixements són amplíssims i té el do de cedir-los sense recança. Quelcom semblant passa amb en Rolando Grave de Peralta, amb una visió de la ciència molt *GNU*. Els dos són un exemple de generositat.

Els bons consells de na Carme Junqué han sigut imprescindibles per portar a bon port aquesta tesis. El seu tracte i la seva atenció sempre han estat inmillorables.

A en Pep Serra i a n'Helena Almirall els hi agraeixo la seva amabilitat. A en Toni Rodríguez Fornells la seva consideració amb mi. Tots ells demostren que, darrere d'un bon científic sovint hi ha una gran persona.

Tinc un record especial pels matins dels dissabtes prenen cafè i parlant de ciència amb na Pilar Salgado. Va ser una llàstima que s'acabessin.

...i a totes les persones que, tot i no participar directament en aquesta tesi, han contribuït a aquests anys de vida, moltes gràcies.

Índex

ABREVIATURES	8
RESUM	9
1. INTRODUCCIÓ	10
2. OBJECTIUS	12
INTRODUCCIÓ TEÒRICA	13
3. ELS POTENCIALS EVOCATS	14
3.1. TÈCNiques DE NEUROIMATGE FUNCIONAL	14
3.2 TÈCNiques EN L'ESTUDI DE L'ACTIVITAT ELÈCTRICA CEREBRAL.....	17
3.3. ELS POTENCIALS EVOCATS	17
3.4. AVANTATGES DELS POTENCIALS EVOCATS EN L'ESTUDI DEL FUNCIONAMENT CEREBRAL	18
3.5. LIMITACIONS DELS POTENCIALS EVOCATS	19
4. AUGMENT DE LA RESOLUCIÓ ESPACIAL DELS POTENCIALS EVOCATS	22
4.1 LES EQUACIONS DE MAXWELL	22
4.2 DENSITAT DE CORRENT EN EL CUIR CABELLUT.....	25
4.2.1 <i>Mètodes locals</i>	26
4.2.2 <i>Mètodes globals</i>	27
4.3 EL PROBLEMA DIRECTE	29
4.3.1 <i>Model de capes esfèriques</i>	30
4.3.2 <i>Mètodes de geometria realista</i>	33
4.3.3 <i>Mètodes mixtes</i>	34
4.3.4 <i>Quin mètode escollir</i>	34
4.4 EL PROBLEMA INVERS	35
4.4.1 <i>Models de dipols</i>	36
4.4.2 <i>Models distribuïts</i>	36
4.4.3 <i>¿Quina és la millor solució?</i>	39
4.4.4 <i>Tomografia de baixa resolució (LORETA)</i>	40
ESTUDIS	43
APLICACIÓ ESTÀTICA DE L'INCREMENT DE LA RESOLUCIÓ ESPACIAL DELS POTENCIALS EVOCATS	44

5. AUDITORY SENSORY GATING DEFICIT IN ABSTINENT CHRONIC ALCOHOLICS.....	45
5.1 EL POTENCIAL AUDITIU P50	45
5.2 EL FILTRE SENSORIAL DEL POTENCIAL AUDITIU P50	45
5.3 ALTERACIONS DEL FILTRE DE P50 EN TRASTORNS MENTALS I NEUROLÒGICS.....	46
5.4 FILTRE DEL POTENCIAL EVOCAT P50 I ALCOHOLISME	48
5.5 OBJECTIU DE L'ESTUDI	48
5.6 APORTACIONS DE L'ESTUDI.....	49
5.7 LIMITACIONS DE L'ESTUDI	50
ARTICLE: AUDITORY SENSORY GATING DEFICIT IN ABSTINENT CHRONIC ALCOHOLICS .	51
ESTUDI DE L'EVOLUCIÓ TEMPORAL DE LES FONTS DE CORRENT DELS POTENCIALS EVOCATS	57
6. MISMATCH NEGATIVITY IMPAIRMENT ASSOCIATED WITH ALCOHOL CONSUMPTION IN CHRONIC ALCOHOLICS: A SCALP CURRENT DENSITY STUDY	58
6.1 EL POTENCIAL DE DISPARITAT (MISMATCH NEGATIVITY, MMN)	58
6.2 FONTS DEL POTENCIAL DE DISPARITAT	58
6.3 ALCOHOL I MISMATCH NEGATIVITY	59
6.4 OBJECTIU DE L'ESTUDI	59
6.5 APORTACIONS DE L'ESTUDI.....	60
6.6 LIMITACIONS DE L'ESTUDI	61
ARTICLE: MISMATCH NEGATIVITY IMPAIRMENT ASSOCIATED WITH ALCOHOL CONSUMPTION IN CHRONIC ALCOHOLICS: A SCALP CURRENT DENSITY STUDY.....	62
DISCUSSION.....	69
7. PREPARATORY VISUO-MOTOR CORTICAL NETWORK OF THE CONTINGENT NEGATIVE VARIATION ESTIMATED BY CURRENT DENSITY...81	81
7.1 VARIACIÓ CONTINGENT NEGATIVA (CONTINGENT NEGATIVITY VARIATION, CNV) .	81
7.2 FONTS DE LA VARIACIÓ CONTINGENT NEGATIVA.....	81
7.3 OBJECTIU DE L'ESTUDI	82
7.4 APORTACIONS DE L'ESTUDI.....	82
7.5 LIMITACIONS DE L'ESTUDI	84
ARTICLE: PREPARATORY VISUO-MOTOR CORTICAL NETWORK OF THE CONTINGENT NEGATIVE VARIATION ESTIMATED BY CURRENT DENSITY	85
ESTUDI TRIAL A TRIAL DELS GENERADORS DELS COMPONENTS INDEPENDENTS DELS POTENCIALS EVOCATS	96

8. COMBINED ICA-LORETA ANALYSIS OF MISMATCH NEGATIVITY.....	98
8.1 MODELS DE GENERACIÓ DE POTENCIALS EVOCATS.....	98
8.2 CARÀCTER OSCIL·LATORI DE L'EEG.....	99
8.3 ANÀLISI DE COMPONENTS INDEPENDENTS (INDEPENDENT COMPONENT ANALYSIS, ICA).....	99
8.3.1 <i>Independència estadística</i>	100
8.3.2 <i>Model de l'Anàlisi en Components Independents</i>	100
8.3.3 <i>ICA en Neuroimatge</i>	101
8.3.4 <i>Aplicació de l'Anàlisi en Components Independents a l'estudi de l'activitat elèctrica cerebral</i>	102
8.3.5 <i>Algoritmes d'ICA destacats en l'estudi de l'activitat elèctrica cerebral</i> ...	102
8.4 TOMOGRAFIA DE L'ANÀLISI EN COMPONENTS INDEPENDENTS (INDEPENDENT COMPONENT ANALYSIS TOMOGRAPHY, ICAT).....	104
8.5 OBJECTIUS DE L'ESTUDI.....	105
8.6 APORTACIONS DE L'ESTUDI.....	105
8.7 LIMITACIONS DE L'ESTUDI.....	106
ARTICLE COMBINED ICA-LORETA ANALYSIS OF MISMATCH NEGATIVITY.....	107
9. DISCUSSIÓ GENERAL.....	117
9.1 PERSPECTIVES.....	122
10. CONCLUSIONS.....	124
APÈNDIXS.....	125
APÈNDIX I: CAMPS ELECTROMAGNÈTICS EN EL CERVELL.....	126
APÈNDIX II: EQUACIONS ELECTROMAGNÈTIQUES EN LES 7SUPERFÍCIES DE DISCONTINUITAT.....	128
APÈNDIX III: INTERPRETACIÓ DE LES FONTS DE CORRENT EN EL CUIR CABELLUT (SCD).....	130
REFERÈNCIES.....	131

Abreviatures

BEM	Boundary Element Method
CNV	Variació Contingent Negativa
EEG	Electroencefalografia
FDM	Model de les Diferències Finites
FEM	Finite Element Method
fMRI	Ressonància Magnètica Funcional
fNIRS	Imatge Funcional per Infrarojos
ICA	Anàlisi de Components Independents
ICAT	Tomografia de l'Anàlisi de Components Independents
iEEG	Electroencefalografia amb elèctrodes intracranials
LORETA	Tomografia de Baixa Resolució
MEG	Magnetoencefalografia
MMN	Potencial de Disparitat
PE	Potencials Evocats
PET	Tomografia per Emissió de Positrons
SCD	Densitat de Corrent en el Cuir Cabellut
SPECT	Tomografia Computeritzada per Emissió Simple de Fotons

Resum

L'electroencefalografia (EEG) és una tècnica no invasiva que permet l'estudi de l'activitat elèctrica espontània cerebral, i que es caracteritza per oferir una elevada resolució temporal que es situa en l'ordre dels mil·lisegons. Aquesta tècnica permet obtenir informació sobre les respostes neuronals gràcies al fet que capta l'activitat electromagnètica relacionada amb els corrents elèctrics desencadenats per la circulació de ions a través dels canals iònics de la membrana de la neurona. La limitació principal d'aquesta tècnica és que estudiada amb els procediments tradicionals presenta una pobra resolució espacial, deguda entre altres raons a que les mesures es prenen en el cuir cabellut, molt lluny de les fonts cerebrals que generen els potencials elèctrics mesurats, el que implica una gran atenuació dels senyals elèctrics cerebrals originals, ja que el senyal elèctric ha de travessar diferents teixits.

L'activitat elèctrica cerebral pot ser també provocada (evocada) constituint el potencials evocats, que són un senyal que s'obté amitjant fragments de l'EEG, que es produeixen com a conseqüència de l'activitat neuronal relacionada amb el processament cerebral d'un estímul sensorial, activitat motora o una activitat cognitiva.

Aquesta treball posa en evidència que es poden aconseguir guanys quantitius amb l'aplicació de tècniques matemàtiques en a l'estudi dels potencials evocats cerebrals, i també avenços rellevants en la seva interpretació. També es fonamenta l'interès de no centrar els estudis de les característiques de la resposta evocada en les mesures tradicionals (latència, amplitud), i la necessitat d'estudiar la dinàmica espacio-temporal de les fonts. Aquest enfocament permet aconseguir nova informació crucial tant en el coneixement de la resposta cerebral en subjectes normals, com en la possibilitat de detectar alteracions funcionals cerebrals en una patologia determinada, en concret en l'alcoholisme. L'abordatge proposat per analitzar les respostes elèctriques cerebrals evocades, permet obtenir informació sobre el funcionalisme cerebral que d'altra manera no és accessible. Finalment es descriu que els potencials evocats estan generats per nombrosos components independents que poden presentar multiplicitat de fonts cerebrals.

En conclusió, aquest treball posa de relleu l'interès i la necessitat de l'aplicació d'algorismes matemàtics en l'estudi dels potencials evocats, que siguin capaços d'augmentar la resolució espacial, d'estudiar la dinàmica de les fonts que generen els potencials evocats, i de comparar diferències en la l'evolució temporal d'aquestes fonts per l'estudi de del funcionament cerebral. A més, obre una via per estudiar les fonts dels components estadísticament independents dels potencials evocats estudiant els "trials" originals, evitant així la pèrdua d'informació relacionada amb l'amitjat que tradicionalment s'utilitza per l'estudi dels potencials evocats. Finalment es demostra l'aplicabilitat dels nous enfocaments proposats tant en l'estudi del funcionalisme cerebral normal, com en un trastorn mental de tanta transcendència com l'alcoholisme.

1. Introducció

L'electroencefalografia i els potencials evocats (i les seves corresponents contraparts magnètiques, magnetoencefalografia i camps evocats) són, actualment les tècniques més emprades per accedir al processament ràpid cerebral, degut a la seva elevada resolució temporal i al fet de que estan relacionades amb l'activitat neuronal. D'altra banda, presenten una pobra resolució espacial, que a més es veu agreujada per problemes de barreja de diferents fonts, i atenuació/canvi de potencial degut a canvis de conductivitat en els diferents teixits cerebrals, entre d'altres problemes.

En els últims anys s'ha fet un gran esforç en el desenvolupament i l'aplicació d'algorismes matemàtics que permetessin solucionar parcialment alguns dels problemes inherents a l'estudi de l'activitat elèctrica cerebral. Aquesta tesi es proposa donar passos endavant, emprant tècniques matemàtiques avançades, en la solució de dos dels aspectes clau de la millora en la interpretació de l'EEG/potencial evocats: l'increment de la resolució espacial, i l'estudi de l'evolució temporal de les fonts que generen els potencials evocats. També es duu a terme l'aplicació d'aquests mètodes a l'estudi d'una patologia psiquiàtrica (l'alcoholisme), en base a l'augment de resolució espacial aconseguida, i a l'ús de tècniques que permeten mesurar les diferències entre subjectes controls i pacients en la dinàmica de les fonts de corrent que generen els potencials evocats. A més, es descriu un mètode nou per determinar les fonts dels components independents que generen els potencials evocats, utilitzant la informació de l'EEG sense usar tècniques d'avitjat (estudis "trial a trial").

El cos de la present tesi el formen quatre articles, tres acceptats/publicats en revistes internacionals en els últims dos anys, i un altre article més enviat. Els articles són:

- Gómez CM, Marco J, Grau C. Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *Neuroimage*. 2003. 20(1):216-224
- Marco J, Fuentemilla LI, Grau C. Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics. *Neurosc Letters*. 2005. 375:174-177

- Marco-Pallarés J, Grau C, Ruffini G. Combined ICA-LORETA analysis of MMN. Neuroimage. 2005a. 25:471-477
- Marco-Pallarés J, Ruffini G, Polo MD, Gual A, Escera C, Grau C. MMN in abstinent chronic alcoholics: a scalp current density study. 2005b. submitted

El denominador comú de tots aquests articles és el fet d'aplicar algorismes matemàtics per l'estudi de potencials evocats, centrant aquest estudi de forma preferent en la localització de fonts intracerebrals i en l'anàlisi de la seva dinàmica temporal. Així doncs es proposen alternatives a les anàlisis tradicionals basades en la determinació de les fonts de corrent dels potencials evocats i en la posterior anàlisi de la seva evolució. Els resultats d'aquests treballs demostren la utilitat d'aquestes tècniques en l'estudi de l'activitat elèctrica cerebral

2. Objectius

Objectiu 1: Determinar les fonts de corrent dels potencial evocat P50, potencial de disparitat (Mismatch Negativity, MMN) i variació contingent negativa (CNV).

Objectiu 2: Estudiar l'evolució temporal de les fonts dels potencials evocats per tal d'aprofitar una de les avantatges principals dels estudis amb activitat elèctrica cerebral, que és la seva resolució temporal situada en l'ordre dels mil·lisegons.

Objectiu 3: Determinar les diferències en les fonts de corrent els potencials P50 i MMN entre pacients alcohòlics crònics i subjectes sans. Determinar les diferències entre els grups en l'evolució temporal del potencial evocat MMN.

Objectiu 4: Determinar la dinàmica temporal de les fonts del potencial evocat CNV

Objectiu 5: Determinar les fonts que generen els components independents i del potencial de disparitat i establir el seu comportament espacio-temporal, mitjançant una anàlisi trial a trial.

INTRODUCCIÓ TEÒRICA

3. Els Potencials Evocats

3.1. Tècniques de neuroimatge funcional

Un avenç decisiu que ha potenciat l'estudi del funcionament cerebral en les dues darreres dècades ha estat el desenvolupament de les tècniques de neuroimatge funcional, que permeten l'observació de diferents aspectes del funcionament cerebral *in vivo*. La millora d'aquestes tècniques, i les aplicacions relacionades amb les mateixes és un aspecte bàsic en el progrés de la neurociència recent, ja que alguns progressos han permès o facilitat l'estudi de paràmetres o aspectes nous dins del funcionament cerebral.¹ Actualment existeixen nombroses tècniques que permeten estudiar el funcionament cerebral, donant accés a mesurar diferents paràmetres i a diferents escales espacials i temporals. Entre elles destaquen:

- **Ressonància magnètica funcional (Functional Magnètic Ressonance, fMRI)**

Permet estudiar canvis en la concentració de oxihemoglobina/deoxihemoglobina en les diferents àrees cerebrals mentre el subjecte estudiat realitza una tasca. S'aplica un camp magnètic d'intensitat molt elevada (de l'ordre de tesla) que orienta els espins² dels àtoms en una mateixa direcció. Quan el camp magnètic es deixa d'aplicar, els espins tornen a les seves posicions originals, emetent energia. Depenent de la naturalesa del material sobre el que s'aplica el camp magnètic el temps trigat per tornar a la situació inicial és diferent; aquest temps és la base de la mesura amb aquesta tècnica.

La ressonància magnètica funcional és no invasiva i té una gran resolució espacial en tres dimensions (de l'ordre dels mil·límetres), però en contrast té una baixa resolució temporal (de l'ordre dels segons).

- **Tomografia per Emissió de Positrons (Positron Emission Tomography, PET)**

¹ Així doncs, per exemple, el desenvolupament del programa SPM que permet analitzar les dades de ressonància magnètica funcional, tomografia per emissió de positrons i tomografia per emissió simple de fotons ha resultat bàsic en l'aplicació d'aquestes tècniques a l'estudi del funcionament cerebral.

² Propietat intrínseca de les partícules atòmiques, que s'acostuma a interpretar com una rotació sobre un eix.

Aquesta tècnica es fonamenta en l'administració d'una substància radioactiva (tipus β) que emeti positrons. Quan un d'aquests positrons emès entra en contacte amb un electró, els dos es transformen en energia en forma de radiació electromagnètica (dos fotons gamma amb direccions oposades). Aquesta radiació es detecta en múltiples sensors i depenent de la quantitat de fotons rebut d'una àrea es pot determinar l'activació de l'àrea.

En funció de la substància radioactiva administrada, la Tomografia per Emissió de Positrons permet estudiar diferents paràmetres relacionats amb el funcionament cerebral. Per exemple l'ús de [^{18}F]Fluorodesoxiglucosa permet estudiar el consum metabòlic de glucosa, l'ús de [^{15}O]H₂O el consum d'oxigen, o l'ús de [^{13}N]amoni el flux sanguini.

La Tomografia per emissió de positrons presenta una alta resolució espacial en tres dimensions (1 mm) però una baixa resolució temporal (de l'ordre dels minuts). A més té dos grans problemes: és una tècnica invasiva ja que necessita de l'administració d'un material radioactiu, i per altra banda és molt cara i no es pot realitzar en qualsevol lloc ja que necessita un ciclotró proper, que és el lloc on es produirà el material (que té una vida mitja molt curta i per tant no es pot transportar a grans distàncies).

- **Tomografia per emissió simple de fotons (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT)**

És una tècnica propera al PET, és a dir, es fonamenta en l'administració d'un material radioactiu i es mesura la seva descomposició. En el cas dels materials utilitzats en l'SPECT, aquests materials emeten radiacions gamma (fotons), que es detecten en sensors específics situats al voltant del subjecte.

Els avantatges respecte al PET són el cost (molt més baix en el cas de l'SPECT), i el fet de que els isòtops utilitzats són de vida mitja més llarga, per tant són més fàcils d'aconseguir i de transportar. D'altra banda la resolució espacial de l'SPECT és menor que la del PET.

- **Electroencefalografia (EEG)**

Permet detectar els canvis elèctrics cerebrals deguts a l'activitat elèctrica neuronal. Aquesta activitat es mesura mitjançant elèctrodes en el cuir cabellut, en forma de potencial elèctric i està directament relacionada amb l'obertura de canals iònics en la membrana de neurones activades.

És una tècnica molt barata, no invasiva i que té una gran resolució temporal (de l'ordre dels mil·lisegons), que és l'ordre de magnitud de moltes respostes

cerebrals. Com a gran inconvenient, té el fet que la seva resolució espacial és pobra (centímetres) i a més l'activitat es mesura en el cuir cabellut (en dos dimensions), amb la qual cosa no es té informació directa sobre les estructures cerebrals profundes implicades en aquesta activitat.

- **Magnetoencefalografia (MEG)**

Permet detectar camps magnètics deguts al moviment de ions relacionat amb l'obertura i tancament de canals iònics en les neurones. L'activitat magnètica es detecta emprant sensors situats dins de sofisticats (i costosos) equips. De fet, per poder detectar els petits camps elèctrics generats en el cervell que són de l'ordre de 10^{-12} tesles (el camp magnètic de la Terra és uns cent milions de vegades més gran), els equips estan fets de materials superconductors basats en heli líquid (les temperatures que s'han d'assolir són de l'ordre de -260°C).

El MEG és una tècnica no invasiva amb una gran resolució temporal i una resolució espacial relativament limitada (tot i que més gran que en cas de l'EEG; aquesta és la seva principal avantatge respecte l'EEG). Els desavantatges respecte a l'EEG són el cost (molt superior per als equips de MEG), i el fet de que els equips són molt més voluminosos.

- **Electroencefalografia amb elèctrodes intracraneals (iEEG)**

Es basa en els mateixos principis que l'EEG, però utilitza elèctrodes implantats en el cervell del subjecte. Per tant es tracta d'una tècnica invasiva que només es pot aplicar en determinats pacients (per exemple epilèptics) amb finalitats diagnòstiques.

- **Imatge funcional per infrarojos (functional near infrared espectroscopia, fNIRS)**

Es basa en l'emissió de radiació electromagnètica infraroja sobre el teixit cerebral i l'anàlisi de la radiació reflectida. A una determinada freqüència la radiació travessa la pell i l'ós i arriba al còrtex, podent-se detectar canvis en la quantitat d'oxihemoglobina/desoxihemoglobina. És una tècnica força nova, i el seu interès radica en que és capaç de detectar de manera no invasiva i amb gran resolució temporal, canvis funcionals en el cervell.

3.2 Tècniques en l'estudi de l'activitat elèctrica cerebral

L'únic fenomen físic mesurable que possibilita l'estudi no invasiu dels canvis deguts a l'obertura i tancament de canals iònics (que se suposa que són la base de la computació cerebral) és l'activitat electromagnètica cerebral (electroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG)). Moltes respostes cerebrals es donen en l'ordre dels mil·lisegons (de fet coneixem, per exemple, que un estímul sensorial triga unes desenes de mil·lisegons en arribar des de els receptors d'un òrgan sensorial al còrtex) i és en aquest ordre temporal on es basa la recerca amb EEG/MEG.

L'activitat elèctrica cerebral mesurada mitjançant EEG o MEG es pot estudiar des de dues perspectives: l'estudi dels components freqüencials del EEG/MEG, i l'estudi mitjançant potencials (o camps) evocats. En el primer enfocament, s'estudia l'activitat electromagnètica espontània del cervell, fent especial èmfasi en el contingut freqüencial del registre. En el segon enfocament, s'estudia l'activitat electromagnètica evocada (provocada), que inclou els potencials evocats i els camps magnètics evocats, que es produeixen en relació a canvis sensorials, motors o cognitius del cervell. El present treball està dedicat a l'estudi des potencials evocats.

3.3. Els potencials evocats

S'anomenen potencials evocats³ a les respostes que apareixen en l'activitat elèctrica cerebral relacionats amb un estímul, haver realitzat una resposta motora, o dur a terme una activitat cognitiva. En general aquestes respostes no són observables visualment de forma directa a l'EEG per la seva petita amplitud, però quan es fa l'amtjat de moltes d'aquestes respostes respecte a un senyal de sincronització que marca l'arribada de l'estímul i/o resposta, es poden posar de manifest una o diverses ones que tradicionalment s'han anomenat potencials evocats⁴. En la interpretació clàssica, aquests potencials reflecteixen la resposta

³ En el cas d'estudiar activitat magnètica cerebral s'anomenen camps evocats. Degut a que tot el treball s'ha realitzat utilitzant EEG ens referirem sempre a potencials evocats, tot i que la majoria dels aspectes comentats són aplicables també als camps magnètics evocats.

⁴ Per tal d'obtenir un potencial evocat s'ha de donar el mateix estímul o fer la mateixa resposta moltes vegades (sovint de l'ordre del centenar) per, en amitjar, obtenir el potencial evocat. Cadascun

global obtinguda per l'activació addicional de les neurones davant d'un estímul o resposta determinada (veure 3.5 per altres interpretacions).

3.4. Avantatges dels potencials evocats en l'estudi del funcionament cerebral

L'estudi de l'activitat cerebral mitjançant potencials evocats presenta avantatges respecte altres tècniques d'estudi funcional de l'activitat cerebral. En primer lloc, l'estudi amb EEG/MEG (i per extensió, l'estudi amb potencials/camps evocats) és en l'actualitat la porta no invasiva més emprada per estudiar canvis ràpids en el cervell. Donat que molts fenòmens funcionals cerebrals es produeixen en l'ordre dels mil·lisegons (Nunez 1995), és molt útil tenir una manera de poder veure quina és la seva evolució temporal en el mateix ordre de magnitud. Actualment els potencials evocats, els camps elèctrics evocats i els fNIRS permeten aquesta aproximació a la dinàmica cerebral ràpida.

El segon gran avantatge de l'estudi de l'activitat cerebral mitjançant potencials evocats és el fet de que els camps elèctrics mesurats amb aquesta tècnica estan generats pel desplaçament de ions, degut a l'obertura de canals iònics en les zones dendrítiques de les neurones responsables del processament de la informació cerebral. El tràfic de ions a través de les membranes dendrítiques constitueix el fonament electroquímic dels potencials postsinàptics activadors i excitadors, els quals són al seu torn la base física que suporta la capacitat computacional de les neurones. L'EEG i els potencials evocats (amb els seus equivalents magnètics) són l'aproximació no invasiva més utilitzada per estudiar l'activitat cerebral, directament relacionada amb el processament de la informació, originada en les neurones. Així doncs l'estudi dels potencials evocats s'ha constituït és una peça molt rellevant per avançar en el coneixement dels mecanismes del processament cerebral de la informació.

d'aquests estímuls s'anomena *trial* (que es pot traduir per assaig). En tot el treball conservarem la terminologia anglesa.

3.5. Limitacions dels potencials evocats

L'estudi dels potencials evocats presenta diverses limitacions, que són objecte de controvèrsia i fan que algunes de les conclusions a les que s'arriba amb aquesta tècnica sovint siguin qüestionades.

Una limitació important de l'estudi de l'activitat elèctrica (o magnètica) mitjançant EEG o MEG és el fet que la resolució espacial que obtenim amb aquesta tècnica és de l'ordre dels centímetres (depenent principalment del nombre d'elèctrodes que utilitzem), i per tant molt inferior a la resolució espacial estimada obtinguda amb d'altres tècniques de neuroimatge, com la ressonància magnètica funcional o la tomografia per emissió de positrons, que és de l'ordre dels mil·límetres. D'altra banda, a diferència d'aquestes tècniques, on s'obté directament la localització i intensitat de les fonts del paràmetre mesurat, la informació obtinguda mitjançant EEG/MEG no ens dona una informació directa de la localització de les fonts cerebrals que produeixen els potencials, ja que els elèctrodes estan situats en el cuir cabellut, i per tant, relativament lluny de les fonts que generen els potencials, i a més a més, estan separats d'aquestes per capes de material amb diferents propietats elèctriques (veure més endavant). Així doncs, la interpretació dels potencials obtinguts en la superfície del cuir cabellut en base a les fonts que els generen s'ha de fer amb cura.

La segona limitació dels potencials evocats està relacionada amb l'estudi de la seva evolució temporal. En general, la majoria dels potencials evocats es generen per l'activació de moltes àrees cerebrals diferents. Així doncs l'activitat elèctrica observada en el cuir cabellut és l'efecte de la informació barrejada de l'activitat elèctrica procedent de moltes àrees cerebrals, cadascuna de les quals té una dinàmica pròpia i que donen com a resultat un potencial evocat que sovint té una estructura aparent unitària. L'estudi de la dinàmica dels potencials evocats ha de tenir en compte aquest fet, ja que si no la interpretació de la informació obtinguda pot ser errònia.

La tercera gran limitació que apareix en l'estudi dels potencials evocats ve donada pel tractament estadístic de les dades originals que s'usa per obtenir els potencials evocats. En general, com ja s'ha dit més amunt, els potencials evocats s'obtenen amitjant un nombre elevat de *trials* per a poder "netejar" la informació considerada soroll i obtenir la resposta evocada cerebral. Però des dels inicis de l'electroencefalografia es sap que l'EEG no és només soroll. En realitzar un

espectre de freqüències de l'EEG observem com la forma principal d'aquest és d' $1/f$ (fet que podria justificar el fet de que es tractés de soroll) però que sobre aquest apareixen pics a determinades freqüències, anomenades bandes. Les més estudiades en l'EEG són les bandes δ (0.5-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-12Hz), β (12-30 Hz) i γ (30-50Hz), tot i que s'ha proposat que també freqüències més altes podrien jugar un paper important en la ritmicitat elèctrica cerebral (Buzsáki G et al 2004). S'ha suggerit que l'arribada d'estímuls sensorials pot canviar la dinàmica de la ritmicitat cerebral, ja sigui augmentant la potència de certes freqüències (Jansen et al 2003), ja sigui augmentant la coherència del les fases en els diferents trials (Makeig et al 2002). Aquesta informació es perd en l'anàlisi clàssic dels potencials evocats utilitzant l'avitjat.

Finalment cal tenir en compte que existeixen diverses interpretacions sobre la generació dels potencials evocats. En un principi el fet d'avitjar els trials per a obtenir les respostes evocades va sorgir com una necessitat de tipus tècnic. Els primers electrofisiòlegs observaven que, després de donar un estímul o fer que el subjecte estudiat donés una resposta, existia una tendència en l'EEG a mostrar un comportament similar. Això es podia observar amb més claredat si les diferents respostes es representaven superposant-les totes juntes en els mateixos eixos de coordenades. Un pas més enllà es va donar quan les respostes es van avitjar, i es va veure que s'obtenien una o varies ones. La interpretació que es va donar d'aquestes respostes va ser que, en un entorn sorollós, compost de moltes freqüències diferents, apareixien de forma sistemàtica, amb la mateixa latència i amplitud, les mateixes respostes neuronals evocades que es sumaven a l'activitat EEG de base. Aquestes respostes addicionals eren de molt petita amplitud i apareixien afegint-se a una activitat de base d'amplitud molt més gran. Afortunadament l'EEG no era coherent, i per tant en dur a terme l'avitjat la seva contribució es cancel·lava tal com anava augmentant el nombre de trials avitjats. Així doncs la resposta cerebral evocada es donava únicament pel component afegit. Aquesta interpretació es coneix avui en dia com el **model evocat**.

En els últims anys, però, s'han publicat estudis que han revelat que la presentació d'un estímul té efectes sobre la dinàmica de l'EEG. Així doncs, alguns autors han proposat que el fet de que en avitjar nombrosos trials apareguin ones no és degut a que el cervell respongui als estímuls amb respostes evocades afegides, sinó que el que es produeix és una reorganització que consisteix en la concentració parcial

en la fase⁵ de certes freqüències de l'EEG que provoca, en amitjar els trials, l'aparició d'una o diverses ones (veure Basar et al 1980, Brandt et al 1991). Aquesta explicació constitueix el que es coneix com a **model oscil·latori**.

Entre els partidaris dels dos models s'ha suscitat una interessant controvèrsia científica, hi en l'actualitat hi ha resultats que recolzen ambdues teories. Però allò que s'ha posat de manifest és que els trials individuals contenen una informació que sovint s'havia ignorat. L'amitjat presenta un problema de pèrdua d'informació respecte els trials individuals, i per tant sembla imperatiu buscar tècniques que ens permetin fer estudis de potencials evocats "trial a trial".

Sigui quin sigui el model que es demostrï com a vàlid en el futur, l'estudi de l'activitat evocada a partir dels trials per separat, aporta una informació que no podem negligir i que avui, gràcies als avanços en la computació i a noves tècniques d'estudi del senyal, podem extreure.

⁵ Estat en que es troba l'oscil·lació d'una ona en un instant determinat.

4. Augment de la resolució espacial dels Potencials Evocats

Un dels principals problemes que ens trobem en l'estudi dels potencials evocats és la seva limitada resolució espacial (de l'ordre dels centímetres). A més les mesures de potencial es prenen en el cuir cabellut, amb la qual cosa no tenim informació sobre les fonts intracerebrals d'aquests potencials.

En aquest apartat farem un breu repàs dels fonaments de les tècniques que s'han aplicat a l'increment de la resolució espacial dels potencials evocats.

4.1 Les equacions de Maxwell

La informació que obtenim quan estudiem potencials evocats en la superfície del cuir cabellut correspon a potencials elèctrics. Així doncs el nostre marc teòric per estudiar l'activitat elèctrica cerebral han de ser les lleis que regeixen tota activitat elèctrica i magnètica, és a dir, les **lleis de Maxwell**.

James Maxwell (1831-1879) va dedicar la seva vida a l'estudi de les lleis que regeixen el comportament dels camps elèctrics i magnètics. La culminació de la seva obra es concreta en dues aportacions: la redacció de les quatre equacions que resumeixen tot el comportament electromagnètic, i la demostració de que les radiacions electromagnètiques es produeixen per la vibració d'un camp magnètic i un camp elèctric. Nosaltres ens centrarem només en les lleis de Maxwell i les equacions que les descriuen.

Suposem un medi amb una densitat de càrrega elèctrica ρ . Aquesta càrrega (i la seva dinàmica) crearan un camp elèctric \vec{E} i un camp magnètic \vec{B} . Depenent de quines siguin les característiques del medi, aquest es polaritzarà segons \vec{P} i crearà una magnetització \vec{M} . Això es traduirà en un desplaçament elèctric \vec{D} :

$$\vec{D} = \epsilon_0 \vec{E} + \vec{P} \quad (1)$$

i un camp magnètic en el material \vec{H} :

$$\vec{H} = \mu_0 \vec{B} + \vec{M} \quad (2)$$

on ϵ_0 i μ_0 són la permitivitat elèctrica i la permeabilitat magnètica del buit respectivament.

Donades aquestes condicions, les lleis de Maxwell que determinen quin serà el comportament posterior dels camps elèctrics i magnètics són:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{D} = \rho \quad (3)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (4)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (5)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \quad (6)$$

on \vec{J} és densitat de corrent, definida com el nombre de càrregues per unitat de temps i per unitat d'àrea.

La resolució directa de les equacions de Maxwell presenta força complicacions. Es requereix un coneixement de la polarització i de la magnetització del medi. D'altra banda, les equacions per al camp elèctric i magnètic estan acoblades, és a dir, per a poder determinar el camp elèctric necessitem tenir informació sobre el camp magnètic i viceversa. Finalment, en les equacions no apareix el potencial elèctric, que és el paràmetre que mesurem amb EEG. Així doncs, les equacions de Maxwell sense modificar són de difícil aplicació en l'estudi dels potencials evocats.

Una primera aproximació que es pot dur a terme té a veure amb el medi on es produeixen els fenòmens electromagnètics. Podem suposar que els diversos medis que componen les capes situades entre les fonts de l'activitat elèctrica i els nostre elèctrodes (és a dir, substància gris, substància blanca, líquid cefaloraquidi, meninges, os i pell) són materials isòtrops lineals (tant des del punt de vista dielèctric com magnètic), és a dir, no tenen eixos preferents en el seu comportament elèctric o magnètic (Reitz et al 1996). Això simplifica molt les equacions de Maxwell, ja que, en medis isòtrops es compleix que:

$$\vec{D} = \epsilon \vec{E} \quad (7)$$

$$\vec{H} = \mu \vec{B} \quad (8)$$

on ϵ i μ s'anomenen permitivitat elèctrica i permeabilitat magnètica del medi. Donat que no hi ha direccions preferents, les equacions de Maxwell es poden transformar en:

$$\vec{\nabla} \cdot (\epsilon \vec{E}) = \rho \quad (9)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (10)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (11)$$

$$\vec{\nabla} \times \left(\frac{\vec{B}}{\mu} \right) = \vec{J} + \frac{\partial (\epsilon \vec{E})}{\partial t} \quad (12)$$

Gràcies a aquesta aproximació es redueix el nombre de factors a estudiar, però encara continuem tenint un acoblament entre els camps elèctrics i magnètics que fa difícil la resolució de les equacions.

En els teixits vius es compleix que, per freqüències menors de 1000Hz, es compleix que $\omega\epsilon/\sigma \ll 1$ (Plonsey 1969). En aquestes condicions les equacions de Maxwell compleixen el que s'anomena **aproximació quasiestàtica** (veure Apèndix I per més detalls). En aquesta aproximació les equacions de Maxwell esdevenen:

$$\vec{\nabla} \cdot (\epsilon \vec{E}) = \rho \quad (13)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (14)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = 0 \quad (15)$$

$$\vec{\nabla} \times \left(\frac{\vec{B}}{\mu} \right) = \vec{J} \quad (16)$$

El fet de que el rotacional del camp elèctric sigui 0, permet definir el camp elèctric com a gradient d'una funció escalar, que anomenarem potencial elèctric V .

$$\vec{E} = -\nabla V \quad (17)$$

Aquest és un bon punt de partida per al nostre estudi. Amb les transformacions indicades les equacions de Maxwell per al camp elèctric i pel camp magnètic estan desacoblades i tenim definit el camp elèctric com a funció del potencial elèctric, que és la mesura que obtenim en els nostres elèctrodes en el cuir cabellut. Aquestes seran les equacions que utilitzarem en els nostres desenvolupaments posteriors.

4.2 Densitat de corrent en el cuir cabellut

Una primera aproximació en l'increment de la resolució espacial és la densitat de corrent en el cuir cabellut (Scalp Current Density, SCD). El seu fonament es basa en l'aplicació d'un operador laplacià (∇^2) en dues dimensions a les dades de potencial que obtenim en la superfície del cuir cabellut.

Prenent l'equació (17) veiem que buscar la laplaciana del potencial és equivalent a trobar la divergència del camp elèctric:

$$\nabla^2 V = -\vec{\nabla} \cdot \vec{E} \quad (18)$$

Es pot demostrar que la laplaciana en el cuir cabellut és 0, i per tant trobar la laplaciana en dos dimensions serà equivalent a trobar la derivada normal del camp elèctric en un punt donat:

$$\nabla_{2D}^2 V = L_S = -\nabla_n^2 V = \frac{\partial E_z}{\partial n} \quad (19)$$

La interpretació de la laplaciana no és immediata, però està relacionada amb la variació de la densitat de font de corrent normal a la superfície, creant *fonts* i *embornals*⁶ de densitat de corrent (per més detalls veure l'Apèndix III).

Tot i aquesta consideració, l'aplicació d'una laplaciana a un potencial té un altre sentit des del punt de vista de l'anàlisi del senyal. L'operador laplacià en una superfície actua com un filtre espacial (Yao et al 2002b). Així doncs, l'aplicació d'aquest filtre es pot considerar com un selector de freqüències espacials altes.

Tot i que el sentit és clar, l'aplicació de les laplacianes a les dades de potencials evocats no és immediata. S'ha vist que l'SCD augmenta la resolució espacial però també amplifica el soroll (Yao et al 2004). S'han proposat moltes tècniques per a

⁶ La traducció de fonts i embornals prové de l'anglès *sources and sinks*.

trobar les laplacianes de dades d'EEG/PE. En general aquestes tècniques es poden dividir en dos grans grups: tècniques locals i tècniques globals.

4.2.1 Mètodes locals

Utilitzen la informació de pocs elèctrodes propers a l'elèctrode on volem calcular la laplaciana. Aquestes tècniques són molt utilitzades en malles regulars i el seu principal problema radica que són molt sensibles a valors extrems. Entre elles destaquen:

- **Mètode de Hjort**

Va ser el primer mètode utilitzat per a calcular l'SCD (Hjort 1975). Donada una xarxa d'elèctrodes amb la mateixa distància (d) entre ells l'SCD en un elèctrode donat (0) es calcula:

$$L_S = \frac{\sum_{i=1}^4 V_i - 4V_0}{d^2} \quad (20)$$

on V_i ($i=1\dots4$) son els potencials en els elèctrodes més propers a l'elèctrode considerat i V_0 és el potencial en aquest elèctrode.

Aquest mètode presenta nombroses limitacions: per poder aplicar-lo els elèctrodes han d'estar situats a la mateixa separació entre ells, i no permet calcular la laplaciana dels elèctrodes que es troben en els extrems. És per això que avui en dia s'utilitza poc, encara que com a primera aproximació encara dóna resultats satisfactoris (veure per exemple, Gómez et al, 2003).

- **Sèries de Taylor**

Aquest segon mètode fa servir també 4 elèctrodes propers, però evita la necessitat de que els elèctrodes estiguin situats a la mateixa distància (Lagerlund et al 1995). En el fons no és més que una modificació del primer mètode ponderant les distàncies. El seu càlcul vindria donat per:

$$L_S = \frac{V_1 - V_0 / d_1 + V_2 - V_0 / d_2}{(d_1 + d_2) / 2} + \frac{V_3 - V_0 / d_3 + V_4 - V_0 / d_4}{(d_3 + d_4) / 2} \quad (21)$$

on d_i són les distàncies des de l'elèctrode i a l'elèctrode estudiat. A més aquest mètode té la avantatge respecte el mètode de Hjorth que permet

analitzar elèctrodes que no tinguin quatre elèctrodes propers (és a dir, aquells elèctrodes que estan als límits de la superfície de mesura).

- **Mètode de Wang**

Aquest mètode proposat per Wang et al (1999) esta basat en el càlcul de la laplaciana en un pla tangent a l'elèctrode on es vol calcular el SCD. La posició dels elèctrodes es calcula en el pla tangent i posteriorment es fa un desenvolupament de Taylor d'ordre 2, amb una funció pes que assigna més valor als elèctrodes més propers. S'ha de remarcar que el mètode de Wang és un mètode molt poc usat.

Sovint els mètodes locals tenen com a gran inconvenient el fet de que poden arribar a ser computacionalment molt inestables. En els últims anys la majoria d'estudis han utilitzat les tècniques globals de càlcul de SCD.

4.2.2 Mètodes globals

Els mètodes globals utilitzen una interpolació dels potencials d'acord amb funcions de laplacianes conegudes, per posteriorment aplicar un operador laplaciana. En general són computacionalment més robustos i donen estimacions més properes als models simulats. D'altra banda requereixen un esforç computacional més gran que els mètodes locals.

Tot i haver transcorregut 15 anys des de la seva publicació el mètode proposat per Perrin et al 1989, continua essent el més emprat en els estudis dels potencials evocats. Aquest mètode proposa la interpolació del potencial en esplines esfèriques basades en els polinomis de Legendre:

$$v_j = c_0 + \sum_{i=1}^N c_i g(\cos \alpha_{ij}) \quad (22)$$

on α_{ij} és l'angle entre els elèctrode i, j

$$g(x) = \frac{1}{4\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n^k (n+1)^k} P_n(x) \quad (23)$$

on P_n són els polinomis de Legendre i k és grau de l'expansió amb esplines. Amb aquesta interpolació la laplaciana del potencial és:

$$\nabla^2 v_j = \sum_{i=1}^N c_i h(\cos \alpha_{ij}) \quad (24)$$

on:

$$h(x) = -\frac{1}{4\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(2n+1)^2}{n^k (n+1)^k} P_n(x) \quad (25)$$

Una altra manera d'atacar el problema es dona amb el mètode de l'expansió en Harmònics Esfèrics, que proposa interpolar els valors del potencial elèctric en el cuir cabellut mitjançant harmònics esfèrics. Es proposa una interpolació del tipus:

$$v = \sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l a_{lm} Y_{lm}$$

on Y_{lm} són els harmònics esfèrics d'ordre l, m (part angular de la solució de l'equació de Laplace en coordenades esfèriques) (Ruffini et al 2002). Els harmònics esfèrics es defineixen mitjançant els polinomis associats de Legendre d'ordre l i m i una part exponencial complexa dependent de l'angle azimutal:

$$Y_{lm} = \sqrt{\frac{2l+1}{4\pi} \frac{(l-m)!}{(l+m)!}} P_l^m(\cos \theta) e^{i\varphi} \quad (26)$$

on P_l^m són els polinomis associats de Legendre, θ és l'angle polar i φ és l'angle azimutal. La interpolació es durà a terme minimitzant la curvatura total del problema ($l^2(l+1)^2$), i, un cop calculada, la laplaciana del potencial és directament:

$$L_S = -\frac{1}{r^2} \sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l l(l+1) a_{lm} Y_{lm} \quad (27)$$

Es pot demostrar que la minimització de la curvatura total del potencial en el cuir cabellut correspon a una interpolació d'esplines esfèriques d'ordre $k=2$ (Lagerlund et al 1995).

El mètode Perrin-Pernier ha sofert nombroses modificacions i propostes, però avui en dia s'utilitza principalment amb la seva forma original.

4.3 El problema directe

S'anomena problema directe a trobar el potencial el cuir cabellut que és produït per una o diferents fonts de corrent situades en qualsevol lloc del cervell. En principi la solució del problema directe pot tenir una solució analítica, però la geometria complexa del cervell fa que, sovint, la seva resolució sigui complicada.

Donada l'aproximació quasiestàtica de les equacions de Maxwell, (13) el problema directe ens relaciona el camp elèctric (i per extensió, el potencial elèctric) amb la densitat de corrent. Tot i aquesta relació, la solució d'aquesta relació és complicada ja que hi ha com a incògnites la densitat de corrent i la divergència del camp elèctric. En general el problema directe es planteja d'una manera alternativa, tal com s'indica a continuació.

Es pot suposar (Nunez 1981) que els teixits que componen el cervell acompleixen la llei d'Ohm, que relaciona el camp elèctric amb la densitat de corrent.

$$\vec{J}_{Ohm} = \sigma \vec{E} \quad (28)$$

on σ és un paràmetre que depèn del medi anomenat conductivitat.

Quan s'estableix un corrent en un punt del cervell hi ha un corrent primari en el cervell (\vec{J}^i) degut per exemple, a l'obertura i/o tancament de canals iònics en les dendrites de les neurones piramidals, s'estableix un camp elèctric induït i es produeix a la vegada un corrent conductiu que compleix la llei d'Ohm ja que els teixits cerebrals són, en primera aproximació, òhmics. Per tant, el corrent total produït en el cervell vindrà donat per:

$$\vec{J} = \vec{J}^i + \sigma \vec{E} \quad (29)$$

Si apliquem la divergència en els dos costats de l'equació i suposem que la conductivitat no canvia amb la direcció en un teixit homogeni:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = \vec{\nabla} \cdot \vec{J}^i + \sigma \vec{\nabla} \cdot \vec{E} \quad (30)$$

i donada la definició del potencial

$$\vec{E} = -\nabla V \quad (31)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = \vec{\nabla} \cdot \vec{J}^i - \sigma \vec{\nabla}^2 V \quad (32)$$

En l'aproximació quasiestàtica, donada l'equació (16) i el fet que la divergència d'un rotacional és nul·la, la divergència de la densitat de corrent serà nul·la.

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = 0^7 \quad (33)$$

Si apliquem aquesta equació en (31) obtenim:

$$0 = \vec{\nabla} \cdot \vec{J}^i - \sigma \vec{\nabla}^2 V \quad (34)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J}^i = \sigma \vec{\nabla}^2 V \quad (35)$$

Aquesta és una equació diferencial i depenent de la geometria del problema tindrà o no solució. El problema general serà posar una font en un punt del cervell (sovint aquesta font és un dipol, que s'assimila al vector desplaçament de corrent \vec{J}), escollir una geometria i trobar el potencial en un punt del cuir cabellut.

Les aproximacions més comuns al problema de (35) s'indiquen a continuació.

4.3.1 Model de capes esfèriques

És el model més simple però que s'ha demostrat molt efectiu i es continua utilitzant en gran part dels estudis. De fet és el que utilitzarem en tots els treballs on calculem tomografia en aquesta tesi.

Es considera que el crani és esfèric i està format per capes amb diferents conductivitats. El gran avantatge d'aquest model respecte altres models és que té una solució analítica. Es pot demostrar que en el cas més comú (Ary et al 1981; model de tres capes amb cervell, ós i cuir cabellut, de radis $a = 8$, $b = 8.5$ i $c = 9.2$

⁷ Aquesta condició implica que la variació de la densitat de càrrega respecte al temps és 0 donat el principi de conservació de la càrrega ($\Delta J - \Delta(\rho)/\Delta t = 0$).

cm respectivament, conductivitats σ_1 conductivitat del cervell, σ_2 conductivitat del crani, σ_3 conductivitat del cuir cabellut i $\sigma_1 = \sigma_3 = 2.22\Omega m$ i $\sigma_2 = 80 \cdot \sigma_1 = 177\Omega m$) (He et al, 2002) la solució per a aquest model és:

$$V = \sum_{l,m} E_l^m c^l \frac{2l+1}{l+1} S_l^m \quad (36)$$

on

$$E_l^m = C_l^m c^l \left(b^{2l+1} + \frac{\alpha}{\beta} \right) \frac{l+1}{l} \frac{c^{-(2l+1)}}{\frac{l+1}{l} \left(\frac{b}{c} \right)^{2l+1} + 1} \quad (37)$$

$$C_l^m = \frac{K_l^m (2l+1)}{l \left(1 - \frac{\sigma_2}{\sigma_1} \right) a^{2l+1} + \frac{\alpha}{\beta} \left(l + \frac{\sigma_2}{\sigma_1} (l+1) \right)} \quad (38)$$

$$K_l^m = \frac{r_0^{l-1}}{4\pi\sigma} (2 - \delta_m^0) \frac{(l-m)!}{(l+m)!} \quad (39)$$

i

$$S_l^m = (H_l^m \cos(m\varphi) + G_l^m \sin(m\varphi)) P_l^m(\cos\theta) \quad (40)$$

$$H_l^m = l P_r P_l^m(\cos\theta_0) \cos(m\varphi_0) - \frac{m P_\varphi}{\sin\theta_0} P_l^m(\cos\theta_0) \sin(m\varphi_0) - \frac{P_\theta}{2} ((l-m+1)(l+m) P_l^{m-1}(\cos\theta_0) - P_l^{m+1}(\cos\theta_0)) \cos(m\varphi_0) \quad (41)$$

$$G_l^m = l P_r P_l^m(\cos\theta_0) \sin(m\varphi_0) + \frac{m P_\varphi}{\sin\theta_0} P_l^m(\cos\theta_0) \cos(m\varphi_0) - \frac{P_\theta}{2} ((l-m+1)(l+m) P_l^{m-1}(\cos\theta_0) - P_l^{m+1}(\cos\theta_0)) \sin(m\varphi_0) \quad (42)$$

on $\alpha = f_2^{2l+1}(1-s) - \left(1 + \frac{ls}{1+l}\right)$, $\beta = f_2^{-(2l+1)}(1-s) - \left(1 + \frac{l+1}{l}s\right)$, $f_2 = \frac{b}{c}$, θ_0 i φ_0 són els angles d'elevació i azimuthals per a la posició de la font, θ i φ són els angles d'elevació i azimuthals per a la posició de mesura, $(P_r, P_\theta, P_\varphi)$ són les components del dipol en coordenades esfèriques i P_l^m són els polinomis associats de Legendre.

Com es pot veure no és un model senzill i a més implica sumes infinites, però és un model analític que permet calcular el potencial a partir d'un dipol.

Una alternativa a aquestes equacions va ser presentada per Zang (1995). Suposant un dipol D situat a la capa més profunda a una distància R_0 del centre de l'esfera, el voltatge a una distància R_e del centre es computa com:

$$V = \frac{P}{4\pi\sigma_M r^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n} \left(\frac{r_q}{r}\right)^{n-1} f_n \left(n \cos \alpha P_n(\cos \gamma) + \cos \beta \sin \alpha P_n^1(\cos \gamma) \right) \quad (43)$$

on

$$f_n = \frac{n}{nm_{22} + (1+n)m_{21}} \quad (44)$$

i

$$\begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{pmatrix} = \frac{1}{(2n+1)^{M-1}} \prod_{k=1}^{M-1} \begin{pmatrix} n + \frac{(n+1)\sigma_k}{\sigma_{k+1}} & (n+1) \left(\frac{\sigma_k}{\sigma_{k+1}} - 1 \right) \left(\frac{r_q}{r_k} \right)^{2n+1} \\ n \left(\frac{\sigma_k}{\sigma_{k+1}} - 1 \right) \left(\frac{r_k}{r_q} \right)^{2n+1} & (n+1) + \left(\frac{n\sigma_k}{\sigma_{k+1}} \right) \end{pmatrix} \quad (45)$$

on α és l'angle entre la direcció del dipol i el vector que va des del centre de l'esfera fins la posició del dipol, γ és l'angle entre R_0 i R_e ; R_0 i D formen un pla P1; R_0 i R_e formen un altre pla P2; β és l'angle entre P1 i P2; P_n i P_n^1 són respectivament els polinomis de Legendre i els polinomis associats de Legendre; N és el nombre de capes i σ és la conductivitat de cada capa.

Aquesta aproximació és computacionalment més efectiva i robusta que l'anterior, però la computació es pot millorar ja que encara apareixen sumes infinites.

El potencial en una esfera homogènia amb una sola capa es pot computar com:

$$V^H(R_0, P; R_e) = V_r^H(R_0, P; R_e) + V_t^H(R_0, P; R_e) \quad (46)$$

on $V_r^H(R_0, P; R_e)$ i $V_t^H(R_0, P; R_e)$ són, respectivament, la part tangencial i radial del potencial, que es poden calcular de la següent manera:

$$V_r^H(R_0, P; R_e) = \frac{P_r}{4\pi\sigma_N} \left[2 \frac{R_e \cos \gamma - R_0}{L^3} + \left(\frac{1}{R_0 L} - \frac{1}{R_0 R_e} \right) \right] \quad (47)$$

$$V_t^H(R_0, P; R_e) = \frac{P_t}{4\pi\sigma_N} \cos \beta \sin \gamma \left[\frac{2R_e}{L^3} + \left(\frac{L + R_e}{LR_e(R_e - R_0 \cos \gamma + L)} \right) \right] \quad (48)$$

on P_t i P_r són respectivament la part tangencial i radial del dipol. Zhang (1995) va demostrar que, calcular l'equació (43) era equivalent a calcular el voltatge d'una suma de dipols λP en una esfera homogènia (46) en unes posicions μR_0 (on λ i μ són un paràmetres que venen donats pel model esfèric utilitzat). Així doncs:

$$V(R_0, P; R_e) = \sum_{j=1}^J U^H(\mu_j R_0, \lambda_j P; R_e) \quad (49)$$

A més, es va veure que amb només tres dipols les diferències amb el model original analític són inferiors al 0.00001%. En el cas del model de tres esferes d'Ary (1981) els paràmetres utilitzats són: $\lambda_1=0.9901$, $\mu_1=0.0659$, $\lambda_2=0.7687$, $\mu_2=0.2389$, $\lambda_3=0.4421$, $\mu_3=0.3561$. Aquest model té el gran avantatge de que elimina les sumes infinites amb un error molt petit, la qual cosa el fa molt eficient.

4.3.2 Mètodes de geometria realista

No busquen una solució analítica al problema directe, sinó que divideixen el cap en fragments petits i solucionen el problema directe en cada fragment. Obtenen

resultats més propers a la realitat però són computacionalment menys eficients que el model d'esferes. Dintre d'aquests mètodes destaca:

- **Mètode dels Elements Finites (Finite Element Method, FEM)**

Divideix el cap en trossos petits (en general tetraedres) i calcula el problema directe en cadascun dels fragments (Awada et al 1997). Com que en general hi ha un gran nombre de fragments els càlculs requereixen de molt temps per a ser realitzats.

- **Mètode dels Elements de Frontera (Boundary Element Method, BEM)**

Només considera la superfície de canvi entre materials (per exemple la superfície crani/pell) i calcula les equacions només en aquests punts (Meijs et al 1989, Bömmel et al 1993; Srebro R 1996). Això fa que el nombre d'equacions a resoldre sigui més petit que en el cas del mètode dels elements finits.

- **Mètode de les diferències Finites (Finite Difference Method, FDM)**

Utilitza una xarxa rectangular per a fer els càlculs del problema directe en tot el cap (Lemieux et al 1996). Té a favor la simplicitat en la construcció del model, però en contra que genera complicats sistemes d'equacions. És un mètode que pràcticament no s'utilitza.

4.3.3 Mètodes mixtes

Són mètodes que aprofiten la geometria real del cap però apliquen la resolució del problema directe a un model esfèric mitjançant deformacions de la geometria real. Així doncs tenen una geometria realista amb una computació moderada. Alguns exemples d'aquests mètodes són Huang et al (1999) i Spinelli et al (2000). Aquests mètodes no s'han comparat amb els mètodes tradicionals, i per tant la seva validesa no està demostrada.

4.3.4 Quin mètode escollir

L'elecció del mètode directe condiona la posterior resolució del problema invers, per tant l'elecció és important. En el cas dels mètodes directes hi ha d'haver un

compromís entre la velocitat de processament (model de tres esferes) i precisió (mètodes realistes).

Molts estudis han demostrat que els mètodes realistes són molt més precisos que els mètodes basats en models esfèrics (veure per exemple Menninghaus et al 1994; Huiskamp et al 1999; Baillet S et al 2001). Recentment Ding et al (2005) han mostrat que l'ús d'un model realista del cervell (utilitzant BEM) millora molt la precisió de les solucions (10mm de precisió utilitzant BEM, 20-30mm utilitzant models esfèrics). Així doncs semblaria que és imprescindible utilitzar mètodes realistes per a poder tenir un bon resultat a l'hora d'analitzar les fonts dels potencials evocats.

Hi ha però dos problemes que limiten aquesta resolució en els nostres estudis. D'una banda en els nostres estudis utilitzem un baix nombre d'elèctrodes (30 en Marco-Pallarés et al 2005a i Marco et al 2005 i 58 en Gómez et al 2003). D'altra banda, utilitzem un cervell estàndard per calcular les solucions, la qual cosa treu sentit al fet d'utilitzar un model realista del cervell. Així doncs, degut a les limitacions en el nombre d'elèctrodes i el fet que no s'utilitzen ressonàncies magnètiques individuals, tots els treballs realitzats en aquesta tesi utilitzaran el model de tres esferes d'Ary (1981)

4.4 El problema invers

S'anomena problema invers al fet de trobar les fonts intracerebrals dels potencials a partir dels potencials en la superfície del cuir cabellut. Desgraciadament, i a diferència del problema directe, el problema invers no té una solució única. De fet el problema invers té infinites solucions. Només es pot obtenir una única solució si es determinen correctament les condicions de contorn, és a dir, la seva geometria i les característiques principals del mateix.

Així doncs la física del problema impedeix trobar una única solució, i la única opció està en imposar condicions plausibles a la nostra situació i solucionar-lo en aquestes condicions. S'han fet moltes propostes per tal de solucionar el problema invers, algunes d'elles amb resultats força propers a la realitat. Les famílies de solucions més importants són:

4.4.1 Models de dipols

Varen ser una de les primeres propostes per a trobar les fonts dels potencials evocats (Scherg et al 1985) i han estat la única solució àmpliament utilitzada durant molt de temps. La idea que hi ha sota aquests models és la de considerar que els potencials evocats s'han generat degut a un nombre finit i relativament petit de dipols⁸. Els models busquen la posició i orientació dels dipols per a que el potencial generat per aquests s'assembli el més possible al problema existent.

Tot i el temps que fa que varen ser proposades, la seva simplicitat i el baix nombre d'assumpcions fan que aquestes solucions encara es facin servir avui en dia (veure, per exemple, Makeig et al 2004)

4.4.2 Models distribuïts

Són models que busquen la solució del problema invers en una malla de molts punts, que normalment ocupa les àrees on es suposa es poden generar els potencials evocats (per exemple còrtex, hipocamp... etc). En el fons el que es fa és trobar un dipol en cadascun dels vòxels d'aquesta malla. Les solucions més emprades són:

- **Solucions del tipus norma L2**

Aquestes solucions es basen en minimitzar el mòdul del vector densitat de corrent, és a dir, escollir, entre totes les solucions possibles, les que tinguin mínima energia. En general es suposa que poden calcular els potencial dels elèctrodes a partir del vector densitat de corrent mitjançant una funció (matriu) de transferència mitjançant el problema directe, de manera que:

$$\vec{V} = L\vec{J} \quad (50)$$

on \vec{V} és un vector que conté el valor dels potencials en tots els elèctrodes, \vec{J} és el valor del vector densitat de corrent en tots els punts on es vulgui trobar la

⁸ Un dipol és una distribució de càrrega formada per una càrrega positiva i una altra negativa del mateix valor, separats per una distància

solució i L és la matriu de transformació de fonts de corrent cerebral a potencial en el cuir cabellut.

En les solucions L2 el plantejament general serà minimitzar el producte $\vec{J}^T W \vec{J}$ (on W pot ser qualsevol matriu) donada la condició de que els valors de potencial han de complir (50). En general són les solucions més utilitzades. Depenent de quina sigui l'elecció de W tindrem diferents tipus:

- Solució del mòdul mínim

La solució de la mínima norma (Hämäläinen i Ilmoniemi RJ, 1994) proposa que la matriu W sigui la matriu identitat, amb la qual cosa es minimitza directament el mòdul del vector densitat de corrent. És la solució més immediata però no dóna resultats bons perquè té una alta preferència per les fonts superficials respecte les fonts profundes (les solucions acostumen a donar molt a prop dels elèctrodes amb màxim/mínim voltatge).

- Solució del mòdul mínim ponderat

Aquesta solució minimitza el mòdul del vector densitat de corrent, ponderant-lo sobre el mòdul de la matriu de transferència (Hämäläinen i Ilmoniemi RJ, 1994). És una solució que corregeix parcialment els problemes en la cerca de fonts profundes la solució de mòdul mínim, però que continua donant molta força a les fonts superficials per davant de les fonts profundes. Actualment s'utilitza en força treballs.

- Solució de mòdul mínim ponderat per la laplaciana (LORETA)

Actualment la solució basada en el mòdul mínim ponderat per un operador laplaciana (Pascual-Marqui 1994, que l'anomenà Low Resolution Tomography-LORETA) és el mètode més emprat en la recerca de les fonts del potencial evocat basades en solucions distribuïdes. En aquesta solució el mòdul mínim ponderat es calcula mitjançant un operador laplaciana que suavitza les solucions properes espacialment. La implementació d'aquest mètode en un cervell estàndard (Pascual-Marqui 1999) l'ha popularitzat. S'ha vist que les fonts localitzades mitjançant LORETA són fisiològicament plausibles i la comparació amb altres tècniques funcionals han reforçat aquest punt (fMRI, Mulert et al, 2004; PET Gamma et al, 2004; elèctrodes intracranials, Lantz et al, 1997), tot i que també ha rebut força crítiques (veure per exemple Grave de Peralta et al 2000a). És el mètode que utilitzarem per a realitzar els càlculs de fonts en els treballs que es presenten en aquesta tesi.

- **Solucions del tipus norma L1**

Són solucions que pretenen minimitzar el valor absolut del vector densitat de corrent d'una manera semblant a les solucions de norma L2, però utilitzant el valor absolut en comptes del mòdul. Aquest canvi fa que els mètodes no siguin lineals, fent que les solucions s'hagin de buscar de manera recursiva, i requerint llargs temps de computació.

Tot i que s'ha proposat alguns algorismes sota aquest supòsit, i que acostumen a donar solucions més concentrades (en contrast amb les solucions L2, que donen solucions distribuïdes), poden presentar problemes computacionals i són més lents que els primers; per tant, no s'utilitzen amb freqüència.

- **Solucions basades en restriccions biofísiques**

Són solucions proposades en base a les equacions de Maxwell i que busquen fer el mínim nombre d'*a priori*s, mantenint la linealitat del problema.

ELECTRA (Grave de Peralta et al, 2000b) és una proposta que cerca les fonts irrotacionals de l'activitat elèctrica registrada en el cuir cabellut, i dóna una magnitud equivalent al potencial en estructures cerebrals (corticals i subcorticals).

D'altra banda EPIFOCUS (Grave de Peralta et al 2001) busca una solució concentrada en pocs focus, i està optimitzat per a ser utilitzat en solucions a problemes inversos d'epilèpsia.

- **Solucions basades en l'estandardització**

Dale et al (2000) i Pasqual-Marqui (2002) han proposat solucions basades en l'estandardització de l'estimació de les corrents, tenint en compte la matriu de covariàncies del soroll estimat. El mètode de Dale ha estat utilitzat en alguns treballs recents (veure per exemple, Jääskeläinen et al 2004). En canvi el mètode de Pasqual-Marqui (sLORETA) no ha tingut cap mena de resposta, tot i que l'autor li atribuïa una localització de les fonts sense error.

- **Altres solucions**

Altres solucions proposades per l'estudi de les fonts dels potencials evocats són les del tipus *Beamformer*, basades en filtres espacials (van Veen et al 1997), fusions de dos tipus de solucions (per exemple LORETA amb solucions del

tipus L1, Heschen et al 2004), o solucions basades en algorismes de classificació d'antenes (MUSIC, Mosher et al 1992).

Hi ha nombroses solucions que no apareixen en aquest resum. En ell només hem inclòs les que tenen un impacte més gran en l'estudi de les fonts dels potencials evocats/EEG en la literatura o aquelles que hem considerat més importants en l'estudi del problema invers, per proposar una nova manera d'enfocar el problema.

4.4.3 ¿Quina és la millor solució?

La pregunta del milió en la solució del problema invers és: **¿quina, d'entre totes les solucions proposades, és la millor solució?** Desgraciadament aquesta pregunta no té una resposta concloent, i possiblement la pregunta en sí no té sentit. Totes les solucions són òptimes en el sentit en que ho volen ser-ho. És a dir, una solució donada troba la solució òptima respecte a les condicions i restriccions que se li han donat.

De fet, els tests per a comparar quina de les solucions dóna una informació més propera a la realitat són complicats de fer. En general, demanàriem que una solució del problema invers localitzés perfectament les fonts que ens produeixen els potencials evocats. Per tant, si coneguéssim les fonts, a partir dels potencials podríem aplicar els mètodes i trobar quin dels models proposats s'apropa més a la solució real. El problema és que no coneixem les fonts quan es tracta d'estudiar situacions reals.

Una proposta és comparar els diferents mètodes amb simulacions de fonts que creen potencials. Però una comparació emprant fonts creades artificialment amb dipòls, quan es tracta de posar a prova mètodes que no necessàriament busquen dipòls no sembla gaire raonable. Tot i així, aquest tipus de mètodes de comparació s'utilitzen actualment per determinar la "precisió" en la localització de les fonts per part dels models.

Finalment, la comparació amb els resultats obtinguts a partir d'altres tècniques de neuroimatge no és immediata. Tot i que s'han fet aproximacions en aquest tema, comparant les fonts obtingudes mitjançant tècniques, com l'fMRI, SPECT o PET (veure per exemple Mulert et al 2004, Gamma et al 2004) amb les fonts obtingudes

utilitzant diferents models inversos de l'activitat electromagnètica, no es pot assumir directament que les fonts que tindran un consum metabòlic més alt o que presentaran una perfusió sanguínia més elevada siguin les mateixes que s'activaran en un potencial evocat. La diferència d'escala temporal en aquest cas és fonamental, (la resolució temporal de l'EEG és dos/tres ordres de magnitud més gran que la resolució temporal de la fMRI, SPECT o PET), i la relació entre les estructures activades en un i altre cas no està provada. La comparació més immediata es podria realitzar entre les solucions del problema inverses i les localitzacions obtingudes amb elèctrodes intracranials, però aquesta darrera és una tècnica invasiva que en general té una resolució espacial baixa.

Així doncs, la determinació de quin és el *millor* mètode no és un problema senzill. En general s'opta per escollir mètodes que, en determinats experiments, localitzin estructures conegudes (per exemple les fonts en un paradigma auditiu s'haurien de localitzar bé en estructures auditives primàries, mentre que en un paradigma visual es localitzarien preferentment en estructures occipitals). Molts dels models anteriorment esmentats compleixen aquestes propietats, i poden ésser utilitzats com a localitzadors de fonts de potencial. La decisió entre un mètode o un altre acaba essent una elecció en base als resultats. En general s'han d'evitar les solucions extremadament simplistes (models de mínim mòdul) i, a no ser que presentin grans avantatges per sobre els mètodes existents, intentar mantenir en la mesura del possible la linealitat del problema invers (50).

4.4.4 Tomografia de baixa resolució (LORETA)

En tres dels estudis presentats en aquesta tesi s'utilitza el mètode LORETA per a trobar les fonts dels potencials evocats o dels mapes de potencials associats a diferents components independents. Com ja s'ha dit més amunt, LORETA és un mètode de solució del problema invers basat en la minimització de la norma L2. Per a fer-ho, utilitza un operador laplaciana, que assegura que les fonts properes tindran un comportament "suau", és a dir, evita els canvis bruscos entre punts propers.

L'elecció de la laplaciana com a operador per a solucionar problemes inversos no és una proposta innovadora, sinó que més aviat és un sistema estàndard per a solucionar aquest tipus de problemes en altres àrees de la ciència (veure, per

exemple, Parker 1994) . Pascual-Marqui (1994) va ser el primer en proposar aquest mètode en el càlcul del problema invers de l'activitat elèctrica cerebral. Certa polèmica sobre la seva aplicació (veure Skrandies 1995) i sobre l'assumpció de suavitat entre els punts propers varen fer que es publicqués una nova versió del mateix algoritme, de manera que les possibles solucions es distribuïen en un cervell estàndard Talairach (Talairach et al 1988) en la versió digital del *Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute*. Aquesta versió, anomenada LORETA-KEY, permetia trobar les solucions del problema invers en 2394 vòxels situats en la matèria gris cortical i l'hipocamp del citat cervell i separats una distància 7 mm.

El fet de que les solucions obtingudes mitjançant aquesta versió fossin fisiològicament plausibles, i que rebessin suport de la comparació parcial amb altres tècniques funcionals, va fer que el sistema es convertís en un dels mètodes de tomografia més usats en l'actualitat.

D'altra banda sovint s'ha justificat l'ús de l'operador laplaciana (i per tant de la suavització de les solucions properes) des del punt de vista fisiològic, per la contribució més gran als voltatges en el cuir cabellut d'àrees neuronals adjacents (veure per exemple Gray et al 1989). Aquest justificació no és totalment vàlida, ja que la resolució espacial on s'aplica l'operador laplaciana és molt més gran que les àrees neuronals que es coordinen de manera sincrònica per a produir el voltatge detectat en el cuir cabellut (Nunez 1995). A més la condició de suavitat no té per què complir-se en regions on el comportament esperat és precisament de canvi bruscat de l'activació (per exemple dos vòxels separats per una cissura cerebral). Així doncs, més que una restricció fisiològica s'ha de considerar l'operador laplaciana com una necessitat matemàtica.

Un altre dels problemes que presenta LORETA, ja establert des dels seus inicis, és el fet de que les solucions que es troben són, per una banda, de baixa resolució (en teoria uns 7 mm tot i que els resultats reals abonen que els valors són més grans) i d'altra banda, extenses (*blurred*), és a dir, no es troben mai solucions focalitzades.

Tot i les limitacions, LORETA presenta un bon comportament, fins i tot amb un nombre baix d'elèctrodes, i prova d'això són les nombroses publicacions que en els darrers anys s'han fet aplicant aquesta tècnica. A més el problema de la relativa "baixa" resolució del mètode no és un inconvenient en estudis amb baixa (30 elèctrodes) o mitjana (58 elèctrodes) resolució d'elèctrodes. D'altra banda les

alternatives al mètode presenten altres problemes (veure Pascual-Marqui et al 1999) i no s'ha demostrat la superioritat d'un altre mètode respecte aquest. Els problemes relacionats amb les solucions distribuïdes, a més, no són exclusius de LORETA sinó de totes les solucions de minimització de la norma L2. Les solucions de norma L1 (que no presenten aquest problema) tenen dificultats computacionals que limiten les seves aplicacions. És per això que en els nostres treballs utilitzarem LORETA per a buscar les fonts de l'activitat elèctrica cerebral.

ESTUDIS

APLICACIÓ ESTÀTICA DE L'INCREMENT DE LA RESOLUCIÓ ESPACIAL DELS POTENCIALS EVOCATS

El fet de disposar de tècniques que milloren la resolució espacial dels potencials evocats (ja sigui mitjançant SCD o amb mètodes de resolució del problema invers), fa que una primera aproximació a l'estudi de les fonts dels potencials evocats sigui de forma *estàtica*⁹ és a dir, seleccionant un o diversos fragments temporals d'interès (ja sigui el pic d'un potencial evocat, diversos temps en un potencial de llarga durada, etc.). D'aquesta manera es poden determinar els generadors d'un determinat mapa de potencials, o es poden estudiar potencials de molt curta durada.

Sovint els estudis que utilitzen tècniques per augmentar la resolució dels potencials evocats apliquen aquestes tècniques per estudiar un fenomen en concret. Aquest és el cas del primer estudi que presentem (Marco et al 2005)

A Gomez et al (2003) també s'utilitza, com a primera aproximació, un increment estàtic de la resolució espacial mitjançant SCD, però serà comentat extensament en l'apartat 7.

⁹ Noti's que el terme estàtic, tal com s'usa en el present context no correspon a cap de les seves accepcions tradicionals. En aquest cas el terme estàtic és emprat en contraposició al terme dinàmic, és a dir, que no té en compte l'evolució temporal del potencial evocat. Amb això no es vol dir que la finalitat de l'anàlisi no és la dinàmica cerebral, sinó l'estudi de les fonts del potencial evocat en un o diversos instants determinats.

5. Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics

Marco J, Fuentemilla LI, Grau C. Neuroscience Letters. 2005. 375:174-177

5.1 El potencial auditiu P50

El potencial auditiu P50 (també anomenat P1) apareix entre 35 i 85 ms després de l'arribada d'un estímul auditiu (Näätänen 1992) i és considerat el primer dels potencials de latència mitjana. Té una distribució frontocentral en la superfície craniana, amb un màxim d'activació als elèctrodes centrals (CZ). Es caracteritza elèctricament per una positivitat de pocs microvolts i d'una durada molt breu (uns 20 mil·lisegons).

Tradicionalment s'ha associat el potencial auditiu P50 als primers estadis corticals de processament d'un so. Els seus generadors es situen en el còrtex supratemporal dels dos hemisferis (Huotilainen et al 1998), més concretament en àrees auditives primàries (àrees de Brodmann 41 i 42). S'ha proposat que el potencial P50 podria reflectir el funcionament un primer sistema de processament de les característiques del so, i que podria suposar una primera fase en la integració de la percepció sensorial auditiva (Cowan et al 1984).

5.2 El filtre sensorial del potencial auditiu P50

Un dels aspectes més interessants del potencial evocat P50 és una característica anomenada filtre sensorial (*gating*). Quan en un interval de temps curt es presenten dos estímuls sonors iguals, la resposta elèctrica evocada P50 al segon estímul es redueix respecte al potencial P50 evocat pel primer estímul (Näätänen 1992). S'ha proposat que aquesta reducció d'amplitud reflexa el funcionament d' un mecanisme que estalvia al cervell haver de realitzar processos redundants i innecessaris (Freedman et al 1991). El filtre sensorial de P50 inclouria mecanismes neuronals d'inhibició en les primeres etapes del processament auditiu primari (Freedman et al 1991). Aquest mecanisme de filtre es relaciona tant amb la disminució del potencial evocat P50 davant la repetició del mateix estímul (*gating out*) com en la capacitat de recuperar l'amplitud de P50 davant un estímul nou (*gating in*) (Boutros et al 1999).

Hi ha diverses hipòtesis neurofisiològiques per explicar el filtre sensorial de P50. La més acceptada actualment és la teoria del filtre actiu (*active gating theory*) (Miller et al 1995; de Bruin et al 2001). Segons aquesta teoria, que es fonamenta en estudis fets a l'hipocamp, l'entrada del primer estímul estimularia poblacions de neurones hipocampals i, a la vegada, neurones hipocampals inhibidores que servirien com a comparadores del següent estímul. Si es produeix l'arribada d'un estímul igual a l'anterior, s'activarien les mateixes poblacions neuronals però la resposta seria més reduïda que davant el primer estímul per estar aquestes neurones parcialment inhibides.

Tot i que aquests models neurofisiològics del filtre s'han realitzat a l'hipocamp, molts estudis han demostrat que el mateix mecanisme es produeix també en d'altres estructures (veure, per exemple, Knight et al 1999, Grunwald et al 2003), tot i que la neuroanatomia exacta del procés és encara un tema obert.

Pel que fa als generadors de la ona P-50, la participació més clara ve del lòbul temporal, tal com han mostrat estudis amb lesions (Weate et al 1995) i amb elèctrodes implantats (Grunwald et al 2003). En aquest últim estudi es va reportar participació de regions parietals i, implicació del lòbul prefrontal (àrees de Brodman 6 i 24). La implicació frontal també s'havia descrit a Knight et al (1999). Així com la participació d'àrees temporo-parietals entre els generadors de P-50 no és estranya, i es pot atribuir al processament de la informació auditiva en etapes molt primerenques (Woldorff et al 1993), la participació d'àrees prefrontals suposa un nivell de processament superior més complex. S'ha proposat que el còrtex prefrontal podria contribuir a regular l'efecte del filtre sensorial de P50 dintre d'un rol més ampli de mecanismes d'inhibició (Grunwald et al 2003), però la participació concreta del còrtex prefrontal en aquest mecanisme és, avui en dia encara qüestionada degut a que no tots els estudis la contempen i no es coneix exactament la seva funció.

5.3 Alteracions del filtre de P50 en trastorns mentals i neurològics

Una de les propietats que fan més atractiu l'estudi del filtre del potencial evocat P50 és el fet que, tot i ser un potencial molt primerenc, està alterat en diversos trastorns mentals i neurològics.

El cas més conegut i àmpliament estudiat d'alteració del filtre sensorial de P50 és el dels pacients esquizofrènics. S'ha vist que aquests pacients presenten una reducció

del filtre sensorial del potencial evocat P50, en altres paraules, la resposta evocada en el primer i el segon estímuls són molt semblants (Adler et al 1982; Freedman et al 1983; Nagamoto et al 1989). A més, l'administració d'alguns antipsicòtics atípics (com Clozapina o Olanzapina) pot fer recuperar el filtre sensorial del potencial evocat P50 (Nagamoto et al 1996; Light et al 2000).

Un pas més enllà en l'estudi del dèficit de filtre sensorial en el potencial evocat P50 es va donar amb la relació que s'establí entre aquest i la localització cromosòmica del receptor colinèrgic nicotínic α -7 en la regió 15q13-14 del gen CHRNA7 (Chini et al 1994; Orr-Urtreger et al 1995). De fet s'ha trobat un lligament significatiu entre un al·lel d'aquest gen (D15S1360) en pacients esquizofrènics relacionat amb dèficits en la supressió de la P50 (Freedman et al 1997). Amb totes aquestes troballes, l'estudi del dèficit de P50 en malalts esquizofrènics és un tema obert amb moltes possibilitats. En la mateixa línia, s'ha relacionat l'esquizotímia amb dèficits en la inhibició del processament primerenc de la informació auditiva (Gruzelier et al 1999), concretament en trastorns esquizotípics de la personalitat (Cadenhead et al 2000), correlacionant aquest dèficit amb una escala d'irrealitat (PSQ: Personality Syndrome Questionnaire) (Croft et al 2001).

Altres estudis mostren com pacients bipolars en fase maníaca poden mostrar dèficits en el filtre de la P50 (Franks et al 1983), tot i que recuperen la capacitat normal un cop medicats convenientment. També s'ha observat aquest dèficit en pacients amb estrès post-traumàtic (Adler et al 1991; Gillette et al 1997; Neylan et al 1999), i en consumidors de cocaïna (Fein et al 1996; Adler et al 2001), la qual cosa impossibilita l'ús del dèficit de P50 com a factor diagnòstic d'esquizofrènia. Avui en dia s'utilitza però com a marcador fenotípic per a familiars de pacients amb aquesta malaltia.

Una altra patologia que pot presentar dèficit en el filtre sensorial de P50 és l'Alzheimer (Buchwald et al 1989; Jessen et al 2001), tot i que aquest dèficit no es mostra en totes les situacions ni tots els casos (Fein et al 1994). Aquest dèficit s'havia relacionat en aquests pacients amb la pèrdua de receptors colinèrgics α 7-nicotínics, però aquesta hipòtesis no és totalment consistent (Freedman et al 1995; Perry et al 2000). S'ha proposat que el dèficit de filtratge podria estar relacionat amb un subgrup de pacients que presenten dèficits en aquest receptor (Jessen et al 2001). I s'ha proposat que una anormalitat en el filtre sensorial en pacients afectats

de la malaltia d'Alzheimer podria servir com a marcador del dèficit de receptors α 7-nicotínics.

Finalment, el dèficit en el filtre sensorial del potencial P50 també s'ha observat en pacients amb migranya (Ambrosini et al 2001), en subjectes autistes ((Buchwald et al 1992; tot i que Kemner et al 2002) no troba diferències significatives en comparació amb subjectes normals), i també en pacients amb la malaltia de Huntington (Uc et at 2003).

5.4 Filtre del potencial evocat P50 i alcoholisme

La relació entre el consum d'alcohol i el filtre sensorial no havia estat, fins ara, ben establerta. Alguns treballs descriuen que el consum de dosis petites d'alcohol provoca una disminució de la capacitat inhibidora de la P50 (Freedman et al 1986, Boutros et al 2000). D'altra banda hi ha estudis que proposen una possible influència genètica en l'efecte de l'alcohol sobre el filtre sensorial (Fein et al 1996, Freedman et al 1987).

No hi ha treballs que estudiïn la possible relació entre l'alcoholisme i el filtre sensorial de la P50, però el fet de que aquest mecanisme estigui mediat, entre d'altres per neurones GABAèrgiques, i el fet que, a la vegada, les neurones corticals GABAèrgiques estiguin hiperactivades en l'alcoholisme crònic (Nestoros 1980), fa preveure que hi podria haver algun tipus d'afectació del filtre sensorial en l'alcoholisme crònic. A més, alguns estudis mostren una interacció directa de l'alcohol amb el receptor α -7 nicotínic interneuronal (Yu et al 1996). Finalment algunes teories proposen que l'alcoholisme crònic es dona per un deficiència en la capacitat inhibidora en el sistema nerviós central dels pacients (Begleiter et al 1999), que podria suposar també un dèficit en un mecanisme inhibitori com és el filtre de la P50. Tots aquests indicis fan que l'estudi del filtre sensorial del potencial evocat P50 en pacients alcohòlics sigui un tema de gran interès.

5.5 Objectiu de l'estudi

L'objectiu d'aquest treball era determinar si existia un funcionament anormal del filtre de P50 en subjectes alcohòlics en abstinència. Es va fer la hipòtesis de que en

pacients diagnosticats d'alcoholisme crònic existiria un dèficit del filtre sensorial del potencial evocat P50. En cas de trobar-se aquest dèficit s'hipotetitzaren dues possibles causes: una possible disfunció genètica, en la línia argumentada en Begleiter et al (1999), o un dèficit provocat per la influència del alcohol en els diferents receptors neuronals (especialment en GABA).

El plantejament de l'estudi, així com la població seleccionada, materials i mètodes, resultats, discussió i conclusions de l'estudi es poden trobar en Marco et al (2005).

5.6 Aportacions de l'estudi

La conclusió principal de l'estudi és el fet de que els pacients alcohòlics en abstinència mostren un potencial evocat P50 normal davant d'un primer estímul, mentre que presenten un dèficit en el filtre sensorial del potencial evocat P50 en la repetició d'estímuls. A més, les fonts intracerebrals d'aquesta diferència estan situades en les àrees supratemporals i parietal esquerra, àrees que coincideixen amb les àrees tradicionalment associades al filtre sensorial de P50.

La segona conclusió important de l'estudi, és el fet de que el filtre sensorial de P50 està correlacionat amb el temps d'abstinència (a més abstinència més filtre sensorial). Això suggereix que és l'efecte de l'alcohol sobre els diferents mecanismes cerebrals (per exemple, la disminució de l'activitat de GABA_A (Cagetti et al 2003) i/o una interacció directa amb els receptors α -7 nicotínics (Yu et al 1996) participen en la supressió del potencial evocat P50 (Freedman et al 1993) el que produeix el dèficit de filtre sensorial, i no una hiperexcitabilitat genètica hereditària (Begleiter et al, 1999).

Aquest és el primer treball en estudiar el filtre sensorial del potencial evocat P50 en l'alcoholisme crònic. D'altra banda, tampoc no hi ha altres estudis que apliquin la tomografia de potencials evocats per estudiar l'alcoholisme crònic. Els resultats d'aquest estudi indiquen que l'aplicació d'aquestes tècniques pot constituir un avanç en aquest tipus d'estudis. No només es pot determinar una deficiència neurofisiològica (els pacients abstinentes diagnosticats d'alcoholisme crònic presenten deficiències en el filtre de la informació sensorial) sinó que es poden determinar les fonts d'aquestes deficiències, relacionar-les amb resultats

neuroanatòmics ja coneguts i establir associacions amb dades clíniques dels pacients.

5.7 Limitacions de l'estudi

En el present estudi hi ha diverses limitacions que fan que siguin necessaris nous treballs per tal de confirmar la validesa de les conclusions assolides.

Una limitació en l'estudi ve donada pel fet de que el paradigma utilitzat no és el tradicional en l'estudi del filtre sensorial del potencial evocat P50. Normalment s'utilitzen paradigmes de clics repetits o oddball(veure comparació de paradigmes a Cardenas et al 1997). En aquest estudi s'utilitza un paradigma de tríades, que permet estudiar el filtre sensorial de P50 sense utilitzar cap d'aquests mètodes. Tot i que no hi ha cap impediment real en fer servir aquest paradigma, replicar els resultats amb un paradigma "clàssic" seria un requeriment important per a poder validar les conclusions del treball.

Finalment, la segona limitació del treball és el fet de que s'han utilitzat només 30 elèctrodes. Tot i que donades les condicions els resultats obtinguts són suficientment precisos per obtenir les conclusions desitjades, en cas de voler-se afinar més en les localitzacions dels generadors de P50 i/o de les diferències entre les dues P50 s'haurien d'utilitzar més elèctrodes i fer servir ressonàncies magnètiques individuals, per millorar la localització estructural del resultat electrofisiològics . L'ús d'altres mètodes de resolució del problema invers i de matriu de camp (de la forma BEM o FEM per exemple) seria també recomanable.

Article: Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics

Marco J, Fuentemilla LI, Grau C.

Neuroscience Letters. 2005. 375:174-177

Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics

Josep Marco, Lluís Fuentemilla, Carles Grau*

*Neurodynamics Laboratory, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology,
University of Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona, Catalonia, Spain*

Received 14 June 2004; received in revised form 13 October 2004; accepted 3 November 2004

Abstract

P50 event-related potential was studied in abstinent chronic alcoholics to determine whether they had normal sensory gating. Repeated tones were presented to 17 recently detoxified chronic alcoholic patients and 17 healthy subjects while EEG was recorded. Low-resolution tomography (LORETA) was performed to obtain cerebral sources of P50. Abstinent chronic alcoholics showed reduced P50 sensory gating. Present results suggest an inhibitory deficit in early pre-attentive auditory sensory processing in chronic alcoholism.

© 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: P50; Alcoholism; Event-related potential; LORETA

The P50 sensory gating effect refers to the amplitude reduction of the P50 event-related potential to the second stimulus of a pair of identical stimuli delivered in a short inter-stimulus interval [1]. P50 gating is one of the early measurable brain sensory processing stages reflecting screening-out and filtering mechanisms of redundant incoming information, and it is attributed to a neuronal inhibitory process [9]. Sensory gating deficit has been repeatedly found in schizophrenic patients [1,17] and genetically linked to a cholinergic receptor's $\alpha 7$ nicotinic subunit [7]. Several other brain disorders also show decreased P50 gating, such as bipolar disorder [6], cocaine dependency [3,5] and Alzheimer's disease [15]. Though acute ingestion of low doses of alcohol reduced P50 amplitude and sensory gating response [8], there is no clear evidence in the literature of disturbed P50 and P50 gating in chronic alcoholism. In this study we investigated P50 sensory gating in abstinent chronic alcoholic patients. We applied low-resolution tomography (LORETA) [19] to the brain's electrical activity data to search for possible differences in neural substrates involved in P50 sensory gating.

Seventeen outpatients chronic alcoholics (male, mean age 42 ± 9 years) and seventeen age-matched healthy subjects

(male, mean age 39 ± 11 years) with no history of psychiatric disorders were studied. Patients suffering from chronic alcoholism were diagnosed through the DSM-IV for alcohol dependency. They all had a history of alcoholism of at least 4 years (11 ± 7 years) and were studied after alcohol withdrawal lasting for at least 4 weeks (10 ± 6 weeks) (Table 1). Subjects with previous history of severe organic disease, neurologic or psychiatric disorder or other substance abuse (except tobacco) (DSM-IV) were excluded. To control drug free status during the treatment, periodic follow-up interviews with their clinicians and recurrent urine drug screen analyses were performed. Previous to the neurophysiological study, subjects underwent a breathalyzer test to ensure that they were free of alcohol. All subjects were free of medication, including disulfiram, for 72 h before the experimental session. After complete description of the study to the subjects, their written informed consent was obtained. There were no differences in age of the two groups ($t_{32} = 0.74$; $p > 0.4$), but there were significant differences in years of education ($t_{32} = 2.94$; $p < 0.01$).

Stimuli and EEG recording characteristics, as in a previous study [11], consisted of groups of three pure sine tones of 700 Hz and 85 dB SPL, administered binaurally through headphones. The first of the three tones of a group was a standard tone with duration of 75 ms ($p = 0.5$) or a deviant

* Corresponding author. Tel.: +933125047; fax: +934034424.
E-mail address: carlesgrau@ub.edu (C. Grau).

Table 1
Demographic and clinical data of subjects

Subjects	Age (years)	Education (years)	Maximum alcohol per day (mg)	Alcohol per week (mg)	Abstinence (weeks)
Control	39.6 ± 11.2	11.7 ± 2.4	26 ± 12	85 ± 64	–
Patients	42.4 ± 8.7	8.7 ± 3.3	220 ± 120	1040 ± 640	11 ± 6

tone with duration of 25 ms ($p = 0.5$), whereas the other two tones were standard. The intra-group stimuli interval was 300 ms and the interval between groups was 5 s. A total of 400 trials were administered. Only the two initial stimuli (S1 and S2) of series consisting of standard tones were analyzed. An electroencephalogram (EEG, bandpass 0.1–100 Hz) was recorded at 500 Hz sampling rate by a Synamps amplifier (Neuroscan Inc.) from 30 electrodes on the scalp, following the 10–20 position system (FP1, OZ, FP2, F7, F3, FZ, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, T5, P3, PZ, P4, T6) with ten additional electrodes (FC1, FC2, FT3, FT4, M1, M2, IM1, IM2, TP3, TP4, CP1 and CP2). An electro-oculogram was recorded from two electrodes placed at the outer canthus and below the right eye. Epochs exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$ were automatically rejected. The remaining trials were digitally band-pass filtered (0.1–30 Hz), and corrected for baseline. Results of mismatch negativity event related potential (ERP) with the same subjects and paradigm were described in a previous study [12].

Event-related potentials were obtained by separate averaging of S1 and S2 trials, from 100 ms pre-stimulus to 100 ms post-stimulus. P50 was defined in CZ as the most prominent positive peak between 30 and 70 ms after stimulus presentation. P50 amplitude was determined by the difference in microvolt between the peak and the preceding valley, as described by Adler et al. [1]. One alcoholic patient and one control were removed from the study because no P50 waves were identifiable. P50 amplitudes were compared between groups (control versus alcoholic) and conditions (S1 versus S2) using one-way ANOVA. To obtain sources of activation of ERPs, Low-resolution tomography was applied to the data. LORETA is an EEG tomography method that has proved to be useful in several neurophysiologic and psychiatric studies [18]. LORETA was applied for 10 ms around the P50 peak of each subject. Sources found by LORETA were analyzed statistically using the non-parametric analysis, as in Holmes et al. [14], corrected through multiple comparisons. Sources showing $p < 0.05$ between conditions (S1 versus S2) were accepted as being different in the two stimuli. Three analyses were performed on P50 data, including P50 amplitudes, S2/S1 ratio of P50 amplitude, and source current density values.

In controls, P50 amplitude to S2 was reduced respective to S1 ($F = 4.62$, $p < 0.05$), whereas no significant difference was

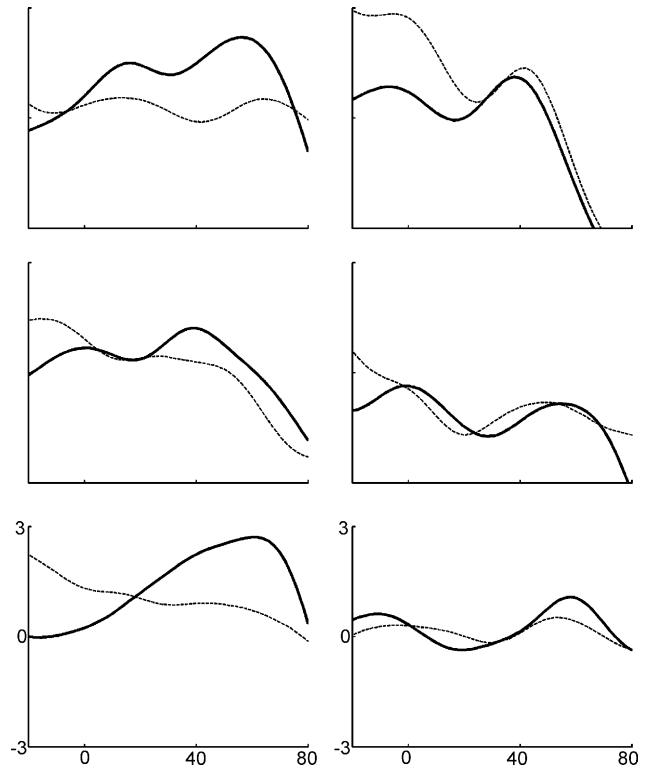


Fig. 1. P50 responses at CZ to S1 (solid and thick) and S2 (dashed and thin) for three control subjects (left) and three alcoholic patients (right). Units of vertical axis are microvolts (μV) and units of horizontal axis are milliseconds (ms).

encountered in the alcoholic group ($F = 0.05$, $p > 0.8$), which reflected disturbed sensory gating responses in patients (see Fig. 1, Tables 2 and 3). When the P50 amplitude elicited by S1 in controls and in alcoholics was compared, there was no difference ($F = 0.47$, $p = 0.50$), although there was a significant difference between the two groups for the P50 elicited by S2 ($F = 10.49$, $p < 0.005$). No differences in latencies of the P50 peak were found between P50 elicited by S1 and by S2 ($F(1,30) = 1.12$, $p > 0.2$ for controls; $F(1,30) = 0.12$, $p > 0.5$ for alcoholics); or between the control and alcoholics groups ($F(1,30) = 1.02$, $p > 0.2$ for S1; $F(1,30) = 2.1$, $p > 0.15$ for S2).

P50 amplitude ratio (S2/S1) showed a significant difference between controls and alcoholics ($F(1,30) = 4.95$, $p < 0.05$), which reflected reduced sensory gating response

Table 2
P50 amplitudes (μV) and latencies (ms) at CZ electrode

	S1 amplitude	S2 amplitude	Amplitude difference S1 – S2	Amplitude ratio S2/S1	S1 latency	S2 latency
Control	0.68 ± 0.20	0.20 ± 0.10	0.48 ± 0.22	0.30 ± 0.11	54.1 ± 3.1	59.9 ± 4.5
Alcoholic	0.85 ± 0.14	0.80 ± 0.16	0.05 ± 0.12	0.94 ± 0.26	49.6 ± 3.2	51.4 ± 3.8

Table 3
P50 amplitude and latency (comparison between S1 and S2 responses and between control and alcoholic groups)

	<i>F</i>	<i>p</i>
P50 amplitude		
Control	4.62	0.04
Alcoholic	0.05	0.82
Control–alcoholic amplitude comparison		
S1	0.47	0.50
S2	10.49	0.003
P50 latency		
Control	1.12	0.30
Alcoholic	0.12	0.73
Control–alcoholic latency comparison		
S1	1.02	0.32
S2	2.1	0.16

in patients. When the S2/S1 ratio was related to clinical and demographic data, auditory sensory gating deficit in alcoholics showed a recovery negatively correlated with the duration of abstinence ($r = -0.6433$, $p < 0.05$, Fig. 3). No other demographic or clinical characteristic of patients (age, years of education, alcohol consumption per week, tobacco consumption per week and previous to experimental session) showed any relation with the P50 parameters.

LORETA showed that sources of P50 to S1 were located in left and right supratemporal areas in both alcoholic and control groups ($p < 0.05$), with an additional contribution of left inferior parietal ($p < 0.05$) in controls. P50 to S2 showed significant sources on both supratemporal areas ($p < 0.05$) and in right inferior frontal in alcoholics, while no activation was found in controls.

P50 source current density activations had significant differences between S1 and S2 in the control group (reduced response to S2) in both temporal and left parietal areas ($p < 0.05$ in all cases) (Fig. 2). In the alcoholic group there was no significant difference for sources of P50 between S1 and S2.

Present P50 amplitude and current density results revealed clear sensory gating in the control group, but not in the alcoholic group. To our knowledge, this is the first study to describe a sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics. Moreover, latency and amplitude of the P50 to

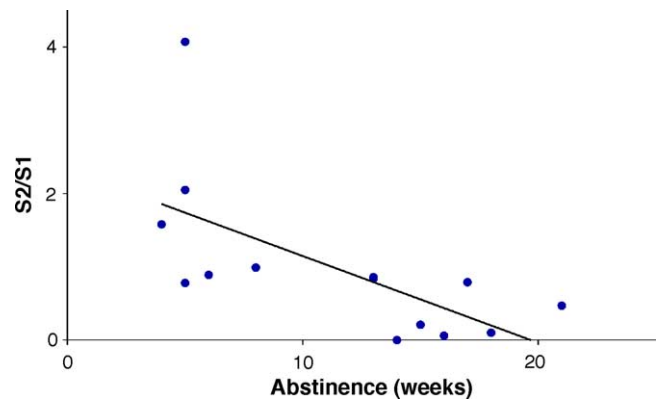


Fig. 3. Correlation between S2/S1 factor and weeks of abstinence of alcoholism for 14 alcoholic subjects ($r = -0.6433$, $p < 0.05$). If subject presenting S2/S1 = 4.07 is considered as an outsider, correlation is enhanced ($r = -0.726$, $p < 0.01$).

S1 seem to be preserved in alcoholics, whereas P50 gating is altered. This suggests that the brain mechanisms underlying these two phenomena are differentially affected in alcoholism.

Our control group results showed P50 sources on temporal and left parietal areas and the involvement of these structures in P50 gating, as suggested in [13]. In alcoholics, we found a common lack of normal reduced response to the second stimulus in reported P50 source areas, suggesting that decreased P50 sensory gating is better explained by a widespread disturbed inhibition phenomenon than by differential effects affecting any of these structures.

An interesting finding in P50 gating research is the heritability of this phenomenon [16,20]. This leads to speculation on the function of genetic factors in the etiology of brain diseases in which P50 gating was disturbed. We cannot be sure whether deficit in P50 sensory gating found in alcoholism antedates the onset of the illness or is due to brain damage related to its evolution. If it antedates the illness, this would add support the hypothesis of an inherited deficit of inhibition in the central nervous system in alcoholics [2]. However, our findings showing partial P50 sensory gating recovery with abstinence suggest that the alteration is, at least to some degree, related to the active course of the disease. In this case,

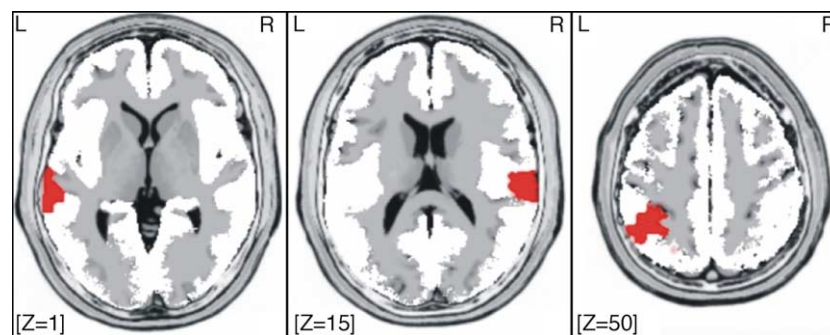


Fig. 2. Source current density for activated structures ($p < 0.05$) in S1 as compared to S2 in control group in axial slices of the Talairach human brain atlas. R: right, L: left. No differences were found between activation by S1 and S2 in the alcoholic group.

P50 sensory gating could be explained by an alcohol induced decrease of GABA_A activity [4] and/or direct interaction with α -7 nicotinic receptor of interneurons [21] that has been argued to mediate the P50 suppression [10].

In summary, present study proposes that there is a deficit in auditory sensory gating in abstinent chronic alcoholics that could be interpreted as a deficit in inhibition sensory processing. Future studies will be necessary to determine the precise neuronal processes underlying this deficit and its consequences for the study of alcoholism.

Acknowledgements

This study was supported by grants to Carles Grau from the Generalitat de Catalunya (2000XT00021 and 99SGR-264), the Ministerio de Ciencia y Tecnología (BSO2000-0679) and the European Union (FP6-507231, Sensation). The authors would like to thank A. Gual, C. Escera and M.D. Polo for their help in data collection, and R.D. Pasqual-Marqui for his generous gift of LORETA software.

References

- [1] L.E. Adler, E. Pachtman, R.D. Franks, M. Pecevich, M.C. Waldo, R. Freedman, Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia, *Biol. Psychiatry* 17 (1982) 639–654.
- [2] H. Begleiter, B. Porjesz, What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 23 (1999) 1125–1135.
- [3] N. Boutros, D. Campbell, I. Petrakis, J. Krystal, M. Caporale, T. Kosten, Cocaine use and the mid-latency auditory evoked responses, *Psychiatry Res.* 96 (2000) 117–126.
- [4] E. Cagetti, J. Liang, I. Spigelman, R.W. Olsen, Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABA_A receptors, *Mol. Pharmacol.* 63 (2003) 53–64.
- [5] G. Fein, C. Biggins, S. Mackay, Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics, *Biol. Psychiatry* 39 (1996) 955–965.
- [6] R. Franks, L.E. Adler, M. Waldo, J. Alpert, R. Freedman, Neurophysiological studies of sensory gating in mania: comparison with schizophrenia, *Biol. Psychiatry* 18 (1983) 989–1005.
- [7] R. Freedman, H. Coon, M. Myles-Worsley, A. Orr-Urtreger, A. Olincy, A. Davis, M. Polymeropoulos, J. Holik, J. Hopkins, M. Hoff, J. Rosenthal, M.C. Waldo, F. Reimherr, P. Wender, J. Yaw, D.A. Young, C.R. Breese, C. Adams, D. Patterson, L.E. Adler, L. Kruglyak, S. Leonard, W. Byerley, Linkage of neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus, *PNAS* 94 (1997) 587–592.
- [8] R. Freedman, M.C. Waldo, L.E. Adler, N. Baker, D. Levin, R. Deitrich, Electrophysiological effects of low dose alcohol on human subjects at high altitude, *Alcohol. Drug Res.* 6 (1986) 289–297.
- [9] R. Freedman, M. Waldo, P. Bickford-Winner, H.T. Nagamoto, Elementary neuronal dysfunction in schizophrenia, *Schizophr. Res.* 4 (1991) 233–243.
- [10] R. Freedman, C. Westmore, I. Strömberg, L. Olson, Alphanungarotoxin binding to hippocampal interneurons: immunocytochemical characterization and effects on growth factor expression, *J. Neurosci.* 13 (1993) 1965–1975.
- [11] C. Grau, C. Escera, E. Yago, M.D. Polo, Mismatch negativity and auditory sensory memory evaluation: a new faster paradigm, *Neuroreport* 9 (1998) 2451–2456.
- [12] C. Grau, M.D. Polo, E. Yago, A. Gual, C. Escera, Auditory Sensory memory as indicated by mismatch negativity in chronic alcoholism, *Clin. Neurophys.* 112 (2000) 728–731.
- [13] T. Grunwald, N.N. Boutros, N. Pezer, J. von Oertzen, G. Fernandez, C. Schaller, C.E. Elger, Neuronal substrates of sensory gating within the human brain, *Biol. Psychiatry* 53 (2003) 511–519.
- [14] A.P. Holmes, R.C. Blair, D.G. Watson, I. Ford, Nonparametric Analysis of Statistic Images from Functional Mapping Experiments, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16 (1996) 7–22.
- [15] F. Jessen, C. Kucharski, T. Fries, A. Papassotiropoulos, K. Hoenig, W. Maier, R. Heun, Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease, *Am. J. Psychiatry* 158 (2001) 1319–1321.
- [16] M. Myles-Worsley, H. Coon, W. Byerley, M. Waldo, D. Young, R. Freedman, Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype, *Biol. Psychiatry* 39 (1996) 289–295.
- [17] H.T. Nagamoto, L.E. Adler, M.C. Waldo, R. Freedman, Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval, *Biol. Psychiatry* 25 (1989) 549–561.
- [18] R.D. Pascual-Marqui, C.M. Michel, D. Lehmann, Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain, *Int. J. Psychophysiol.* 18 (1994) 49–65.
- [19] R.D. Pascual-Marqui, M. Esslen, K. Kochi, D. Lehmann, Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review, *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 24 (2002) 91–95.
- [20] D.A. Young, M. Waldo, J.M. Rutledge, R. Freedman, Heritability of inhibitory gating of P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins, *Biol. Psychiatry* 33 (1996) 113–117.
- [21] D.H. Yu, L. Zhang, J.L. Eisele, D. Bertrand, J.P. Changeux, F.F. Weight, Ethanol inhibition nicotinic acetylcholine type alpha-7-receptors involves the amino terminal domain of the receptor, *Mol. Pharmacol.* 50 (1996) 1010–1016.

ESTUDI DE L'EVOLUCIÓ TEMPORAL DE LES FONTS DE CORRENT DELS POTENCIALS EVOCATS

L'avantatge principal de l'estudi de l'activitat elèctrica (i magnètica) cerebral respecte altres tècniques d'estudi funcional del cervell és la seva elevada resolució temporal, de l'ordre del mil·lisegon, que és també l'ordre de magnitud temporal de moltes operacions del funcionament neuronal. Això, i el fet que sigui no invasiva, fa que sigui una tècnica molt adequada per estudiar processos funcionals cerebrals ràpids. Es raonable tenir en compte que qualsevol intent d'incrementar la resolució espacial dels potencials evocats no pot perdre de vista aquest fet, i per tant sembla imprescindible incorporar una visió dinàmica de les fonts de potencials evocats. Així doncs, els estudis que es realitzin amb fonts de corrent han de tenir en compte la necessitat de seguir l'evolució temporal de les fonts dels potencials evocats.

En aquesta tesi s'inclouen dos estudis que estan orientats en aquesta línia. En el primer d'ells (Marco-Pallarés et al 2005b), s'ha utilitzat l'SCD per a determinar les diferències existents en l'evolució temporal de les fonts de corrent del potencial de disparitat (Mismatch Negativity, MMM) entre un grup d'alcohòlics abstinents i un grup control. En el segon treball (Gomez et al 2003), s'ha estudiat l'evolució temporal de les fonts cerebrals generadores del potencial evocat Variació Contingent Negativa (Contingent Negative Variation, CNV), descrivint amb precisió la complexa dinàmica espaciotemporal de les fonts implicades en aquesta ona. En tots dos casos es demostra la importància de l'estudi de l'evolució temporal de les fonts seleccionades per entendre la dinàmica cerebral generadora dels potencials evocats.

6. Mismatch Negativity Impairment Associated with Alcohol Consumption in Chronic Alcoholics: A Scalp Current Density Study

Marco-Pallarés J, Ruffini G, Polo MD, Gual A, Escera C, Grau C. 2005b. submitted

6.1 El potencial de disparitat (Mismatch Negativity, MMN)

La capacitat per a distingir un so diferent en un context de sons repetits és bàsica per a poder sobreviure en un entorn hostil. Un reflex d'aquesta capacitat ve donat per l'anomenat potencial de disparitat (Mismatch Negativity, MMN; Näätänen et al, 1978), que apareix quan s'administra un so diferent després d'una seqüència de sons repetits. La diferència entre els potencials evocats dels dos sons (diferent menys repetit) dona com a resultat un potencial evocat (MMN) que té un pic normalment situat entre 100 i 200 ms després de l'inici de l'estímul.

Una de les característiques principals de la MMN és el fet de que es produeix de manera automàtica sense una participació voluntària del subjecte. De fet la producció de la MMN requereix d'una *comparació* amb l'entorn, i alguns autors es refereixen a ella com un nivell primitiu d'intel·ligència sensorial (Näätänen et al 2001).

6.2 Fonts del potencial de disparitat

Donat que la MMN es produeix per una comparació entre diferents sons, és lògic pensar que les àrees principals involucrades en la seva generació es troben en àrees supratemporal. De fet, molts estudis han demostrat que la participació principal a la MMN ve donada per fonts supratemporals situades en els dos hemisferis. Això s'ha vist utilitzant EEG (Giard et al, 1990), MEG (Tiitinen et al, 1993), elèctrodes intracranials (Liasis et al, 2000), Ressonància Magnètica funcional (Jääskeläinen et al, 2004) i Tomografia per Emissió de Positrons (Müller et al, 2002).

Una altra font de la MMN es situa a àrees frontals, concretament a àrees prefrontals, tot i que la seva localització no està tan ben definida com en el cas dels generadors supratemporals. S'ha descrit aquesta àrea utilitzant EEG (Giard et al, 1990), MEG (Rinne et al, 2000), elèctrodes intracranials (Liasis et al, 2001), fMRI

(Opitz et al, 2002). També s'ha descrit contribució d'àrees frontals situades en el cingulat anterior (Waberski et al., 2001; Jemel et al. 2002).

Finalment alguns estudis han descrit per la ona MMN, contribucions parietals dretes (Levänen et al 1996; Kasai et al 1999) i esquerres (Park et al 2003; durament criticat amb arguments de pes a Rosburg 2004), tot i que aquestes fonts no apareixen en tots els estudis.

6.3 Alcohol i Mismatch Negativity

S'ha descrit que la ingestió de dosis petites d'alcohol poden provocar efectes aguts de disminució de l'amplitud i augment de la latència de la MMN (Jääskelainen et al 1995). A més s'ha trobat que hi ha una actuació preferent de l'alcohol en les fonts frontals de la MMN (Jääskelainen et al 1996). Aquests resultats amb dosis agudes podrien fer suposar que l'estudi del potencial de disparitat en pacients diagnosticats d'alcoholisme crònic és un camp prometedor per veure els mecanismes afectats pel consum d'alcohol. No obstant, els estudis realitzats en alcoholisme crònic no han mostrat resultats concloents (Ahveninen et al 2000). Alguns treballs han reportat un increment en l'amplitud (Ahveninen et al 1999) i disminució en la latència (Pekkonen et al 1998; Ahveninen et al 1999) de la MMN, en pacients alcohòlics crònics després d'estar abstinents durant un període curt de temps. Altres han trobat un increment en la latència (Kathmann et al 1995) i una possible reducció en l'amplitud (Realmuto et al 1993) de la MMN dels pacients. Finalment una altra sèrie d'estudis no ha trobat diferències entre els dos grups (Polo et al 1999, Grau et al 2001, Polo et al 2003, Fein et al 2004). Com es pot veure tots aquests resultats són força incongruents entre sí, el que s'ha atribuït a diferències entre els paradigmes experimentals utilitzats per a fer els experiments (Ahveninen et al 2000).

6.4 Objectiu de l'estudi

L'objectiu de l'estudi és establir si hi ha diferències en la dinàmica de la MMN entre pacients alcohòlics crònics abstinents i subjectes sans. En cas d'existir, establir si aquesta diferència està relacionada amb el consum d'alcohol, l'abstinència a l'alcohol o altres causes.

El plantejament de l'estudi, així com la població seleccionada, materials i mètodes, resultats, discussió i conclusions de l'estudi es poden trobar a Marco-Pallarés et al (2005b).

6.5 Aportacions de l'estudi

L'enfocament de Marco-Pallarés et al (2005b) és diferent a la majoria d'estudis que volen establir si hi ha diferències entre dos grups utilitzant potencials evocats. En general, els estudis centren les diferències en el pic i la latència del potencial evocat estudiat. Alguns utilitzen mètodes per incrementar la resolució espacial (ja sigui SCD o solucions al problema invers) i comparen el valor de les fonts de corrent en el pic o una franja del pic.

En aquest estudi es pretén estudiar si la dinàmica de les fonts de corrent de la MMN (calculada utilitzant SCD) s'ha alterat en els pacients alcohòlics. Tot i que alguns treballs ja han utilitzat la dinàmica de l'SCD per a descriure certs potencials evocats (veure, per exemple, Yago et al 2003), el nostre estudi no pretén descriure l'evolució d'una ona sinó veure quines diferències existeixen en la dinàmica espacio-temporal entre dos grups.

S'han trobat quatre àrees que tenen una diferent dinàmica en la MMN entre alcohòlics crònics en abstinència i subjectes sans, situades en àrees temporal dreta (anterior i posterior), esquerra (posterior) i frontal esquerra. Comparant la dinàmica d'aquestes àrees entre els dos grups (alcohòlics i controls) es poden descriure dos comportaments diferenciats. L'àrea temporal esquerra presenta una activació retardada en alcohòlics respecte controls amb un nivell d'activació similar. D'altra banda, les altres tres àrees (frontal esquerra i temporal dreta anterior i posterior) presenten una activació de durada més breu en alcohòlics que en controls i que comença més tard en els alcohòlics. D'això es desprèn que la dinàmica de la MMN és diferent en els dos grups, amb una activació global que dura més temps en els controls, i amb diferents comportaments temporals per les diferents àrees que presenten diferències significatives en els dos grups.

En correlacionar l'activitat màxima d'aquestes àrees amb les dades clíniques dels subjectes alcohòlics, es troba que hi ha una correlació inversa entre el nivell d'activació i el consum d'alcohol a frontal esquerra i àrees temporals dretes, mentre que hi ha una correlació directa entre la durada de l'abstinència i l'activació de l'àrea temporal esquerra. Això indica, per una banda, que l'activació de les àrees frontals i temporals dretes es veu afectada pel consum d'alcohol: a més consum d'alcohol

menys activació d'aquestes àrees. A més aquestes àrees no es recuperen amb l'abstinència, almenys durant els primers mesos. D'altra banda a més temps d'abstinència (en un ordre de mesos), major activació de l'àrea temporal esquerra, resultat que indica una ràpida recuperació d'aquesta àrea (que ja presentava un comportament diferenciat respecte a les altres àrees afectades pel que fa a la seva evolució temporal).

6.6 Limitacions de l'estudi

Una de les limitacions de l'estudi és el fet d'utilitzar només 30 elèctrodes, però a la pràctica aquest fet té una implicació poc rellevant en aquest estudi, ja que no s'intenta solucionar el problema invers (és a dir, fer tomografia dels potencials evocats) sinó únicament incrementar la resolució espacial.

El principal problema de l'estudi es dona pel fet que l'evolució temporal de la MMN entre els subjectes és diferent, i per tant en unir-les (mitjançant una mitja) podríem estar estudiant un senyal amitjat que donés un reflex inadequat de la dinàmica interna de la MMN, degut a les diferents latències i amplituds individuals. Per minimitzar aquest fet s'ha utilitzat una correlació creuada entre l'envoltant de la MMN i una MMN *ideal* (la mitja dels controls). Aquest mètode permet reduir les diferències entre les latències dels subjectes i corregir el decalatge entre les evolucions temporals. Una correcció simple tenint en compte únicament les latències del pic no seria correcta en no tenir en compte l'evolució temporal total del fenomen de MMN.

Article: Mismatch Negativity Impairment Associated with Alcohol Consumption in Chronic Alcoholics: A Scalp Current Density Study

Marco-Pallarés J, Ruffini G, Polo MD, Gual A, Escera C, Grau C.
submitted

**MISMATCH NEGATIVITY IMPAIRMENT
ASSOCIATED WITH ALCOHOL CONSUMPTION IN
CHRONIC ALCOHOLICS: A SCALP CURRENT
DENSITY STUDY**

Marco-Pallarés J^{a,b}, Ruffini G^b, Polo MD^c, Gual A^d, Escera C^e, Grau C^{a, CA}

a-Neurodynamics Laboratory, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona.

b- Starlab Barcelona SL. Edif. Observatori Fabra.

c- The Burden Neurological Institute.

d- Unidad de Alcoholologia, Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

e- Cognitive Neuroscience Research Group, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona.

Contact information

Carles Grau. Neurodynamics Laboratory, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona, Catalonia, Spain. Tel. 933125047 Fax 934034424. Email: carlesgrau@ub.edu

ABSTRACT

Background: Previous studies, based on amplitude and latency measurements of auditory event-related brain potentials, yielded inconclusive results about the status of Mismatch Negativity (MMN) in chronic alcoholics. The present study explores Scalp Current Density (SCD) dynamics during MMN latency range in alcoholics, and correlates electrical SCDs results with clinical data of the patients.

Methods: SCD was computed from 30 electrodes in 16 abstinent chronic alcoholics and 16 healthy control volunteers in a paradigm on MMN elicited to duration changes.

Results: Reduced activation was observed in left frontal and right anterior and posterior temporal areas during MMN in alcoholics. Alcohol consumption correlated negatively with SCD intensity in these regions. Delayed activation was observed in left posterior temporal area of patients. Alcohol abstinence duration correlated positively with SCD intensity in this region.

Conclusions: These results point to an impairment of brain processing mechanisms of auditory pre-conscious change detection in chronic alcoholism, which is linked to the clinical evolution of the illness.

INTRODUCTION

Brain of chronic alcoholics functions for years under the effects of alcohol, its metabolites and other conditions associated with alcoholism (e.g. nutritional deficits). Under these conditions, it is therefore reasonable to expect some changes in computational operations supporting brain information processing. In the last twenty years, considerable efforts have been put into the study of event-related brain potentials (ERPs) in alcoholic patients. This technique provides a non-invasive way to study brain computing at the sub-second temporal level, and has uncovered many brain processing abnormalities in chronic alcoholics.

There is evidence that abstinent alcoholic subjects, compared to control subjects, have delayed brain-stem auditory evoked potentials (BAEPs) (Begleiter et al 1981), enhancement of peak-to-peak amplitude of the N1-P2 (Cadaveira et al 1991), and smaller P300 amplitude (Porjesz et al 1987, Porjesz et al 1998). Other ERP abnormalities shown by chronic alcoholics are enhanced P3a elicited to novel sounds (Polo et al 2003), and a reduction in the amplitude of N400 (Nixon et al 2002) and contingent negativity variation (CNV) (Chao et al 2003).

A component of the auditory ERPs that has received recent attention in the alcoholism literature is Mismatch Negativity (MMN). MMN is an event-related potential (ERP) that appears 100-200ms after the occurrence of a new auditory event in a repetitive pattern of sounds (Näätänen et al 1978). The main generators of MMN are located in the supratemporal cortex (see review in Escera et al 2000). In addition, studies using scalp source current density analysis (SCD) – a computation of the second spatial derivative of scalp potentials, giving rise to improved spatial resolution of EEG signals (Nunez, 1994) - have shown that MMN has also sources located in the frontal cortex (Giard et al 1990, Deovell et al 1998, Rinne et al 2000, Yago et al 2001) and parietal cortex (Levänen et al 1996).

Studies of MMN in abstinent chronic alcoholics have yielded contradictory results. Enhancement of MMN amplitude has been shown (see review in Ahveninen et al 2000a), but several studies reported normal MMN in the patients (Polo et al 1999, Grau et al 2001, Polo et al 2003, Fein et al 2004), leaving the status of MMN in alcoholism as an open question. A limitation on these studies was that MMN was measured only as the peak latency and amplitude in scalp potentials, at a few selected electrodes. However, recent studies of SCD computed from electrical recordings at multiple scalp electrode sites have shown that several cerebral sources contribute to MMN (Giard et al 1990, Rinne et al 2000, Yago et al 2001, Waberski et al 2001, Marco-Pallares et al 2005). These sources activate in an orchestrated temporo-spatial pattern of independent contributions from a distributed brain network (Marco-Pallarés et al 2005). From this perspective, the commonly used MMN

peak latency/amplitude may underestimate the rich information on brain computing mechanisms underlying the generation of this ERP.

The present study uses SCD analysis to investigate the topography and time course of activations underlying MMN in abstinent chronic alcoholics and control subjects, in order to uncover specific auditory processing deficits in chronic alcoholic patients.

METHODS

Subjects

Subjects were 16 alcoholic patients (male; mean age=41.9 yr., SD=8.7), and 16 age-matched (male; mean age=39.3 yr., SD=10.9) healthy social drinkers, with an intake of alcohol lower than 210 g/week. Patients were recruited from the Unitat d'Alcoholologia of the Hospital Clínic i Provincial of Barcelona, and all had a history of alcohol dependence according to DSM-IV criteria (303.90) of at least 5 years (mean=11.0 years, SD=6.9), and no other major psychiatric or organic disease. Chronic alcoholics were assessed after alcohol withdrawal lasting at least 4 weeks (mean=10.2 weeks, SD=6.0). To control drug-free status during the treatment, periodic follow-up interviews with their clinicians and recurrent urine drug screen analyses were performed. Before the neurophysiological recording session, subjects underwent a breathalyzer test to ensure that they were free of alcohol. All subjects were free of medication (including disulfiram) during the 72 h preceding the experimental session. All subjects were right-handed, and naive to the purpose of the experiment. After a full description of the study, all subjects signed their informed consent to the study, and answered a questionnaire about their clinical history and their habits of alcohol intake. The experiment complied with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Stimuli and procedure

Auditory stimuli were presented in sequences according to a MMN paradigm described elsewhere (Grau et al 1998). These sequences consisted of trains of three tones separated by inter-stimulus interval of 300 ms. A total of 400 trains were presented, half of them starting with a standard stimulus, and half of them starting with deviant stimulus, the other two stimuli within the train being standard tones. The Inter-train interval was 400 ms. Pure sine-wave tones of 700 Hz, with a duration of 75 msec (standard) or 25 ms (deviant), including 5 ms of rise/fall times, were delivered through headphones, binaurally, at an intensity of 85 dB SPL. ERP recordings took place in a shielded room, where the subject was instructed to perform an irrelevant visual task, while ignoring the auditory stimuli. Subjects were asked to refrain from moving or blinking.

Recording

The electroencephalogram (EEG) was continuously recorded, at a sampling rate of 500 Hz from 30 tin scalp electrodes mounted on a cap and referenced to the tip of the nose. The recording sites were based on the 10-20 system (Fp1, Oz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6) with 12 additions (FC1, FC2, FT3, FT4, M1, M2, IM1, IM2, TP3, TP4, CP1 and CP2). The electro-oculogram was recorded from two additional electrodes, placed at the outer canthus and below the right eye. The epoch spanned 600 ms,

including 100 ms of pre-stimulus baseline. Trials with voltages at any scalp electrode or the electro-oculogram exceeding +100 μ V were automatically excluded from averaging. The remaining trials were digitally band-pass filtered (0.1-30 Hz), and corrected for baseline. It should be noted that the data obtained from eight of the electrodes used in this study, with the same subjects and analyzed with a different procedure, were discussed elsewhere (Grau et al 2001).

Data analysis

For each subject, electrical responses to deviant and standard tones starting a three-tone train were averaged separately. Difference waves were computed for each electrode and subject by subtracting the ERPs elicited to standard stimuli from those to elicited deviant stimuli. Four alcoholics and four controls did not show any negative deflection between 100 and 200 ms and were rejected from further analysis. Group comparisons of the amplitude and latency of MMN in the deviant minus standard difference waves were analyzed with t-test.

Given the great inter-individual variability of MMN latency (Escera et al 1996) and the complex spatio-temporal pattern underlying it (Marco-Pallarés et al 2005), individual MMN waves were adjusted by cross-correlation using as reference the grand-average envelope (minimum value among all electrodes for each time frame) of the control group.

Prior to SCD estimation by mean of a Laplacian operator (Perrin et al 1998), individual data was interpolated by means of a Spherical Harmonics Expansion (Lagerlund et al 1995) according to the method described by Ruffini et al 2002. A scalp area was considered activated on the grand-average SCD map if almost 4 adjacent pixels showed $p < 0.05$ relative to pre-stimulus interval during 6 consecutive time frames. In this procedure the number of pixels activated at random during 6 consecutive time frames is less than 0.00005, and the probability of being activated across 4 adjacent pixels is even less. The activated zones for the alcoholic and control groups were compared using non-parametric tests, as described in Holmes et al (1996), to reduce type-I error due to multiple comparisons, defining scalp areas where the two groups showed significant differences.

In a further step of the analysis, the time evolution of the surface Laplacian in areas appearing as significant was plotted for the alcoholic and control groups, to identify possible differences in their temporal dynamics. In addition, the ± 10 ms SCD amplitude values around the highest peak of time evolutions of alcoholics in the above scalp areas were correlated with age, years of education, alcohol and tobacco consumption, and weeks of abstinence.

RESULTS

No differences in MMN were found between control and alcoholic groups when measuring peak amplitude (controls= $-1.74 \pm 1.1 \mu\text{V}$, Alcoholics= $-1.77 \pm 0.92 \mu\text{V}$; $t_{22} = 0.0867$ $p = 0.93$) and latency (controls= 145 ± 15 ms, Alcoholics= 154 ± 20 ms; $t_{22} = -1.24$ $p = 0.21$).

In control subjects, sequential mapping of time dynamics of scalp SCD activations was characterized by scalp negative sources on right anterior and posterior temporal areas during the 120-200 ms latency window. Left anterior and posterior temporal, and right and left frontal sources activated 20 ms later and disappeared 20 ms earlier. Similar scalp areas to those activated in controls were activated in the alcoholic group, but in the latter all activations were synchronous and was restricted to the 160-200 ms interval (Fig 1).

Scalp areas that show significant differences ($p < 0.05$ using the Holmes non-parametric method) in SCD activation for control and alcoholic groups for at least 10 ms were found in left posterior temporal, right temporal (anterior and posterior) and left frontal. These regions and the corresponding temporal evolution of their activation for the alcoholic and control groups are shown in Figure 2. As can be seen SCD activation in the left posterior temporal area was delayed in the alcoholics. The other three regions (left frontal and right temporals) activated from 110-120 to 200 ms after stimulus onset in the control group, while these areas only activated from approximately 150 ms to 200 ms in the alcoholic group.

Pearson correlation analyses carried out between SCD peak amplitude in the above-mentioned areas and clinical data from the alcoholic subjects are summarized in Table 1 and Figure 3. As can be seen, the variable 'maximum alcohol consumption per day' showed negative correlations with SCD in left frontal and right anterior and posterior temporal areas, and the variable 'alcohol abstinence' showed positive correlation with SCD in the left temporal area. No other significant correlations were found between clinical data and SCD values.

DISCUSSION

The main new contribution of the present study is that there are differences between chronic alcoholics and control subjects in the dynamics of the MMN wave elicited to changes in stimulus duration.

The topography and time behavior of SCD during the MMN interval indicates that four areas, all traditionally related to MMN, i.e. three temporal areas (left posterior and right anterior and posterior) and the left frontal area, activate differently in alcoholics from in controls. In patients, the duration of SCD activation was reduced in left frontal and right anterior and posterior areas been confined to the second half of MMN latency range, while left posterior temporal activation was delayed and coincided with the others in the same time

interval (see Fig. 2). This suggests that chronic alcoholics show a shortening of the time that large neuronal populations underlying the generation of MMN expend in the processing of auditory differences. In addition, all scalp areas activated synchronously in alcoholics, lacking the richer spatio-temporal sequence of brain activations underlying MMN in control subjects (see Fig. 1).

According to the most accepted MMN account (Näätänen 1992), temporal areas are associated with the automatic detection of unexpected changes in the auditory environment, whereas frontal areas are related to the orienting of attention to auditory change. Our results suggest that, in abstinent chronic alcoholics, both neural mechanisms are impaired.

If we assume that frontal SCD activation reflects the activity of a frontal generator, finding less left frontal scalp SCD participation in alcoholics is consistent with a range of neuropsychological (Duka et al 2003), structural (Mathalon et al 2003) and functional neuroimaging (Pfefferbaum et al 2001) studies reporting prefrontal cortex deficits in chronic alcoholics. For instance, several hemodynamic studies reported hypoactivation in frontal areas (for a review see Moselhy et al 2001), which seems to indicate that the frontal lobe is a relevant target of vulnerability for brain damage in alcoholic patients.

Likewise, the SCD deficit found in temporal areas could be a functional counterpart of structural and metabolic impairment previously reported in temporal lobes in magnetic resonance studies (Pfefferbaum et al 1997), which show that there is a gray matter volume loss in the auditory cortex of alcoholic patients.

Interestingly, the alterations in SCD time course of same structures in the alcoholics and the association between SCD activations in these structures and clinical data are grouped in two different patterns, as follows. One is the case of the left posterior temporal area, with a delay in the SCD activation and a rapid recovery of SCD amplitude in the range of weeks when alcoholic patients stop drinking. The other, is that of right anterior and posterior temporal and left frontal scalp areas, with a lack of activation in the first half of the MMN latency-window (see Fig. 2), and a negative correlation between alcohol consumption and amplitude of SCD suggesting that the alterations could be better explained by the evolution of the illness than by an inherited previous deficits.

As can be seen, the main differences between control and alcoholic groups is in the temporal dynamics of studied areas, which could help explain the contradictory results found when studying MMN of alcoholic patients with traditional latency/amplitude criteria (Ahveninen et al 2000b). The extended information provided by the proposed SCD methodology could be used in other pathologies that have alterations in MMN, such as schizophrenia (Javitt et al 1995).

Taken together, these findings support the view that the brain computation mechanisms to detect auditory differences are reorganized in the brains of alcoholics. Changes in brain

computation strategies in chronic alcoholism were previously described (Pfefferbaum et al 2001) in a working memory paradigm demanding behavioural response. The present study suggests that in an automatic cerebral detection process, as indexed by MMN, brain computation mechanisms are readapted in a less complex and shorter way, which seems to be related to the clinical evolution of the alcoholism.

REFERENCES

- Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Pekkonen E, Hallberg A, Hietanen M, Näätänen R, Sillanaukea P. (2000a): Global Field power of auditory N1 correlates with impaired verbal-memory performance in human alcoholics. *Neuros Let* 285:131-134.
- Ahveninen J, Escera C, Polo MD, Grau C, Jääskeläinen IP (2000b): Acute chronic effects of alcohol on preattentive auditory processing as reflected by mismatch negativity. *Audiol Neurootol* 5:303-311.
- Begleiter H, Porjesz B, Chou L (1981): Auditory brain-stem potentials in chronic alcoholics. *Science* 211:1064-1066.
- Cadaveira F, Grau C, Roso M, Sanchez-Turet M (1991): Multimodality exploration of event-related potentials in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 15:607-611.
- Chao LL, Meyerhoff DJ, Cardenas VA, Rothlind JC, Weiner MW (2003): Abnormal CNV in chronic heavy drinkers. *Clin Neurophys* 114:2081-2085.
- Deouell LY, Bentin S. Variable cerebral responses to equally distinct deviance in four auditory dimensions: a mismatch negativity study. *Psychophysiology*. 1998 Nov;35(6):745-54.
- Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN (2003): Impairment in Cognitive Functions After Multiple Detoxification in Alcoholic Inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 27:1563-1572.
- Escera E, Grau C (1996): Short-term replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100:549-554.
- Escera C, Alho K, Schroger E, Winkler I (2000): Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol*. 5:151-166.
- Fein G, Ehitloe B, Finn P (2004): Mismatch Negativity: No Differences Between Controls and Abstinent Alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 226:137-142.
- Giard MH, Perrin F, Perrier J, Bouchet P (1990): Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 27:627-640.
- Grau C, Escera C, Yago E, Polo MD (1998): Mismatch negativity and auditory sensory memory evaluation: a new faster paradigm. *Neuroreport* 9:2451-2456.
- Grau C, Polo MD, Yago E, Gual A, Escera C (2001): Auditory sensory memory as indicated by mismatch negativity in chronic alcoholism. *Clin Neurophys* 112:728-731.
- Holmes AP, Blair RC, Watson DG, Ford I (1996): Nonparametric Analysis of Statistic Images from Functional Mapping Experiments, *J Cereb Blood Flow Metab*. 16:7-22.
- Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W. (1995): Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 52:550-8.

- Lagerlund TD, Sharbrough FW, Busacker NE, Cicora KM (1995): Interelectrode coherences from nearest-neighbor and spherical harmonic expansion computation of laplacian of scalp potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95:178-88.
- Levanen S, Ahonen A, Hari R, McEvoy L, Sams M (1996): Deviant auditory stimuli activate human left and right auditory cortex differently. *Cereb Cortex* 6:288-96.
- Marco-Pallarés J, Grau C, Ruffini G (2005): Combined ICA-LORETA analysis of mismatch negativity. 2005. *Neuroimage* in press.
- Mathalon DH, Pffferbaum A, Lim KO, Rosenbloom MJ, Sullivan EV (2003): Compounded Brain Volume Deficits in Schizophrenia-Alcoholism Comorbidity. *Arch Genl Psych* 60:245-252.
- Mosely HF, Georgiou G, Kahn A (2001): Frontal Lobe Changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol and Alcoholism* 36:357-368.
- Näätänen R, Gaillard AWK and Mantysalo S. (1978): Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol* 42:313-329.
- Näätänen R (1992): Attention and Brain Function. Lawrence Erlbaum Associates Publishers. Hillsdale, New Jersey.
- Nixon SJ, Tivis R, Ceballos N, Varner JL, Rohrbaugh J (2002): Neurophysiological efficiency in male and female alcoholics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:919-927.
- Nunez PL (1995): Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms. Oxford University Press.
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echalié JF. (1989): Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroenc clin neurophy*. 72:184-187.
- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO (1997): Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Research* 21:521-529.
- Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, Manon V, Glover GH, Sullivan EV (2001): Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 14:7-20.
- Polo MD, Escera C, Gual A, Grau C (1999): Mismatch negativity and auditory sensory memory in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 23:1744-50.
- Polo MD, Escera C, Yago E, Alho K, Gual A, Grau C (2003): Electrophysiological evidence of abnormal activation of the cerebral network of involuntary attention in alcoholism. *Clin Neurophysiol* 114:134-146.
- Porjesz B, Begleiter H, Bihari B, Kissin B (1987): Event related brain potentials to high incentive stimuli in abstinent alcoholics. *Alcohol* 4:283-287.

- Porjesz B, Begleiter H, Reich T, Van Eerdewegh P, Edenberg HJ, Foroud T et al (1998): Amplitude of visual P3 event-related potential as a phenotypic marker for a predisposition to alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 22:1317-1323.
- Rinne T, Alho K, Ilmoniemi J, Virtanen J and Näätänen R (2000): Separate Time Behaviors of the Temporal and Frontal Mismatch Negativity Sources. *Neuroimage* 12:14-19.
- Ruffini G, Marco J, Grau C (2002): Spherical Harmonics Interpolation, Computation of Laplacians and Gauge Theory. *Internal Starlab Knowledge Nugget*, <http://arxiv.org/abs/physics/0206007>.
- Waberski TD, Kreischmann-Andermahr I, Kawohl W, Darvas F, Ryang Y, Gobbele R et al (2001): Spatio-temporal source reveals subcomponents of the human auditory Mismatch Negativity in the cingulate and right inferior temporal gyrus. *Neurosci Lett* 308:107-110.
- Yago E, Escera C, Alho K, Giard MH (2001): Cerebral mechanism underlying orienting of attention towards auditory frequency changes. *Neuroreport* 12:2583-2587.

FIGURE 1

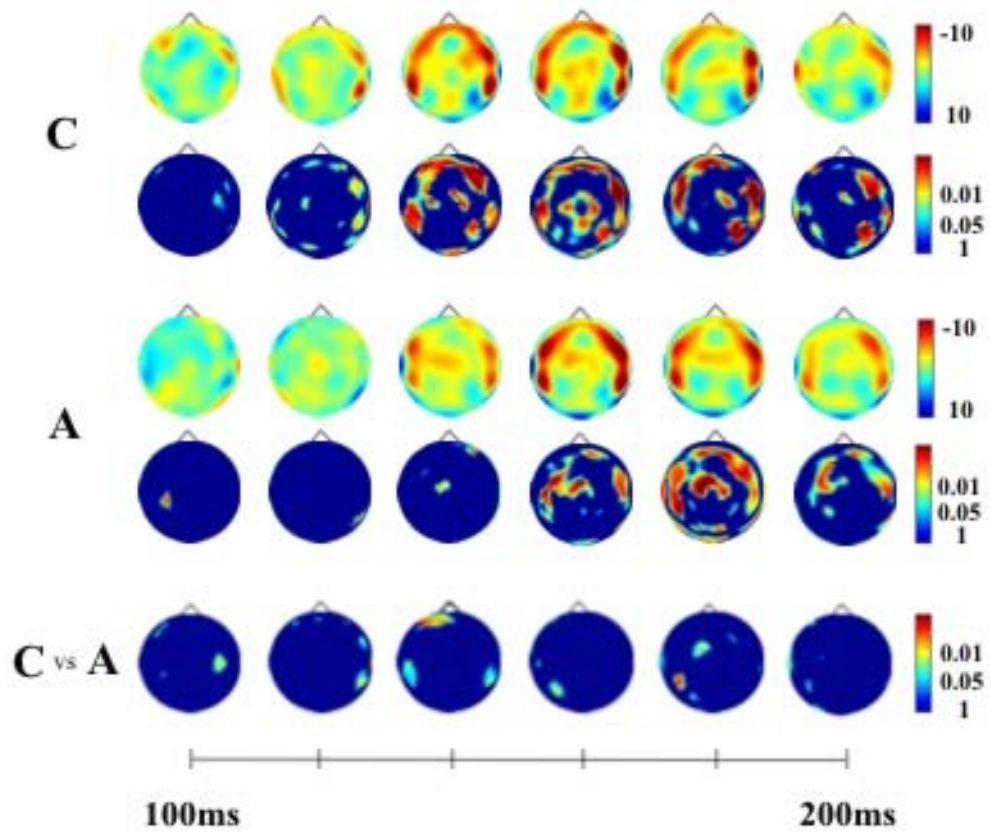


FIGURE 2

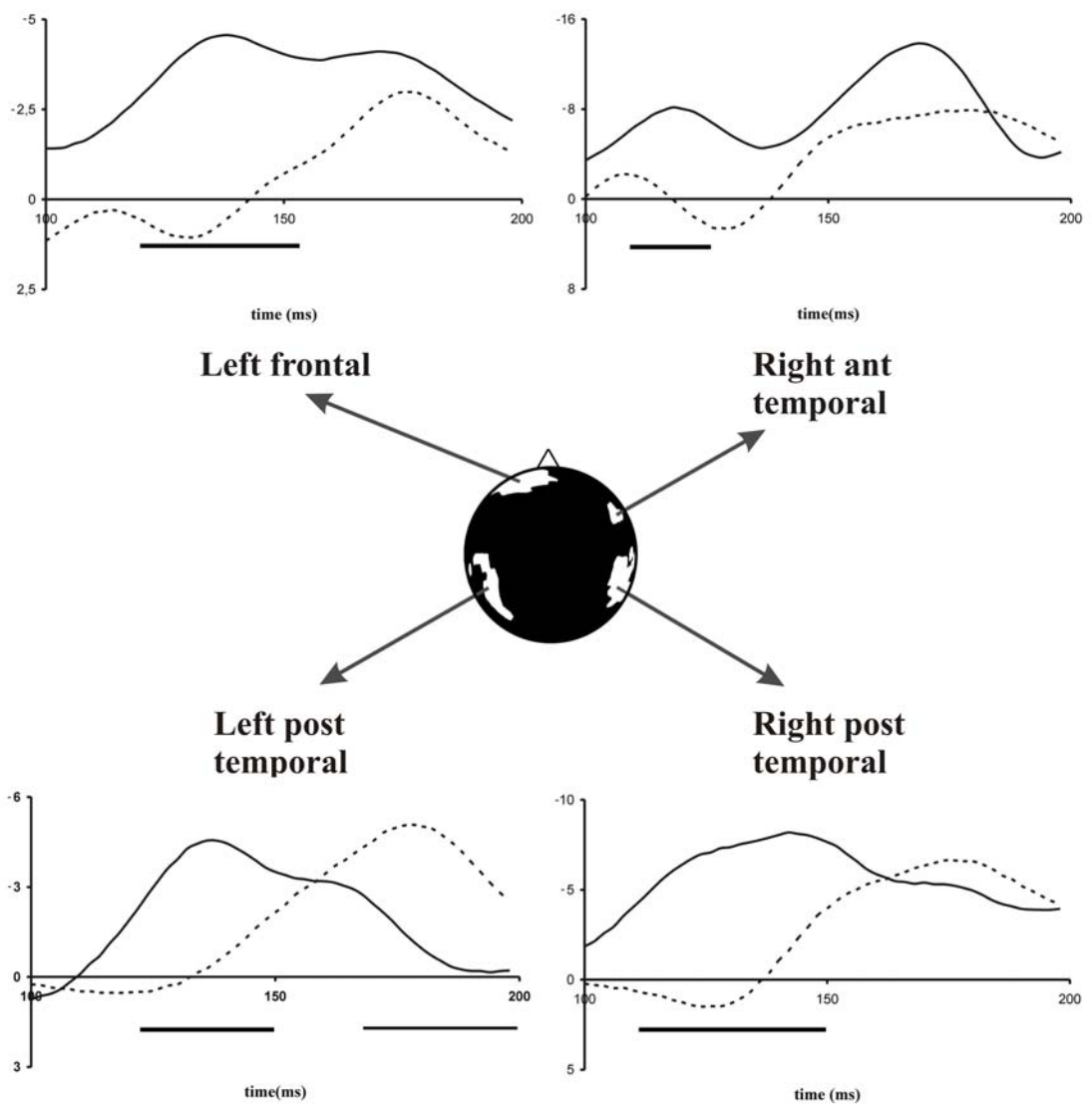


FIGURE 3

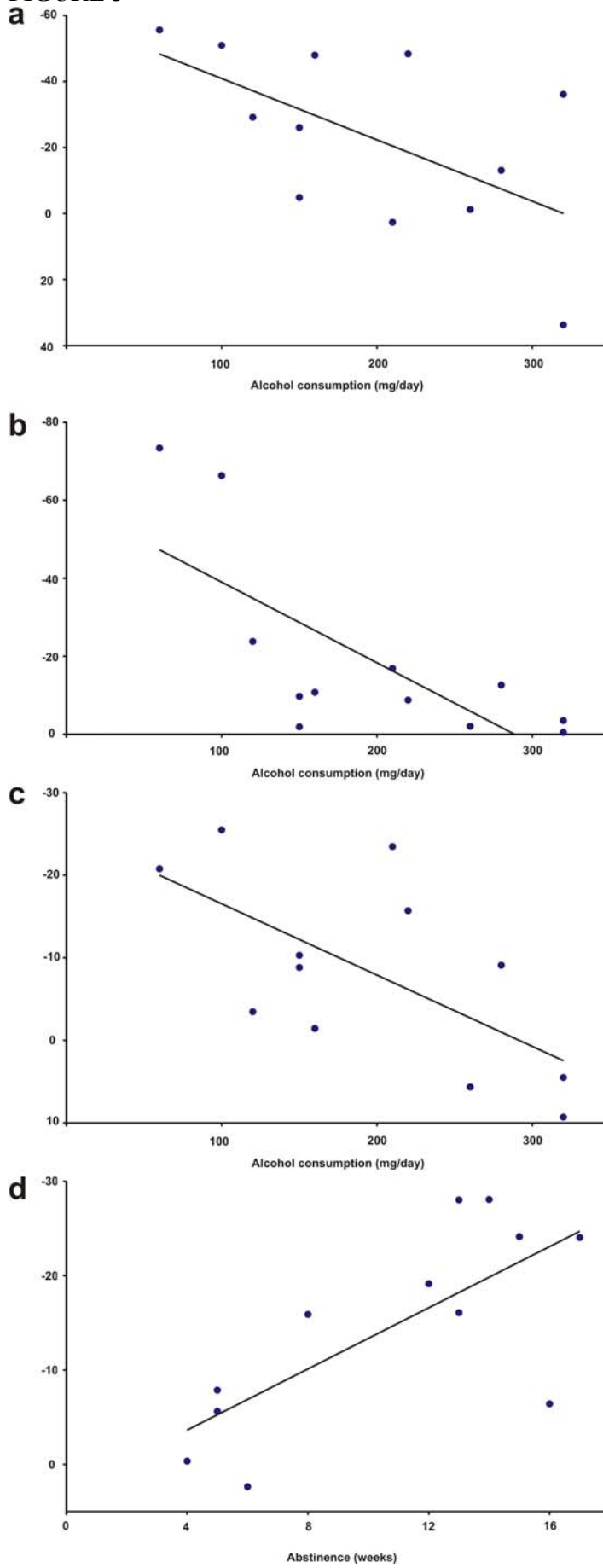


TABLE 1

	Maximum alcohol (mg/day)	Abstinence
Left frontal	0.58976*	0.097102
Left posterior temporal	0.072585	-0.7228**
Right posterior temporal	0.7235**	-0.24436
Right anterior temporal	0.64173*	-0.29723

Correlation coefficients between clinical data (maximum alcohol consumption and weeks of abstinence) and ± 10 ms SCD amplitude values around the highest peak of time evolution of alcoholics in the selected areas of Figure 2 (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

LEGENDS

Figure 1

MMN SCD scalp maps for control (C) and alcoholic (A) subjects from 100 ms to 200 ms after stimuli onset. For each group, upper maps are the SCD values (units proportional to $\mu\text{A}/\text{m}^3$) and lower maps are the significant probability of the map compared to a 100 ms baseline. Pixels with $p < 0.05$ are accepted as being significantly activated. Above: Probability values for the comparison between control and alcoholic groups (C vs A).

Figure 2

Areas that show significant differences ($p < 0.05$ using the Holmes non-parametric method) in activation for control and alcoholic groups during almost 10 ms, and their corresponding scalp SCD time course activations. Horizontal lines at the bottom of each temporal representation are the intervals at which there are significant differences between control and alcoholic groups.

Figure 3

Maximum alcohol consumption vs. SCD activation (units proportional to $\mu\text{A}/\text{m}^3$) of left frontal (a), right posterior temporal (b) and right anterior temporal (c) scalp areas. d) Weeks of abstinence vs SCD activation of left posterior temporal area.

7. Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density

Gómez CM, Marco J, Grau C. Neuroimage. 2003. 20:216-224

7.1 Variació contingent negativa (Contingent Negativity Variation, CNV)

La variació contingent negativa (Contingent Negativity Variation, CNV; Walter et al 1964) és un potencial evocat que apareix en situacions on un estímul (S1) serveix d'avís sobre l'arribada d'un altre estímul (S2) davant del qual s'haurà de respondre. Així doncs la CNV és un potencial preparatori davant d'una resposta (Gómez et al 2000). La CNV apareix com una negativitat uns 400 ms després de l'arribada del primer estímul i es manté fins i tot diversos segons després d'aquest fins a l'arribada del segon estímul.

Tradicionalment els estudis realitzats amb potencials evocats han suggerit la presència de dos components dins de la variació contingent negativa. Un primer (component primerenc), que tindria un caràcter d'orientació i induït per l'estímul S1 (Weerts et al 1973), i un segon (component tardà) que tindria un caràcter motor i que activaria les àrees necessàries per efectuar la resposta demanada (Loveless et al 1974).

7.2 Fonts de la variació contingent negativa

Donades les dues components de la CNV, s'ha proposat que diferents fonts cerebrals podrien donar compte de cadascun dels components.

Per al component primerenc, estudis realitzats amb ERP i pacients amb lesions han mostrat la participació de àrees suplementàries motores i cingulat anterior en la crida a l'atenció donada per l'estímul S1 (Vidal et al 1995; Macar et al 1999; Cui et al 2000; Zappoli et al 2000; Gómez et al 2000). En quant a les fonts del component tardà de la CNV s'han proposat àrees motores contralaterals a la mà utilitzada en les respostes, àrees suplementàries motores, cingulat anterior i àrees prefrontals (Loveless et al 1974; Gaillard et al 1978; Cui 1999; Gómez et al 2000; Brunia et al 2001). Alguns estudis proposen que la informació sensorial (auditiva i/o visual) es

transmet des d'àrees cerebrals posteriors a àrees frontals (Brunia et al 2001), que estarien involucrades en la organització dels actes motors (Rizolatti et al 1998).

La CNV no és deguda només a fonts corticals. S'han descrit nombroses fonts subcorticals relacionades directament amb la CNV o en comportaments atencionals que podrien estar involucrats en la CNV. S'ha trobat que les regions subcorticals possiblement involucrades en l'aparició de la CNV són la formació mesencefàlica reticular (Rebert 1977, McCallum 1988), el nucli caudat (Rebert 1977, McCallum 1988), ganglis basals i tàlem posterior (Rektor 2003, Bares et al 2003). Tot i això la recerca de les fonts de la variació contingent negativa no ha estat gaire intensiva, sobretot comparat amb el treball dedicat a altres potencials del mateix tipus (Brunia et al 2001).

7.3 Objectiu de l'estudi

L'objectiu de l'estudi és determinar les fonts cerebrals de la variació contingent negativa i establir la dinàmica d'aquestes fonts. També es descriurà l'evolució temporal dels dos components de la CNV (primerenc i tardà) per veure com es generen a partir de la dinàmica de les fonts.

Per assolir aquests objectius primer s'utilitzarà un mètode d'increment de resolució espacial dinàmica (SCD Hjört, veure més amunt) per, posteriorment, buscar les fonts del potencial utilitzant LORETA i establir l'evolució temporal d'aquestes fonts. El plantejament de l'estudi, així com la població seleccionada, materials i mètodes, resultats, discussió i conclusions de l'estudi es poden trobar a Gómez et al (2003).

7.4 Aportacions de l'estudi

Diverses aportacions efectuades per Gómez et al (2003) tenen una important rellevància en l'estudi de la Variació Contingent Negativa. En primer lloc, s'estableixen les fonts en el cuir cabellut utilitzant un mètode de SCD. Mitjançant aquest mètode es descriuen les fonts de la fase primerenca, les fonts es localitzen principalment en àrees frontocentrals, mentre que en el cas de la fase tardana la màxima activació es dona en àrees occipitals.

Aplicant la solució inversa de LORETA es troba que hi ha moltes àrees involucrades en la generació de la CNV. Destaquen àrees occipitals (mitges i medials), occipito-temporals dretes, cingulades (posteriors i anteriors), inferiors parietals esquerres, frontal medial esquerres, primàries motores esquerres, prefrontals esquerres i àrees suplementàries motores.

Analitzant l'evolució temporal d'aquestes àrees es poden observar dinàmiques diferenciades: estructures que només participen en la fase primerenca de la CNV (cingulat anterior i àrees occipitotemporal dretes); àrees que només participen en la fase tardana de la CNV (àrea primària motora esquerra); estructures activades durant tota la CNV (àrea suplementària motora i àrees occipitals); i finalment àrees que augmenten la seva activitat a mesura que s'apropa l'estímul imperatiu (còrtex prefrontal i frontal mitjà esquerre; parietal inferior dret i cingulat posterior).

Com a procediment de control de la tècnica, s'analitza com l'àrea motora primària esquerra¹⁰ s'activa preparant-se per a la resposta motora indicada pel segon estímul mentre que l'àrea motora primària dreta (que no participa en la tasca) no incrementa la seva activació en el període de la CNV.

Aquest és el primer estudi en la literatura que intenta determinar la dinàmica de les àrees involucrades en la CNV. És també un dels primers estudis en analitzar l'evolució temporal de les fonts dels potencials evocats calculats mitjançant LORETA. Waberski et al (2001) va fer un plantejament semblant amb la MMN. La gran avantatja de Gómez et al (2003) respecte al citat estudi és el fet que la Variació Contingent Negativa és un potencial evocat lent, que dura, en el cas del present estudi, uns 800 ms. Així doncs, les diferències individuals de latència en el cas de la CNV no són tan dramàtiques com en el cas de la MMN, i els resultats obtinguts sobre activació seqüencial de les estructures són clars. De fet en Waberski et al (2001) l'evolució temporal de les fonts estudiades només permet fer inferències sobre la seqüencialitat de les fonts involucrades en MMN. A Gómez et al (2003) degut a les característiques de l'ona estudiada es pot anar més enllà, descrivint comportament diferenciats en el temps, contribucions a les diferents fases de la CNV, estructures que mostren dinàmiques semblants... etc.

¹⁰ Les respostes es varen efectuar amb la mà dreta. Dos subjectes es varen excloure de l'estudi per ser esquerrans a proposta d'un revisor.

7.5 Limitacions de l'estudi

La principal limitació de l'estudi (millorada la resolució espacial amb l'ús de 58 elèctrodes) és el fet de no tenir informació sobre àrees subcorticals, que s'han revelat com a molt importants en la generació de la CNV. En principi l'activació de les àrees subcorticals no es pot mesurar amb l'EEG degut a que el potencial decau com el radi al cub (i per tant l'activitat elèctrica d'àrees profundes arriba al cuir cabellut amb molt poca intensitat), i a més moltes àrees subcorticals tendeixen a organitzar-se com a camps tancats (Lorente de No 1947) que no serien detectables. Hi ha però treballs recents, on es defensa que alguns mètodes de resolució del problema invers poden detectar fonts profundes (Grave de Peralta et al 2000). LORETA no presenta aquesta capacitat i només pot detectar fonts situades en el còrtex i hipocamp. La utilització d'altres mètodes (com ELECTRA, Grave de Peralta et al 2000), si s'arriba a demostrar que tenen accés a fonts subcorticals, podria enriquir els resultats en un potencial que es suposa clarament marcat per l'existència d'aquestes fonts.

La segona limitació en l'estudi de l'evolució temporal de les fonts calculades amb LORETA és el fet que, en ser una solució L2 i per tant basar-se en el mòdul del vector densitat de corrent, la solució no és lineal i per tant poden aparèixer comportaments de freqüència més elevada al de les fonts inicials. Així doncs, tot i que això no afecta en gran mesura a l'estudi de l'evolució *a grosso modo*, no és possible realitzar estudis espectrals de l'evolució d'aquestes fonts. Tot i que no era l'objectiu del treball, l'estudi del contingut spectral de l'evolució de les fonts és un tema fonamental en la comprensió de la dinàmica cerebral. Per tant, en cas de voler-se fer aquest tipus d'estudis, s'hauria de buscar una alternativa al mètode presentat en Gómez et al 2003 (veure, per exemple, Gómez et al 2005).

Article: Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density

Gómez CM, Marco J, Grau C.

Neuroimage. 2003. 20:216-224



ACADEMIC
PRESS

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

NeuroImage

NeuroImage 20 (2003) 216–224

www.elsevier.com/locate/ynimg

Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density

C.M. Gómez,^a J. Marco,^b and C. Grau^{b,*}

^a *Psychobiology Laboratory, Department of Experimental Psychology, University of Sevilla, Spain*

^b *Neurodynamics Laboratory, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Catalonia, Spain*

Received 13 September 2002; revised 9 April 2003; accepted 7 May 2003

Abstract

The present report studied the intracerebral current density of the contingent negative variation (CNV) during a visuo-manual task using the gap paradigm. The CNV is usually obtained during preparatory periods for perception and action. In this experiment right-hand responses were required. The CNV potential was obtained during the preparatory period from electrodes placed at 58 scalp sites. The CNV showed an early and a late phase. Scalp voltage and source current density maps showed that the early phase was focused on frontal midline sites. The late phase had two foci, one overlying the primary motor cortex and one over occipital sites. When analyzed by low-resolution tomography, the early phase of the CNV showed activations in the supplementary motor area (SMA), the anterior cingulate cortex (ACC), and some posterior areas. The late phase had anterior activations in the left prefrontal cortex, middle frontal cortex, primary motor cortex, ACC, and SMA; and several posterior activations including those in the medial occipital cortex, middle inferior occipital cortex, posterior cingulate cortex, and temporal and parietal areas. Results from the activated areas and their temporal dynamics during the preparatory period suggest that the ACC and the SMA areas recruit the action- and perception-related areas needed to process the expected subsequent imperative task.

© 2003 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Contingent negative variation (CNV); Source current density; LORETA; Frontal activation; Cingulated cortex

Introduction

When two subsequent stimuli S1-S2 are presented, the preparation for an imperative stimulus (the S2) induced by the warning stimulus (S1) generates the contingent negative variation (CNV) (Walter et al., 1964; Rockstroh et al., 1982). CNV is not only relevant in basic neurobiological terms, but has proved sensitive to various neural disorders such as attention-deficit/hyperactivity disorder (Perchet et al., 2001), schizophrenia (Heimberg et al., 1999; Klein et al., 2000), depression (Heimberg et al., 1999), and anorexia nervosa (Torigoe et al., 1999).

From a functional perspective it has been proposed that

the S1 acts as a warning stimulus that triggers the activation of areas needed for the subsequent processing of the S2 stimulus (Gómez et al., 2001). Traditionally, use of event-related potentials (ERPs) has led to the suggestion that the CNV has at least two phases: an early one relating to orientation and induced by the warning stimulus (Weerts and Lang, 1973), and the late phase relating to the motor preparation for the response (Loveless and Sanford, 1974). In the above-mentioned studies the early phase has a frontal bilateral distribution. Different ERPs and lesion studies suggest that the supplementary motor area (SMA) and the anterior cingulate cortex (ACC) are the sources for this component of the CNV (Cui et al., 2000; Zappoli et al., 2000; Gómez et al., 2001). In addition, it has been proposed that the early phase of the CNV during time-estimation tasks has its origin in the SMA and plays a major role in timing processes (Vidal et al., 1995; Macar et al., 1999).

The late CNV phase is contralateral to the hand to be

* Corresponding author. Neurodynamics Laboratory, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona, Catalonia, Spain. Fax: +934034424.

E-mail address: cgrau@psi.ub.es (C. Grau).

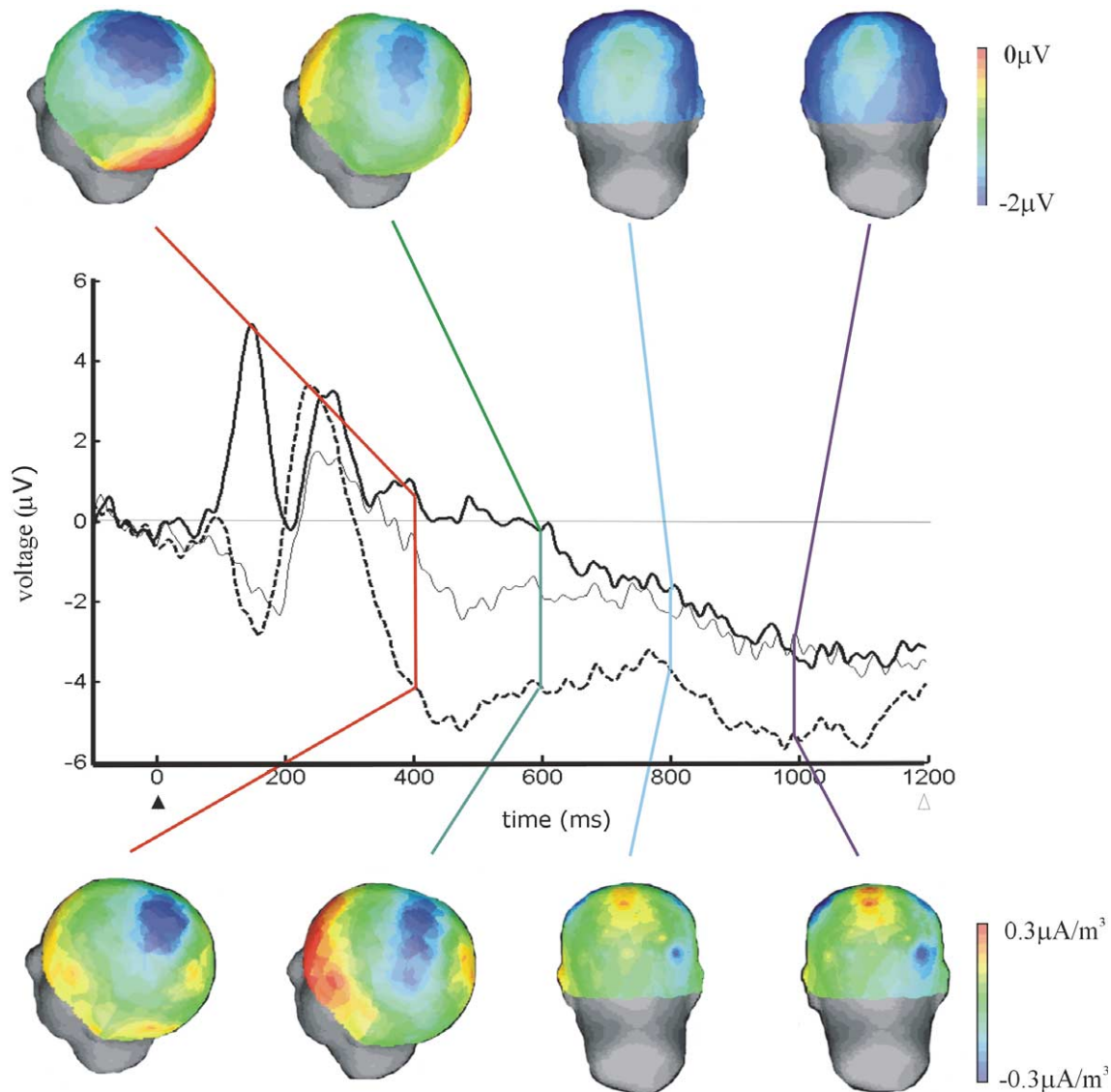


Fig. 1. Visual ERPs produced by the warning visual stimulus and during the preparatory period. The ERPs corresponding to the electrodes C3 (thin line), CZ (dashed line), and Oz (thick line) are displayed. The voltage and SCD maps of a time window of 100 ms around the vertical bars in the brain waves are shown in the upper and lower parts of the figure, respectively. The warning stimulus arrival is marked with a black arrow (0 ms) and the imperative stimulus is marked with an open arrow (1200 ms). Note the presence of visual ERPs to the warning, and the appearance of a CNV during the preparatory period.

used for responses, and seems to be associated with motor responses (Loveless and Sanford, 1974). According to Gaillard (1978) it reflects preparation for optimal, effective motor responses. Some controversy has arisen about whether the CNV can be equated to the Bereitschafts potential (BP) or not (Kornhuber and Deecke, 1965). A generally accepted view is that the late phase of the CNV represents motor preparation processes very similar to those indexed by the BP component (reviewed in Rockstroh et al., 1982). Recently Cui and Deecke (1999), using self-paced autogenerated movements, proposed the existence of three subsequent negativities relating to motor preparation and execution. It was suggested that the first of these is an initial phase called BP1, with possible origin in SMA and cingulate motor areas, which helps organize sequential move-

ments and bimanual coordination. The second, BP2, is contralateral to the hand to be moved with a possible origin in the primary motor cortex (M1) and prepares the M1 contralateral to the subsequent response. Finally, BP2 is followed by the motor negative potential 60 ms before the first electromyography activity, and reflects activation of the motor cortex during generation of the pyramidal tract volley.

In addition to these frontal sources for the early and late phases of the CNV, some reports suggest that posterior sites could also contribute to the generation of the late phase of the CNV (Brunia and van Boxtel, 2001; Gómez et al., 2001). In fact, what is known as the stimulus preceding negativity, which could reflect anticipatory attention for an upcoming stimulus, shows sources in perceptually related

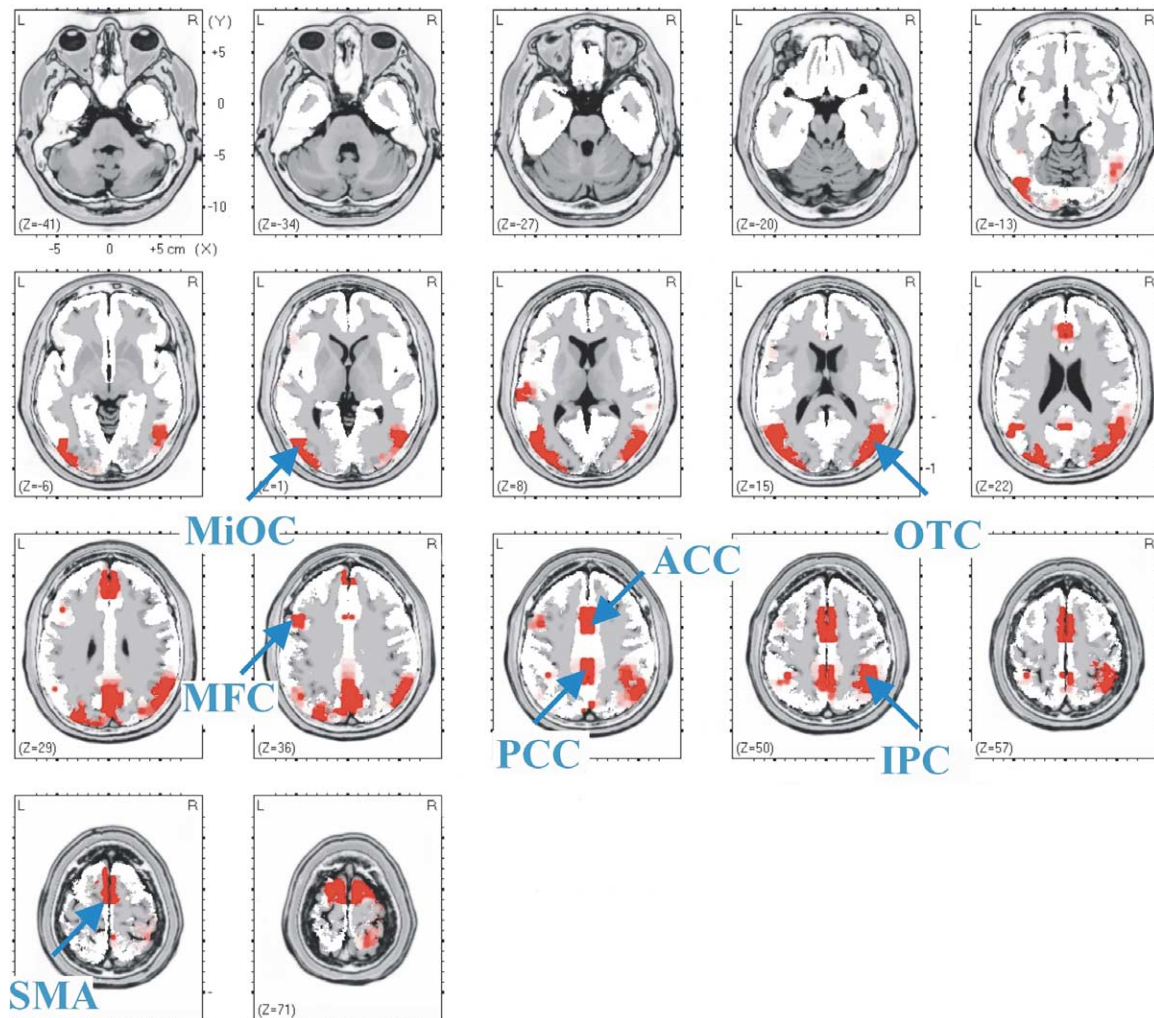


Fig. 2. Current density of the early CNV (400 to 800 ms after warning stimulus), calculated with LORETA. Red areas are significant activated in this period ($P < 0.05$) compared with baseline: ACC, anterior cingulate cortex; IPC, inferior parietal cortex; MFC, middle frontal cortex; MiOC, middle occipital cortex; OTC, occipito-temporal cortex; PCC, posterior cingulate cortex; SMA, supplementary motor area.

posterior brain areas (Brunia and van Boxtel, 2001). Other possible sources of the CNV, such as thalamic (Rektor et al., 2001) and basal ganglia activities, have been found recently through implanted electrodes (Bares and Rektor, 2001).

From a functional perspective, negativities present in the preparatory periods are interpreted by the “threshold regulation theory” (Birbaumer et al., 1990; Rockstroh et al., 1993). This theory proposes that preparatory negativities, including CNV, recorded over the scalp reflect increased activation due to depolarization in the apical dendrites of pyramidal neurons. In this view, negativities over the M1 cortex (Cui et al., 2000) and posterior negativities (Gómez et al., 2001) reflect the preparation of the motor and sensory areas, respectively, which are going to be needed to process the next imperative stimulus in the visuo-motor task.

A few studies have addressed the question of the neural generators of the CNV using dipole localization techniques. Activity in different areas of the frontal cortex, such as the prefrontal, anterior cingulate, and motor cortex, has been

obtained in a variety of preparatory tasks by means of electroencephalography (EEG) (Pouthas et al., 2000; Fernandez and Pouthas, 2001), and magnetoencephalography (Basile et al., 1994, 1997; Hultin et al., 1996). The contribution of posterior sites to the CNV is much rarer (Ionnides et al., 1994; Gómez et al., 2001). Elbert et al. (1994) described a magnetic counterpart of the CNV that could involve an important contribution from the temporal cortex. Several studies using electrophysiological recordings of single neurons in animals (Luck et al., 1997) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) in humans (Kastner et al., 1999) also support the activation of frontal and posterior sites during preparatory periods.

An alternative to dipole localization in order to obtain noninvasively the activated areas is low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) (Pascual-Marqui et al., 1994). This method based on scalp current density computes one single unique solution for the 3-D intracerebral sources and imposes the constraint of the smoothest source

configuration as the valid solution. This constraint is physiologically justified by the higher contribution to the scalp voltages of adjacent synchronized neural areas than of the nonsynchronized areas. The relation of LORETA solutions to brain activity has received support from the correlation between the human cerebral glucose metabolism measured through positron emission tomography, and the intracerebral brain activity measured by the LORETA method (Dierks et al., 2000). One of the main advantages of this method is that, by establishing tomographic brain imaging with the excellent time resolution of the EEG method, it enables brain dynamics in the subsecond range to be studied.

The goal of the present study was to obtain the brain sources of the CNV in a visuo-motor task: the manual gap paradigm. As the LORETA method gives a dynamic picture of the different areas involved in a given behavioral or cognitive task, the sequence of activation of the brain areas can be established. The spatio-temporal information obtained could improve the understanding of neurocognitive activity during anticipatory motor intention and perceptual attention.

Materials and methods

Subjects

Eleven subjects (seven female, right-handed) between 18 and 27 years old took part in the experiment. The experiments were conducted with the informed consent of each subject.

Behavioral paradigm

Participants were seated 50 cm in front of a computer screen. They were instructed to fix their eyes on a green square (0.91° of visual angle) which would appear in the center of the screen, and to press one button of the mouse as soon as a target (also a green square) appeared peripherally to the first square. The central stimulus was the warning stimulus, and the peripheral stimulus the imperative one. The eccentricity of the target was 11.4° from the fixation point in the left or right visual field of the horizontal meridian. The left button of the mouse had to be pressed when the target appeared in the left visual field, and the right one when the target appeared in the right visual field. Both responses were made with the right hand, using the index finger for left responses and the middle one for right responses. Each subject was given 500 trials.

Stimulus presentation was computer-controlled (Stim system, Neuroscan). The event sequence within a trial was as follows: the central fixation point was on for 1 s, a temporal gap (200 ms) followed the offset of the fixation stimulus, and then the peripheral target was on for 1 s. The intertrial interval was also 2 s. As the focus of this report is the CNV, only pretarget results are given here.

Recording and analyses

Vertical and horizontal eye movements were recorded by electro-oculography (EOG). The electrodes were placed on the external canthi of both eyes for recording horizontal movements, and on the inferior and superior areas of the ocular orbit for recording vertical eye movements. EEG data were collected from 58 scalp sites of an extended version of the International 10–20 system, using tin electrodes mounted in an electrode cap. All the electrodes were referred to the left mastoid. Impedance was maintained below 5000 ohms. Data were filtered using a bandpass of 0.01–100 Hz (1/2 amplitude low- and high-frequency cutoffs); the amplification gain was 30,000 (Synamps, Neuroscan). Recordings were notch-filtered at 50 Hz. They were acquired at a sampling rate of 500 Hz, using a commercial AD acquisition and analysis board (Scan). Recordings were averaged off-line using an artifact-rejection protocol based on voltage amplitude. All the epochs for which the EEG or EOG exceeded $50 \mu\text{V}$ were automatically discarded. For each subject ERPs were obtained by averaging the EEG, using the switching on of the central fixation as trigger. The algebraically linked mastoids were computed off-line and used as reference for purposes of analysis. Repeated-measures ANOVA was performed to the voltage data. The factors were electrodes (FZ, OZ, CZ, and C3) and condition (activation vs baseline), for four intervals (350–450 ms, 550–650 ms, 750–850 ms, 950–1050 ms after the warning stimulus). Baseline was the 100-ms interval before warning stimulus. *P* values were calculated using the Greenhouse–Geisser correction when appropriate.

To obtain the scalp activations of the brain potentials generated during the preparatory phase, first the spatial voltage maps and source current density (SCD) maps of the experimental data were computed using the Hjorth (1975) method.

LORETA (Pascual-Marqui, 1999; Pascual-Marqui et al., 1994) was used to find intracerebral sources of the CNV. The LORETA version employed in this study uses 2394 voxels that take account of gray matter and hippocampus in the Talairach digitized human brain. In order to determine whether a source was activated or not during the CNV at a given time point, pairwise comparisons between sources of CNV and baseline (100 ms before stimuli) were performed, using the nonparametric method as described by Holmes et al. (1996). This method uses the pseudo-randomization *t* test and is corrected from multiple comparisons problem. Areas with $P < 0.05$ or less were accepted as being activated.

Results

Fig. 1 shows the ERPs to the warning stimulus and during the preparatory period before the arrival of the imperative stimulus. The upper part of Fig. 1 displays voltage 3-D maps, and the lower part the corresponding SCD maps.

After the visual ERPs evoked by the warning stimulus, a clear CNV can be observed. The earliest CNV negative activity appears 400 ms after the warning stimulus, and presents maximum activity in the frontocentral sites (activation vs baseline $F(1,10) = 19.301$, $P < 0.009$), as can be appreciated on both voltage and SCD maps. Around 600 ms after the warning stimulus, negativity spreads over the C3 and adjacent electrodes ($F(1,10) = 16.9$, $P < 0.002$). Around 800 ms after the warning stimulus a broad negativity appears in the occipito-temporal sites, as can be observed on the voltage and SCD maps ($F(1,10) = 22.461$, $P < 0.001$), and continues until the end of the expectancy period (around 1000 ms, $F(1,10) = 27.445$, $P < 0.0009$).

Fig. 2 indicates in a color code the source current density from 400 to 800 ms (early CNV); and Fig. 3, the activated areas from 800 to 1200 ms (late CNV). All colored areas have statistically significant activity compared with the base line ($P < 0.05$ in Holmes nonparametric method; see Materials and methods). Regions activated are shown in the digitized Talairach atlas. In frontal cortex bilateral SMA (area 6), bilateral ACC (area 24), and left middle frontal cortex (MFC) (area 9) were activated in early CNV, and the left prefrontal cortex (PFC) (area 45), left M1 (area 4), left MFC (area 9), bilateral ACC (area 24), and bilateral SMA (area 6) were activated in late CNV. In posterior sites activity appeared in both early and late CNV in middle inferior occipital cortex (MiOC) (area 19), posterior cingulate cortex (PCC) (area 31), and parietal area (IPC) (area 40), whereas there was activation only in early CNV in right, occipito-temporal cortex (OTC) (area 37). In addition, for the late CNV there was statistically significant activity in medial occipital cortex (MeOC) (area 17).

The corresponding temporal dynamics of these areas are shown in Fig. 4. Fig. 4A shows the activity of SMA and the ACC. ACC and SMA show enhanced activity that matches in time the early frontally distributed scalp CNV (Fig. 1). The activity of ACC decreases from 400 to 800 ms, and stabilizes until the arrival of the imperative stimulus (S2), whereas activity of SMA is almost constant throughout the entire CNV range. From 600 ms there is slowly rising activity in the left PFC and left MFC (Fig. 4B) and in the left primary motor cortex (M1) (Fig. 4C). It should be noted that M1 activity does not increase on the right side, which has been incorporated for comparison purposes.

In posterior areas (Fig. 4D), LORETA finds an initial burst of activity whose latency corresponds to the visual ERPs, and then MeOC, and MiOC shows a sustained activity throughout the CNV. However activity in MeOC is not significant ($P > 0.05$) in the early CNV. PCC and IPC (Fig. 4E) show sustained increase of activation from 400 ms to the arrival of imperative stimulus. OTC (Fig. 4F) contributes only to the first part of early CNV. Finally, it should be noted that the dynamics of the activity in the PFC (Fig. 4B) resembles the activity of the left M1 (Fig. 4C), PCC, and IPC (Fig. 4E).

Discussion

During the preparatory period a clear CNV potential appeared (Fig. 1). The scalp voltage and SCD maps show that this potential has at least three different components: two in anterior areas and one in posterior sites. This result is in line with the classic proposal of the contribution of anterior components in CNV, one early component with a frontal distribution that has been associated with an orienting response (Weerts and Lang, 1973), and the late CNV component placed contralaterally to the hand to be used for responses, which seems to be related to motor responses (Loveless and Sanford, 1974). The anterior CNV components may be associated with BP1 and BP2 of BP in self-paced movements (Kornhuber and Deecke, 1965; Cui and Deecke, 1999). Previous studies of voltage and SCD distribution led to the suggestion that the early phase of CNV had its origin in the SMA and ACC areas and had a major function in programming processes but not in response execution. The late phase of CNV would be accounted for by M1, and be related to the response execution (Vidal et al., 1995; Macar et al., 1999; Gómez et al., 2001). One fMRI study, using a paradigm similar to that used for obtaining CNV, supports previous findings based on electrophysiological techniques, showing activation of ACC and SMA in the preparatory periods and of M1 in the executive response (Lee et al., 1999).

All the above-mentioned areas are activated in the LORETA solution obtained in the present experiment. These results corroborate both the validity of the methodological approach used in this study and the previously reported involvement of these specific areas in CNV production. The dynamic analysis of neural activity (Fig. 4) shows that SMA and ACC activate before other areas. The fact that the earliest negativity in the CNV scalp potential coincides in time with the peak of the ACC and the first activation of SMA in LORETA supports a simultaneous contribution of these areas to the first phase of CNV. This confirms the observation of Lee et al. (1999) that observed the coactivation of ACC and SMA areas using a similar paradigm.

After the activation of the SMA/ACC, there is an activation of left M1, PCC, right IPC, left PFC, and left MFC areas. The M1 area has been proposed as the origin of the motor-related late component of the CNV (Rockstroh et al., 1982; Gómez et al., 2001). Present results support this view, and interestingly activation of the left M1 area grows steadily in the preparatory period as the arrival time of the executive stimuli approaches, favoring greater activity of the left than of the right M1 (Fig. 4C).

The left PFC and left MFC follow a dynamic pattern that is similar to left M1 activation. The PFC has been proposed as the neural substrate of the working memory and motor attention (Fuster, 2000; Goldman-Rakic, 1995). Moreover, Frith (2001) suggested that anticipatory attention tasks, such as CNV, require the working memory process in order to

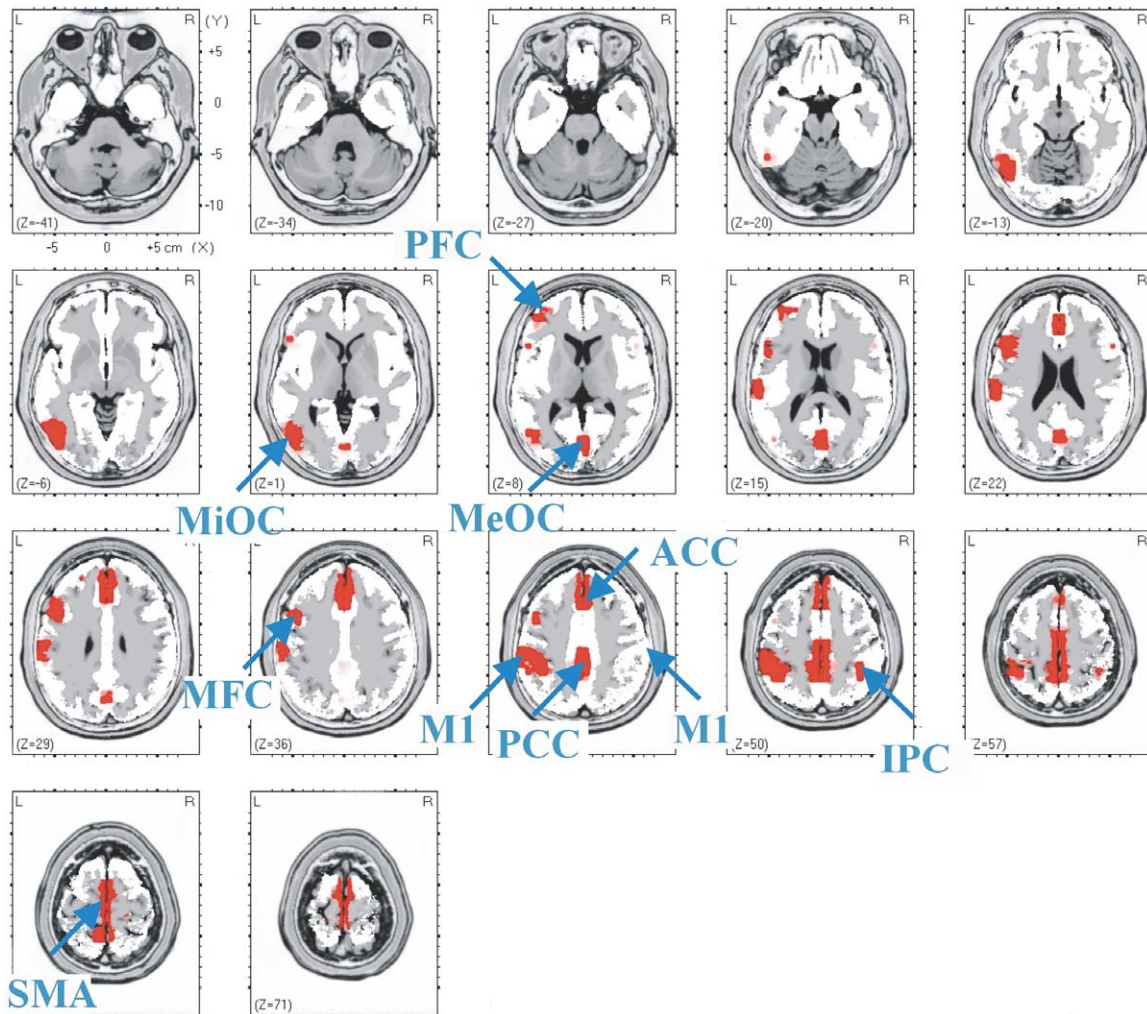


Fig. 3. Current density of the late CNV (800 to 1200 ms after warning stimulus), calculated with LORETA. Red areas are significant activated in this period ($P < 0.05$) compared with baseline: ACC, anterior cingulate cortex; IPC, inferior parietal cortex; MeOC, medial occipital cortex; MFC, middle frontal cortex; MiOC, middle occipital cortex; PCC, posterior cingulate cortex; PFC, prefrontal cortex; M1, primary motor area; SMA, supplementary motor area (right M1 has been selected for comparative purposes).

ensure that the neural representations of the expected stimuli and responses needed are active during the preparatory period, proposing a functional overlapping between executive attention and working memory processes.

The initial activation of SMA and ACC is compatible with an organizational function of these areas in the sub-second chain of activations and supports their possible involvement in the executive attention processes (Posner and Rothbart, 1998). The sequential dynamics of SMA/ACC and PFC/MFC suggest that they cooperate in solving the task, but may participate in a different time framing.

Present results show that scalp voltage and SCD maps have posterior topography for late CNV. The idea that negativities associated with the upcoming sensory stimulus could be recorded during the last preparatory phase of CNV has already been put forward (Brunia and Damen, 1988; Brunia and van Boxtel, 2001; Gómez et al., 2001). The similar topography of the posterior CNV with respect to the

P1 and N1 components supports a function in anticipatory perceptual attention for the late component of CNV (Gómez et al., 1994; Hillyard and Anllo-Vento, 1998). Animal and fMRI studies suggest that there is a baseline shift in the visual cortex during attentional conditions (Luck et al., 1997). fMRI shows an activation of extrastriate and striate cortex during the preparatory periods (Kastner et al., 1999). The present experiment found a tonic increase of neural activity in several posterior areas (Figs. 4D and E). The results suggest that the recorded posterior CNV could be the electrophysiological counterpart of the posterior tonic activities obtained in electrophysiological recordings of extracellular activity and in metabolic fMRI studies during perceptually related anticipatory attention.

The sequence of activations obtained suggests that SMA and ACC start the process of preparation for action and perception. These areas might be able to recruit the specific sensory and motor cortex activation (Gómez et al., 2001)

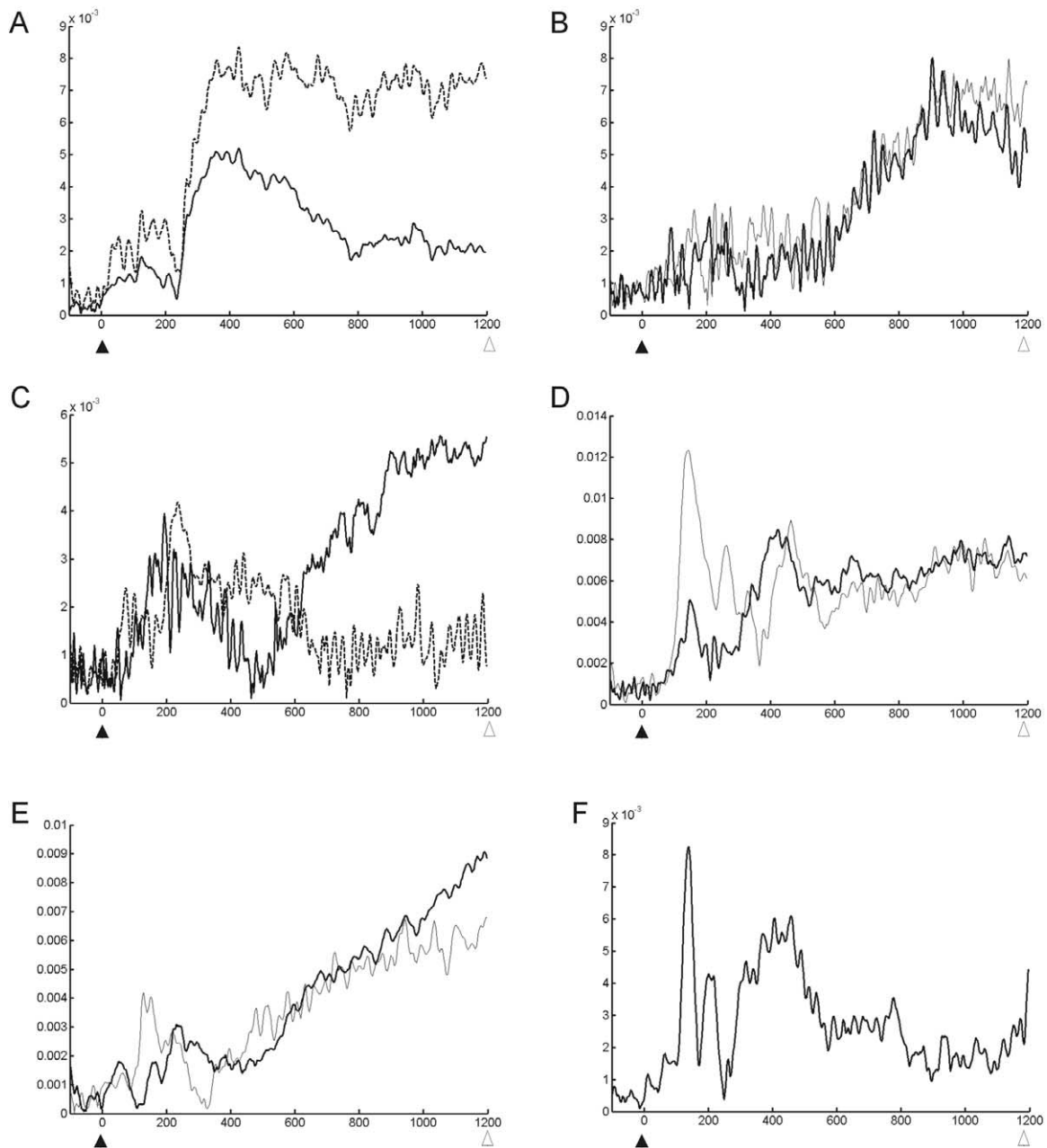


Fig. 4. Dynamics of the areas marked in Figs. 2 and 3. The activation shown corresponds to the source current density from 100 ms before the warning stimulus to 1200 ms after it. Warning stimulus is marked with a black arrow, and imperative stimulus is marked with an open arrow. Units of vertical axis are proportional to $\mu\text{A}^2/\text{mm}^4$. (A) Activity of SMA (area 6, dashed line) and ACC (area 24, solid line) is shown. (B) Activity in the left PFC (area 45, thick line) and left MFC (area 9, thin line). (C) Activity in the left (solid line) and right (dashed line) M1 area (area 4). Note the steady increase in the task-related M1 area (left side), unlike in the nonrequired area (right side). (D) Activity in posterior areas MeOC (area 17, thin line) and left MiOC (area 19, thick line). (E) Activity in posterior cingulate (area 31, thick line) and right IPC (area 40, thin line). (F) Activity in the right OTC (area 39).

needed for the sensory and motor processing of the imperative stimulus (Lee et al., 1999; Kastner et al., 1999). The function of the PFC/MFC could be to sustain activation in the sensory and motor cortices (see Figs. 4B–E). The mechanism for this would lie in reciprocal interactions between PFC/MFC with both: M1 and posterior visual areas, in a manner similar to that which occurs in working memory experiments such as delayed matching-to-sample tasks in monkeys (Fuster, 2000). However, given the motor, cogni-

tive, and arousal functions proposed for the ACC and the correlational nature of ERP studies, the possible functional role of the ACC cannot be completely determined with present results (Paus, 2001).

The preparation for action and perception mediated by the frontal cortex suggested by the results of the present experiment adds evidence for links of the frontal cortex to gating in sensory and motor systems (Knight et al., 1999; Barceló et al., 2000). In conclusion, the activated frontal

areas may organize the timing of the neural activities of the different cortical areas involved in the attentional and intentional preparatory period.

Acknowledgments

The present work was supported by Grant BSO2001-2383 of the Spanish DGCYT and by a grant from the Junta of Andalucía to Carlos Gómez, and grants of the Generalitat de Catalunya (2000XT00021 and 99SGR-264) and Ministerio de Ciencia y Tecnología (BSO2000-0679) to C.G. The authors thank Roberto Pascual-Marqui for the generous gift of LORETA software.

References

- Barceló, F., Suwazono, S., Knight, R.T., 2000. Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nature Neurosci.* 3, 399–403.
- Bares, M., Rektor, I., 2001. Basal ganglia involvement in sensory and cognitive processing. A depth electrode CNV study in human subjects. *Clin. Neurophysiol.* 112, 2022–2030.
- Basile, L.F., Brunder, D.G., Tarkka, I.M., Papanicolau, A.C., 1997. Magnetic fields from human prefrontal cortex differ during two recognition tasks. *Int. J. Psychophysiol.* 27, 29–41.
- Basile, L.F., Rogers, R.L., Bourbon, W.T., Papanicolau, A.C., 1994. Slow magnetic flux from human frontal cortex. *EEG Clin. Neurophysiol.* 90, 157–165.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A., Rockstroh, B., 1990. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Psychol. Rev.* 70, 1–41.
- Brunia, C.H., van Boxtel, G.J., 2001. Wait and see. *Int. J. Psychophysiol.* 43, 59–75.
- Brunia, C.H.M., Damen, E.J.P., 1988. Distribution of slow potentials related to motor preparation and stimulus anticipation in a time estimation task. *EEG Clin. Neurophysiol.* 69, 234–243.
- Cui, Q.R., Deecke, L., 1999. High resolution DC-EEG analysis of the Bereitschaftspotential and post-movement onset potentials accompanying uni- or bilateral voluntary finger movements. *Brain Top.* 11, 233–249.
- Cui, R.Q., Egkher, A., Huter, D., Lang, W., Lindinger, G., Deecke, L., 2000. High resolution spatio-temporal analysis of the contingent negative variation in simple or motor complex motor tasks and a non-motor task. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1847–1859.
- Dierks, T., Jelic, V., Pacual-Marqui, R.D., Wahlund, L., Julin, P., Linden, D.E., Maurer, K., Winblad, B., Nordberg, A., 2000. Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1817–1824.
- Elbert, T., Rockstroh, B., Hampson, S., Pantev, C., Hoke, M., 1994. The magnetic counterpart of the contingent negative variation. *EEG Clin. Neurophysiol.* 92, 262–272.
- Ferrandez, A.M., Pouthas, V., 2001. Does cerebral activity change in middle-aged adults in a visual discrimination task? *Neurobiol. Aging* 22, 645–657.
- Frith, C., 2001. A framework for studying the neural basis for attention. *Neuropsychologia* 39, 1367–1371.
- Fuster, J., 2000. Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Res. Bull.* 52, 331–336.
- Gaillard, A.W.K., 1978. Slow Brain Potentials Preceding Task Performance. Doctoral Thesis. Institute for Perception, TNO, Soesterberg, Germany.
- Goldman-Rakic, P.S., 1995. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 769, 71–83.
- Gómez, C., Clark, P., Fan, S., Luck, S.J., Hillyard, S.A., 1994. Sources of attention-sensitive visual event-related potentials. *Brain Top.* 7, 41–51.
- Gómez, C.M., Delinte, A., Vaquero, E., Cardoso, M.J., Vazquez, M., Crommelynck, M., Roucoux, A., 2001. Current source density analysis of CNV during temporal gap paradigm. *Brain Top.* 13, 149–159.
- Heimberg, D.R., Naber, G., Hemmeter, U., Zechner, S., Witzke, W., Gerhard, U., Dittmann, V., Holsboer-Trachslers, E., Hobi, 1999. Contingent negative variation and attention in schizophrenic and depressed patients. *Neuropsychobiology* 39, 131–140.
- Hillyard, S.A., Anllo-Vento, L., 1998. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 781–787.
- Hjorth, B., 1975. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *EEG Clin. Neurophysiol.* 39, 526–530.
- Holmes, A.P., Blair, R.C., Watson, D.G., Ford, I., 1996. Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16, 7–22.
- Hultin, L., Rossini, P., Romani, G.L., Hogstedt, P., Tecchio, F., Pizzella, V., 1996. Neuromagnetic localization of the late component of the cognitive negative variation. *EEG Clin. Neurophysiol.* 98, 435–448.
- Ionnides, A.A., Fenwick, P.B., Lumsden, J., Liu, M.J., Bamidis, P.D., Squires, K.C., Lawson, D., Fenton, G.W., 1994. Activation sequence of discrete brain areas during cognitive processes: results from magnetic field tomography. *Clin. Neurophysiol.* 91, 399–402.
- Kastner, S., Pinsk, M.A., De Weerd, P., Desimone, R., Ungerleider, L.G., 1999. Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron* 22, 751–761.
- Klein, C., Heinks, T., Andressen, B., Berg, P., Moritz, S., 2000. Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 47, 978–990.
- Knight, R.T., Staines, W.R., Swick, D., Chao, L.L., 1999. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychol. (Amst)* 101, 159–178.
- Kornhuber, H.H., Deecke, L., 1965. Himpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Arch.* 284, 1–17.
- Lee, K.M., Chang, K.H., Roh, J.K., 1999. Subregions within the supplementary motor area activated at different stages of movement preparation and execution. *NeuroImage* 9, 117–123 doi:10.1006/nimg.1998.0393.
- Loveless, N.E., Sanford, A.J., 1974. Slow potentials correlates of preparatory set. *Biol. Psychol.* 1, 303–314.
- Luck, S.J., Chelazzi, L., Hillyard, S.A., Desimone, R., 1997. Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex. *J. Neurophysiol.* 77, 124–42.
- Macar, F., Vidal, F., Casini, L., 1999. The supplementary motor area in motor and sensorial timing: evidence from slow brain potential changes. *Exp. Brain Res.* 125, 271–280.
- Pascual-Marqui, R.D., 1999. Review of methods solving the EEG inverse problem. *Int. J. Bioelect.* 1, 75–86.
- Pasqual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D.D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol.* 18, 49–65.
- Paus, T., 2001. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Neurosci. Rev.* 2, 417–424.
- Perchet, C., Revol, O., Fournier, P., Mauguier, F., Garcia-Larrea, 2001. Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: an ERP study using the Posner paradigm. *Biol. Psychiatry* 50, 44–57.
- Posner, M.I., Rothbart, M.K., 1998. Attention, self-regulation and consciousness. *Philos. Trans. R. Soc. London B Biol. Sci.* 353, 1915–1927.
- Pouthas, V., Garnero, L., Ferrandez, A.M., Renault, B., 2000. ERPs and PET analysis of time perception: spatial and temporal brain mapping during visual discrimination tasks. *Human Brain Map.* 10, 49–60.
- Rektor, I., Kanovsky, P., Bares, M., Louvel, J., Lamarche, M., 2001. Event-related potentials, CNV, readiness potential, and movement accompanying potential recorded from posterior thalamus in human subjects. A SEEG study. *Clin. Neurophysiol.* 31, 253–261.

- Rockstroh, B., Elbert, T., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., 1982. *Slow Brain Potentials and Behavior*. Urban & Schwarzenberg, Baltimore–Munich.
- Rockstroh, B., Müller, M., Wagner, M., Cohen, R., Elbert, T., 1993. “Probing” the nature of the CNV. *EEG Clin. Neurophysiol.* 87, 235–241.
- Torigoe, K., Numata, O., Sato, T., Imai, C., Takeuchi, K., Yamazaki, H., Hotta, H., Boku, N., Yazaki, S., Sudo, S., Kuwabara, A., Hasegawa, S., Hiura, M., Ino, H., 1999. Contingent negative variation in children with anorexia nervosa. *Pediatr. Int.* 41, 285–291.
- Vidal, F., Bonnet, M., Macar, F., 1995. Programming the duration of a motor sequence: role of the primary and supplementary motor areas in man. *Exp. Brain Res.* 106, 339–350.
- Walter, W.G., Cooper, R., Aldridge, W.J., McCallum, W.C., 1964. Contingent negative variation: an electrophysiological sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature* 203, 380–384.
- Weerts, T.C., Lang, P.I., 1973. The effects of eye fixation and stimulus and response location in the contingent negative variation (CNV). *Biolog. Psychol.* 1, 1–19.
- Zappoli, R., Versari, A., Zappoli, F., Chiaramonti, R., Zappoli-Thyrion, G.D., Grazia-Arneodo, M., Zerauscek, V., 2000. The effects on auditory neurocognitive evoked responses and cognitive negative variation activity of frontal cortex lesions or ablations in man: three new case studies. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 109–144.

ESTUDI TRIAL A TRIAL DELS GENERADORS DELS COMPONENTS INDEPENDENTS DELS POTENCIALS EVOCATS

Fins ara hem vist com l'estudi de les fonts dels potencials evocats pot aportar una informació molt significativa en l'estudi de la computació cerebral. Utilitzant diverses tècniques s'ha pogut incrementar la resolució espacial dels potencials evocats i estudiar l'evolució temporal de les fonts de corrent que generen aquests potencials, tant en el cuir cabellut (SCD) com en el còrtex (solucions inverses com per exemple LORETA). Així doncs s'han solucionat parcialment dues de les principals limitacions dels potencials evocats: la baixa resolució espacial i l'estudi de l'evolució temporal de les fonts de corrent.

Tot i aquests avenços, encara apareixen alguns problemes. En primer lloc, malgrat tenir accés a l'evolució temporal de les fonts dels potencials, el problema de les fonts múltiples i "barrejades" continua. Poden aparèixer estructures que s'activin en moments diferents, alguns conjuntament amb altres estructures i altres de manera individual (o amb d'altres estructures). Tot i que es tingui informació sobre la dinàmica de l'estructura, no es pot saber si l'activació d'una estructura determinada es dona de manera individual o conjuntament amb la d'una altra estructura. Tampoc no es sabrà si, donades dues activacions d'una mateixa estructura, aquestes pertanyen al mateix procés o a dos processos independents. Per tant, el problema de l'evolució temporal de les estructures no es limita a representar l'activació de l'estructura en funció del temps.

Un segon (i més fonamental) problema es dona per la necessitat d'utilitzar anàlisis trial a trial. La teoria sobre la generació dels potencials evocats com a respostes evocades de latència i amplitud fixa que es poden estudiar només amb la mitjana de totes les respostes (els potencials evocats) està essent cada cop més qüestionada. Treballs recents (Makeig et al 2002, Klimesh et al 2004, Fuentemilla et al 2005) dubten de la validesa del model evocat i destaquen la possibilitat de que altres mecanismes estiguin involucrats en la generació dels potencials evocats.

Així doncs és necessari un estudi trial a trial dels potencials evocats que sigui capaç d'identificar els processos independents que succeeixen davant la presentació d'un estímul i, a més, aprofiti l'increment de la resolució espacial que aporten les noves tècniques presentades en els apartats anteriors. A Marco-Pallarés et al (2005a) es

presenta un mètode que compleix totes aquestes premisses i que s'aplica per l'estudi del potencial de disparitat de subjectes sans.

8. Combined ICA-LORETA Analysis of mismatch negativity

Marco-Pallarés J, Grau C, Ruffini G. Neuroimage. 2005b. *in press*

8.1 Models de generació de potencials evocats

La teoria clàssica (el conegut també com model evocat) considera que els potencials evocats són respostes de latència i amplitud fixa que apareixen en l'EEG com a resposta a un estímul donat al subjecte o com una resposta d'aquest. Segons aquesta teoria si l'EEG no tingués tanta amplitud (o les nostres respostes evocades fossin de més amplitud), cada cop que un subjecte rebés un estímul es veuria una resposta en l'EEG molt semblant al que es pot veure quan s'omitjen tots els trials. Aquesta teoria dona per suposat que l'EEG és soroll (en el sentit en que emmascara el senyal dels potencials evocats) i que, en el procés d'omitjar aquest EEG desapareix ja que es tracta de soroll no correlacionat.

Analitzant l'amplitud i la fase dels trials individuals en el període de potencial evocat i comparant-los amb els de períodes on no hi ha hagut estimulació, s'ha d'observar que l'amplitud dels trials augmenta respecte a la línia base (perquè s'ha afegit una informació nova amb una certa amplitud) i que la coherència de fase entre els trials també augmenta respecte a la línia base, ja que la resposta evocada és de latència fixa i per tant, tots els trials presentaran una fase semblant en el moment de donar un estímul (veure per exemple Klimesch et al 1999)

En els últims anys, i principalment després de Makeig et al (2002) una teoria alternativa al model evocat ha pres força: la denominada teoria oscil·latòria. Segons aquesta teoria, l'arribada d'un estímul no provocaria una resposta evocada, sinó una reorganització de la fase dels trials, de manera que, en el rang on s'observen els potencials evocats, hi hauria una reorganització parcial de la fase entre els trials. La suma d'una sèrie de trials en fase donaria com a resultat el potencial evocats. La teoria oscil·latòria no descarta tampoc un augment de l'amplitud dels trials, però ara el pes en la generació dels potencials se l'emporta una organització parcial de la fase.

L'anàlisi de la fase i l'amplitud dels trials individuals donaria un resultat molt semblant al del model evocat en cas de que els potencials evocats es produïssin per organització de fase (és a dir, en els dos casos s'observaria un augment de l'amplitud i un augment de la coherència de fase en els trials individuals, Yeung et al 2004). Així doncs la polèmica entre els dos models continua oberta.

El fet de que el model evocat estigui qüestionat, juntament amb el fet de que les tècniques actuals permeten l'abordatge del problema des d'altres perspectives i unit al fet de que qualsevol procés d'avitjat farà perdre informació respecte a l'original, dóna arguments a favor de buscar mètodes d'anàlisis dels potencials evocats no basats en l'avitjat sinó en un estudi trial a trial.

8.2 Caràcter oscil·latori de l'EEG

Un altre dels problemes que presentar el fet d'avitjar els trials individuals per tal d'obtenir els potencials evocats és el fet que en el procés es perd tota la informació sobre el caràcter oscil·latori dels trials. És ben sabut que l'EEG presenta un caràcter oscil·latori amb diverses bandes de freqüències que tenen diferents comportaments en funció de l'estat cerebral. A més també és conegut que certes característiques oscil·latòries del senyal EEG (tal com la fase o l'amplitud) es modifiquen amb l'arribada d'un estímul (Basar et al 1980, Brandt et al 1991, Makeig et al 2002). Fins i tot alguns estudis troben relació entre les característiques oscil·latòries pre-estímul i les respostes evocades post-estímul (Kruglikov et al 2003). Aquest estudis reafirmen la necessitat d'un estudi trial a trial.

Un mètode d'anàlisis que ens permet un estudi trial a trial dels potencials evocats, separant les contribucions de diferents components independents és l'anàlisi en components independents (Independent Component Analysis, ICA). Utilitzarem aquest mètode com un primer pas en l'estudi dels potencials evocats sense necessitat de l'avitjat.

8.3 Anàlisi de components independents (Independent Component Analysis, ICA)

L'anàlisi de components independents es fonamenta en les consideracions que s'indiquen a continuació. Siguin una sèrie de fonts que generen un senyal independent que es recull en una sèrie de sensors (com a mínim hi ha d'haver tants sensors com fonts). En principi no farem cap assumpte sobre les fonts (poden ser tant fonts cerebrals com persones que parlen en una habitació –el conegut com a *cocktail party problem*) ni sobre els sensors (micròfons, elèctrodes...). Només es necessita que les fonts siguin independents i que es barrejin en els sensor. ICA és

una tècnica matemàtica que ens permetrà separar les fonts independents sense necessitat de tenir cap mena de coneixement sobre les característiques estadístiques del senyal.

8.3.1 Independència estadística

Siguin dues variables aleatòries x i y amb sengles distribucions de probabilitat $p(x)$ i $p(y)$. Direm que x i y són estadísticament independents si la probabilitat mútua d'ambdues variables és igual al producte de la densitat de probabilitat de les variables¹¹, és a dir:

$$p(x, y) = p(x) \cdot p(y) \quad (51)$$

Partint d'aquest supòsit bàsic ICA permetrà trobar les distribucions de x i y a partir de la distribució conjunta.

8.3.2 Model de l'Anàlisi en Components Independents

Suposem que el senyal elèctrica cerebral està compostat per una sèrie de components independents s , barrejats segons:

$$x = A \cdot s \quad (52)$$

on $x(t)$ conté la informació per a tots els canals i A és la matriu que barreja aquests components. Trobar els components independents és equivalent a trobar la inversa de la matriu A :

$$s = A^{-1} \cdot x \quad (53)$$

(noti's que com a molt podem tenir tants components independents com canals).

¹¹ Noti's la diferència entre aquest concepte i el concepte de incorrelació, on es compleix que la matriu de covariància de les dues variables és 0. Independència estadística implica incorrelació, però incorrelació no implica independència estadística.

Per poder resoldre aquesta equació hauríem de saber exactament on, com i quina evolució tenen les senyals independents (s) i quin és el procés exacte pel qual es “barregen” (A). Desgraciadament no coneixem ni A ni s , per la qual cosa el nostre intent sembla condemnat al fracàs. L’ICA és un mètode que ens permet trobar A i s únicament suposant que el vector s està format per components independents. Es pot demostrar que trobar màxima independència és el mateix que trobar la màxima no-gaussianitat (Hyvärinen et al 2001). Per tant les mesures de no-gaussianitat (tals com la curtosis o la neguentropia) poden servir com a base per algoritmes de càlcul en l’Anàlisi de Components Independents. En general, però, aquestes mesures tenen problemes computacionals (la curtosis és molt sensible als *outliers* mentre que la neguentropia és difícil de computar i s’han d’utilitzar aproximacions al seu valor). Així doncs, l’estudi matemàtic de l’Anàlisi en Components Independents sovint es centra en trobar algoritmes més eficients.

8.3.3 ICA en Neuroimatge

En els últims anys l’ús de l’Anàlisi en Components Independents aplicats a Neuroimatge ha anat en augment.

Tant en EEG (Makeig et al, 1999), MEG (Vigario et al, 2000), imatge òptica de la refractivitat del còrtex (Schießl et al 2000), fMRI (McKeown et al 1998), i PET (Park et al, 2003) l’ICA s’utilitza suposant que l’activitat cerebral està compost per una sèrie de components independents localitzats en l’espai i utilitzen ICA per extreure aquests components. Tot i que l’aplicació dels algoritmes és la mateixa, les assumpcions en el cas de l’fMRI/PET i en el cas de l’EEG/MEG són diferents. En el primer cas es suposa que, ja que diferents fonts realitzen diferents funcions, la seva evolució temporal hauria de ser separable, encara que no sigui independent (Jung et al, 2001). En el cas de l’EEG/MEG l’assumpció en l’aplicació d’ICA és trobar les evolucions temporal estadísticament independents que generen l’EEG (i per extensió, els potencials evocats) (Makeig et al, 1999).

També s’ha demostrat l’efectivitat de l’ús de ICAs per preprocessar les dades en brut de l’EEG/MEG per tal d’extreure moviments oculars o musculars (Vigario 1997; Jung et al 2000). En Marco-Pallarés et al, 2005a utilitzarem la primera aproximació a les ICA (és a dir, suposar que l’activitat elèctrica cerebral està formada per una sèrie de components independents, amb una localització fixa en l’espai).

8.3.4 Aplicació de l'Anàlisi en Components Independents a l'estudi de l'activitat elèctrica cerebral

Segons Makeig et al (1999) els supòsits per a l'aplicació de ICA per estudiar EEG/MEG són quatre:

1. Els temps de conducció del senyal són iguals i l'activitat en el cuir cabellut és una suma **lineal** d'activitats. Aquesta assumptió és assumible tal com es pot veure en Nunez et al 1981.
2. Les projeccions espacials dels components són fixes al llarg del temps. Aquest supòsit és assumible si considerem que els components independents es generaran en unes determinades àrees que donaran el mateix mapa espacial de les components.
3. Les activacions de les fonts són estadísticament independents unes de les altres
4. Les distribucions estadístiques de les evolucions temporals no són gaussianes. Tot i que aquesta assumptió només es pot comprovar *a priori*, els anàlisis en components independent permeten descomposar els components fins i tot davant de variacions molt petites respecte la normalitat.

En el nostre estudi partirem d'aquestes suposicions per tal de realitzar l'anàlisi de les dades mitjançant ICA.

8.3.5 Algoritmes d'ICA destacats en l'estudi de l'activitat elèctrica cerebral

Es destaquen dos algoritmes en l'estudi de l'aplicació d'ICA per estudiar l'activitat elèctrica cerebral: l'algoritme FASTICA (Hyvärinen et al 1995) i l'algoritme Infomax (Bell et al, 1995).

- **Algoritme FASTICA**

L'algoritme FASTICA utilitza la curtosis per a calcular els components independents. Donada una combinació lineal $y = w^T v$ (on v és un vector a l'atzar després d'un procés d'esfericitat (mitjana=0; variància=1) i w té mòdul 1.

Aleshores la curtosis serà $E\{y^4\} - 3$ i el gradient respecte a w serà

$$4E\{y(w^T v)^3\}$$

En cada iteració l'algoritme FASTICA aplica:

$$w_l = E\left\{v(w_{l-1}^T v)^3\right\} - 3w_{l-1} \quad (53)$$

normalitzant posteriorment el vector w (Vigario et al 2000).

Aquest algoritme ha estat utilitzat en alguns treballs (veure per exemple Vigario et al 2000; Barros et al 2000) però no és l'algoritme més àmpliament utilitzat. Com a gran avantatge té el fet de que és molt ràpid i pot detectar tant components subgausianes com supergausianes. Com a principal inconvenient té el fet de que es basa en la curtosis, molt sensible als extrems de les distribucions.

- **Algoritme INFOMAX**

Desenvolupat per Bell et al (1995), l'algoritme INFOMAX pretén minimitzar la informació mútua entre les variables. Donat que l'entropia entre dues variables és:

$$H(y_1, y_2) = H(y_1) + H(y_2) - I(y_2, y_1) \quad (54)$$

on H és l'entropia i I la informació mútua. Per tant minimitzar la informació mútua és equivalent a maximitzar les entropies individuals de les variables. Per minimitzar aquesta entropia es pot utilitzar l'algoritme proposat per Bell et al (1995)

$$\Delta W \propto \frac{\partial H(y)}{\partial W} W^T W \quad (55)$$

Suposant que es pot escriure el senyal com $y_i = g(u_i)$, on $u = Wx = WAs$, l'eficàcia de l'algoritme i el tipus de components que es poden trobar depenen de l'elecció de g . S'ha proposat que l'ús d'una sigmoide no permet trobar fonts amb distribucions subgausianes, mentre que l'ús de tangents hiperbòliques permet fer-ho. Així doncs, una possible solució (Lee et al 1999) és utilitzar

$$\Delta W \propto (I - k_i \tanh(u)u^T - uu^T)W \quad (56)$$

on

$$k_i = \text{sign}\left(E\{\sec h^2(u_i)\}E\{u_i^2\} - E\{(\tanh(u_i))u_i\}\right) \quad (57)$$

que, en general, serà 1 per fonts super-gaussianes i -1 per fonts sub-gaussianes (Jung et al 2000).

L'ús d'altres funcions pot fer que no es puguin determinar components sub-gaussianes, que en general no apareixen en l'EEG, tot i que se n'han descrit casos. L'ús de l'algoritme Infomax s'ha utilitzat molt en l'anàlisi dels components independents de l'activitat elèctrica cerebral (veure per exemple, Makeig et al 2002; Luu et al 2004; Contreras-Vidal et al 2004). A Marco-Pallarés et al 2005a utilitzarem aquest algoritme per tal de calcular els components independents associats a l'activitat elèctrica cerebral.

8.4 Tomografia de l'Anàlisi en Components Independents (Independent Component Analysis Tomography, ICAT)

La recerca d'un mètode per tal d'evitar els problemes que presenta l'actual estudi dels potencials evocats, ha d'incrementar la resolució espacial dels mateixos, i intentar realitzar les anàlisis trial a trial per tal d'evitar per una part la pèrdua de la informació sobre els ritmes de l'EEG i per una altra banda a priori sobre la generació dels potencials evocats (model evocat versus model oscil·latori). D'altra banda és recomanable disposar d'un mètode que permeti trobar (en el cas que existeixin) els components independents que generen els potencials evocats.

El mètode que es presenta pretén cobrir tots aquests fronts. En primer lloc les dades EEG s'analitzen **trial a trial**¹² mitjançant anàlisi en components independents. Donats els components que expliquen més variància del problema, es troben les fonts de les projeccions espacials dels components mitjançant un mètode tomogràfic. Finalment es troben les fonts més destacades d'aquest components. Aquest mètode es va aplicar a Marco-Pallarés 2005a.

¹² A Marco et al, 2002 es proposava un mètode semblant utilitzant les dades amitjades dels potencials evocats. Aquest mètode presenta problemes amb la quantitat d'informació necessària per a poder trobar els components independents. En general és recomanable treballar amb els trials individuals.

8.5 Objectius de l'estudi

El principal objectiu de l'estudi és determinar la existència de components independents dintre del potencial de disparitat per poder, en segon lloc, determinar-ne les fonts. L'estudi també servirà per a provar la utilitat del mètode ICAT en l'estudi dels potencials evocats.

El plantejament de l'estudi, així com la població seleccionada, materials i mètodes, resultats, discussió i conclusions de l'estudi es poden trobar a Marco-Pallarés et al (2005a).

8.6 Aportacions de l'estudi

Hi ha dues aportacions principals en aquest estudi, una de caire metodològic i una altra de caire funcional.

En quant a la primera, es presenta una proposta d'anàlisi de potencials evocats basada en la l'Anàlisi de Components Independents i la posterior descripció de les fonts de les projeccions espacials d'aquests components. El mètode és efectiu en tant quant és capaç de recuperar les fonts tradicionalment associades al potencial de disparitat, a més de descriure l'evolució temporal de les fonts dels components independent i les relacions que s'estableixen entre aquestes fonts. A més es trenca amb alguns dels preconceptes que dominaven el món de l'ICA aplicat a l'estudi de l'EEG, com és el fet de que els components espacials han d'estar constituïts per poques (una o dos) fonts (dipols). ICAT revela que hi pot haver diverses estructures involucrades en el mateix component sense que això comporti una pèrdua de les assumpcions bàsiques d'ICA. D'altra banda es troba que una mateixa estructura pot estar involucrada en més d'un component. Això no és incompatible amb el concepte d'independència estadística, ja que aquesta es dona de manera temporal no espacial. Així doncs, ICAT pot trobar components independents que tinguin les fonts situades en la mateixa localització; el fet de que l'algoritme les separi pot indicar que els dos components estan realitzant tasques diferents, o que les fonts que les generin tinguin orientacions diferents.

La segona principal aportació de l'estudi és el fet que per primer cop es localitzen els (sis) components independents del potencial de disparitat (MMN). A més les localitzacions de les fonts d'aquests components coincideixen amb les fonts

tradicionalment associades a la MMN, és a dir, (supra)temporals i frontals amb petites contribucions parietals. D'altra banda es descriuen les evolucions temporal d'aquests components independents, veient que hi ha components que contribueixen en tot l'interval de MMN mentre que altres només contribueixen en la primera part del potencial. Això suggereix diferents funcions pels diferents components, però cal realitzar més estudis per a poder determinar les funcions de cadascun dels components.

8.7 Limitacions de l'estudi

La principal limitació de l'estudi és el fet d'utilitzar només 30 elèctrodes per estudiar la MMN. L'ús de LORETA també limita les estructures assolibles (còrtex i hipocamp). Es necessiten més estudis amb més elèctrodes per a poder donar validesa i precisió a les fonts trobades.

D'altra banda, una altra limitació de l'estudi és el fet d'haver estudiat les fonts dels estímuls diferents menys un estàndard "tipus" de comparació per cada subjecte. La orientació de l'estudi pretén fer de pont entre la manera clàssica d'estudiar el potencial de disparitat (ona de l'estímul diferent menys ona de l'estímul estàndard) amb una nova visió dels potencials evocats basats en els trials individuals.

Article Combined ICA-LORETA Analysis of mismatch negativity

Marco-Pallarés J, Grau C, Ruffini G.

Neuroimage. 2005b. 25:471-477

Combined ICA-LORETA analysis of mismatch negativity

J. Marco-Pallarés,^{a,b} C. Grau,^{a,*} and G. Ruffini^b

^a*Neurodynamics Laboratory, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona, Catalonia, Spain*

^b*Starlab, Edif. de l'Observatori Fabra, C. de l'Observatori s/n, Muntanya del Tibidabo, 08035 Barcelona, Spain*

Received 7 May 2004; revised 1 October 2004; accepted 23 November 2004
Available online 26 January 2005

A major challenge for neuroscience is to map accurately the spatiotemporal patterns of activity of the large neuronal populations that are believed to underlie computing in the human brain. To study a specific example, we selected the mismatch negativity (MMN) brain wave (an event-related potential, ERP) because it gives an electrophysiological index of a “primitive intelligence” capable of detecting changes, even abstract ones, in a regular auditory pattern. ERPs have a temporal resolution of milliseconds but appear to result from mixed neuronal contributions whose spatial location is not fully understood. Thus, it is important to separate these sources in space and time. To tackle this problem, a two-step approach was designed combining the independent component analysis (ICA) and low-resolution tomography (LORETA) algorithms. Here we implement this approach to analyze the subsecond spatiotemporal dynamics of MMN cerebral sources using trial-by-trial experimental data. We show evidence that a cerebral computation mechanism underlies MMN. This mechanism is mediated by the orchestrated activity of several spatially distributed brain sources located in the temporal, frontal, and parietal areas, which activate at distinct time intervals and are grouped in six main statistically independent components.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Independent component analysis (ICA); Low-resolution tomography (LORETA); Mismatch negativity (MMN)

Introduction

Mismatch negativity (MMN) is an involuntary auditory event-related potential (ERP), which peaks at 100–200 ms when there is a violation (deviant tone) of a regular pattern (standard tone sequence) (Näätänen et al., 1978). The MMN mechanism appears to correspond to a “primitive intelligence,” as the wave produced with the violation of regularities—even those of an abstract

nature—in the auditory stream pattern (Näätänen et al., 2001). Moreover, the deviant information provided by the change needs to be compared with a memory trace of the regularity previously stored in the brain. Thus, MMN provides a promising in vivo simplified model for studying abstract brain processing and related memory mechanisms.

Several cerebral MMN sources have been described in the literature, with global right hemisphere dominance. Studies performed with EEG (Alain et al., 1998), MEG (Rosburg et al., 2004), functional magnetic resonance (fMRI) (Jääskeläinen et al., 2004; Kircher et al., 2004), and positron emission tomography (PET) (Müller et al., 2002) have shown that the main generators of MMN are located in supratemporal cortex. Other contributions to MMN have been described in frontal cortex using electroencephalographic techniques (Giard et al., 1990; Opitz et al., 2002). PET studies (Müller et al., 2002) have revealed that these frontal sources could be in the prefrontal cortex. Similar results have also been found using fMRI (Doeller et al., 2003; Opitz et al., 2002) and intracranial recordings (Liasis et al., 2001). Electrophysiological recordings have also revealed possible frontal sources in the anterior cingulate cortex (Jemel et al., 2002; Waberski et al., 2001).

Additional sources of MMN have been located in the inferior parietal cortex (Kasai et al., 1999; Levänen et al., 1996), but its contribution is not identified in all studies. Moreover, as the relationship between structures and their temporal dynamics is still a question to be resolved, the location and nature of neural contributions to cerebral processing underlying MMN remain open questions.

In order to study the spatiotemporal dynamics of MMN cerebral sources, a two-step approach analysis has been devised. First, independent component analysis (ICA) (Makeig et al., 1996), a powerful data-driven mathematical tool that blindly separates signals' statistically independent contributions, was used to find temporally independent and spatially fixed components of ERPs. In this study, we use the Infomax ICA Algorithm (Jung et al., 2001a), in which components are obtained through minimization of mutual information among output components. ICA has recently been used to separate

* Corresponding author. Fax: +34 934034424.

E-mail address: carlesgrau@ub.edu (C. Grau).

URL: <http://starlab.es>.

Available online on ScienceDirect (www.sciencedirect.com).

mixed information into spatially stationary and temporally independent subcomponents in some ERP studies (Jung et al., 2001b; Makeig et al., 1999, 2002) and in other branches of neuroscience and medicine (Brown et al., 2001; Calhoun et al., 2001; Nakai et al., 2004).

In the second step, the spatial maps associated with each ICA component were analyzed, with use of low-resolution tomography (LORETA) (Pascual-Marqui, 1999; Pascual-Marqui et al., 1994), to locate its cerebral sources. LORETA is a tomographic technique that gives a single solution to what is known as the inverse problem of location of cerebral sources. It is based on two constraints: it searches for the smoothest of all possible solutions, using cortical gray matter and the hippocampus of the Talairach human brain model. In the past 5 years, this tomography approach has been used in several neuroscience studies (for example, see Gomez et al., 2003; Kounios et al., 2001; Mulert et al., 2001; Pizzagalli et al., 2001). The LORETA version used in this study reconstructed the sources of activation in 2394 voxels distributed in the Talairach human brain (Pascual-Marqui, 1999).

In summary, the main aim of this study is to uncover the spatiotemporal pattern of brain activations underlying MMN, separating statistically independent components by preprocessing data with ICA, and identifying the cerebral sources of each ICA component using LORETA.

Materials and methods

Subjects and stimuli

Sixteen healthy subjects (mean age 39 ± 11 years) participated in the study after having given their written consent. The paradigm described in Grau et al. (1998) was used to obtain MMN data from the subjects. The stimuli (85 dB SPL) consisted of pure sine-wave tones of 700 Hz, with a duration of 75 ms (standard tone) or 25 ms (deviant tone), with 5 ms of fall/rise time. Trains of three tones were presented to subjects binaurally. The first tone of trains was standard ($P = 0.5$) or deviant ($P = 0.5$), while the other two tones were standard. The interstimulus time was 300 ms, and the temporal separation between trains was 400 ms. A total of 400 stimuli trains were presented randomly. Subjects were instructed to ignore auditory stimuli while they performed an irrelevant visual task (watching TV with the sound off).

Recording

EEGs (bandpass 0–100 Hz) were recorded with a SynAmps amplifier (Neuroscan Inc.) at a sampling rate of 500 Hz. Thirty electrodes were used: 18 followed the 10–20 system without O1 and O2 (FP1, OZ, FP2, F7, F3, FZ, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, T5, P3, PZ, P4, and T6), and 12 more electrodes (FC1, FC2, FT3,

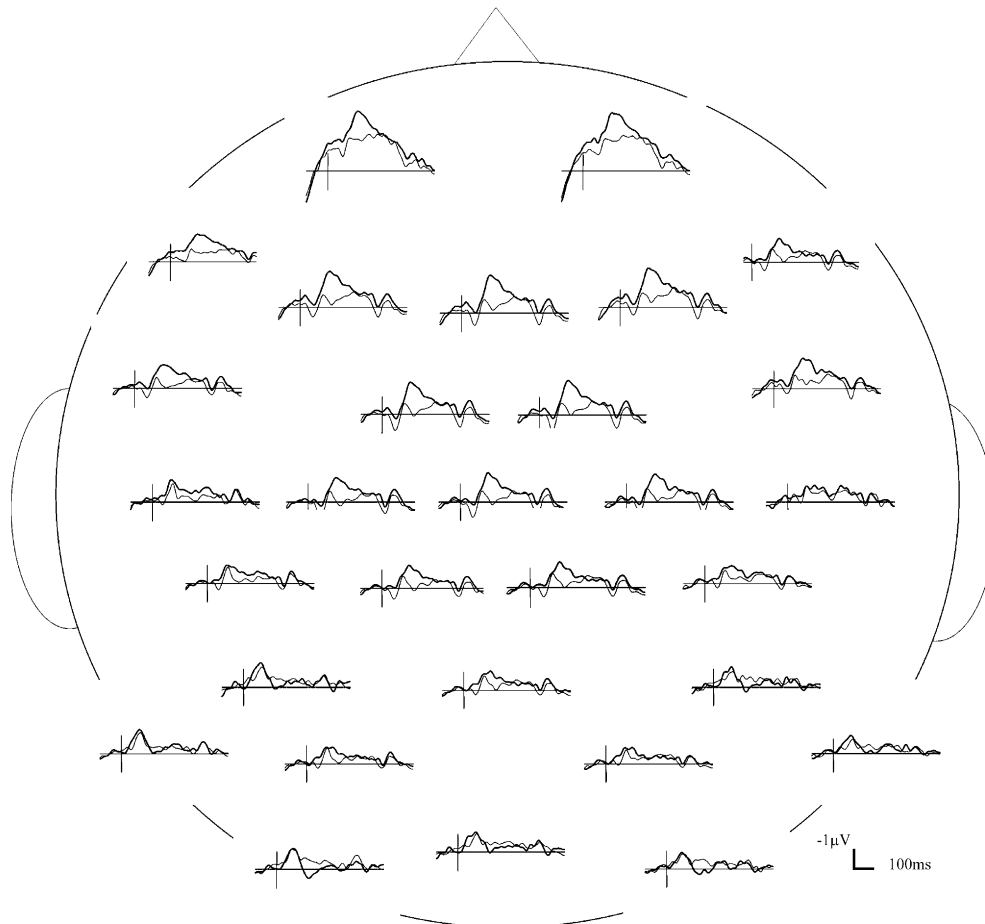


Fig. 1. Grand mean data to standard sounds (thin lines) and deviant sounds (thick line) from 100 ms before the onset of stimuli until 500 ms after. Vertical bar indicates the onset of stimuli. A clear MMN appears in frontal and central electrodes, with a polarity reversal in mastoids and adjacent electrodes.

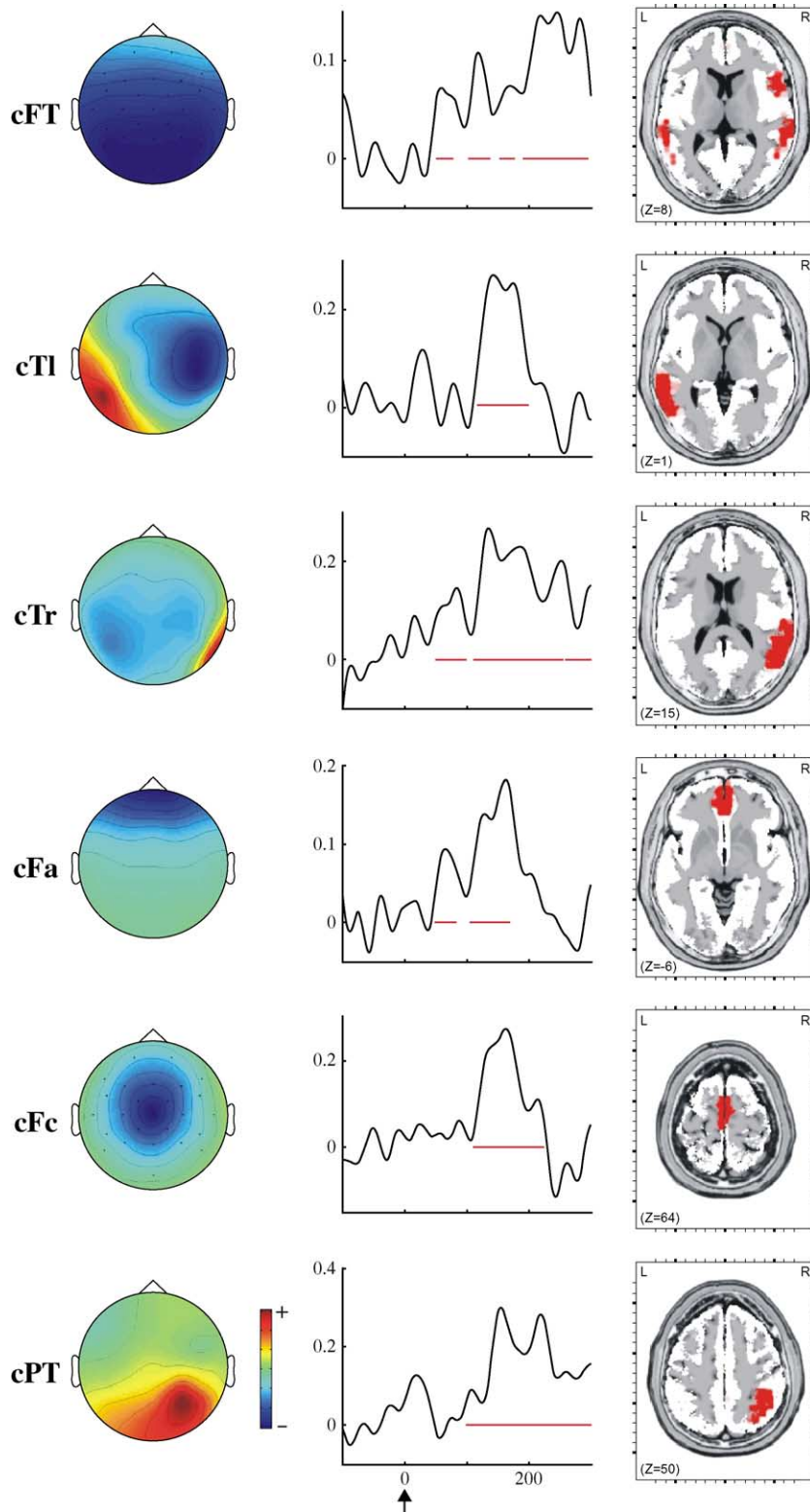


Fig. 2. Most significant independent components in the 100- to 300-ms after stimuli. The black arrow indicates the onset of stimulus. Left: maps reflecting inverse IC weights associated with each component. Middle: activations of ICs. Note that both maps of inverse IC weights and activations are unitless, and that polarity (and scaling) information is distributed across both aspects of IC. Red horizontal lines indicate activated time intervals ($P < 0.05$ for 24 ms). Right: brain sources of associated scalp maps computed by LORETA (red areas show LORETA standardized values 2.5 times greater than the standard deviation in the LORETA spatial solution).

FT4, M1, M2, IM1, IM2, TP3, TP4, CP1, and CP2), all of them referenced to a nose electrode. Two extra electrodes were used to record vertical and horizontal ocular movements. Recordings were notch filtered at 50 Hz. Epochs exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$ in EEG or in electrooculogram were automatically rejected. Bandpass filtering (0.1–30 Hz) was performed, obtaining epochs of 600 ms, 100 ms before stimulus to 500 ms after it. ERPs were found by averaging separately the first standard or deviant tone of each train (Fig. 1), and the MMN difference wave was calculated by subtracting averaged deviant ERP from averaged standard ERP for every subject. Four subjects were excluded from the rest of the study because they did not have an identifiable MMN wave.

Independent component analysis tomography

As indicated above, two-step ICA-LORETA analysis was applied to the data. For each subject, single deviant trials were subtracted from a gold standard ERP computed as the mean of the standard trials of the subject. The Infomax ICA algorithm was used in independent component analysis of concatenated MMN difference trial data from all subjects (a total of 1800 trials, 150 from each subject) (Makeig et al., 1996). Only components accounting for more than 5% of variance were selected. All the abovementioned analyses were performed using the EEGLAB (v4.3) software under Matlab© 7.0, as described by Delorme and Makeig (2004). An independent component was considered activated if it had a sequence of at least 12 consecutive sampling points (24 ms) with Student's t values of $P < 0.05$ compared to baseline (Guthrie and Buchwald, 1991). The LORETA analysis was performed with the scalp maps associated with selected ICA components to find the generators of these maps. Only values greater than 2.5 times the standard deviation of the standardized data (in the LORETA spatial solution) were accepted as activations. This method gives the time course of each statistically independent component as well as their spatial sources. One of the main objectives of the paper was to build a bridge between classical and new ICA-based MMN approach. This is the reason for using the traditional way to study this wave (deviant minus standard ERP waves). Moreover, an alternative analysis was performed taking profit of the advantages of ICA method. An ICA was computed at both the deviant and standard data, and most activated components were selected and compared to those obtained in the aforementioned method.

Results

Independent components of MMN

Independent component analysis showed that in the MMN range (100–300 ms after the start of the stimulus) there are six main independent components that account for more than 67% of data variance. LORETA analysis of the maps associated with components revealed that two components are activated only at temporal lobe locations. We call them cTI, with sources located in the left supratemporal and middle temporal cortex, and cTr, with sources located in the right supratemporal and middle temporal cortex. One component (cFT) had both temporal and frontal sources. The temporal sources were located in supratemporal and middle temporal cortex, in both hemispheres. The frontal source was located at the right inferior frontal cortex. Two

more components (cFa and cFc) had their activations in frontal sites only. cFa had its sources located in medial frontal cortex and anterior cingulate; whereas sources of cFc were also located in medial frontal cortex and cingulate, but in more central positions. Sources of the latest component (cPT) were in right inferior parietal and right supratemporal cortical separated areas (see Fig. 2).

Independent component analysis performed for each subject showed that these components were also present in single subject data (see Fig. 3). This supports the idea that ICs found with all the data are present in individual subject data. Maps related to weights of the most activated components extracted from the deviant minus standard and the ones found using ICA in both conditions were presented in Fig. 4. As can be seen, activation maps obtained with these two methods are very similar. Using the ICA-based approach, the variance explained by selected components was 79.5% for deviants and 67.96% for standards, with a higher contribution to the deviant as compared to the standard condition in all components.

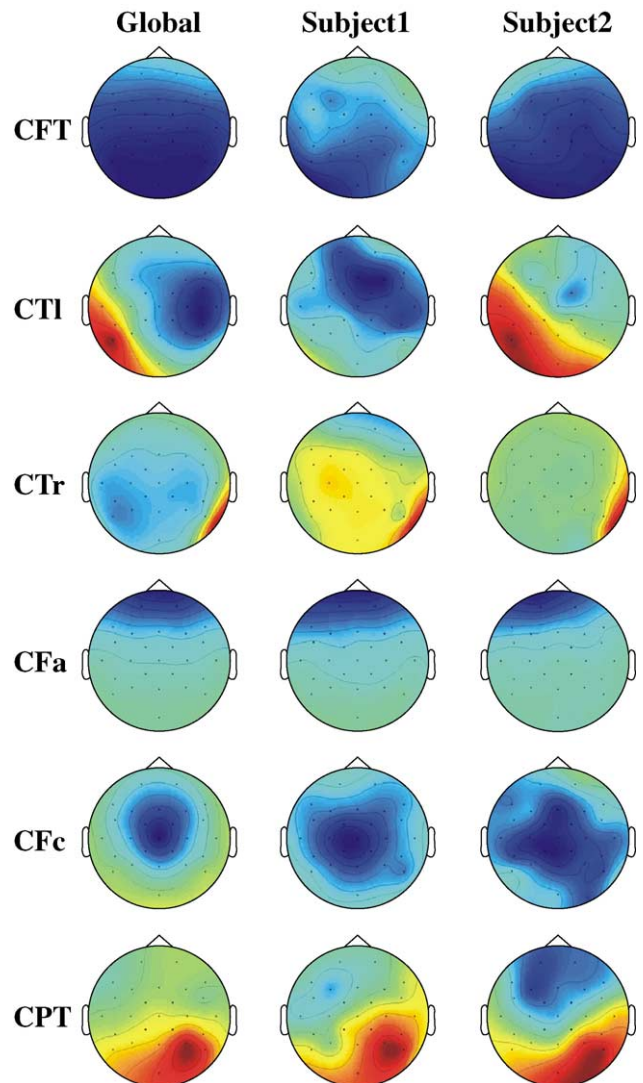


Fig. 3. Maps associated to IC weights for global data, and the corresponding maps for two selected subjects.

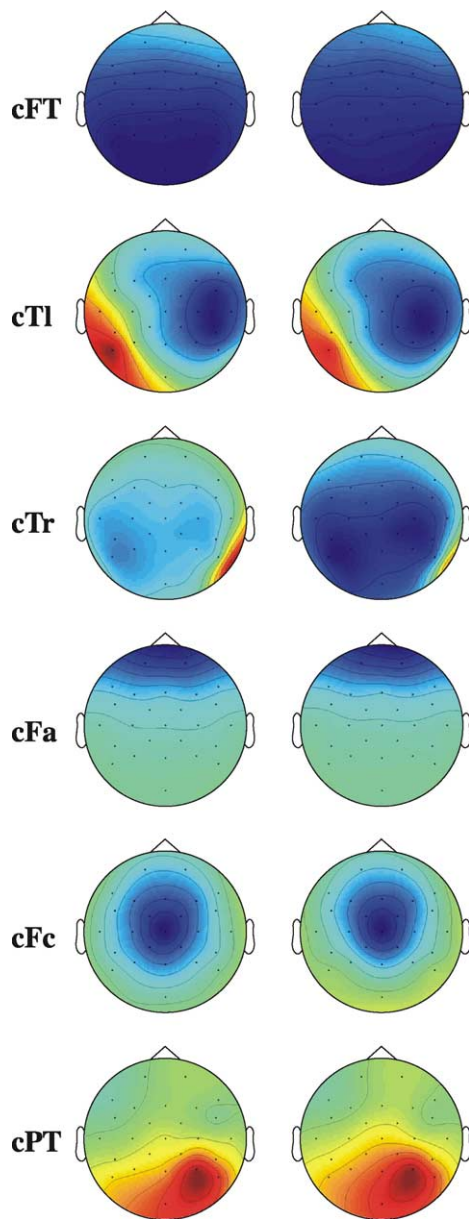


Fig. 4. Maps associated to most significant components for ICA of deviant minus standard data (left) and ICA for both deviant and standard data analyzed together (right). As can be seen, activations are very similar.

Time evolution of independent components

The time evolution of the six selected components (Fig. 2) showed that their main contribution was at 100–300 ms after stimulus onset, with some early contributions in the 50- to 100-ms range. cFT showed an activation in the 50- to 100-ms interval, and a sequence of three more activations at 100- to 300-ms interval. Both cTl and cTr had activations in the 100- to 200-ms interval, but cTr remained activated until 300 ms after stimuli. There was an activation of cTr in the 50- to 100-ms interval, which was not present in cTl. cFa also had an early activation, confined to the interval 50- to 80-ms after stimulus onset. Both cFa and cFc had activations in the 100- to 200-ms range, with cFc remaining activated until 220 ms. Finally, cPT was activated in the entire 100- to 300-ms interval.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to combine the ICA and LORETA techniques to obtain spatially localized sources of the independent components of MMN. Six main independent components were found by ICA in the range of MMN. They were calculated using 1800 trials obtained from 12 subjects. Since they explain more than 60% of variance, their pattern could be a good signature of MMN.

All the sources associated with the six main independent components corroborate those proposed in the literature for MMN identified with different techniques of brain exploration (see Introduction), providing convergent physiological support to the validity of the present results. This corroboration includes a small contribution to right parietal cortex (see Kasai et al., 1999; Levänen et al., 1996), although the parietal activation found by Kasai appears 240 ms after stimuli, whereas our parietal activation covers the whole 100- to 300-ms interval.

Our data reflect that, in the time domain, there is orchestrated sequential incorporation and cessation of the participation of various independent components and their underlain brain structures in the processing of the auditory difference. In the 100- to 200-ms interval after stimulus, all six independent components described participate. In contrast, the 200- to 300-ms interval is mediated only by temporal and inferior frontal structures (i.e., cFT, CTR components) with a contribution of parietal areas (from cPT component). According to classic MMN theory (Näätänen, 1992; Rinne et al., 2000), activation differences (with respect to the standard tones) of temporal areas in the analysis of auditory difference is interpreted as a consequence of processing of changes in the physical properties of the sound; whereas activation of frontal sites is believed to reflect a process of orientation of attention to the new stimulus. So the poor frontal participation in the latter part of MMN suggests that the call to attention is confined to the first part of MMN (100–200 ms), implying frontal structures in cFa and cFc, whereas processes related to analyses of auditory difference persist to 300 ms, including a residual frontal contribution from cFT.

According to our results, sources of independent components can be generated by one or more spatially separated sources. Although most components have a compact source (such as cTl, cTr, cFa, and cFc), others have two (cPT) or even three (cFT) separated sources. This partially confirms results found by Makeig et al., in which each independent component was forced to associate with a single dipole generator (Makeig et al., 1999, 2002) or two of them (Makeig et al., 2004). However, our tomographic method has the advantage of not making a priori assumptions on the number of sources, which opens the possibility of finding multiple sources underlying a single component.

In our study, the right hemisphere dominance repeatedly described in MMN (Näätänen, 1992) is supported by (1) the participation of cTr in the whole MMN range, whereas cTl is only present in the earlier part of MMN; (2) the participation of only the right hemisphere in cPT; and (3) the right frontal contribution of cFT.

Several functional points can be drawn from these findings. A specific operation of brain computing (analysis of auditory difference) is underlain by several statistically independent processes captured by different independent components and supported by identifiable distant brain sources. Moreover, our results support the view that a specific brain structure can participate in different components, working simultaneously in

more than one brain computing process. This is the case of the left temporal cortex, present in cT1 and cFT, and of the right temporal cortex, participating in cFT, cTr, and cPT. The spatial overlapping of sources of independent components would be explained by the limited resolution of tomographic method used that could not fully separate neighboring neural populations participating in distinct processing tasks, or by the contribution of intermixed neuronal populations located in the same brain structure performing different brain computation processes.

The main limitation of the present study is the use of only 30 electrodes. Although the results found with the ICA-LORETA proposed method seem reasonable, it would be interesting to replicate and refine the same results with the use of a greater number of electrodes that could modify the number of independent components found. Future studies also need to be carried out to determine the functional role of each component of MMN, to reveal if they correspond to physiologically distinct/decoupled processes, and to clarify whether observed patterns are similar in other cerebral processing mechanisms. One field of application of present results in MMN would be the study of changes in the spatiotemporal behavior of independent components and their associated sources in various brain-related pathologies.

In conclusion, this work proposes the study of MMN with a two-step analysis approach, based on the combined capacities of ICA and LORETA, to reveal the spatiotemporal dynamics of its cerebral sources. ICA explains what (independent) processes are involved in the brain computation of the difference between two tones, whereas LORETA models the possible sources of these processes. The synergy between ICA and LORETA gives evidence that the cerebral processing underlying auditory change detection consists of six main statistically independent components, whose sources (frontal, temporal, and parietal) are clearly identified in time and space.

Acknowledgments

The authors would like to thank María Dolores Polo and Carles Escera for their help in data collection. We are also grateful to Arnaud Delorme, Scott Makeig, and Roberto Pascual-Marqui for their generous gift of software. This research was supported by grants from the Generalitat de Catalunya (Xarxa Temàtica “Psicofisiologia Cognitiva i Neurodinàmica Clínica”), the Ministerio de Ciencia y Tecnología (BSO2000-0679), and the European Union (FP6-507231, Sensation) to Carles Grau, and by the internal Kolmogorov Project and the EU FP6 Sensation Project at Starlab.

References

- Alain, C., Woods, D.L., Knight, R.T., 1998. A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans. *Brain Res.* 812, 23–37.
- Brown, G.D., Yamada, S., Sejnowski, T.J., 2001. Independent component analysis at the neural cocktail party. *Trends Neurosci.* 24, 54–63.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J., 2001. Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms. *Hum. Brain Mapp.* 13, 43–53.
- Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics. *J. Neurosci. Methods* 134, 9–21.
- Doeller, C.F., Opitz, B., Mecklinger, A., Krick, C., Reith, W., Schröger, E., 2003. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *NeuroImage* 20, 1270–1282.
- Giard, M.H., Perrin, F., Perrier, J., Bouchet, P., 1990. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 27, 627–640.
- Gomez, C., Marco, J., Grau, C., 2003. Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negativity variation estimated by current density. *NeuroImage* 20, 216–224.
- Grau, C., Escera, E., Yago, E., Polo, M.D., 1998. Mismatch negativity and auditory sensory memory evaluation: a new faster paradigm. *NeuroReport* 9, 2451–2456.
- Guthrie, D., Buchwald, J.S., 1991. Significance testing of difference potentials. *Psychophysiology* 28, 240–244.
- Jääskeläinen, I.P., Ahveninen, J., Bonmassar, G., Dale, A.M., Ilmoniemi, R.J., Levänen, S., Lin, F., May, P., Melcher, J., Stufflebeam, S., Tiitinen, H., Belliveau, J.W., 2004. Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6809–6814.
- Jemel, B., Achenbach, C., Müller, B.W., Röpcke, B., Oades, R.D., 2002. Mismatch negativity results from bilateral asymmetric dipole sources in the frontal and temporal lobes. *Brain Topogr.* 15, 13–27.
- Jung, T.P., Makeig, S., Mckeown, M.J., Bell, A.J., Lee, T.W., Sejnowski, T.J., 2001a. Imaging brain dynamics using independent component analysis. *Proc. IEEE* 89, 1107–1122.
- Jung, T.P., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E., Sejnowski, T.J., 2001b. Analysis and visualization of single-trial event-related potentials. *Hum. Brain Mapp.* 14, 166–185.
- Kasai, K., Nakagome, K., Itoh, K., Koshida, I., Hata, A., Iwanami, A., Fukuda, M., Hiramatsu, K.I., Kato, N., 1999. Multiple generators in the auditory discrimination process in humans. *NeuroReport* 10, 2267–2271.
- Kircher, T.J., Rapp, A., Grodd, W., Buchkremer, G., Weiskopf, N., Lutzenberger, W., Ackermann, H., Mathiak, K., 2004. Mismatch negativity responses in schizophrenia: a combined fMRI and whole-head MEG study. *Am. J. Psychiatry* 161, 294–304.
- Kounios, J., Smith, R.W., Yang, W., Bachman, P., D’Esposito, M., 2001. Cognitive association formation in human memory revealed by spatiotemporal brain imaging. *Neuron* 29, 297–306.
- Levänen, S., Ahonen, A., Hari, R., McEvoy, L., Sams, M., 1996. Deviant auditory stimuli activate human left and right auditory cortex differently. *Cereb. Cortex* 2, 288–296.
- Liasis, A., Towell, A., Alho, K., Boyd, S., 2001. Intracranial identification of an electric frontal-cortex response to auditory stimulus change: a case study. *Cognit. Brain Res.* 11, 227–233.
- Makeig, S., Bell, A.J., Jung, T.P., Sejnowski, B., 1996. Independent component analysis of electroencephalographic data. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* 8, 145–151.
- Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T.P., Covington, J., Townsend, J., Sejnowski, B., Courchesne, E., 1999. Functionally independent components of the late positive event-related potential during visual spatial attention. *J. Neurosci.* 19, 2665–2680.
- Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T.P., Enghoff, S., Townsend, J., Courchesne, E., Sejnowski, B., 2002. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295, 690–694.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., Delorme, A., 2004. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn. Sci.* 134, 9–21.
- Mulert, C., Gallinat, J., Pascual-Marqui, R.D., Dorn, H., Frick, K., Schlattmann, P., Mientus, S., Herrmann, W.M., Winterer, G., 2001. Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *NeuroImage* 13, 589–600.
- Müller, B.W., Jüpter, M., Jentzen, W., Müllert, P., 2002. Cortical activation to auditory mismatch elicited by frequency deviant and complex novel sounds: a PET study. *NeuroImage* 17, 231–239.
- Näätänen, R., 1992. Attention and Brain Function. Erlbaum.
- Näätänen, R., Gaillard, A.W.K., Mantysalo, S., 1978. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol.* 42, 313–329.
- Näätänen, R., Tervaniemi, M., Sussmann, E., Paavilainen, P., Winkler, I.,

2001. 'Primitive intelligence' in the auditory cortex. *Trends Neurosci.* 24, 283–288.
- Nakai, T., Muraki, S., Bagarinao, E., Miki, Y., Takehara, Y., Matsuo, Y., Kato, C., Sakahara, H., Isoda, H., 2004. Application of independent component analysis to magnetic resonance imaging for enhancing the contrast of gray and white matter. *NeuroImage* 21, 251–260.
- Opitz, B., Rinne, T., Mecklinger, A., Cramon, D.Y., Schröger, E., 2002. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *NeuroImage* 15, 167–174.
- Pascual-Marqui, R.D., 1999. Review of methods solving the EEG inverse problem. *Int. J. Bioelectromagn.* 1, 75–86.
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol.* 18, 49–65.
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R.D., Nitschke, J.B., Oakes, T.R., Larson, C.L., Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Koger, J.V., Benca, R.M., Davidson, R.J., 2001. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am. J. Psychiatry* 158, 405–415.
- Rinne, T., Alho, K., Ilmoniemi, J., Virtanen, J., Näätänen, R., 2000. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *NeuroImage* 12, 14–19.
- Rosburg, T., Haueisen, J., Kreitschmann-Andermahr, I., 2004. The dipole location shift within the auditory evoked neuromagnetic field components N100m and mismatch negativity (MMNm). *Clin. Neurophysiol.* 115, 906–913.
- Waberski, T.D., Kreitschmann-Andermahr, I., Kawohl, W., Darvas, F., Ryang, Y., Gobbele, R., Buchner, H., 2001. Spatio-temporal source reveals subcomponents of the human auditory mismatch negativity in the cingulate and right inferior temporal gyrus. *Neurosci. Lett.* 308, 107–110.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

9. Discussió general

El primer objectiu del treball era augmentar la resolució espacial dels potencials evocats mitjançant l'aplicació d'algoritmes matemàtics. L'augment de la resolució espacial s'ha tractat de dues maneres diferent: 1) mitjançant la recerca de fonts de corrent en el cuir cabellut amb la tècnica SCD (Gómez et al 2003; Marco-Pallarés et al 2005b), i 2) mitjançant una solució al problema invers, en concret, la tomografia de baixa resolució que permet a més determinar fonts intracerebrals (LORETA), (Gómez et al 2003; Marco et al 2005; Marco-Pallarés et al 2005a).

En els estudis realitzats amb SCD, l'augment de la resolució espacial ha permès localitzar fonts dels potencials evocats en el cuir cabellut. Així doncs en Gómez et al 2003 s'ha utilitzat el mètode local de Hjört (Hjört 1975) de manera qualitativa per a descriure que la primera part de la CNV està dominada per fonts situades en zones frontals, que es van desplaçant cap a zones occipitals a mesura que s'apropa l'estímul imperatiu. Aquesta informació també és disponible a partir dels potencials elèctrics mesurats directament, però es pot detectar d'una manera molt més detallada utilitzant SCD. D'altra banda a Marco et al 2005, l'aplicació d'una mètode d'anàlisi de SCD global (Perrin et al 1989; Ruffini et al 2002) permet avançar en la determinació del patró espacial de distribució, des de una distribució negativa frontocentral (amb inversió de polaritat a mastoides) característica de la MMN, quan és estudiada amb el procediment tradicional d'anàlisi de la distribució dels valors de potencial en el cuir cabellut, a una estructura complexa d'activació amb domini de zones temporals i frontals quan l'anàlisi es duu a terme amb SCD global.

El segon mètode utilitzat per incrementar la resolució espacial dels potencials evocats és LORETA. La utilització d'aquest mètode permet determinar les àrees intracerebrals d'activació, donada una configuració específica de voltatges en el cuir cabellut. Les àrees trobades en els estudis on s'ha utilitzat aquest algoritme (Gómez et al 2003; Marco et al 2005; Marco-Pallarés et al 2005a) són coherents amb les àrees tradicionalment associades als potencials evocats estudiats. Això dona validesa al mètode emprat, tot i que el fet d'utilitzar una tomografia de baixa resolució com és el mètode LORETA (solució al problema invers de mínima norma L2) té certs inconvenients, com la presència d'activacions extenses i el fet d'haver d'acceptar errors superiors als dos vòxels (14 mm). En els estudis amb 30 elèctrodes s'ha de ser cautelós amb les conclusions extrems de les solucions obtingudes. En els estudis on s'ha emprat aquest nombre reduït d'elèctrodes hem

descriu grans àrees cerebrals acceptant que el grau de resolució espacial aconseguit era limitat. En canvi a Gómez et al 2003, el fet d'utilitzar 58 elèctrodes permet afinar més en les localitzacions, tot i que els resultats obtinguts de l'estudi s'han d'analitzar també amb cura.

Com a conclusió de l'aplicació d'algoritmes d'augment de la resolució espacial, com són SCD local, SCD global i LORETA, podem veure com l'aplicació dels mateixos dona una informació molt més rica que l'anàlisi en brut de les dades dels potencials, amb descripcions més precisa de les fonts dels mateixos. De totes maneres, i malgrat els avanços aconseguits semblen clars, és bo mantenir una prudent actitud crítica i de cautela en relació a les solucions ofertes per aquests algoritmes (veure per exemple la polèmica establerta a Park et al 2002, Rosburg 2004, Youn et al 2004).

El segon pas en el nostre treball i en els nostres objectius era l'estudi de l'evolució temporal de les fonts dels potencials evocats. Partint de les fonts calculades amb SCD (Marco-Pallarés et al 2005b) o LORETA (Gómez et al 2003) hem analitzat la seva evolució en el temps amb objectius diferents. En el primer cas, per estudiar les diferències en el processament cerebral entre subjectes alcohòlics crònics en abstinència i subjectes sans. En el segon per estudiar l'estructura de la dinàmica temporal d'un potencial evocat: la variació contingent negativa (CNV). En els dos casos l'estudi de l'evolució temporal de les fonts permet aconseguir una quantitat d'informació molt més gran que amb un anàlisi dels paràmetres clàssics (latència/amplitud).

En el cas de l'alcoholisme, i estudiant les mateixes dades, utilitzant les mesures convencionals de latència i amplitud del potencial no es troben diferències entre el potencial de disparitat (MMN) en pacients alcohòlics crònics en abstinència i subjectes sans (Grau et al 2001), mentre que analitzant les fonts de corrent en el cuir cabellut i la seva evolució temporal, es detecten diferències significatives. Entre un i altre grup trobem que hi ha diferències en la MMN en quatre àrees (frontal esquerra, temporal dret anterior i posterior i temporal anterior), que a més presenten una evolució temporal diferenciada entre els grups. Per un altre costat les dinàmiques temporals d'aquestes àrees en els alcohòlics mostren dos patrons d'activació diferents, un per temporal esquerra i l'altre per la resta d'àrees. Finalment, hi ha correlació entre l'activació d'aquestes àrees i el consum d'alcohol (frontal esquerra-temporal dret) i també entre temps d'abstinència a l'alcohol

(temporal esquerra). Així doncs hem passat de no trobar diferències amb els mètodes tradicionals, a un escenari nou on l'anàlisi de l'evolució temporal de les fonts de corrent activades permet determinar diferències entre grups (tant a nivell d'activació local com d'evolució temporal), relacionant aquestes diferències amb paràmetres de consum i abstinència. En aquest cas el guany pel fet d'utilitzar les tècniques proposades és evident.

L'aplicació de procediments "estàtics" (Marco et al 2005) i "dinàmics" (Marco-Pallarés et al 2005b) de l'augment de la resolució espacial dels potencials evocats, aporta evidències noves importants en l'estudi de les diferències en els potencials evocats auditius entre subjectes alcohòlics crònics en abstinència i subjectes sans.

En els dos estudis amb pacients alcohòlics (Marco et al 2005, Marco-Pallarés et al 2005b) s'observa que les àrees temporo parietals presenten un comportament diferenciat en els dos grups (alcohòlics i controls) en les dues ones estudiades (P50 i MMN). Això indica un efecte de l'alcohol en àrees temporals, i a més a més en temporal esquerra l'afectació disminueix amb el temps d'abstinència (Marco et al 2005). A més la implicació d'àrees frontals en les dues ones queda ben establerta, amb un comportament diferenciat en relació als subjectes sans en el cas de MMN. El fet de que anteriorment no s'hagin trobat diferències concloents en MMN en alcoholisme pot estar relacionat amb que no s'hagin utilitzat tècniques matemàtiques prou sensibles, que permetin afinar en el comportament temporo-espacial dels potencials evocats (els estudis realitzats en aquesta matèria utilitzen aproximacions basades en la comparació de la latència i/o l'amplitud de les ones en determinats elèctrodes).

D'altra banda a Gómez et al 2003 no es comparen dos grups, sinó que es vol determinar l'estructura temporal de la variació contingent negativa. L'estudi amb potencials (Gómez et al 2000) revela l'existència de dues parts en la CNV: la primerenca on les àrees sensorials són requerides i la tardana, amb participació d'àrees motores. L'anàlisi de l'evolució temporal de les fonts trobades per LORETA revela que aquest patró és molt més complex, amb estructures que s'activen només en la primera part de l'ona (anterior cingulat i àrees occipito-temporal dretes), o en la segona part (àrea motora esquerra), estructures activades durant tota la CNV (àrea suplementària motora i àrees occipitals), i àrees que augmenten progressivament la seva activació (còrtex prefrontal i frontal mitjà esquerra; parietal inferior dret i cingulat posterior). Aquesta dinàmica no és accessible amb un estudi

directe del potencial (de fet en aquest darrer cas només s'identifiquen dues ones; una de 400 a 800 ms i una altra de 800 fins l'arribada de l'estímul imperatiu), ni tampoc amb una representació estàtica de les àrees activades, ja que aquesta consisteix en un mapa amb una multiplicitat d'estructures activades. A més l'aparició seqüencial de les activacions descrites encaixa bé amb la teoria actual de la variació contingent negativa (reclutament de les àrees sensorials per posteriorment activació de les àrees motores; intervenció dels cingulats i d'àrees suplementàries motores; Gómez et al 2000). La capacitat de detecció discriminativa del mètode proposat es posa de manifest en la comparació entre les àrees motores primàries esquerra i dreta: l'esquerra s'activa a partir de 600 ms mentre que la dreta es manté sense activació (recordem que les respostes es donaven amb la mà dreta).

En aquest dos treballs (Gómez et al 2003; Marco-Pallarés et al 2005b) es pot veure com l'estudi de l'evolució temporal de les fonts de corrent proporciona una informació rellevant en l'estudi dels potencials evocats, que permet tant trobar els patrons d'activació de les fonts d'un potencial evocat com les diferències en l'evolució temporal de les estructures implicades en el potencial de disparitat entre dos grups. Tot i que tradicionalment s'ha reclamat la bona resolució temporal dels potencials evocats com una de les característiques que el fan més atractiu per a l'estudi del funcionament cerebral, sovint aquesta característica es perd per plantejaments "estàtics" basats en la mesura de la latència i/o l'amplitud dels mateixos. En els dos estudis que comentem es proposa aprofitar a fons la capacitat de resolució temporal dels potencials evocats i, donats els resultats, es demostra la potencialitat i la viabilitat de l'estudi de les evolucions temporals de les fonts dels potencials evocats davant dels mètodes tradicionals d'anàlisi.

El tercer objectiu plantejat era l'extracció de les fonts independents que contribueixen als potencials evocats. Per l'acompliment de l'esmentat objectiu s'ha utilitzat un mètode de separació cega de fonts (*blind source separation*), l'Anàlisi en Components Independents (ICA). Tot i que aquest mètode es pot dur a terme tant en les dades amitjades com en les dades *trial a trial*, l'enfocament utilitzat es basa en la segona opció. Això és degut al fet de que l'amitjat és un mètode en el qual es perd informació respecte les dades originals. Per exemple, no és possible realitzar estudis sobre el comportament oscil·latori del senyal a partir únicament de les dades amitjades, mentre que l'anàlisi del senyal *trial a trial* conté tota la informació disponible sobre l'activitat elèctrica cerebral, ja sigui evocada o no evocada. A més

l'actual polèmica sobre l'origen dels potencials evocats (model evocat versus model oscil·latori; Makeig et al 2002; Mäkinen et al 2005; Fuentemilla et al 2005) planteja la necessitat de basar els estudis en anàlisis *trial a trial*.

Per a realitzar aquest plantejament (estudi de les fonts dels components independents analitzats *trial a trial*) s'ha proposat i desenvolupat una anàlisi anomenada Tomografia de l'Anàlisi de Components Independents (ICAT). En la seva aplicació a les dades de MMN, s'han trobat sis components independents que expliquen gran part de la variància del potencial de disparitat, s'han determinat les fonts intracerebrals que generen aquests components i s'ha trobat que el seu origen està en les estructures tradicionalment relacionades amb MMN, és a dir, lòbuls temporals i frontals, amb contribucions parietals. A més, es troben component independent pot estar generat per més d'una font (com és el cas de CFT, que presenta generadors temporals bilaterals i frontals). Tot i que aquesta situació ja s'havia observat anteriorment utilitzant dipols (Makeig et al 2004), però les conclusions a les que s'arriba amb aquest mètode respecte el nombre de dipols que generen el potencial depèn exclusivament d'una elecció a priori. El mètode de tomografia utilitzat en Marco-Pallarés et al (2005a) busca la solució en una malla de 2934 vòxels, i per tant el fet de trobar tres estructures que generen CFT, per exemple, no ve donat per una suposició inicial. El fet de que tres estructures s'activin en el mateix component independent comporta l'activació d'aquestes tres estructures de manera sincrònica en els trials individuals, i per tant implica que o aquestes estructures estan realitzant tasques semblants/complementàries o que, en cas de realitzar tasques diferents, aquestes es realitzen al mateix temps i amb la mateixa durada (hipòtesi, en principi, de difícil explicació).

Una altra conclusió, en aquest cas inèdita, que sorgeix de l'aplicació de ICA a senyal elèctrica cerebral, és el fet que una mateixa estructura pot estar involucrada en dos components independents. Hi ha dues possibles explicacions per aquest fet. La primera es fonamenta en el mètode tomogràfic utilitzat, tomografia de baixa resolució, que troba solucions extenses. Així doncs, podria succeir que en el cas que dues estructures que es tan situades molt juntes, que participen en tasques diferents i per tant són separades per ICA, tenen la mateixa localització degut a la "baixa" resolució de LORETA (és a dir, LORETA no és capaç de separar entre les dues fonts). A més el fet d'utilitzar només 30 elèctrodes podria contribuir a aquest problema. Això seria fàcilment observable utilitzant un altre mètode tomogràfic i augmentant el nombre d'elèctrodes emprats. Una segona explicació seria el fet que

una mateixa localització (en el rang de la malla utilitzada), participa en dos components independents, és a dir, efectua dues funcions. Es necessiten més estudis amb més elèctrodes i diferents mètodes tomogràfics per a poder determinar quina de les dues hipòtesis és més plausible.

Respecte al potencial de disparitat, Marco-Pallarés et al (2005a) fa aportacions rellevants a la seva dinàmica. Es pot concloure que la MMN no és un procés simple amb dos o tres components (en general els estudis tradicionals anomenen "component" a cadascuna de les fonts, veure per exemple Rinne et al 2002), sinó que és un procés complex amb diversos (en el treball se'n proposen com a mínim sis) components independents, que possiblement realitzen funcions diferents. Les estructures implicades són frontals i temporals, amb contribucions parietals. En una primera fase (100-200ms després de l'estímul) hi ha implicats tots els components mentre que en una segona (200-300ms) es perden els components amb activacions només frontals o temporals esquerres (CFa, CFc, CTI). Això podria suposar que la crida a l'atenció (*call to attention*, Rinne et al 2000) es duu a terme per aquests components frontals (CFa, CFc) en els primers estadis del processament. Noti's que d'acord amb els resultats obtinguts hi hauria una primera crida a l'atenció només 50ms després de l'estímul, un rang no considerat en els estudis de MMN.

En contrast, les estructures temporals (CTr) i temporo-parietals dretes (CPT) i temporo-frontals (CFT) estan activades tot el rang 100-300ms després de l'estímul (algunes fins i tot en l'interval 50-100ms). Això suggereix que, possiblement, aquests són els components encarregats del processament de la diferència física entre els sons. També es pot observar clarament la predominança dreta com normalment s'ha suggerit per a la MMN (Escera et al 2000). La funció de cadascun dels diferents components s'haurà d'establir mitjançant nous experiments.

9.1 Perspectives

El present treball obre perspectives de cara a futurs estudis, alguns dels quals ja s'estan duent a terme. En primer lloc, l'increment de la resolució espacial dels potencials evocats es pot millorar amb diversos procediments. Una primera via és el fet de registrar amb més elèctrodes per a poder tenir més informació en el cuir cabellut per a després poder utilitzar-la en la determinació de les fonts dels potencials evocats. En segon lloc, utilitzar altres tècniques tomogràfiques diferents a

LORETA, que permetin obtenir informació sobre fonts profundes (Grave de Peralta et al 2000) per poder analitzar la participació d'estructures subcorticals. Finalment l'ús de models de geometria realista del cervell, fent la fusió de les dades electrofisiològiques amb ressonàncies magnètiques individuals permetrien l'establiment de solucions individuals, descartant errors deguts a l'ús d'un cervell estàndard. Aquestes millores podrien servir tant en l'estudi bàsic dels fenòmens elèctrics cerebrals (estudi dels potencials evocats, per exemple) com en aplicacions clíniques (detecció de les fonts d'epilèpsia, estudi de la millora en l'activitat elèctrica en estructures de pacients després de tractament, etc).

D'altra banda, els estudis trial a trial obren la porta a estudiar les fonts dels ritmes cerebral dels potencials evocats (com per exemple Gómez et al 2005). A més l'aplicació d'ICAT a altres ones i a l'estudi de patologia pot revelar nous patrons no detectables en l'estudi directe de l'amitjat de l'ona.

10. Conclusions

1. Els pacients alcohòlics crònics en abstinència presenten un dèficit del filtre sensorial indexat pel “gating” de la ona P-50, centrat en estructures temporals i parietals. Aquest dèficit millora amb el temps d’abstinència, el que suggereix que està associat a l’evolució clínica de la malaltia. **(Objectius 1 i 3)**
2. Els pacients alcohòlics crònics en abstinència presenten alteracions en el potencial de disparitat (MMN), que afecten a l’evolució temporal de l’activació elèctrica d’àrees temporals i frontals. Hi ha associacions entre aquestes deficiències, el consum d’alcohol i el temps d’abstinència. **(Objectius 1, 2 i 3).**
3. La Variació Contingent Negativa (CNV) presenta un patró temporal complex d’activació d’estructures cerebrals, amb participació d’àrees cingulades, sensorials, motores i frontals. **(Objectius 1,2 i 4)**
4. El potencial de disparitat MMN, s’explica per l’aportació de diferents components estadísticament independents. Aquests components poden tenir fonts distribuïdes en l’espai, localitzades principalment en estructures temporals, parietals i frontals . Aquests resultat suggereixen que els potencials evocats es poden explicar per l’activació orquestrada de diverses fonts cerebrals distribuïdes en l’espai, que s’activen a intervals temporals específics seguint patrons complexos **(Objectius 1, 2 i 5)**
5. Un component independent d’un potencial evocat pot estar generat per més d’una font. Una mateixa font pot participar de més d’un component independent. **(Objectiu 5)**

APÈNDIXS

APÈNDIX I: CAMPS ELECTROMAGNÈTICS EN EL CERVELL

Sigui una corrent induïda en un medi conductor infinit, linear, homogeni i isòtrop. El potencial creat per aquest conductor vindrà donat per l'expressió:

$$V = \frac{1}{4\pi(\sigma + i\omega\varepsilon)} \int_V \frac{-\vec{\nabla} \cdot \vec{J} e^{-ikR}}{R} dV \quad (58)$$

on ω és la freqüència angular, R és la distància del punt d'origen al punt de mesura, i és la unitat imaginària i k ve donada per l'expressió:

$$k = -i\omega\mu\sigma \left(1 + \frac{i\omega\varepsilon}{\sigma} \right) \quad (59)$$

En teixits vius els efectes de propagació (és a dir, el fet que hi hagi un retard entre un canvi i la seva recepció) no són rellevants ja que $kR_{\max} \sim 0.04$ i per tant l'exponencial de l'expressió (58) es pot aproximar a la unitat amb un error màxim del 4% (negligible a tots els efectes).

Els efectes capacitius venen donat per l'expressió $\sigma + i\omega\varepsilon$ de l'equació (58). Aquesta expressió es pot escriure com:

$$\sigma + i\omega\varepsilon = \sigma \left(1 + \frac{i\omega\varepsilon}{\sigma} \right) \quad (60)$$

i els termes capacitius seran negligibles quan ho sigui la part imaginària de (60), és a dir, quan $\frac{i\omega\varepsilon}{\sigma} \ll 1$. A les freqüències de treball dels teixits biològics això es compleix, amb la qual cosa no incorporarem efectes capacitius en les nostres expressions (Plonsey 1969).

En general podem escriure el camp elèctric mitjançant un gradient de potencial i un vector potencial \vec{A} de manera que:

$$\vec{E} = i\omega\vec{A} - \nabla V \quad (61)$$

on la primera part de l'expressió té en compte els efectes inductius, és a dir el camp elèctric creat per inducció magnètica. En els teixits vius es compleix que $|\omega\vec{A}| \ll |\nabla V|$, i per tant els efectes inductius també són negligibles.

Tots aquest aspectes ens permeten l'aplicació de l'aproximació quasiestàtica en els camps elèctrics generats en el cervell.

APÈNDIX II: EQUACIONS ELECTROMAGNÈTIQUES EN LES 7 SUPERFÍCIES DE DISCONTINUITAT

Donat que podem aplicar l'aproximació quasiestàtica i de que treballem en medis conductors les expressions que determinen el comportament dels camps elèctrics en un punt del cervell on no hi ha activitat elèctrica són:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \rho / \varepsilon \quad (9)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = 0 \quad (15)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = 0 \quad (33)$$

$$\vec{J}_{ohm} = \sigma \vec{E} \quad (28)$$

En tots els punt on hi hagi homogeneïtat es complirà que:

$$0 = \vec{\nabla} \cdot \vec{J}_{ohm} = \vec{\nabla} \cdot (\sigma \vec{E}) = \sigma \vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \sigma \rho / \varepsilon \quad (62)$$

Per tant no hi ha densitat de càrrega.

En les superfícies de canvi entre materials de diferent conductivitat (per exemple entre l'ós i la pell) s'hauran d'aplicar certes condicions de contorn. Donats dos materials 1 i 2, amb conductivitats σ_1 i σ_2 s'haurà de complir:

a) Continuitat del potencial elèctric

$$V_1 = V_2 \quad (63)$$

b) Continuitat del corrent normal a la superfície

Donada l'equació 33, prenent un cilindre de tapes paral·leles a la superfície podem establir que:

$$\int \vec{\nabla} \cdot \vec{J} dV = \int \vec{J} dS = 0 \quad (64)$$

En aquest cas només contribuiran a la integral les components normals en les tapes, per tant:

$$J_{1n}S - J_{2n}S = 0 \quad (65)$$

$$J_{1n} = J_{2n} \quad (66)$$

c) Continuïtat del camp elèctric tangent a la superfície

Prenent l'equació (15):

$$\int \vec{\nabla} \times \vec{E} dS = \oint \vec{E} dl = 0 \quad (67)$$

que implica que les components tangencials del camp elèctric són iguals en els dos costats de la superfície de separació:

$$E_{1\parallel} = E_{2\parallel} \quad (68)$$

En la superfície exterior el contacte s'estableix entre la pell i l'aire i, donat que la conductivitat de l'aire és molt petita:

$$J_{Aire,n} = 0 \quad (69)$$

APÈNDIX III: INTERPRETACIÓ DE LES FONTS DE CORRENT EN EL CUIR CABELLUT (SCD)

El càlcul de SCD ve donat per la derivada en dues direccions tangents al pla, de manera que:

$$\nabla^2 V = \nabla^2_{2D} V + \frac{\partial^2 V}{\partial n^2} = L_s + \frac{\partial^2 V}{\partial n^2} \quad (70)$$

Donat que en el punt de mesura la densitat de corrent és nul·la, i donada l'equació (9) trobem que:

$$\nabla^2 V = 0 \quad (71)$$

$$L_s = -\frac{\partial^2 V}{\partial n^2} = \frac{\partial \vec{E}}{\partial n} \quad (72)$$

que està directament relacionat amb la derivada normal de la densitat de corrent. En el cuir cabellut la densitat de corrent en els dos costats és 0, i per tant estudiant l'SCD estem trobant la variació de la densitat de corrent i les fonts i embornals de la corrent normal (que, degut a que la divergència de la corrent és nul·la, la variació de la densitat de corrent tangencial a la superfície).

Determinades geometries donen més informació sobre el significat de la laplaciana. En geometries cúbiques (Nunez 1981) SCD és proporcional a la densitat de corrent normal a la superfície. D'altra banda, Yao (2001a) va demostrar que en models cerebrals esfèrics, la relació entre SCD i la densitat de corrent normal que entra al cuir cabellut des de l'ós és:

$$J_n \approx -\sigma \left(h + 2\frac{h^2}{c} + O\left(\frac{h^3}{c}\right) \right) L_s \quad (73)$$

on h és el gruix de l'última capa i c és el radi de l'última capa. Donat que l'última capa és prima i el quocient h/c és petit, la laplaciana es pràcticament proporcional a la densitat de corrent normal.

REFERÈNCIES

1. Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevic M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1982. 17: 639-654.
2. Adler LE, Nagamoto N, Drebing C, Bronson J. Impaired auditory sensory gating in patients with 20 years of combat post-traumatic stress disorder and depression. American Psychiatric Association, 1991, New Orleans
3. Adler LE, Olincy A, Cawthra E, Hoffer M, Nagamoto HT, Amass L, Freedman R. Reversal of diminished inhibitory sensory gating in cocaine addicts by a nicotinic cholinergic mechanism. *Neuropsychopharm*. 2001. 24: 671-679
4. Ahveninen J, Jaaskelainen IP, Pekkonen E, Hallberg A, Hietanen M, Makela R, Naatanen R, Sillanauke P. Suppression of mismatch negativity by backward masking predicts impaired working-memory performance in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999. 23:1507-1514.
5. Ahveninen J, Escera C, Polo MD, Grau C, Jääskeläinen IP. Acute and chronic effects of alcohol on preattentive auditory processing as reflected by mismatch negativity. *Audiol Neurootol*. 2000. 5:303-11
6. Ambrosini A, De Pasqua V, Áfra J, Sandor PS, Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neuroscience Lett*. 2001, 306:132-134.
7. Ary JP, Klein SA, Fender DH: Location of sources of evoked scalp potentials: corrections for skull and scalp thickness. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1981. 28:447-452
8. Awada KA, Jackson DR, Williams JT, Wilton DR, Baumann SB, Papanicolaou AC. Computational Aspects of Finite Element Modeling in EEG Source Localization. *IEEE T Biom Eng*. 1997. 44:736-752
9. Baillet S, Riera JJ, Marin G, Mangin JF, Aubert J, Garnero L. Evaluation of inverse methods and head models for EEG source localization using a human skull phantom. *Phys Med Biol*. 2001:77-96
10. Bares M, Rektor I, Kanovsky P, Streitova H. Cortical and subcortical distribution of middle and long latency auditory and visual evoked potentials in a cognitive (CNV) paradigm. *Clin Neurophysiol*. 2003. 114:2447-2460
11. Barros AK, Vigarío R, Jousmaki V, Ohnishi N. Extraction of event-related signals from multichannel bioelectrical measurements. *IEEE T Biomed Eng*. 2000. 47:583-588

12. Basar E. EEG Brain Dynamics: Relation Between EEG and Brain Evoked Potentials. 1980. Elsevier, New York.
13. Begleiter H, Porjesz B. What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999. 23:1125-35.
14. Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation.* 1995. 7:1129-1159
15. Bömmel FR, Röckelein R, Urankar L. Boundary Element Solution of Biomagnetic Problems. *IEEE T Magnet.* 1993. 29:1395-1398
16. Boutros NN, Belger A. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol Psychiatry.* 1999. 45: 917-922
17. Boutros NN, Reid MC, Petrakis I, Campbell D, Torello M, Krystal J. Similarities in the disturbances in cortical information processing in alcoholism and aging: a pilot evoked potential study. *Int Psychogeriatr.* 2000. 12 : 512-525
18. Brandt ME, Jansen BH, Carbonari JP. Pre-stimulus spectral EEG patterns and the visual evoked response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80:16-20
19. Brunia CH, van Boxtel GJ. Wait and see. *Int. J. Psychophysiol.* 2001. 43:59-75
20. Buchwald, J.S., Erwin, R.J., Read, S., Van Lancker, D. and Cummings, J.L. Midlatency auditory evoked responses: differential abnormality of P1 in Alzheimer's disease. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 1989, 74: 378-384.
21. Buchwald JS, Erwin R, Van Lancker D, Guthrie D, Schwafel J, Tanguay P. Midlatency auditory evoked responses: P1 abnormalities in adult autistic subjects. *Electroencephal. Clin Neurophysiol.* 1992, 84:164-171
22. Buzsáki G, Draguhn A. Neural Oscillations in Cortical Networks. *Science.* 304:1926-1929
23. Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry.* 2000. 157:55-59
24. Cagetti E, Liang J, Spigelman I, Olsen RW. Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABAA receptors. *Mol Pharmacol.* 2003. 63:53-64.

25. Cardenas VA, McCallin K, Hopkins R, Fein G. A comparison of the repetitive click and conditioning-testing P50 paradigms. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1997. 104:157-164
26. Chini, B., Raimond, E., Elgoyhen, A., Moralli, D., Balzaretto, M. and Heinemann, S. Molecular cloning and chromosomal localization of the human alpha 7-nicotinic receptor subunit gene (CHRNA7). *Genome*, 1994, 19: 379-381
27. Contreras-Vidal JL, Kerick SE. Independent component analysis of dynamic brain responses during visuomotor adaptation. *Neuroimage*. 2004. 21:936-945
28. Cowan N. On short and long auditory stores. *Psychol. Bull.* 1984. 96:341-70
29. Croft RJ, Lee A, Bertolot J, Gruzlier JH. Associations of P50 suppression and desensitization with perceptual and cognitive features of "unreality" in schizotypy. *Biol Psychiatry*. 2001. 50:441-446
30. Cui QR, Deecke L. High resolution DC-EEG analysis of the Bereitschaftspotential and post-movement onset potentials accompanying Uni- or Bilateral voluntary finger movements. *Brain Top.* 1999. 11:233-249
31. Cui RQ, Egkher A, Huter D, Lang W, Lindinger G, Deecke L. High resolution spatio-temporal analysis of the contingent negative variation in simple or motor complex motor tasks and a non-motor task. *Clin. Neurophysiol.* 2000. 111:1847-59
32. Dale AM, Liu AK, Fischl BR, Buckner RL, Belliveau JW, Lewine JD, Halgren E. Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*. 2000. 26:55-67
33. de Bruin NMWJ, Ellenbroek BA, van Schaijk WJ, Cools AR Coenen AML van Luitelaar ELJM. Sensory gating of auditory evoked potentials in rats: effects of repetitive stimulation and the interstimulus interval. *Biol Psychiatry*. 2001. 55:195-213
34. Ding L, Lai Y, He B. Low resolution brain electromagnetic tomography in a realistic geometry head model: a simulation study. *Phys Med Biol*. 2005. 50:45-56
35. Escera C, Alho K, Schröger , Winkler I. Involuntary Attention and Distractibility as Evaluated with Event-Related Brain Potentials. *Audiol Neuro-Otol*. 2000. 5:151-166
36. Fein, G., Biggins, C. and Van Dyke, C. The auditory P50 response is normal in Alzheimer's disease when measured via a paired click paradigm. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 1994, 92: 536-545.

37. Fein, G., Biggins, C. and Mackay, S. Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics. *Biol. Psychiatry*, 1996, 39: 955-965.
38. Fein G, McGillivray S, Finn P. Mismatch negativity: no difference between treatment-naive alcoholics and controls. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004. 28:1861-1866
39. Franks, R. Adler, L.E., Waldo, M., Alpert, J. and Freedman, R. Neurophysiological studies of sensory gating in mania: Comparison with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 1983, 18: 989-1005.
40. Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry*. 1983. 18:537-551
41. Freedman R, Waldo MC, Adler LE, Baker N, Levin D, Deitrich R. Electrophysiological effects of low dose alcohol on human subjects at high altitude. *Alcohol Drug Res*. 1986. 6: 289-297
42. Freedman R, Waldo M, Waldo CI, Wilson JR. Genetic influences on the effects of alcohol on auditory evoked potentials. *Alcohol*. 1987. 4: 249-253
43. Freedman R, Waldo M, Bickford-Winner P, Nagamoto H. Elementary neuronal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1991. 4: 233-243.
44. Freedman R, Westmore C, Strömberg I, Olson L, Alpha-bungarotoxin binding to hippocampal interneurons: immunocytochemical characterization and effects on growth factor expression. *J. Neurosci*. 1993. 13:1965-1975
45. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1995. 38: 22-33.
46. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W. Linkage of neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *PNAS*. 1997. 94: 587-592
47. Fuentemilla LI, Grau C, Marco J. Event-locked ongoing EEG phase synchronization mechanism as a responsible for certain ERPs production. *Submitted*. 2005
48. Gaillard AWK. Slow brain potentials preceding task performance. Doctoral Thesis. 1978. Soesterberg, Germany. Institute for Perception. TNO

49. Gamma A, Lehmann D, Frei E, Iwata K, Pascual-Marqui RD, Vollenweider FX. Comparison of simultaneously recorded [H₂(15)O]-PET and LORETA during cognitive and pharmacological activation. *Hum Brain Mapp.* 2004 Jun;22(2):83-96
50. Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology.* 1990. 27:627-40
51. Gillette, G.M., Skinner, R.D., Rasco, L.M., Fielstein, E.M., Davis, D.H., Pawelak, J.E., Freeman, T.W., Karson, C.N., Boop, F.A. and Garcia-Rill, E. Combat veterans with posttraumatic stress disorder exhibit decreased habituation of the P1 midlatency auditory evoked potential. *Life Science,* 1997, 61: 1421-1434
52. Gómez CM, Delinte A, Vaquero E, Cardoso MJ, Vazquez M, Crommelynck M, Roucoux A. Current source density analysis of CNV during temporal gap paradigm. *Brain Top.* 2000. 13:149-59
53. Gómez CM, Marco J, Grau C. Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *Neuroimage.* 2003. 20(1):216-224
54. Gómez C, Marco-Pallarés J, Grau C. Brain rhythms localization and modulation by preparatory attention estimated by current density. 2005. submitted
55. Grau C, Polo MD, Yago E, Gual A, Escera C. Auditory sensory memory as indicated by mismatch negativity in chronic alcoholism. *Clin Neurophysiol.* 2001. 112:728-731.
56. Grave de Peralta Menéndez R, González Andino S. Discussing the Capabilities of Laplacian Minimization. *Brain Topography.* 2000a. 13:97-104
57. Grave de Peralta Menéndez R, González Andino S, Morand S, Michel CM, Landis T. Imaging the electrical activity of the brain: ELECTRA. *Hum Brain Map.* 2000b. 9:1-12
58. Grave de Peralta Menéndez R, González SL, Lantz G, Michel CM, Landis T. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity, I. Method descriptions and simulations. *Brain Topogr.* 2001. 14:131-137
59. Gray CM, König P, Engel AK, Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature.* 1989. 338: 334– 337.

60. Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernandez G, Schaller C, Elger CE. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry*. 2003, 53:511-509.
61. Gruzelier, J.H. A review of the implications of early sensory processing and subcortical involvement for cognitive dysfunction in schizophrenia. In: Tamminga, editor. *Schizophrenia in a Molecular Age, Review of Psychiatry*, Vol 18. Washington: American Psychiatric Association, pp 29-76.
62. Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain-minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* 1994. 32: 35-42.
63. He B, Yao D, Lian J, Wu D. An Equivalent Current Source Model and Laplacian Weighted Minimum Norm Current Estimates of Brain Electrical Activity. *IEEE T Biomed Eng*. 2002. 49:277-288
64. Hesheng L, Xiaorong G, Schimpf PH, Fusheng Y, Shangkai G. A recursive algorithm for the three-dimensional imaging of brain electric activity: shrinking LORETA-FOCUSS. *IEEE T Bioem Eng*. 2004. 51:1794:1802
65. Hjort B. An online transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 1975 39:526-30
66. Hyvärinen A, Oja E. A fast fixed-point algorithm for independent component analysis. *Neural Comp*. 1997. 9:1483-1492
67. Hyvärinen A, Karhunen J, Oja E. *Independent Component Analysis*. John Wiley & Sons Inc. 2001. New York
68. Huang MX, Mosher JC, Leahy RM. A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG. *Phys Med Biol*. 1999. 44:423-440.
69. Huiskamp G, Vroeijsstijn M, van Dijk R, Wieneke G, van Huffelen AC. The need for Correct Realistic Geometry in the Inverse EEG Problem. *IEEE T Biom Eng*. 1999. 46:1281-1287
70. Huotilainen M, Winkler I, Alho K, Escera C, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, Jaaskelainen IP, Pekkonen E, Naatanen R. Combined mapping of human auditory EEG and MEG responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998. 108:370-9
71. Jääskeläinen IP, Lehtokoski A, Alho K, Kujala T, Pekkonen E, Sinclair JD, Näätänen R, Sillanaukea P. Low dose of ethanol suppresses mismatch negativity of auditory event-related potentials. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995. 19:607-610.

72. Jääskeläinen IP, Pekkonen E, Hirvonen J, Sillanaukee P, Näätänen R. Mismatch negativity subcomponents and ethyl alcohol. *Biol Psychol.* 1996. 43:13-25
73. Jääskeläinen IP, Ahveninen J, Bonmassar G, Dale AM, Ilmoniemi RJ, Levänen S, Lin F, May P, Melcher J, Stufflebeam S, Tiitinen H, Belliveau JW. Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *PNAS.* 2004. 101:6809-6814
74. Jansen BH, Agarwal G, Hedge A, Boutros NN. Phase synchronization of the ongoing EEG and auditory EP generation. *Clin Neurophysiol.* 2003. 114: 79-85
75. Jemel B, Achenbach C, Müller BW, Röpcke B, Oades RD. Mismatch Negativity Results from Bilateral Asymmetric Dipole Sources in the Frontal and Temporal Lobes. *Brain Top.* 2002. 15:13-27.
76. Jessen F, Kucharski C, Fries T, Papassotiropoulos A, Hoenig K, Maier W, Heun R. Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry.* 2001. 158:1319-1321
77. Jung TP, Makeig S, Humphries C, Lee TW, McKeown MJ, Iragui V, Sejnowski TJ. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology.* 2000. 37:163-178
78. Kasai K, Nakagome K, Itoh K, Koshida I, Hata A, Iwanami A, Fukuda M, Hiramatsu, KI, Kato N, Multiple generators in the auditory discrimination process in humans. *Neuroreport.* 1999. 10:2267-2271
79. Kathmann N, Wagner M, Rendtorff N, Engel RR. Delayed peak latency of the mismatch negativity in schizophrenics and alcoholics. *Biol Psychiatry.* 1995. 37:754-7
80. Kemner C, Oranje B, Verbaten MN, van Engeland H. Normal P50 gating in children with autism. *J Clin Psychiatry.* 2002. 63: 214-7
81. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev.* 1999. 29:169-195
82. Knight, R.T., Staines, W.R., Swick, D., Chao, LL. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in disturbed neural networks. *Acta Psychologica,* 1999, 101: 159-178.
83. Kruglikov SY, Schiff SJ. Interplay of electroencephalogram phase and auditory-evoked neural activity. *J Neuroscience.* 2003. 23:10122-10127
84. Lagerlund TD, Sharbrough FW, Busacker NE, Cicora KM (1995): Interelectrode coherences from nearest-neighbor and spherical harmonic

- expansion computation of laplacian of scalp potencial. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995. 95:178-88.
85. Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, Spinelli L, Seeck M, Seri S, Landis T, Rosen I. Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997. 102:414-22
 86. Lee TW, Girolami M, Sejnowski TJ. Independent Component Analysis using and extended infomax algorithm for mixed sub-Gaussian and super-Gaussian sources. *Neural Comp.* 1999. 11:606-633.
 87. Lemieux L, McBride A, Handt J. Calculation of electrical potentials on the surface of a realistic head model by finite differences. *Phys Med Biol.* 1996. 41:1079-1091
 88. Levänen S, Ahonen A, Hari R, McEvoy L, Sams M, Deviant auditory stimuli activate human left and right auditory cortex differently. *Cereb Cortex.* 1996. 2:288-296
 89. Liasis A, Towell A, Boyd S. Intracranial evidence for differential encoding of frequency and duration discrimination responses. *Ear Hear.* 2000. 21:252-256
 90. Liasis A, Towell A, Alho K, Boyd S. Intracranial identification of an electric frontal-cortex response to auditory stimulus change: a case study. *Cog Brain Res.* 2001. 11:227-233
 91. Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry.* 2000. 157:767-71
 92. Lorente de Nó. Action Potential of the motoneurons of the hypoglossus nucleus. *J Cell Comp Physiol.* 1947. 29:207-287
 93. Loveless NE, Sanford AJ. Slow potentials correlates of preparatory set. *Biol Psychol.* 1974. 1:303-314
 94. Luu P, Tucker DM, Makeig S. Frontal midline theta and the error-related negativity: neurophysiological mechanisms of action regulation. *Clin Neurophysiol.* 2004. 115:1821-35
 95. Macar F, Vidal F, Casini L. The supplementary motor area in motor and sensorial timing: evidence from slow brain potential changes. *Exp. Brain Res.* 1999. 125:271-280
 96. Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Covington J, Townsend J, Sejnowski TJ, Courchesne J. Functionally Independent Component of the Late Positive Event

- Related Potential during Visual Spatial Attention. *J Neurosc.* 1999. 19:2665-2680
97. Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science.* 2002. 295:690-694
 98. Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. Mining event-related brain dynamics *Trends Cog Sci.* 2004. 8:204-210
 99. Mäkinen V, Tiitinen H, May P. Auditory event-related responses are generated independently of ongoing brain activity. *Neuroimage.* 2005. *In press*
 100. Marco J, Grau C, Ruffini G. Mismatch Negativity: A two step Independent Component Analysis Tomography. Treball per a l'obtenció del Diploma d'Estudis Avançats. 2002.
 101. Marco J, Fuentemilla LI, Grau C. Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics. *Neurosc Letters.* 2005. 375:174-177.
 102. Marco-Pallarés J, Grau C, Ruffini G. Combined ICA-LORETA analysis of MMN. *Neuroimage.* 2005a. 25:471-477
 103. Marco-Pallarés J, Ruffini G, Polo MD, Gual A, Escera C, Grau C. Mismatch Negativity Impairment Associated with Alcohol Consumption in Chronic Alcoholics: A Scalp Current Density Study. 2005b. submitted
 104. McCallum WC. Potentials related to expectancy preparation and motor activity. In: Picton TW (Ed), *EEG Handbook, vol.3. Human Event-Related Potentials.* 1998. Elsevier, Amsterdam, p 427-533
 105. McKeown MJ, Jung TP, Makeig S, Brown G, Kindermann SS, Lee TW, Sejnowski TJ. Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the stroop color-naming task. *PNAS.* 1998. 95(3):803-810
 106. Meijs JWH, Weier OW, Peters MJ, Van Oosterom A. On the numerical accuracy of the boundary element method [EEG application]. *IEEE T Biomed Eng.* 1989. 36:1038-1049
 107. Menninghaus E, Lütkenhöner B, González SL. Localization of a Dipolar Source in a Skull Phantom: Realistic Versus Spherical Model. *IEEE T Biomed Eng.* 1994. 41:986-989
 108. Miller CL, Freedman R. The activity of hippocampal interneurons and pyramidal cells during the response of the hippocampus to repeated auditory stimuli. *Neuroscience.* 1995. 69: 371-381.

109. Moshier JC, Lewis PS, Leahy RM. Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1992. 39:541-557.
110. Mulert C, Jager L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Moller HJ, Juckel G, Hegerl U. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage.* 2004. 22:83-94
111. Müller BW, Jüpter M, Jentzen W, Müllert P. Cortical Activation to Auditory Mismatch Elicited by Frequency Deviant and Complex Novel Sounds: A PET Study. *Neuroimage.* 2002. 17:231-239.
112. Näätänen R, Gaillard AWK, Mantysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol.* 1978. 42:313-329
113. Näätänen R. *Attention and Brain Function.* 1992. Lawrence Erlbaum Associates. Hillsdalle, New Jersey.
114. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci.* 2001. 24:283-288.
115. Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Freedman R. Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry.* 1989. 25:549-561.
116. Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R. Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry.* 1996. 40:181-8.
117. Nestoros NJ. Ethanol specifically potentiates GABA-mediated neurotransmission in feline cerebral cortex. *Science.* 1980. 209:708-10
118. Neylan, T.C., Fletcher, D.J., Lenoci, M., McCallin, K., Weiss, D.S., Schoenfeld, F.B., Marmar, C.R. and Fein G. Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder: reduced auditory P50 supressions in combat veterans. *Biol. Psychiatry,* 1999, 46: 1656-1664.
119. Nunez PL. *Electrical fields in the Brain: the neurophysics of the EEG.* Oxford Univ Press. 1981. London, UK
120. Nunez PL. *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms.* Oxford Univ Press. 1995. New York, USA
121. Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, Cramon DY, Schröger E. Differential Contribution of Frontal and Temporal Cortices to Auditory Change Detection: fMRI and ERP Results. *Neuroimage.* 2002. 15:167-174

122. Orr-Utreger, A., Seldin, M.F., Baldini, A. and Beaudet, A.L. Cloning and mapping of the mouse $\alpha 7$ -neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Genome*, 1995,26: 399-402.
123. Park HJ, Kwon JS, Youn T, Pae JS, Kim JJ, Kim MS, Ha KS. Statistical parametric mapping of LORETA using high density EEG and individual MRI: application to mismatch negativities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2002 . 17:168-78
124. Park HJ, Kim JJ, Youn T, Lee DS, Lee MC, Kwon JS. Independent component model for cognitive functions of multiple subjects using [15O]H₂O PET images. *Hum Brain Mapp.* 2003. 18:284-295
125. Parker RL. *Geophysical inverse theory.* Princeton, NJ: Princeton University Press, 1994.
126. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann . Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol.* 1994. 18(1):49-65
127. Pascual-Marqui RD. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromag.* 1999. 1: 75-86
128. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24 Suppl D:5-12
129. Pekkonen E, Ahveninen J, Jaaskelainen IP, Seppa K, Näätänen R, Sillanaukea P. Selective acceleration of auditory processing in chronic alcoholics during abstinence. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998. 22:605-609
130. Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroenceph ClinNeurophysiol.* 1989. 72: 184-187.
131. Perry E, Martin-Ruiz C, Lee M, Griffiths M, Johnson M, Piggott M, Haroutunian V, Buxbaum, JD, Nasland J, Davis K, Gotti C, Clementi F, Tzartos S, Cohen O, Scoreq H, Jaros E, Perry R, Ballard C, Mckeith I, Court J. Nicotinic receptor subtypes in human brain ageing, Alzheimer and Lewy body disease. *Eur J Pharmacol.* 2000. 393:215-222.
132. Plonsey R. *Bioelectric Phenomena.* Mc Graw Hill Series in Bioengineering. 1969. New York. USA
133. Polo MD, Escera C, Gual A, Grau C. Mismatch negativity and auditory sensory memory in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999. 23:1744-50.

134. Polo MD, Escera C, Yago E, Alho K, Gual A, Grau C. Electrophysiological evidence of abnormal activation of the cerebral network of involuntary attention in alcoholism. *Clin Neurophysiol.* 2003. 114(1):134-46.
135. Realmuto G, Begleiter H, Odencrantz J, Porjesz B. Event-related potential evidence of dysfunction in automatic processing in abstinent alcoholics. *Biol Psychiatry.* 1993. 33:594-601.
136. Rebert CS. Intracerebral slow potential changes in monkeys during the fore period of reaction time. In: Desmedt JE (Ed), *Attention, Voluntary Contraction and Slow Potential Shifts.* 1977. Karger, Basel, p242-253
137. Reitz JR, Milford FJ, Christy RW. *Fundamentos de la teoria electromagnética.* Wilmigton: Addison – Wesley Iberoamerica. 1996. 4 Ed.
138. Rektor I, Kaiiovsky P, Bares M, Brazdil M, Streitova H, Klajblova H, Kuba R, Daniel P. A SEEG study of ERP in motor and premotor cortices and in the basal ganglia. *Clin Neurophysiol.* 2003. 114:463-471
139. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Naatanen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage.* 2000. 12:14-9
140. Rizzolatti G, Lupino G, Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998. 106:353-361
141. Rosburg T. Left parietal lobe activation to auditory mismatch? *Hum Brain Mapp.* 2004. 21:44-5; discussion 46-8
142. Ruffini G, Marco J, Grau C. Spherical Harmonics Interpolation, Computation of Laplacian and Gauge Theory. 2002. Available at http://arxiv.org/PS_cache/physics/pdf/0206/0206007.pdf
143. Scherg M, Von Cramon D. Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985. 62:32-44
144. Schießl I, Stetter M, Mayhew JEW, McLoughlin N, Lund JS, Obermayer K. Blind Signal Separation from Optical Imaging Recordings with Extended Spatial Decorrelation. *IEEE T Biomed Eng.* 2000. 47:573-577
145. Screbro R. A Modified Boundary Element Method for the Estimation of Potential Field of the Scalp. *IEEE T Biomed Eng.* 1996. 43:650-653
146. Skrandies W. *ISBET Newsletters.* 1995. 6:9-30

147. Spinelli L, González-Andino S, Lant G, Seeck M, Michel CM. Electromagnetic inverse solutions in anatomically constrained spherical head models. *Brain Topogr.* 2000. 13:115-125
148. Talairach J and Tournoux P: *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.* Thieme, Stuttgart. 1988
149. Tiitinen H, Alho K, Huotilainen M, Ilmoniemi RJ, Simola J, Naatanen R. Tonalotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiology.* 1993. 30:537-40
150. Uc EY, Skinner RD, Rodnitzky RL, García-Rill E. The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *Journal of Neurological Sciences.* 2003. 212: 1-5
151. Van Veen BD, Van Drongelen W, Yuchtman M, Suzuki A. Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE T Biomed Eng.* 1997. 44:867-880
152. Vidal F, Bonnet M, Macar F. Programming the duration of a motor sequence: role of the primary and supplementary motor areas in man. *Exp. Brain Res.* 1995. 106:339-350
153. Vigario RN. Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997. 103:395-404.
154. Vigario R, Sarela J, Jousmaki V, Hamalainen M, Oja E. Independent component approach to the analysis of EEG and MEG recordings. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2000. 47:589-593.
155. Waberski TD, Kreischmann-Andermahr I., Kawohl W, Darvas F, Ryang Y, Gobbele R, Buchner H. Spatio-temporal source reveals subcomponents of the human auditory Mismatch Negativity in the cingulate and right inferior temporal gyrus. *Neurosci Lett.* 2001. 308:107-110
156. Walter WG, Cooper R, Aldridge WJ, McCallum WC. Contingent negative variation: An electrophysiological sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature.* 1964. 203:380-384
157. Wang K, Begleiter H. Local polynomial estimate of surface Laplacian. *Brain Topogr.* 1999. 12:19-29
158. Weate SJ, Moore JL, Drake ME. Effect of frontal and temporal seizure foci on P50 auditory evoked potentials. *Clin Electroencephalog.* 1995. 53: 511-519

159. Weerts TC, Lang PI. The effects of eye fixation and stimulus and response location in the contingent negative variation (CNV). *Biolog. Psychol.* 1973. 1:1-19
160. Woldorff MG, Gallen CC, Hampson SA, Hillyard SA, Pantev C, Sobel D and Bloom FE. Modulation of early processing in human auditory cortex during auditory selective attention. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 90:8722-8726
161. Yago E, Escera C, Alho K, Giard MH, Serra-Grabulosa JM. Spatiotemporal dynamics of the auditory novelty-P3 event-related brain potential. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2003. 16:383-390.
162. Yao D. The theoretical relation of scalp Laplacian and scalp current density of a spherical shell head model. *Phys. Med. Biol.* 2002a. 47:2179-2185
163. Yao D. High-resolution EEG mappings: a spherical harmonic spectra theory and simulation results. *Clin Neurophy.* 2002b. 111:81-92
164. Yao D, Yhin Z, Tang X, Arendt-Nielsen L, Chen ACN. High-resolution electroencephalogram (EEG) mapping: scalp charge layer *Phys. Med. Biol.* 2004. 49:5073-5086
165. Yeung N, Bogacz R, Holroyd CB, Cohen JD. Detection of synchronized oscillations in the electroencephalogram: An evaluation of methods. *Psychophysiology.* 2004. 41:822-832
166. Youn T, Park HJ, Kwon JS. Response to Rosburg: A Voxel Based Statistical Parametric Mapping of MMN Current Densities. *Hum Brain Map.* 2004. 21:46-48
167. Yu DH, Zhang L., Eisele JL, Bertrand D, Changeux JP, Weight FF, Ethanol inhibition nicotinic acetylcholine type alpha-7 receptors involves the amino terminal domain of the receptor, *Mol. Pharmacol.* 1996. 50:1010–1016
168. Zappoli R, Versari A, Zappoli F, Chiaramonti R, Zappoli-Thyrion GD, Grazia-Arneodo M, Zeraushek V. The effects on auditory neurocognitive evoked responses and cognitive negative variation activity of frontal cortex lesions or ablations in man: Three new case studies. *Int. J. of Psychophysiol.* 2000. 38:109-44
169. Zhang Z. A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multilayer anisotropic spheres. *Phys Med Biol.* 1995. 40:335-349