



**Departament de Psiquiatria i Psicobiologia
Clínica**

DOCTORAT EN NEUROCIÈNCIES

**ACTIVITAT NEURONAL OSCIL·LATÒRIA SUBJACENT A LES
RESPOSTES CEREBRALS RELACIONADES A ESTÍMULS AUDITIUS:
N1, SUPRESSIÓ D'N1 I MMN**

Tesi presentada per
Lluís Fuentemilla Garriga
per optar al títol de Doctor per la Universitat de Barcelona

Tesi dirigida per: **Dr. Carles Grau Fonollosa**

A la Jor

Als meus pares

Al Santi

...gràcies per estar sempre al meu costat

Agraïments

En primer lloc vull agrair a en Carles Grau haver-me sapigut transmetre una actitud d'estima i motivació per tota activitat relacionada amb la recerca científica. Aquesta actitud m'ha demostrat ser clau a l'hora de saber valorar la feina ben feta i, de la mateixa manera, poder-ne gaudir desde qualsevol esfera vital.

En segon lloc, haig d'agrair l'incansable suport i ajuda que m'ha brindat sempre en Josep ("sensei"). Sens dubte, i al marge de tot allò que he pogut aprendre'n dels seus coneixements, ha resultat per mi un excel·lentíssim i admirable "germà gran" durant tot el procés.

Es mereixen també un bon racó en aquests agraïments els meus companys de laboratori: MJ, Míriam, Sílvia, Vanessa, Rafal, Judith, Manu i Iria. Haver-los tingut sempre al costat m'ha garantit un espai professional i personal amb molt caliu. El seu suport incondicional i el clima de treball creat aporta molt sentit a les hores passades davant l'ordinador. Paral·lelament, vull agrair de forma molt sincera a en Carles Escera el seu tracte amb mi, tant a nivell personal com professional.

Vull donar un fort agraïment també a tothom del departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica per haver-me fet sentir com a casa en tot moment.

També em sento molt agraït a en Toni Rodríguez-Fornells per haver-me ofert discussions molt enriquidores de molts dels aspectes que es presenten en la tesi, així com haver-me obert les portes a molts dels temes de recerca dels que tracta i per la seva consideració amb mi com a persona. Dins aquest marc, vull agrair també el tracte que han tingut i que tenen el Toni Cunillera, l'Estela Càmara i el David Cucurell amb mi i brindar-me la possibilitat de conèixer les seves inquietuts científiques, que sense cap mena de dubte, em permeten aprendre molts aspectes del funcionament cerebral desconeguts per mi.

Vull agrair fortament a en Giulio Ruffini haver-me brindat la seva sincera disposició a discutir molts aspectes relacionats amb el funcionament cerebral, així com haver-me motivat a seguir indagant en la línia d'algunes hipòtesis que s'emmarquen en aquesta tesi.

A l'Òscar Pino i a l'Emilio Rojo vull agrair-los la seva confiança dipositada en la línia experimental que es presenta en aquesta tesi a l'hora d'estudiar patologies cerebrals com l'esquizofrènia, i haver creat un espai de comunicació i treball òptim per la relació entre dos àmbits de la recerca (bàsic i clínic), a vegades, amb objectius distants.

Al marge de l' "àmbit laboral", haig d'agrair tots aquells amics "del puny" (Reus), els companys de pis (Àlex i Eduard), de Piteus i tots aquells altres (que, afortunadament, seria una llista llarga), que han sapigut entendre, donar suport incondicional i fins i tot gosar "apreciar" els objectius de la tesi durant tot el seu procés. Finalment, vull agrair de tot cor l'estima i acolliment que sempre m'han mostrat els Guilera, els Dohler i la Glòria. Sense saber que tenia gent al voltant com tots ells hauria sigut impossible destinar tants esforços en aquest projecte.

Continguts

LLISTAT D'ABREVIACIONS.....	8
RESUM.....	9
1 INTRODUCCIÓ.....	12
1.1 EL CERVELL OSCIL·LA.....	12
1.1.1 <i>Les neurones són solistes o són membres d'una gran orquestra?</i>	12
1.1.2 <i>Per què el cervell té activitat oscil·latòria?</i>	13
1.1.3 <i>El cervell opera a diferents escales temporals (múltiples oscil·ladors)</i>	19
1.1.4 <i>Potència espectral i fase instantània com a mesures d'activitat neuronal oscil·latòria</i> ...22	
1.2 TÈCNiques DE REGISTRE D'ACTIVITAT CEREBRAL OSCIL·LATÒRIA.....	25
1.2.1 <i>Registre del senyal electromagnètic cerebral</i>	26
1.2.2 <i>L'EEG i l'activitat oscil·latòria cerebral</i>	28
1.2.3 <i>L'EEG i les bandes de freqüència</i>	29
1.3 ANÀLISI DEL SENYAL CEREBRAL OSCIL·LATORI.....	31
1.3.1 <i>Aproximació a la dimensió freqüencial de l'activitat cerebral</i>	31
1.3.2 <i>Aproximació a la dimensió temporal i freqüencial de l'activitat cerebral</i>	31
1.4 RESPOSTES NEURONALS OSCIL·LATÒRIES "EVOCADES" EN REGISTRES D'ACTIVITAT CEREBRAL DE "GRAN-ESCALA" (LARGE-SCALE).....	36
1.4.1 <i>Respostes elèctriques cerebrals relacionades a una esdeveniment ("Event-related Potentials; ERPs")</i>	36
1.4.2 <i>Aproximació estadística a l'estudi de l'activitat oscil·latòria subjacent als ERPs: de l'omitjanat a l'anàlisi assaig-assaig</i>	37
1.4.3 <i>Patrons de resposta neuronal oscil·latòria transitòria en la dinàmica cerebral a gran escala (large-scale)</i>	39
2 OBJECTIUS.....	49
3 ESTUDIS.....	52
3.1 ESTUDI DELS MECANISMES OSCIL·LATORIS EN ELS ERPs AUDITIUS N1.....	52
3.1.1 <i>Estudi I: "La modulació de l'espectre de potència i la realineació de fase de l'EEG contribueixen de forma diferenciada en la generació dels ERPs auditiu"</i>	54
3.1.2 <i>Limitacions de l'estudi</i>	78

3.2	ESTUDI FUNCIONAL DE L'ACTIVITAT OSCIL·LATÒRIA NEURONAL SUBJACENT A L'ERP AUDITIU N1 I LA SEVA SUPPRESSIÓ.....	80
3.2.1	<i>Estudi II: "Dinàmica neuronal funcional subjacent a la resposta auditiva N1 i a la supressió d'N1"</i>	82
3.2.2	<i>Limitacions de l'estudi</i>	108
3.3	ESTUDI DE L'ACTIVITAT NEURONAL OSCIL·LATÒRIA DE L'EEG I PATRONS DE RESPOSTA COGNITIU.....	109
3.3.1	<i>Estudi III: "Activitat oscil·latòria theta de l'EEG en els mecanismes auditiu cerebrals de detecció de canvi indexats per la MMN"</i>	110
3.3.2	<i>Limitacions de l'estudi</i>	140
4	DISCUSSIÓ GENERAL: QÜESTIONS OBERTES.....	143
5	CONCLUSIONS.....	150
6	REFERÈNCIES	153
7	ANNEXES.....	163

LLISTAT D'ABREVIACIONS

ABREVIATURA	PARAULA
EEG	Electroencefalograma
MEG	Magnetoencefalograma
ERP	Respostes Evocades Associades a un Esdeveniment
EMF	Camps Magnètiques Associats a un Esdeveniment
iEEG	Electroencefalograma intracranial
ECoG	Electrocorticograma
fMRI	Resonància Magnètica Funcional
LFP	Potencials de Camp Local
ERSP	Perturbació de l'Espectre de Potència Associat a un Esdeveniment
ITC	Coherència InterAssaig
MMN	Mismatch Negativity
LORETA	Tomografia de Baixa Resolució
ICA	Anàlisi de Components Independents
PET	Tomografia per Emisió de Positrons
ERD	Desincronització Relacionada a un Esdeveniment
ERS	Sincronització Relacionada a un Esdeveniment
PEP	Potencial Excitador Presinàptic
PIP	Potencial Inhibidor Presinàptic

RESUM

Diversos resultats experimentals, tant en animals (O'Keefe and Recce, 1993; Huxter et al., 2003) com en humans (Rizzuto et al., 2003; Siapas et al., 2005; Shah et al., 2005) han assenyalat la rellevància dels ritmes corticals en el processament cognitiu cerebral. Aquests resultats mostren com l'activitat neuronal oscil·latòria representa un bon marc de treball per entendre com els grups neuronals coordinen la seva activitat per tal de respondre amb efectivitat davant situacions funcionals específiques (Fries, 2005). Tots ells suggereixen que l'activitat neuronal oscil·latòria pot representar un enllaç determinant d'unió entre el dinamisme cerebral amb els processos cognitius (Ward, 2003; Buzsáki i Draughun, 2004).

En aquest sentit, un cos creixent d'evidències experimentals dona suport a la perspectiva que les oscil·lacions de l'EEG són subjacents a la generació dels Potencials associats a un Esdeveniment (ERPs) (Sayers et al., 1974; Brandt et al., 1991; Makeig et al., 2002; Gruber et al., 2005). Aquests resultats mostren com la naturalesa oscil·latòria de l'activitat neuronal resultant en una interacció amb l'esdeveniment entrant manifesta diversos patrons de resposta que poden ser estudiats mitjançant la modulació de l'espectre de potència i la realineació de la fase espectral. Aquest dos tipus de mesures ofereixen informació complementària de la dinàmica cortical evocada (Shah et al., 2004) i, per tant, permeten aprofundir en l'estudi dels mecanismes neuronals subjacents a respostes cerebrals evocades en situacions experimentals específiques. Malgrat tot, actualment encara no és clara la implicació d'aquests processos neuronals oscil·latoris en els ERPs (Makeig et al., 2002).

El present treball aporta evidències experimentals que els patrons oscil·latoris associats a certs ERPs auditiu poden ser diferenciats, mostrant com alguns ERPs comparteixen modulacions d'espectre de potència i realineació de fase concurrent, mentre que altres apareixen únicament per la concentració de fase de components freqüencials que es produeix com a conseqüència de l'entrada d'un esdeveniment. En relació a la hipòtesi de la participació de mecanismes neuronals oscil·latoris en l'aparició de certs ERPs (Makeig et al., 2002), els resultats que aquí es mostren donen suport a que, efectivament, les oscil·lacions neuronals de certs components freqüencials hi tenen un paper determinant.

En conclusió, aquest treball posa de relleu que l'anàlisi de la dinàmica témporo-freqüencial cerebral en respostes neuronals evocades (ERPs) estudiades assaig-assaig, permet posar de manifest fenòmens neuronals que queden encoberts amb els procediments clàssics d'estudi dels ERPs, i que poden ser de rellevància per tal d'establir les bases neurofisiològiques

de l'activitat cerebral en relació a funcions neuronals específiques. Els resultats aquí presentats aporten evidències experimentals a la perspectiva d'acord amb la qual la dinàmica cerebral subjacent a certes funcions està fonamentada en activitat neuronal oscil·latòria, pel que permet estudiar els mecanismes d'interacció entre estats neuronals espontanis (EEG) i patrons de resposta neuronal evocada (ERPs).

INTRODUCCIÓ

1 INTRODUCCIÓ

1.1 El Cervell Oscil·la

1.1.1 Les neurones són solistes o són membres d'una gran orquestra?

Entendre com opera el cervell per donar suport a funcions cognitives específiques requereix el coneixement dels mecanismes cerebrals computacionals a tots els nivells organitzatius, els quals han estat agrupats en microscòpic, mesoscòpic i macroscòpic (Varela et al., 2001; Bressler, 2002). L'activitat neuronal conjunta en qualsevol d'aquests nivells d'observació constitueix el suport físic del processament cerebral de la informació, permetent realitzar tasques tant "senzilles" com determinar el color d'una figura, fins a d'altres com planificar múltiples tasques complexes en un mateix instant (Bressler et al., 2001). En aquest sentit, entenem que els mecanismes amb els que les neurones organitzen la seva activitat interactiva serà l'enllaç determinant entre el funcionament neuronal i les funcions cognitives (Buszáki i Draguhn, 2004; Fries, 2005). Per tant, conèixer els mecanismes que regeixen la comunicació neuronal és d'una importància crucial per establir ponts entre una funció determinada i el seu correlat fisiològic.

Els mecanismes d'interconnexió funcional entre les neurones operen de forma distinta dependent del nivell neuronal organitzatiu (i.e. micro, meso i macroscòpic) que s'estudii. Així, els mecanismes cel·lulars (obertura/tancament de canals iònics, PEPs (potencials excitadors presinàptics), PIPs (potencials inhibidors presinàptics), etc) de les neurones corticals operen en una escala microscòpica. És acceptat habitualment que cada neurona cortical contribueix a les funcions cognitives mitjançant la cooperació amb d'altres neurones, conformant així *conjunts neuronals* ("neural ensembles") anomenats *ensembles* ("assemblies") (Varela et al., 2001). Aquesta agrupació funcional neuronal és necessària per tal de produir efectes rellevants en la cognició, ja que l'activitat d'una única neurona no podria comportar canvis importants en l'activitat cerebral global (Bressler, 2002). El concepte de *conjunt neuronal* data dels treballs de Daniel Hebb, el qual va definir una *assemblea cel·lular* ("cell assembly") com "una estructura difosa que inclou cèl·lules del còrtex i del diencèfal, capaç d'actuar de forma breu com un sistema tancat, proporcionant facilitacions a altres sistemes semblants" (Hebb, 1949). Mitjançant aquesta proposta, Hebb va introduir el concepte d'interaccions recíproques entre neurones de forma que generessin connexions sinàptiques consistents, establertes temporalment i obrint així

una primera porta a l'explicació neurofisiològica de fenòmens com l'aprenentatge o la memòria (Brown i Miler, 2003). Posteriorment, Varela et al. (2001) proposà el terme *assemblea o conjunt neuronal* com a marc conceptual del treball integrat de xarxes neuronals distribuïdes. L'autor defineix una *assemblea* neuronal com una xarxa neuronal distribuïda que s'uneix transitòriament mitjançant connexions dinàmiques recíproques. Els mecanismes neuronals implicats en aquestes connexions permeten que dues neurones responguin de forma conjunta (escala micro), que grups neuronals dins un determinat sistema sensorial coordinin la seva activitat per realitzar operacions cerebrals de processament complexe (i.e. detectar l'orientació d'un estímul visual) (escala meso) i que grups neuronals distants espacialment interactuin entre ells amb una funcionalitat comú, com per exemple, la necessària per donar suport a la memòria de treball (escala macro) (Bressler, 2002). Els mecanismes pels quals el cervell integra l'activitat de grups neuronals, tant en cada nivell per separat com de forma conjunta, és un aspecte de crucial importància per entendre el funcionament cerebral (Buszáki, 2006). Tot i així, actualment, el coneixement de com orquestra el cervell aquesta simfonia d'activitat neuronal o, en altres paraules, quins són els mecanismes neuronals que seleccionen i coordinen l'activitat cerebral distribuïda per produir, al final, respostes adaptades (és a dir, òptimes) a les exigències ambientals són, en l'actualitat, motiu d'un intens treball experimental en Neurociència.

Els resultats que es presenten a continuació s'emmarquen en la línia de treballs experimentals que mostren que l'activitat oscil·latòria neuronal pot ser un bon marc per entendre l'activitat neuronal coordinada (Varela et al., 2001; Buszáki i Draguhn, 2004; Fries, 2005).

1.1.2 Per què el cervell té activitat oscil·latòria?

Com ja s'ha comentat, la integració de l'activitat neuronal distribuïda pot ser descrita a diferents escales d'observació (i.e. micro, meso i macro). La possibilitat que el comportament oscil·latori neuronal sigui concebut com un mecanisme crític de funcionament cerebral global ve determinada, d'una banda, per la naturalesa recíproca de les connexions neuronals entre les diferents escales d'observació i, d'altra banda, per la influència "recíproca" que generen unes sobre les altres en el seu funcionament (Bressler, 2002b). Si l'activitat oscil·latòria neuronal és rellevant en el processament funcional cerebral, aquestes interconnexions han d'estar provistes de mecanismes sensibles a les oscil·lacions en totes les escales observacionals que s'efectuïn. És a dir, tant la neurona individual (micro), com grups neuronals locals (meso) i grups neuronals

distants (macro) han de poder ser alterats (en el sentit de canvis en la seva activitat espontània) per patrons oscil·latoris de forma que se'n pugui derivar una funcionalitat en el marc de la computació cerebral. En aquest apartat s'aporten evidències experimentals i teòriques que el comportament oscil·latori neuronal té implicacions funcionals en totes aquestes escales observacionals.

- **Activitat oscil·latòria a nivell de neurones individuals (escala microscòpica)**

Tenint en compte que la neurona individual fonamenta la seva funció comunicativa, bàsicament, a través de les descàrregues de Potencials d'Acció (PAs) en els axons, no es pot afirmar, d'entrada, que la seva activitat espontània estigui basada en mecanismes cíclics (i.e. activitat oscil·latòria) sinó més aviat digitals, és a dir, basats en la seva taxa de dispar. Aquest comportament de tipus sí o no, tot i així, es troba immers en factors moduladors, com són:

- a) el contrabalanceig dels seus propis PEPs i PIPs que afecten sobretot la membrana del seu arbre dendrític i soma neuronal (Kandel et al., 2001), i
- b) les fluctuacions en el sub-llindar del seu potencial de membrana, el qual determina la producció de PAs (Connors i Amitai, 1997).

Tot i que, no hi ha oscil·lacions a la sinapsi, s'ha demostrat que existeix una freqüència de ressonància òptima en la taxa de dispar que maximitza l'eficàcia sinàptica i, a la vegada, la diferencia d'altres sinapsis (Izhikevich et al., 2003). Això dota a la neurona presinàptica d'un mecanisme per afectar neurones postsinàptiques de forma selectiva. Aquest efecte s'ha emmarcat dins el que es coneix com a "hipòtesi de ressonància", postulada per primera vegada per Hodgkin i Huxley l'any 1952, la qual afirma que cada neurona individual posseeix una freqüència natural (anomenada "eigenfrequency") en la que qualsevol input que es correspongui en freqüència és capaç d'elicitat una resposta d'aquesta neurona, sense provocar una resposta a d'altres que no estiguin provistes d'aquesta freqüència concreta. En altres paraules, la transmissió de senyal d'una neurona presinàptica a una neurona postsinàptica seria de màxima eficàcia quan la neurona presinàptica disparés una sèrie de PAs ("bursts") amb una freqüència entredispar ressonant (Izhikevich et al., 2003).

Val a dir que el fenomen de ressonància de transmissió de senyal es troba tant a nivell sinàptic com a nivell neuronal global. En un nivell sinàptic, la preferència freqüencial és definida per efectes competitiu entre períodes curts de depressió ("short-term depression") i

facilitació (“*facilitation*” o “*long-term potentiation*”), mentre que en el nivell neuronal, la preferència és causada per subllindars del potencial de membrana determinats per una entrada/sortida constant provocada pels moviments intrínsecs de ions elèctricament carregats a través de la membrana de la cèl·lula. Com a resultat, una sinapsi capaç d'exhibir ambdós períodes curts de depressió i facilitació actua com un filtre passabanda (Fig 1-1 dalt i mig del panell). Aquest mecanisme defineix una freqüència específica de ressonància de dispar que fa que elïciti la quantitat justa de facilitació però no massa depressió (Fig 1-1 baix del panell). En conjunt doncs, aquest mecanisme de filtratge freqüencial a nivell sinàptic proveeix una eina molt potent de comunicació selectiva entre neurones (Buszáki and Draguhn, 2004).

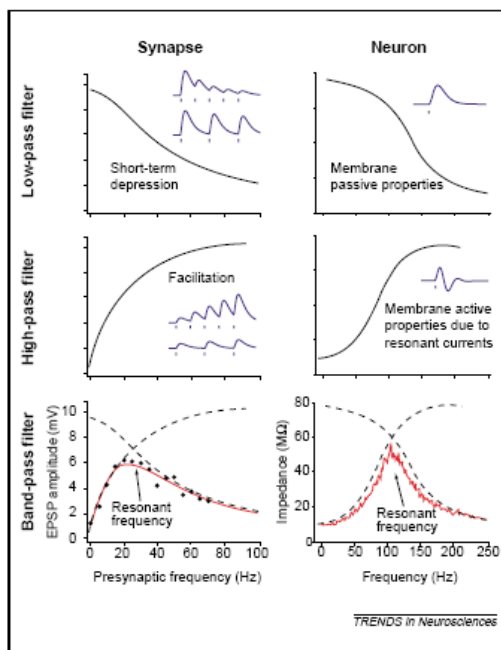


Figura 1-1. El filtratge de bandes baixes (*a dalt*), altes (*mig*) i passabanda global (*a baix*) pot ocórrer a nivell de sinàpsi individual, degut a la interacció provocada per la plasticitat a curt termini; o a nivell neuronal individual, degut a les oscil·lacions i ressonàncies del potencial de membrana. Els traços blaus mostren els típics potencials postsinàptics. Exemple d'una neurona somatosensorial del gat (Extret de Izhikevich et al., 2003).

- **Activitat oscil·latòria en els conjunts neuronals (escala mesoscòpica)**

Tot i que la neurona constitueix la unitat bàsica del processament cerebral, aquesta treballa de forma conjunta amb les altres neurones del seu voltant immediat. L'existència d'intercomunicació fa que haguem de tractar a la neurona com una entitat natural de treball grupal, i així afavorint propietats de xarxa dinàmica que haurien de ser definides al marge de les seves propietats com a unitats individuals. A més a més, si tenim en compte l'escala temporal en la que la majoria del processament cerebral es duu a terme (de l'ordre dels milisegons), una neurona només dispara una sèrie de PAs que, en última instància, no són suficients per activar els seus objectius (*target*) neuronals a no ser que els seus dispar

coincideixin en el temps amb moltes altres entrades neuronals (Tononi et al., 1992). És per això que la seva dependència funcional intercomunicativa implica que un nivell apropiat d'observació per les funcions integrades recaigui en un anàlisi del comportament coordinat d'un grup neuronal local a través de les seves interaccions sinàptiques (Varela et al., 2001).

Quan estudiem el funcionament de grups neuronals mitjançant tècniques que recullen les interaccions sinàptiques (com per exemple els LFPs i l'EEG¹), es pot constatar que aquestes interaccions segueixen molts cops un patró temporal concret. És a dir, descriuen un període i com a tal, una freqüència, donant lloc a un comportament oscil·latori (Destexhe i Sejnowski, 2003). Aquest fenomen oscil·latori espontani dels grups neuronals ha estat evidenciat en diverses àrees cerebrals, com, per exemple, l'hipocamp (Buszáki et al., 1992), àrees auditives del lòbul temporal (Lakatos et al., 2005; Edwards et al., 2005), àrees visuals del còrtex occipital (Shah et al., 2005) o el lòbul prefrontal (Siapas et al., 2005).

Tenint en compte que els grups neuronals activats tenen la propietat intrínseca d'oscil·lar i que, aquestes oscil·lacions constitueixen modulacions rítmiques de l'excitabilitat neuronal que afecta tant a la probabilitat de disparar com a la sensibilitat sinàptica, fa de les oscil·lacions d'un grup neuronal "obertures i tancaments" rítmics de la seva finestra de comunicació (Fries, 2005; Klimesch et al., 2006). Només aquells grups neuronals que coincideixin en la seva finestra temporal, és a dir que tinguin una activitat oscil·latòria coherent, podran realitzar una comunicació efectiva (Fries, 2005). Experimentalment, d'una banda, s'ha evidenciat que certes respostes oscil·latòries neuronals regulars poden arribar a predir els pics d'excitabilitat neuronal següent (Gray et al., 1992; Fries et al., 2002), i per altra, que existeixen aspectes reguladors de la velocitat de conducció d'una transmissió neuronal (dispar) de l'arbre axonal, de manera que l'arribada d'un senyal sigui de forma sincrònica amb d'altres enviades des d'altres grups neuronals, irrespectivament de la distància a la que estiguin situades (Salami et al., 2003). És per això que l'activitat oscil·latòria d'un *conjunt neuronal* es pot descriure com una interacció entre les propietats intrínseques neuronals i les del circuit en el qual es troba immers (Steriade, 2001).

Així doncs, tenint en compte la necessitat de respondre de forma coherent per poder interactuar de forma eficaç amb altres neurones, els *conjunts neuronals* han estat provistos

¹ La tècnica dels Potencials Locals de Camp (LFP) i l'Electroencefalograma (EEG) són explicades posteriorment (vegeu apartat 1-2).

de mecanismes d'agrupació basats en relacions temporals. Buszáki i Draughun (2004) proposa que la naturalesa d'aquest mecanisme emergeix per un efecte de balanceig entre l'activitat inhibidòria de les interneurons i l'activitat excitatòria de les neurones principals (i.e. piramidals)².

La naturalesa oscil·latòria del comportament neuronal cobra una nova dimensió amb els treballs de Gray, Engel, Singer i col·laboradors a la dècada dels 90 (Gray and Singer, 1989; Engel et al., 1992; Gray, 1994). Els seus treballs mostraren que els mecanismes neuronals subjacents a la capacitat del sistema visual per percebre de forma conjunta diferents característiques d'un estímul visual complexa en una percepció d'objecte únic (*binding problem*), es fonamentava en activitat sincronitzada a través dels *conjunts neuronals* que s'encarregaven de representar les característiques individuals de l'estímul en concret. Aquests resultats van servir com a punt inicial en la defensa que la percepció (com a funció cerebral) es servia de mecanismes temporals de sincronia oscil·latòria com a mecanisme bàsic cerebral per dur a terme tant la integració com la segregació de les característiques dels estímuls (Pareti i Palma, 2004). Els seus resultats també van propiciar una nova perspectiva del funcionament cerebral. En aquest sentit, d'acord amb la seva proposta, per tal d'agrupar les característiques d'un estímul de forma única, és necessari la participació activa cerebral. El cervell utilitzava altres mecanismes de codificació de la informació que no podien ser reduïts a la simple taxa de disparos d'un grup neuronal, sinó que els mecanismes de coordinació (i.e. agrupació o integració) cerebral existents entre els diferents grups neuronals eren rellevants en la codificació de certa informació perceptiva.

Actualment, diverses evidències experimentals en la línia de les presentades per Gray, Engel, Singer i col·laboradors donen suport a la rellevància dels processos de sincronia oscil·latòria en fenòmens com la percepció del moviment (O'Keefe i Recce, 1993), la percepció de l'orientació visual (Khon i Smith, 2006) o efectes atencionals sobre l'estímul processat (Fries et al., 2001).

- **Activitat oscil·latòria a escala macroscòpica (relacions entre *conjunts neuronals*)**

² Segons l'autor, una de les funcions més importants de les interneurons és la capacitat d'estructurar les comunicacions interneurals amb una alta precisió temporal. Aquest fenomen, l'autor afegeix, és un dels més característics del nostre cervell ja que genera una sistema complex fonamentat en la màxima rendibilitat amb el menor cost possible. Filogenèticament, l'autor hipotetitzava que la cognició i altres aspectes de processament cerebral d'alt nivell són deguts a les propietats intrínseques de l'enxarxat propi del cervell, fonamentat en propietats bàsiques d'estalvi energètic com ara l'"scale-free" i "small-world" (per aprofundir en aquests temes, vegeu Buszáki, 2006)

L'estudi cerebral a una escala macroscòpica implica l'observació d'aquelles *assemblies* neuronals que estan separades en el cervell a una distància de >1 cm (Varela et al., 2001) (Fig 3), com poden ser aquelles *assemblies* neuronals situades en els lòbuls temporal i frontal, en l'hipocamp i el lòbul prefrontal o bé aquelles situades interhemisfèricament.

Tot i que les propietats del *binding* perceptual que s'han descrit prèviament són dutes a terme dins un determinat sistema sensorial a nivell local (en termes espacials), actualment, se sap que moltes de les funcions cognitives complexes (com ara l'atenció, la memòria, etc.) estan organitzades a nivell global, el que implica l'acció interactiva de diverses funcions primitives que estan suportades per regions cerebrals concretes distants (McIntosh, 1999; Mesulam, 1998; Bressler, 2002b). Aquestes funcions complexes exigeixen l'acció integrada dels respectius *conjunts neuronals*. És a dir, la seva intercomunicació neuronal ha de ser efectiva mitjançant efectes recíprocs d'interdependència i que pot estar guiada per un objectiu comú (Mesulam, 1998; Friston, 2005). El fet que els *conjunts neuronals* mostrin propietats oscil·latòries particulars (determinades per les seves propietats temporals) en les que es fonamenta la seva interacció efectiva amb d'altres *conjunts neuronals* funcionalment relacionats, fa que es pugui afirmar que determinats patrons oscil·latoris establerts entre ells puguin ser descrits com a mecanismes sel·lectius d'integració funcional (Bressler, 1995; Varela et al., 2001; Friston, 2005).

Un dels fenòmens d'unió (*coupling*) entre *assemblies* neuronals més estudiats actualment es troba en la interacció entre l'hipocamp i el còrtex prefrontal (veieu Jensen, 2005 per una revisió). Per exemple, recentment, Siapas et al (2005) ha mostrat recentment per exemple, com, tot i la rellevància de l'hipocamp en la formació de la memòria, aquest darrer deriva la seva activitat al còrtex prefrontal en estadis inicials de l'aprenentatge per així integrar la nova informació a la ja existent. El fet que l'hipocamp connecti amb el còrtex prefrontal no implica que cada àrea estigui activada simultàniament en tasques relacionades amb l'aprenentatge, sinó que es converteixen en interdependents o funcionalment connectades. Així mateix, s'ha mostrat com la disrupció de les vies hipocampo-prefrontal impliquen una disminució en l'eficàcia de tasques d'aprenentatge espacial (Floresco et al., 1997).

Així doncs, tenint en compte la rellevància del comportament temporal pautat i precís existent entre els *conjunts neuronals*, una argumentació raonable seria la d'assumir que la interdependència neuronal funcional vingui determinada per patrons temporals (Bressler,

1995). Per tant, podem dir que aquells *conjunts neuronals* funcionalment connectats haurien d'estar altament sincronitzats temporalment.

Aquesta hipòtesi pot ser fàcilment testejada mitjançant l'anàlisi de la cross-correlació³ entre determinats senyals donats. En l'anàlisi de dos senyals "independents" provinents de dues àrees cerebrals distants es pot conèixer si l'activació d'una àrea respecte l'altra és modulada en algun patró temporal concret, és a dir si la coactivació (sincronització) es produeix en alguna freqüència concreta. Diversos treballs han mostrat, en aquesta línia que existeixen diversos patrons temporals (freqüències) en funció de l'àrea cortical estudiada i de la funció cortical implicada. Així, en el treball de Siapas et al (2005) es mostra com la connexió hipocampo-prefrontal en rates ocorria en una freqüència de 4 a 10 vegades per segon, és a dir, en un ritme theta (θ). En els treballs pioners de Gray, Engel, Singer i col·laboradors, per exemple, la interconnexió moduladora de les àrees visuals en el fenomen de *binding* perceptiu s'englobava en una freqüència d'uns 40 Hz, és a dir en la banda de gamma (γ).

1.1.3 El cervell opera a diferents escales temporals (múltiples oscil·ladors)

Actualment, se sap que la banda de freqüències amb les que el cervell opera va desde 0.05 fins als 600Hz aproximadament (Buszáki i Draguhn, 2004). Però quin sentit té aquest ampli ventall espectral en el funcionament neuronal? Tot i que aquesta qüestió encara està lluny de ser resolta de forma clara, en l'actualitat existeixen diverses evidències experimentals que permeten suggerir que la diversitat de freqüències identificables en l'activitat del cervell tenen un paper funcional (Buszáki i Draguhn, 2004; Buszáki i Chrobak, 2005; Buszáki, 2006).

Com ja s'ha comentat en apartats anteriors, un oscil·lador simplement marca una temporalitat en el comportament, tot i que en aquest cas, sempre es repeteixi el mateix origen i destí del sistema⁴. En termes neurofisiològics, aquesta temporalitat concreta determinada per propietats intrínseques de la neurona (e.g. potencial de membrana, PEPs o PIPs) o grup neuronal (e.g. *eigenfrequency*) permet una conducta de integració/segregació comunicativa amb altres neurones o grups neuronals, configurant així noves propietats oscil·latòries (Friston, 2005; Buszáki, 2006). Així doncs, una característica del cervell és que determinades

⁴ El comportament oscil·latori és en última instància cíclic, per tant, el diferents estats possibles es repetiran en una freqüència determinada. El fet que l'activitat neuronal segueixi un patró rítmic ha permès que alguns autors suggerissin que mitjançant les oscil·lacions es pugui estudiar fenòmens de predicció i/o expectativa (Summerfield and Mangels, 2005; Womelsdor et al., 2006).

àrees cerebrals tindran característiques espectrals específiques. Aquest és el cas, per exemple, de la zona motora rolàndica on es descriu una activitat principalment beta (Pfurtscheller et al., 1997), les àrees visuals occipitals on hi ha una activitat alfa molt prominent (Gómez et al., 2006), o bé zones del lòbul frontal on s'ha mostrat activitat theta (Raghavachari et al., 2006) però també gamma alt (80-150Hz) (Eduards et al., 2003; Canolty et al., 2006). De tota manera, en el cas que aquesta hipòtesi fos certa, encara dista de poder explicar l'aparició de tot el rang de freqüències explorat a nivell cerebral (Buszáki, 2006), per això s'hipotetitzava que la cooperació intergrups neuronals pot ser coberta mitjançant noves formes oscil·latòries (en termes de mecanismes i bandes de freqüència). Aquest seria el cas, per exemple, del fenomen de *binding* perceptiu descrit anteriorment, on la freqüència gamma mostrava un paper integrador entre l'activitat de les zones visuals occipitals (Engel et al., 1992), o bé el descrit per la freqüència theta i alfa en fenòmens de *top-down* també en àrees visuals (von Stein et al., 2000; veure Engel et al., 2001 per una revisió dels mecanismes oscil·latoris neuronals en fenòmens *top-down*).

A més a més, el fet que l'activitat d'un mateix *conjunt neuronal* pugui participar a diferents fenòmens en escales temporals diferenciades, com per exemple les descrites en el *binding* perceptiu, ha generat la hipòtesi que les diferents freqüències poden estar relacionades entre elles. Tot i que, actualment, el coneixement d'aquest fenomen de relació interfreqüències dista de ser explicat degudament, resultats com els de la relació freqüencial theta-gamma en l'hipocamp (Jensen, 2005), en el lòbul temporal (Lakatos et al., 2005), entre l'hipocamp i el lòbul frontal (Siapas et al., 2005) o entre el lòbul temporal i el lòbul frontal (Eduards et al., 2005; Canolty et al., 2006) han aportat resultats rellevants que permeten pensar que aquest tipus de relacions són fenòmens importants en els fonaments de la computació cerebral.

El fet que l'activitat oscil·latòria, en termes de freqüències implicades, vingui determinada per les unitats de processament (siguin neurones o *conjunts neuronals*) i les propietats de l'"enxarxat" de la zona en la que es troben ubicades, ha fet que s'hipotetitzés que els cicles de les freqüències ofereixin finestres temporals pel processament cerebral (Jensen, 2005; Jensen and Lisman, 2005; Siapas et al., 2005; Klimesch et al., 2006), és a dir, finestres temporals on el cervell codifica o transfereix informació. Sens dubte, els resultats mostrats amb el ritme theta hipocampal relacionats amb la memòria espacial han estat els més destacats en aquesta línia (O'Keefe and Recce, 1993; Huxter et al., 2003). En ells es descriu com

la posició en l'espai, en roedors, és codificada i recordada en estats neuronals concrets que vénen determinats per l'estat oscil·latori (fase) del ritme theta⁵ (Fig 1-2).

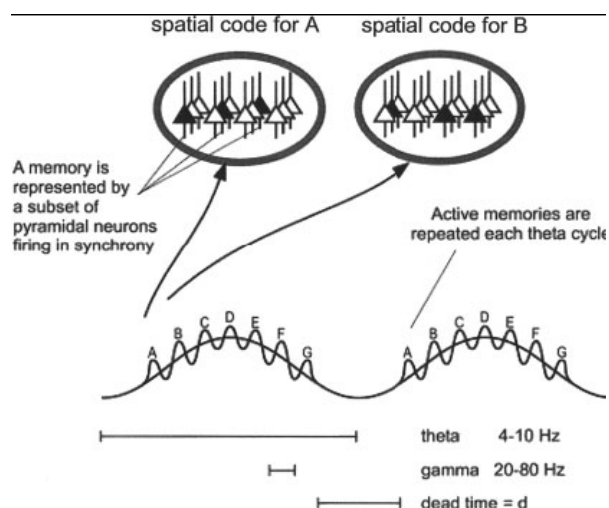


Figura 1-2. Representació gràfica del model theta-gamma proposat per O'Keefe i Recce (1993). En cada cicle theta es codifica, mitjançant la freqüència gamma, informació espacial concreta (Modificat de Lisman, 2005).

Per últim, tenint en compte que diverses bandes de freqüències poden estar relacionades i que el seu estat oscil·latori pot reflectir finestres de processament cerebral, s'ha hipotetititzat que les relacions entre les freqüències poden descriure un estat jeràrquic entre elles, de forma que freqüències altes estiguin sustentades per estats oscil·latoris de freqüències més baixes (Buzsáki, 2006). Aquest és el cas, per exemple, dels resultats observats per Lakatos et al. (2005) al lòbul temporal, on theta es sustenta en l'activitat delta, i l'activitat gamma ho fa en theta⁶.

⁵ El fet que l'estat oscil·latori, caracteritzat per finestres temporals cícliques determinades per certes freqüències en concret, ha donat peu a la hipòtesi que hi ha estats òptims per la codificació (en termes àmplis) de la informació. Aquest punt és descrit en més detall en el present treball en l'apartat posterior "Discussió general: Qüestions obertes (pàg 144)"

⁶ La hipòtesi d'una estructura jeràrquica entre l'activitat oscil·latria serà tractada en més detall a l'apartat de "Discussió general: Qüestions obertes (pàg 144)"

1.1.4 Potència espectral i fase instantània com a mesures d'activitat neuronal oscil·latòria

Abans de descriure el possible significat fisiològic d'espectre de potència i fase instantània, cal puntualitzar alguns aspectes matemàtics d'aquestes dues mesures. En la figura 1-3 s'indiquen els conceptes matemàtics fonamentals per a la descripció dels fenòmens oscil·latoris.

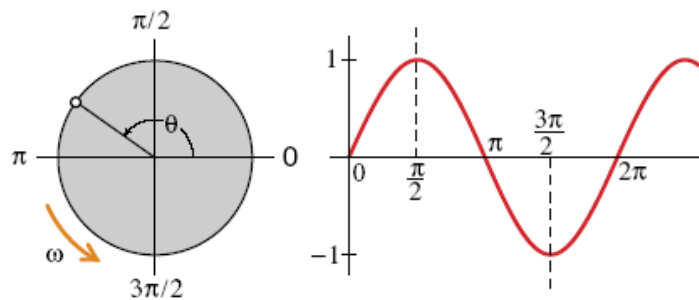


Figura 1-3. Representació del senyal $s(t)$, i els seus descriptors bàsics.

Un senyal oscil·latori sinusoidal d'amplitud constant pot ser descrit com (1),

$$s(t) = A \cdot \sin[\phi(t)] \quad (1)$$

on A és la seva amplitud i $\phi(t)$ és la seva fase instantània que està definida com (2)

$$\phi(t) = \omega t + \theta \quad (2)$$

on ω és la freqüència angular (radians per segon), la qual està relacionada amb una freqüència ordinària f (en Hertz (Hz)) i definida com la inversa del període (T) per la que $\omega = 2\pi f$. Per tant, el valor de la freqüència determina la taxa amb la que la fase canvia.

Definits els paràmetres bàsics d'un senyal oscil·latori, direm que dos senyals estan en fase si la seva fase coincideix en el temps (Fig 1-4 A) i desfasades si no coincideixen (Fig 1-4 B).

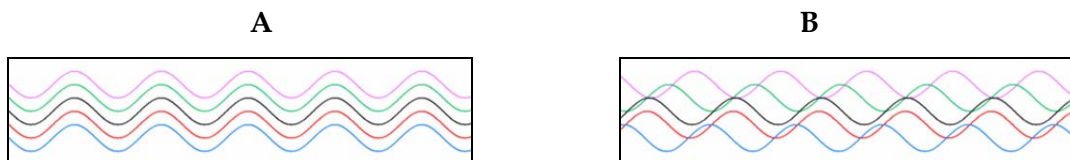


Figura 1-4. (A) oscil·lacions en fase; (B) oscil·lacions desfasades

Per altra banda, també es pot definir que dos senyals oscil·latoris es troben en coherència de fase si, tenint el mateix període, entre elles existeix una relació fixa de fase, com en la figura 1-5.

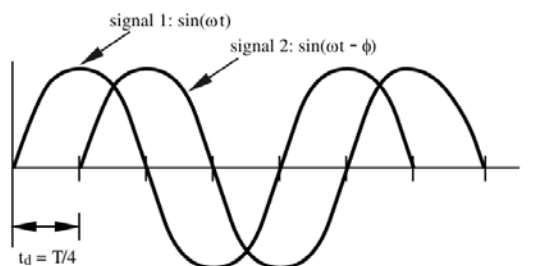


Figura 1-5. Dos senyals oscil·latoris en coherència de fase.

D'una banda, entenem que l'amplitud d'un component espectral reflectiria el nivell d'activitat de les neurones que conformen un grup neuronal (Klimesch, 1999). És a dir, com més neurones estiguin activades de forma sincronitzada, més amplitud mostraria un component freqüencial i viceversa. Com que les tècniques de registre de senyal electromagnètica cerebral capten, bàsicament, l'activitat sinàptica d'un(s) *conjunt(s) neuronal(s)*, la modulació d'amplitud d'un component freqüencial expressarà el grau d'intensitat dels corrents dendrítics que determinen la taxa de dispar de neurones interactuants (Pfurtscheller i Lopes da Silva, 1999; Freeman, 2004a). Tot i que aquesta definició d'amplitud sembli senzilla, val a dir que, a mesura que augmentem l'escala d'observació (i.e. de meso a macroscòpic), la mesura d'amplitud queda modificada per la pròpia dificultat en extreure les seves fonts corticals exactes⁷. És a dir, tot i que detectem un augment/disminució d'amplitud d'una senyal a escala macroscòpica, aquesta pot ser deguda a l'acció conjunta d'un grup neuronal local o a l'acció coordinada de diversos grups neuronals de forma que processos de sumació o anul·lació deguts a la propagació elèctrica intracortical provinents de zones diferenciades (Makeig et al., 2004a). En aquest sentit, en registres de gran escala s'assumeix però, que el tamany de la zona cortical implicada en una freqüència cortical ve determinada pel component freqüencial: l'activitat de grups neuronals petits implicaria freqüències altes mentre que freqüències més lentes implicarien l'activitat de grups neuronals més grans (Pfurtscheller i Lopes da Silva, 1999)⁸. Aquesta hipòtesi ve donada pel fet que la

⁷ Aquest aspecte pot considerar-se relacionat amb el clàssic "problema invers". Tot i així, cal puntualitzar que el problema invers no fa referència a l'amplitud sinó al voltatge d'un senyal. En aquest cas, la mesura d'amplitud seria modificada per les fonts corticals subjacents, tot i que no podríem afirmar que aquestes la causessin directament.

⁸ En l'apartat 1-4 s'aporten més exemples de la mesura de l'espectre de potència en registres electrofisiològics de gran-escala.

freqüència de les oscil·lacions cerebrals està negativament correlacionada amb la seva amplitud (i.e. relació $1/\text{freqüència}(f)$ del senyal-soroll). Tot i així, actualment s'ha demostrat, mitjançant registres d'activitat elèctrica intracraneal, que estructures neuronals molt localitzades com l'hipocamp i grups neuronals en determinats sistemes sensorials poden mostrar activitat oscil·latòria lenta, com la theta (Jensen, 2005 i Lakatos et al., 2005, respectivament).

D'altra banda, el paràmetre "fase" ($\phi(t)$) d'un component freqüencial de l'activitat electromagnètica dels *conjunts neuronals* ens aporta una informació suplementària al seu nivell d'activitat (mitjançant la taxa de dispar neuronal). En aquest cas, la situació instantània del component oscil·latori mesurat mitjançant la seva fase (angle) ens mostra el grau d'exitabilitat d'un *conjunt neuronal* (Freeman, 2004b; Klimesch et al., 2006), és a dir, no reflexa la intensitat dels corrents dendrítics que determinen la taxa de dispar de neurones interactuants, tal i com ho fa l'amplitud, sinó l'estat dels corrents dendrítics (i.e. grau d'excitació-inhibició o polarització-hiperpolarització) els quals interactuarien amb les entrades d'altres senyals neuronals per tal de donar una resposta. En els estudis fonamentats en senyal oscil·latori cerebral, la informació de fase instantània s'acostuma a utilitzar com un indicador de coactivació de dos grups neuronals en relació a un esdeveniment determinat (resposta estimular, tasca cognitiva, etc.) (Rodríguez et al., 1999; Varela et al., 2001; von Stein et al., 2001; Fries, 2005). Aquest model d'intercomunicació neuronal, tal i com hem vist anteriorment, és considerat per diversos autors com un mecanisme de dinamisme neuronal bàsic en l'emergència de fenòmens de processament sensorial i cognitiu (Varela et al., 2001; Fries, 2005). En el model descrit per O'Keefe i Recce (1993) (Fig 1-2), per exemple, la fase del ritme theta determina en quin moment les altres neurones implicades en la tasca de processament espacial codifiquen la informació mitjançant respostes en una freqüència gamma. De forma similar, el treball de Siapas et al. (2005) mostra com l'activitat neuronal del lòbul frontal en una tasca de memòria de treball és dependent de la fase de la freqüència theta de neurones hipocampals.

1.2 Tècniques de registre d'activitat cerebral oscil·latòria

L'estudi del funcionament cerebral exigeix de l'ús de tècniques que ens permetin enregistrar els processos neurofisiològics bàsics amb que el cervell sustenta la seva "computació". Tenint en compte aquesta premissa, actualment, existeixen una sèrie de tècniques de registre d'activitat cerebral que ens poden ser d'ajuda en l'estudi del processament cerebral *in vivo*. L'elecció d'una o altre tècnica vindrà determinada pels objectius de cada estudi.

En aquest sentit, les diverses tècniques de registre venen determinades per la seva resolució temporal i espacial⁹, ja que les dues propietats són fonamentals per l'estudi de les bases neurals del processament de la informació. Així, les diferents tècniques existents avui en dia poden ser organitzades seguint el següent diagrama:

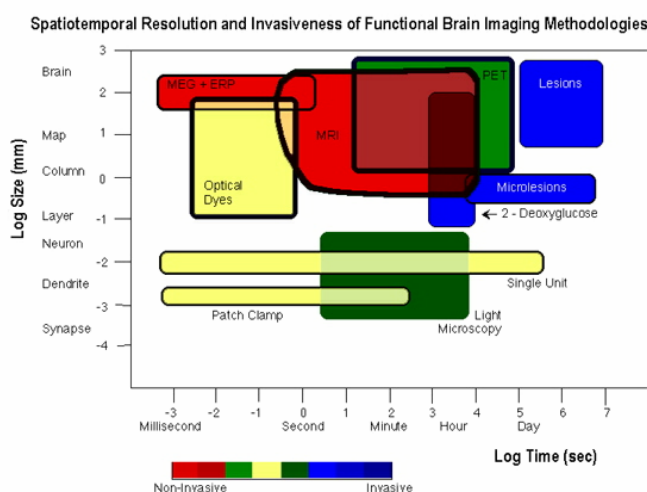


Figura 1-3. Resolució temporal i espacial de les diferents tècniques de registre d'activitat cerebral (adaptat de Churchland and Sejnowski, 1988).

Tenint en compte que l'activitat oscil·latòria electromagnètica cerebral ve definida per canvis neuronals d'alta rapidesa (\leq milisegons), el seu estudi requereix tècniques que ens permetin captar l'ordre temporal d'aquests canvis. A més, considerant que l'activitat dels *conjunts neuronals* depèn dels canvis sinàptics globals, una tècnica addicional per estudiar les oscil·lacions ha de ser capaç de, d'una banda, tenir una resolució temporal de l'ordre dels

⁹ Tot i que les diverses tècniques de registre d'activitat cerebral puguin ser distingides per la seva aproximació temporal i espacial, aquestes característiques venen determinades per la naturalesa de l'activitat cerebral en la que es fonamenten. (Nunez i Srinivisan, 2006).

milisegons, i d'altra banda, ser capaç de detectar els canvis de flux iònic deguts a les interaccions sinàptiques neuronals.

1.2.1 Registre del senyal electromagnètic cerebral

Actualment, existeixen diverses tècniques fonamentades en la captura de la senyal bioelèctrica (i en conseqüència, biomagnètica) generada pel cervell. Tot i que totes aquestes es fonamenten en propietats físiques semblants de registre d'activitat elèctrica, es diferencien en el disseny dels seus sensors en funció del nivell d'observació pel qual han estat dissenyades (Fig 1-4).

Totes elles ens ofereixen diferents nivells d'aproximació a l'activitat cerebral oscil·latòria, fet que ens permet estudiar-la des del nivell microscòpic (*single-unit*) fins al nivell macroscòpic (diferents elèctrodes emplaçats en diferents àrees del cuir cabellut). Aquest aspecte fa que, tot i que registrin activitat generada pel mateix sistema (la neurona o conjunts de neurones), la informació que capten vindrà determinada pel nivell d'observació. És a dir, tal i com s'ha exposat en l'apartat anterior, l'activitat oscil·latòria d'un *conjunt neuronal* no representa només la suma de l'activitat oscil·latòria de cada neurona que la conforma. Si el nostre interès és estudiar els mecanismes neuronals bàsics

que promouen un comportament oscil·latori de la neurona, es pot utilitzar una tècnica intracortical com ara el *patch clamp*. Tenint en compte els motius descrits en l'apartat anterior, si ens interessa estudiar fenòmens que exigeixen un processament més complex per part del cervell, com ara els processos de *binding* perceptiu, serà necessari l'enregistrament de grups neuronals localitzats (en el cas del *binding* per exemple, podria implicar les àrees V1 i V2 del còrtex occipital (Engel et al., 1992)). Amb aquesta finalitat, la utilització de Potencials de Camp Locals (*Local Field Potentials: LFPs*) és l'eina més emprada en l'actualitat. Els LFPs representen el registre del flux iònic dendrític causat per un grup localitzat de neurones. Mitjançant els

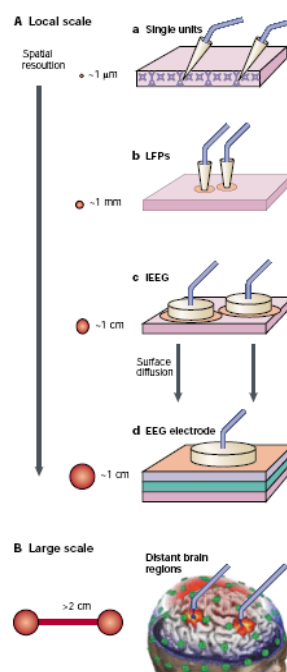


Figura 1-4. Tècniques de registre d'activitat cerebral en funció del nivell d'observació (adaptat de Varela et al., 2001).

LFPs es poden estudiar de forma directa processos integratius dels *conjunts neuronals* (concebuts en un espai d'entre 0.5-3 mm) deguts al flux de corrent dendrític neuronal¹⁰ (Logothetis, 2003). Tot i que els LFPs és una tècnica molt emprada en l'estudi del paper de l'activitat oscil·latòria neuronal en processos cerebrals, cal tenir en compte que aporten informació d'activitat neuronal relacionada només, per exemple, a certes capes de les columnes corticals. Si en canvi el que es desitja és estudiar zones corticals més àmplies sense perdre, relativament, resolució espacial, els registres intracranials (iEEG) mitjançant elèctrodes individuals o quadrícules d'elèctrodes (anomenats electrocorticogrames; EcoG) ofereixen l'opció d'estudiar la contribució de grans grups neuronals situats just a sota el crani. Aquests registres permeten obtenir un senyal molt ampli i localitzat de generadors de corrent extracel·lulars.

Tot i que el registre d'activitat electromagnètica cerebral mitjançant registres intracorticals (LFPs, iEEG o EcoG) ha demostrat ser una aproximació molt apropiada per estudiar els fenòmens corticals oscil·latoris, tant a nivell local (i.e. LFPs o un elèctrode iEEG) com a nivell més ampli (i.e. registre de diferents parts corticals mitjançant dos elèctrodes iEEG), el seu gran inconvenient és que són altament invasius ja que qualsevol d'aquests mètodes requereix intervenció quirúrgica per a la seva implantació. Així, mentre que els LFPs són aplicats només en estudis animals, els iEEG o EcoG en humans s'usen en pacients on hi ha raons mèdiques paral·leles per les que s'ha de realitzar algun tipus d'activitat quirúrgica cerebral, com ara l'epilèpsia. Això fa que, d'una banda, els LFPs no ens puguin aportar informació del funcionament cerebral en humans, i d'altra, la zona i moment d'implantació d'elèctrodes intracranials en humans vagi totalment determinada pel tipus d'intervenció mèdica que el pacient requereixi. A més, el pacient es troba sota la influència d'una patologia cerebral i pot ser molt complex determinar si aquesta patologia afecta en algun grau la funció neuronal objecte d'estudi. Evidentment, i en última instància, el fet que els registres iEEG es duguin a terme sota condicions clíniques determinades fa que l'obtenció d'una mostra adequada per a la realització d'un estudi complet sigui molt complex.

Tot i així, si l'objectiu de l'estudi és analitzar l'activitat neuronal oscil·latòria amb una alta precisió temporal (~ 1 ms) de forma no invasiva i que es fonamenti en el registre d'activitat dendrítica neuronal, podem utilitzar l'EEG.

¹⁰ Tot i que ens referim a flux iònic generat dendríticament, en els LFPs (i en conseqüència l'EEG), el potencial de camp estudiat ve donat pel flux generat entre les dendrites cap al soma i viceversa. Aquest aspecte és important en el sentit que el tamany del soma, o la distància entre l'arbre dendrític i el soma són rellevants en els LFPs (Logothetis and Wandell, 2004).

1.2.2 L'EEG i l'activitat oscil·latòria cerebral

L'EEG ofereix la possibilitat de mesurar de forma no invasiva canvis elèctrics generats pel flux d'entrada i sortida de ions de l'arbre dendrític neuronal. Aquest flux, és mesurable a la superfície craneal gràcies a la seva propagació elèctrica que genera el corrent iònic neuronal (càrrega) creant un camp elèctric que es traduirà en un desplaçament elèctric i que pot ser mesurat mitjançant un potencial elèctric en la superfície cranial. Segons les lleis de Maxwell (1831-1879), de la mateixa manera que un desplaçament de càrregues elèctriques (i.e. ions) genera un camp elèctric, aquest també comporta un camp magnètic detectable desde la superfície cranial de forma no invasiva mitjançant el MEG.

L'EEG (i el seu homòleg magnètic la MEG) representa, actualment, la tècnica més emprada pels laboratoris neurocientífics en l'estudi de l'activitat oscil·latòria cerebral.

Aquesta elecció ve determinada per diversos motius:

- 1) Es tracta d'una tècnica totalment no invasiva i relativament barata.
- 2) Poseix una resolució temporal de l'ordre del milisegon, resolució en la qual els fenòmens oscil·latoris es produeixen (Nunez, 1995).
- 3) Registra canvis en el flux iònic dendrític de grans grups neuronals, els quals representen una bona aproximació a la naturalesa oscil·latòria neuronal (Buszáki, 2006).
- 4) Permet l'estudi de zones àmplies i distants del còrtex de forma simultània, possibilitant l'estudi del paper oscil·latori en interaccions neuronals a gran escala (i.e. distants) que se suposa donen suport als fenòmens cognitius (Bressler, 2002).
- 5) L'activitat enregistrada per l'EEG no deixa de ser un "suavitzat", un amigitjanat de l'activitat conjunta de molts grups neuronals¹¹. Aquest fet, tot i que implica una limitació de resolució espacial important a la tècnica, també li afegeix valor ja que, de la mateixa manera que l'iEEG o els LFPs a una escala més petita, l'EEG reflexa l'activitat conjunta, és a dir integrada, dels grups neuronals subjacents, permetent estudiar doncs fenòmens cerebrals temporalment sincronitzats, és a dir coherents en el temps i, per tant, possiblement relacionats funcionalment (Bressler, 2002).

¹¹ Un elèctrode recull l'activitat promitja de l'activitat sinàptica d'un teixit cerebral que conté entre 100 milions i un bilió de neurones (Nunez i Srinivasan, 2006).

Tot i així, la utilització de l'EEG no està exempt d'algunes limitacions tècniques importants que no poden ser omeses:

- 1) Poseeix una resolució espacial baixa. De la mateixa manera que l'acció integrada (temporalment coherent) de grans grups neuronals sembla ser un fenomen important a l'hora d'estudiar, en un sentit funcional, el comportament oscil·latori neuronal, el seu registre mitjançant l'EEG també suposa una pèrdua d'informació (espacial).
- 2) Com que el registre d'EEG es realitza mitjançant elèctrodes situats sobre el cuir cabellut, l'activitat elèctrica cerebral "pura" registrada es veu "embrutada" per l'activitat procedent de la glia, vasos sanguinis, la duramàter, el crani, els músculs del cap i la pell.
- 3) Degut a l'alta sensibilitat dels elèctrodes per poder enregistrar la senyal cerebral que ha traspasat totes les capes entre el cervell i el cuir cabellut (de l'ordre dels μV), és habitual que sigui entorpidida per altres senyals com l'activitat muscular, ocular o canvis mecànics deguts a moviments per part del subjecte.
- 4) Tenint en compte que l'activitat oscil·latria cerebral inclou un rang de freqüències entre 0.05 i 600 Hz, la necessitat de filtrar el senyal sorollós degut a la freqüència en la que funciona la xarxa elèctrica domèstica (50Hz i/o 60Hz, en funció dels països) fa que es perdi una banda de freqüència important dins el funcionament cerebral (en aquest cas, part de la freqüència gamma)¹².
- 5) Per últim, tenint en compte que la relació de la potència d'un senyal ve determinat en la proporció $1/f$, el senyal oscil·latori de freqüències molt altes és difícil de ser analitzat mitjançant l'EEG¹³.

1.2.3 L'EEG i les bandes de freqüència

Des d'un punt de vista espectral (és a dir, de les freqüències implicades), el senyal d'EEG ha mostrat la participació espontània o induïda de diverses bandes característiques de freqüència que van més enllà de la pròpia relació senyal-soroll $1/f$. La primera que es va

¹² Tot i que el filtratge de la senyal de 50 o 60Hz ("Notch signal") sigui necessari en l'estudi del rang de freqüències implicades en la senyal cerebral, actualment, existeixen tractaments estadístics d'alta complexitat que permeten inferir, en certa mesura, l'activitat subjacent en aquest rang de freqüències. Vegeu Womelsdorf et al (2006) per exemple.

¹³ Una proposta en aquest sentit és la d'utilitzar el senyal magnètic associat mitjançant MEG. Com que el senyal magnètic pot traspasar les barreres fisiològiques cerebrals (com el crani o la pell) de forma natural perquè no necessita un conductor per propagar-se, les contribucions de magnitud petita poden ser registrades amb més facilitat.

detectar (amb el registre de Hans Berger al 1929), i la més característica, és la banda alfa (α) amb un rang d'entre 8 i 12Hz. Entre totes les altres bandes espectrals, l' α és la més prominent i fàcil de visualitzar sense necessitat de ser filtrada del senyal global. Des d'un punt de vista cronològic, la segona banda identificada va ser la banda beta (β) amb un rang d'entre 12.5 i 30Hz, inicialment atribuïda a senyal cortical relacionada al moviment (sobretot en àrees motores cerebrals). Posteriorment s'han anat identificant diverses bandes de freqüència que, inicialment, s'han relacionat a diferents estats neuronals concrets, com la banda delta (δ) (0.5-3.5Hz), la banda theta (θ) (4-7.5Hz) i la banda gamma (γ) (\leq 30.5Hz). Val a dir que aquesta distribució taxonòmica va ser formulada per la International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, al 1974, i es fonamenta en consideracions extretes merament de la pràctica clínica. Tot i que les bandes de freqüència representen una eina molt útil en la pràctica clínica i en el coneixement d'estats neuronals concrets, els límits entre unes i altres no tenen un fonament causal degudament conegut. Per exemple, el descobriment del ritme theta hipocampal es va fer en un conill anestesià i cobria un rang d'entre 2 i 6Hz. Tot i així, actualment se sap que en una situació lliure de fàrmacs psicoactius, els roedors mostren un ritme hipocampal d'entre 5 a 10 Hz (Buszáki, 2006). Tenint en compte la implicació de la ritmicitat cerebral com a fenomen cortical subjacent a mecanismes d'integració funcional de la interacció neuronal, un sistema de classificació adequat requeriria que cada classe oscil·latòria representés entitats fisiològiques que fossin generades per diferents mecanismes que reflexessin aspectes funcionals de la computació cerebral (Buszáki, 2006; Gómez et al., 2006).

1.3 Anàlisi del senyal cerebral oscil·latori

1.3.1 Aproximació a la dimensió freqüencial de l'activitat cerebral

Una primera aproximació a l'estudi matemàtic de la composició freqüencial cerebral va ser propiciada per l'ús de la Transformada de Fourier (FT) (o la Transformada de Fourier ràpida, "*Fast-Fourier Transform; FFT*") que permet descomposar un senyal determinat en una sèrie de senyals sinusoidals de diferents freqüències que sumats resulten en el senyal original. L'espectre de potència de cada freqüència és fàcilment extret amb posterioritat mitjançant la seva funció d'autocorrelació. Mitjançant l'anàlisi de potència del senyal espectral es pot constatar la participació relativa de cada freqüència en el senyal original.

Aquest tipus d'anàlisi ha estat emprat per determinar la participació d'activitat oscil·latria específica i discriminar entre diversos estats corticals com ara els diferents estadis del son, diferències entre els estats vigília-somnolència-son o tenir els ulls oberts o tancats per exemple. Tot i que la FT segueix sent un mètode molt útil actualment en l'anàlisi de l'activitat oscil·latria, la seva aplicació implica acceptar que el senyal oscil·latori és estacionari. És a dir, que les contribucions freqüencials són permanents i constants (en el temps) en la senyal global. Però aquesta assumptió no és correcta en aquells senyals on la composició espectral pot variar transitòriament, com és el cas de la majoria de situacions en les que el funcionament cerebral està immers. Per aquest motiu són necessàries noves eines de descomposició espectral del senyal cerebral on es tinguin en compte les possibles contribucions freqüencials sense perdre resolució temporal.

1.3.2 Aproximació a la dimensió temporal i freqüencial de l'activitat cerebral

Tenint en compte que el senyal cerebral té dues propietats fonamentals, una de contínua (deguda a la naturalesa de constant reorganització mitjançant les seves interconnexions) i una de discreta (mitjançant la resposta dels PAs), el seu anàlisi requereix de mètodes que combinin aquests dos aspectes. A part, tenint en compte que les relacions temporals descrites al cervell cobreixen un ampli ventall de freqüències, on cada una d'elles pot jugar un paper diferenciat, el mètode utilitzat també ha de ser capaç d'avaluar aquestes característiques naturals en totes i cada una de les freqüències. És a dir, són necessaris

mètodes que ens mostrin la composició freqüencial (domini freqüencial) del senyal enregistrat sense perdre precissió temporal (milisegons) (domini temporal).

Una opció davant aquest problema seria la d'utilitzar la Transformada de Fourier de període curt (*Short Term Fourier Transform; STFT*). La STFT constitueix una revisió de la FT per cobrir les deficiències de la FT en els senyals no estacionaris. En aquest sentit, només va ser necessari modificar l'assumpció de finestra temporal d'anàlisi, ilimitada (infinita) per la FT, a finestres delimitades (finites) en el cas de la STFT. És a dir, es tracta d'analitzar un senyal determinat mitjançant la fragmentació en petits segments o parcel·les que seran tractats separatament. Tot i que, en un principi, sembli que el problema queda resolt, el fet que es delimiti la finestra d'anàlisi per tal d'obtenir més resolució temporal, fa que, inevitablement, provoquem també una disminució de la resolució freqüencial (Fig 1-5). Aquest aspecte és inherent a la pròpia tècnica derivada de la FT.

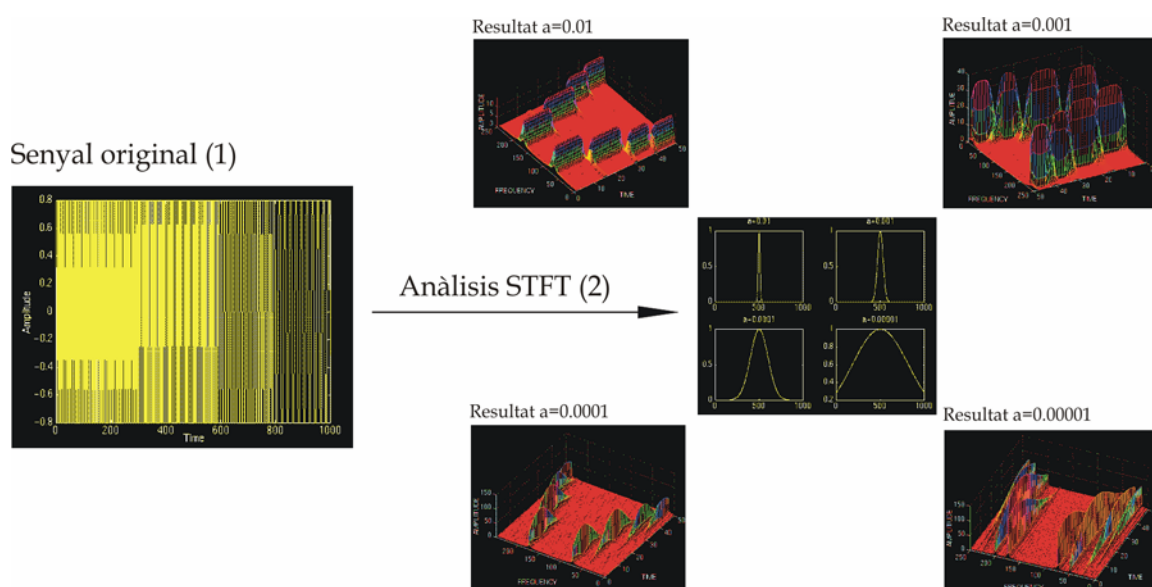


Figura 1-5. Esquema on es mostra un exemple entre la relació d'augment de resolució temporal però pèrdua de resolució freqüencial i viceversa en l'anàlisi mitjançant STFT (2) d'un senyal simulada no estacionari format per components sinusoidals de 50, 100, 200 i 300 Hz (1). En aquest cas, es mostren els resultats de 4 finestres delimitades diferents. A mesura que disminuïm el valor de a (és a dir, ampliem la finestra temporal d'anàlisi), la resolució temporal va decreixent. (Extret de Robi Polaki tutorial-website)

L'anàlisi temps-freqüència (TF) mitjançant la transformada contínua wavelet (*Continuous Wavelet Transform; CWT*) apareix com a alternativa a la SFTF ja que resol parcialment el problema de la resolució tempo-freqüencial. En primer lloc, la CWT realitza un càlcul molt semblant a la SFTF, és a dir, transforma un senyal s en un senyal temps (t)-

freqüència (f) complexa $w(t,f)$. Els components $w(t,f)$ – els coeficients wavelet – configuren una matriu (F) de tamany ($m \times n$) on m és la freqüència (f) i n el temps (t) resultants de l’anàlisi (1).

$$F(f,t) = w(t,f) \times s(t) \tag{1}$$

Tot i així, la característica determinant de la CWT, diferenciant-la de la STFT, és que adapta la finestra temporal d’anàlisi en funció del component freqüencial, és a dir, a freqüències baixes, finestres temporals d’anàlisi grans i a mesura que la freqüència d’anàlisi és més alta, la finestra temporal disminueix. Aquest paràmetre és anomenat “escala” de la wavelet. Les figures 1-6 i 1-7 mostren, en forma de diagrama, la diferència bàsica entre l’anàlisi mitjançant STFT i CWT en la resolució tempo-freqüencial del seu anàlisi.

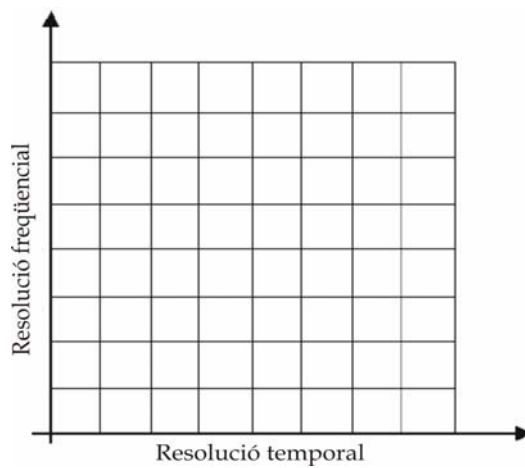


Figura 1-6. Representació de la resolució freqüencial i temporal de l’anàlisi STFT.

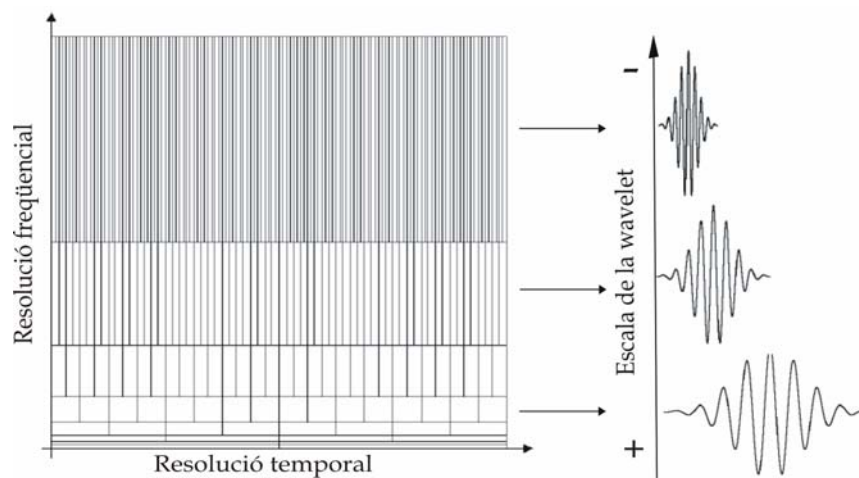


Figura 1-7. Representació de la resolució freqüencial i temporal de l’anàlisi CWT i la relació amb el paràmetre “escala”.

Actualment, existeixen múltiples famílies¹⁴ de wavelets. L'elecció del tipus de wavelet a utilitzar depèn de les característiques del senyal que es vulgui analitzar. En l'estudi del senyal elèctric cerebral registrat mitjançant LFPs o l'EEG, una de les més utilitzades és l'anomenada Morlet (Fig 1-8, pas 2), tot i que en la literatura es poden trobar treballs fonamentats també en d'altres com la Daubechies o la Mexican¹⁵.

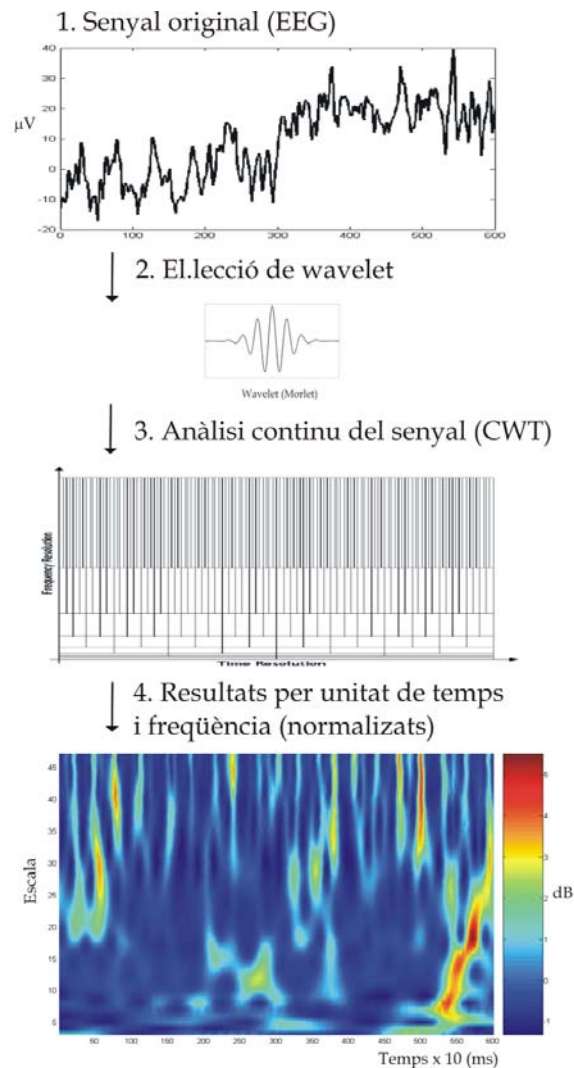


Figure 1-8. Procés d'anàlisi CWT mitjançant una wavelet morlet (dades pròpies).

Un aspecte molt rellevant quan descomposem un senyal complex (i.e. vector en l'espai), és que, a part de la informació de potència espectral per cada component freqüencial (extret del quadrat de la longitud del vector resultant), també en podem extreure la

¹⁴ En l'actualitat existeixen diferents "famílies" de WT. Totes elles comparteixen els mateixos principis i varien en el nombre de cicles, la seva simetria i altres paràmetres del patró comú extret de l'anomenada "mare wavelet" (*mother wavelet*).

¹⁵ Informació més detallada dels aspectes matemàtics referents a cada família de wavelets es pot trobar a Walker (1997).

informació de la fase instantània de cada una d'elles. La informació de fase ve donada per l'angle entre el vector i l'eix X^{16} (Fig 1-3). Vegeu un exemple d'aquest tipus d'anàlisi en la figura 1-9:

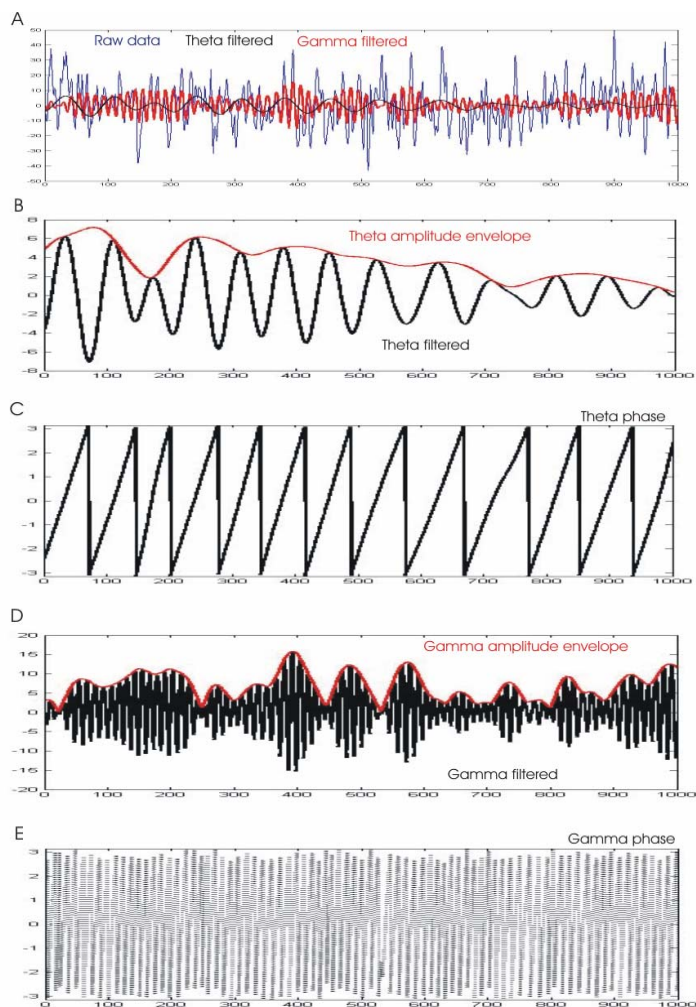


Figura 1-9. Exemple d'extracció de l'espectre de potència (dB) (B,D) i la fase instantània (radians) (C,E) per dos components freqüencials concrets, theta i gamma, en un segment d'EEG espontani (μV) (A) (dades pròpies).

La possibilitat d'extreure la informació de fase instantània juntament amb l'espectre de potència per cada component freqüencial serà rellevant per determinar el tipus (i.e. mecanismes subjacents) de comportament oscil·latori en senyals cerebrals que enregistren comportament de grans grups neuronals com l'EEG (apartat 1.4).

¹⁶ Tot i que ens referim a l'extracció de la informació de fase i potència espectral pel cas de l'anàlisi CWT, aquestes dues informacions també poden ser extretes amb l'anàlisi de FT i STFT.

1.4 Respostes neuronals oscil·latòries “evocades” en registres d’activitat cerebral de “gran-escala” (large-scale)

L’aproximació freqüencial a l’estudi de l’activitat oscil·latòria ens ha permès discriminar diferents estats neuronals que són característics del funcionament cortical en estats naturals, com ara el son o estats de transició entre la alerta-vigília- somnolència-son (Nunez i Srinivisan, 2006), però la conducta humana es regeix per interaccions ambientals on es requereix que aquests estats neurals responguin de forma eficient i òptima (Buszáki, 2006). És en aquestes interaccions on els fenòmens cognitius (memòria, planificació, etc.) tenen la seva màxima expressió. Tot i així, de la mateixa manera que un “estat” pot ser definit com una condició estàtica, les respostes corticals degudes a interaccions ambientals tenen, majoritàriament, una reacció ràpida.

Si el nostre interès és conèixer els mecanismes neuronals subjacents a demandes funcionals específiques (com ara la memòria, la planificació, l’atenció o el processament de la novetat) una bona opció experimental és la de provocar respostes cerebrals específiques a aquests fenòmens de forma que puguin ser aïllats d’altres processos corticals difícilment separables en la vida diària. Sens dubte, aquest és, actualment, un dels paradigmes experimentals més emprats en Neurociència Cognitiva, independentment de la tècnica de neuroimatge realitzada (EEG, MEG, fMRI, PET, etc.).

1.4.1 Respostes elèctriques cerebrals relacionades a un esdeveniment (“Event-related Potentials; ERPs”)

L’activitat coordinada d’un gran nombre de neurones en resposta a un esdeveniment intern o extern¹⁷ pot ser estudiada mitjançant els ERPs. Els ERPs ens ofereixen una finestra temporal d’anàlisi de l’activitat neuronal enregistrada mitjançant l’EEG que ens permet aproximar-nos, en una alta resolució temporal, a l’activitat cortical associada a un esdeveniment en concret¹⁸. Els ERPs es sostenen en el registre de l’activitat elèctrica

¹⁷ Anomenem “esdeveniment” qualsevol input administrat o autoadministrat que pot provocar canvis a l’activitat neuronal espontània, és a dir, l’entrada d’un estímul sensorial, una resposta motora o una activitat cognitiva per exemple.

¹⁸ Aquesta definició pot ser aplicada directament també en els registres fonamentats en activitat magnètica com el MEG.

enregistrada mitjançant l'EEG, i ens permeten estudiar canvis sinàptics de grans grups neuronals associats al processament d'un esdeveniment. Així, com que els fenòmens oscil·latoris cerebrals tenen una alta fonamentació en la interacció sinàptica de *conjunts neuronals* (apartat 1.1), els ERPs també ens ofereixen la possibilitat d'estudiar els mecanismes oscil·latoris neuronals associats (Bressler, 2002).

Tot i així, com que les respostes generades corticalment enfront un esdeveniment són difícilment observables a "ull nu" en l'EEG degut a la seva baixa modulació que en aquest generen, experimentalment, és necessari repetir la tasca un gran nombre de vegades per tal de poder disminuir la relació senyal-soroll.

1.4.2 Aproximació estadística a l'estudi de l'activitat oscil·latòria subjacent als ERPs: de l'amitjanat a l'anàlisi assaig-assaig

Per tal d'estudiar els components neuronals relacionats a la resposta donada davant un esdeveniment simplement és necessari realitzar un amitjanat de tots els segments d'EEG que contenen l'entrada de l'esdeveniment respecte a un senyal de sincronització prèviament donat. Tot i que aquest abordatge estadístic permet observar aquells components evocats per un esdeveniment, aquest també assumeix implícitament que la resposta neuronal és purament additiva. És a dir, l'amitjanat cancel·la el senyal atzarós contingut en l'EEG, mentre que aquells components invariants en cada assaig¹⁹ (*trial*) es mantindran posteriorment a l'amitjanat. La figura 1-10 exemplifica aquest procés.

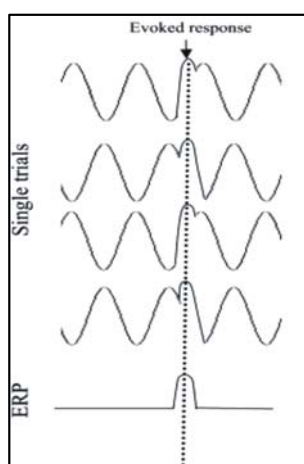


Figura 1-10. Procés d'amitjanat de diversos assaigos. El senyal previ a la resposta evocada és cancel·lada ja que la senyal no coincideix entre assaigos. Quan apareix la resposta evocada, una resposta neuronal afegeix una modulació constant en cada assaig. Aquesta modulació es manté en l'amitjanat.

¹⁹ Per assaig ens referim a aquella porció temporal determinada de l'EEG que conté un esdeveniment i posterior resposta que és objectiu d'estudi. També se'l pot anomenar "època".

En aquest context, el senyal obtingut en l'ERP representa la resposta sincronitzada i transitòria d'un conjunt neuronal degut a les demandes d'un esdeveniment. Com que les característiques físiques de l'estímul no varien durant totes les repeticions, l'assumpció tàcita és que la resposta cerebral vers la seva entrada es manté constant. Tot i així, s'ha observat que la magnitud de l'activitat espontània és a vegades més gran que la corresponent a la resposta evocada per un esdeveniment i que els components espectrals de l'EEG i l'activitat evocada són molts cops iguals (Fig 1-11) (Makeig et al., 2002). Des d'un punt de vista de domini temporal, la forma de la resposta amitjada no només varia en funció de l'activitat espontània sinó que també n'incorpora característiques seves. Per exemple, no importa quantes vegades es presenti un estímul en dos estats diferents corticals com ara durant el son i la vigília; o prestant o no atenció; o amb altes o baixes expectatives; en totes elles la resposta amitjada tindrà característiques diferents²⁰. Aquest fenomen no es podria donar mai si l'EEG espontani fos simplement soroll o atzarós (Buszáki, 2006). És a dir, l'activitat neuronal en un estat neuronal concret (vigília-son, expectativa, etc...) interactua amb la resposta neuronal evocada de manera que el seu resultat (ERP) no només incorpora característiques de la resposta evocada "pura" (deguda a l'entrada d'un estímul per exemple) sinó també de l'estat neuronal concret, i així l'ERP resulti d'una interacció dels dos.

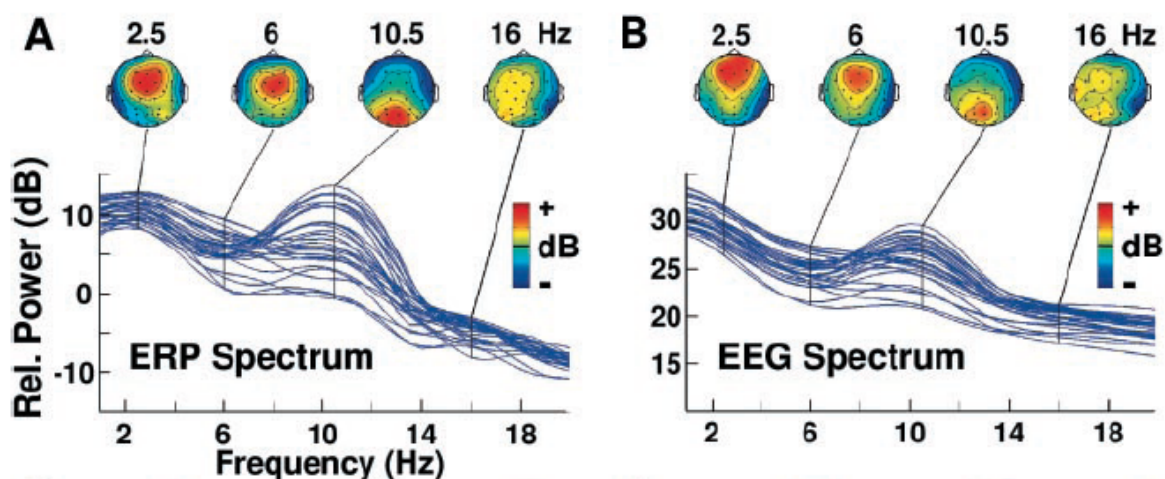


Figura 1-11. Espectre de potència de l'EEG sense amitjar (B) i l'espectre de potència de l'ERP resultant d'amitjar el conjunt d'assajos (A). En aquest anàlisi es mostra com l'EEG té més potència espectral en comparació a l'ERP resultant de l'amitjanat. Per cada cas (A) i (B) es mostra la distribució topogràfica en el cap d'espectres de potència de determinades freqüències. (Adaptat de Makeig et al., 2002).

²⁰ En l'apartat "Discussió general: Qüestions Obertes" (pàg 143) es descriuen alguns treballs en referència a la interacció de l'estat oscil·latori de l'EEG i la resposta evocada deguda a un esdeveniment.

Donades aquestes evidències experimentals, assumir que l'EEG espontani no conté cap tipus d'informació pot resultar prematur en alguns casos. En aquest sentit, és necessari estudiar l'activitat cortical en cada assaig, és a dir, adoptar el mètode d'anàlisi assaig-assaig.

1.4.3 Patrons de resposta neuronal oscil·latòria transitòria en la dinàmica cerebral a gran escala (large-scale)

Per tal d'estudiar el paper de l'activitat oscil·latòria cerebral en la generació dels ERPs és necessari, primer de tot, descomposar el senyal registrat per l'EEG en totes i cada una de les freqüències que la componen. Però, com que les respostes neuronals davant l'entrada d'un esdeveniment es caracteritzen per ser molt ràpides, és necessari que la descomposició espectral no perdi resolució temporal real. Per cobrir aquestes necessitats, es pot utilitzar l'anàlisi TF mitjançant wavelets o STFT (Apartat 1-3).

El comportament oscil·latori d'un senyal concret (e.g. 10Hz) ve definit per les seves característiques freqüencials i temporals. En aquest tipus d'anàlisi, les característiques freqüencials venen donades pel valor de l'espectre de potència, mentre que el seu comportament temporal ve definit per la seva fase instantània. Aquests dos valors poden ser extrets fàcilment de l'anàlisi TF (com ja hem dit anteriorment), però quina informació ens aporten en l'estudi dels mecanismes oscil·latoris subjacents als ERPs?

- **Paper de l'espectre de potència en els ERPs**

El comportament oscil·latori cerebral subjacent a respostes neuronals concretes en registres d'EEG va iniciar-se amb l'estudi de les modificacions de l'espectre de potència en relació a una finestra temporal que no contenia cap tipus de resposta provocada. Pfurtscheller i Neuper (1994) van mostrar com el moviment voluntari de la mà implicava una reducció de potència de la banda alfa en àrees motores rolàndiques en comparació a abans del moviment. Aquest fenomen el van anomenar Event-Related Desynchronization (ERD). Paral·lelament, van descriure també el fenomen invers, és a dir, l'Event-Related Synchronization (ERS), amb el que van evidenciar que les àrees motores circumveïnes a l'àrea motora que mostrava ERD, augmentaven la seva potència espectral en la banda beta. El descobriment dels fenòmens ERD/ERS neuronals ha propiciat una llarga seqüència de resultats que han permès conferir a

certes modulacions espectrals diferents estats neuronals concrets relacionats per exemple amb l'atenció (Boiten et al., 1992; Dujardin et al., 1993) o la memòria (Klimesch et al., 1999).

Neuronalment, s'ha mostrat que una disminució de la potència espectral relativa en una banda de freqüència concreta ve donada per la disminució de neurones cooperants de forma coherent i, viceversa, per l'augment de potència relativa (Pfurscheller i Lopes da Silva, 1999). Tal i com s'ha descrit en el apartat 1-1, una resposta neuronal coherent pot ser considerada un mecanisme fisiològic tàcit de l'augment de potència d'un senyal procedent del funcionament d'un *grup neuronal* (i.e. > 1 mm) mostrat, intracorticalment, mitjançant tècniques com l'LFPs (Shah et al., 2005; Lee et al., 2005) o l'ECOG (Canolty et al., 2006).

En els estudis presentats en aquesta tesi, l'anàlisi de les modificacions de potència espectral degudes a l'entrada d'un esdeveniment s'ha realitzat mitjançant l'**Event-Related Spectral Power (ERSP)** índex (Makeig, 1993). L'ERSP és simplement una extensió de l'anàlisi ERD/ERS proposat inicialment ja que, en comptes d'analitzar una banda de freqüència en concret, realitza l'anàlisi d'augment/disminució de potència relativa respecte a l'entrada d'un esdeveniment a tota la banda de freqüències que se li indiquin assaig-assaig. És a dir, el seu còmput es fonamenta en l'anàlisi temps-freqüència de les diferències de l'espectre de potència en comparació al valor de l'espectre de potència d'una línia base predefinida. Això ens proporciona un valor d'increment o decreixement de l'espectre de potència temps-a-temps per cada domini freqüencial posterior a un esdeveniment específic. El valor de l'ERSP es calcularà seguint la següent fórmula (2):

$$ERSP(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (F_k(f, t))^2 \quad (2)$$

on, per n assajos, $F_k(f, t)$ és l'estimació espectral de l'assaig k de la freqüència f en l'instant t .

- **Paper de la informació de fase en els ERPs**

El paper de la fase com a fenomen oscil·latori ve implícit per la funcionalitat neuronal de l'activitat oscil·latòria. Com ja s'ha comentat en el apartat 1-1 del present treball, un dels arguments més rellevants del paper de les oscil·lacions neuronals en el funcionament cerebral és que l'estat oscil·latori, determinat per la fase instantània d'una freqüència en concret, indexa un estat d'excitabilitat-inhibició particular amb el que el *conjunt neuronal* fonamentaria la seva integració de la informació entrant i possibilitaria la comunicació efectiva amb altres *conjunts neuronals* determinats (Varela et al., 2001; Bressler i Kelso, 2001; Buzsáki i Draguhn, 2004; Fries, 2005).

A més, com també s'ha argumentat anteriorment, en l'actualitat, existeixen variats resultats que mostren que els ERPs no poden ser reduïts a respostes afegides al senyal d'EEG, sinó que en certes circumstàncies, l'estat oscil·latori neuronal reflectit en l'EEG i la resposta deguda a l'entrada de l'EEG poden interaccionar, de forma que un determini l'altre i viceversa. Així doncs, si aquesta interacció EEG-ERP és rellevant, aquesta pot ser estudiada mitjançant la fase instantània d'un component freqüencial abans i després de l'entrada d'un esdeveniment (Basar, 1980; Jansen i Brandt, 1991). Com ja hem comentat en el apartat 1-1, la fase instantània d'una oscil·lació representa l'estat d'excitació de *conjunts neuronals*. La fluctuació d'aquests estats determinen la ritmicitat dels components oscil·latori concrets (freqüència) i aquesta, a la vegada, és utilitzada pel cervell per interactuar amb altres grups neuronals per tal de dirigir una acció coordinada efectiva (Fries, 2005). Amb l'entrada d'un esdeveniment concret en el curs espontani de l'activitat cerebral, la incògnita és la de saber si aquesta (i.e. activitat espontània cerebral) respon de forma discreta, independentment de la situació en la que l'esdeveniment ha arribat, o bé, l'estat oscil·latori determina la resposta. En la figura 1-12 s'exemplifica un cas teòric on l'estat oscil·latori de l'activitat espontània genera un ERP. Aquest fenomen, conegut com a "reset de fase" o "realineació de fase" implica que l'arribada d'un esdeveniment implica la reorganització de l'estat neuronal oscil·latori, de forma que quan amitem entre assajos, aquelles oscil·lacions que estiguin en fase formaran l'aparició del component ERP concret mentre que aquelles que estiguin desfasades s'anul·laran.

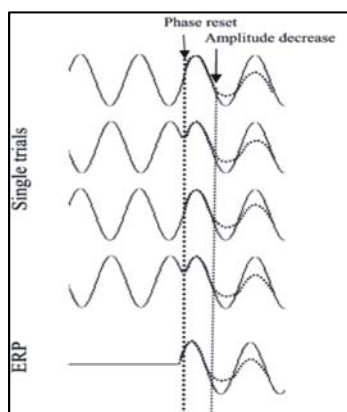


Figura 1-12. Exemple del fenomen de realineació de fase d'un component freqüencial concret. Amb l'arribada d'un esdeveniment, la fase de cada assaig es desplaça de manera que quan els amitem, aquests no s'anul·len i formen un component ERP. Aquelles oscil·lacions que no estan "fasades" s'anul·len entre elles en l'amitanat.

Els estudis presentats en aquest treball han analitzat la realineació de fase espectral mitjançant l'**Inter-trial Coherence (ITC)** índex (Makeig et al., 2002). Aquest índex mesura,

mitjançant l'extracció de la informació de fase espectral temps-a-temps, el grau de coincidència de fase entre tots els assajos de la mostra per cada component freqüencial i per cada unitat de temps. Aquest anàlisi pot ser expressat de la següent manera (3):

$$ITC(f, t) = \frac{1}{n} \left| \sum_{k=1}^n \frac{F_k(f, t)}{|F_k(f, t)|} \right| \quad (3)$$

on, $\left| \right|$ representa la norma complexa.

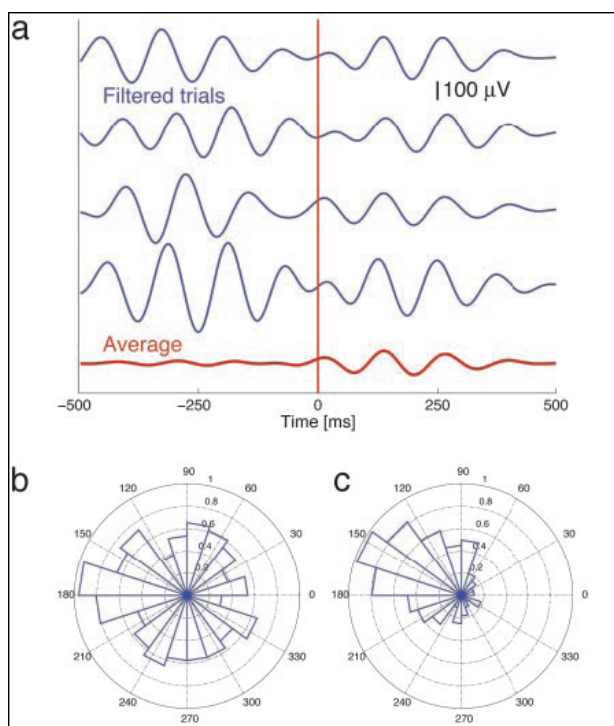
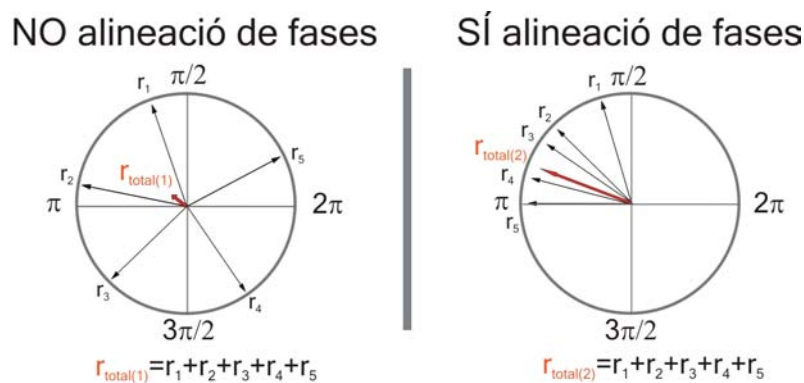


Figura 1-13. (a) Diversos assajos d'activitat theta (4-6Hz) en el lòbul temporal en un paradigma de memòria de treball i el seu estat oscil·latori (fase) a (b) -250 ms pre-estímul i (c) 250 ms post-estímul (adaptat de Rizzuto et al., 2003).

En la figura 1-13 podem observar un exemple real del fenomen de realineació de fase d'un conjunt d'assajos de la banda theta (4-6Hz) després de l'entrada d'un estímul i que el subjecte havia de recordar (memòria de treball) (Rizzuto et al., 2003). De la mateixa manera que en la figura 1-12, l'activitat oscil·latria prèvia a l'estímul (línia vermella) és cancel·lada en l'amitjanat degut a que es troba desfasada. Tanmateix, quan apareix l'estímul, la senyal oscil·latria sofreix una modificació del seu cicle espontani existent en aquell moment. Aquest desplaçament de fase fa que en la situació postestímul, els diferents assajos estiguin fasats (en fase), de manera que

quan amitjanem, aparegui una deflexió del senyal identificat com l'ERP. De la mateixa manera, si grafiquem el conjunt de fases en una distribució circular (en angles) podem observar el fenomen de no alineació (Fig 1-13b) i alineació (Fig 1-13c) determinada per la uniformitat dels seus angles. Seguint doncs aquest procés, si realitzem una simple suma dels angles de tots els assajos d'un component freqüencial concret (e.g. 7Hz) en un moment determinat, el mòdul resultant ens indica el seu grau de coincidència de fase entre els diversos assajos. Aquest procés queda exemplificat en la figura 1-14.



Quan comparem:

Si $r_{total(1)} = r_{total(2)}$ llavors no phase-resetting

Si $r_{total(1)} < r_{total(2)}$ llavors sí phase-resetting

Figura 1-14. Exemple gràfic del procés d'obtenció del valor d'IITC per un component freqüencial en un punt temporal concret. La distribució de l'esquerra mostra el valor r_n de la fase dels àngles (φ_n) en diferents assajos ($n=5$). Si sumem els vectors d' r_{iv} , el resultat és un vector on la direcció ens informa de l'angle amitjanat i el mòdul (r_{total}) (entre 0 i 1) descriu el grau de coincidència o concentració. Com més gran sigui el mòdul del vector resultant (r_{total}), més coherència de fase entre els diversos assajos. El valor r_{total} és el que s'utilitza en l'IITC com a índex de realineació de fase entre un punt temporal postestímul i un altre de comparació donat per un punt temporal preestímul. Un valor r_{total} més gran en el postestímul implica que hi ha hagut realineació de la fase dels assajos de forma que estan més concentrats en una fase determinada. (Dades simulades pròpies).

- **Tipus de respostes neuronals oscil·latòries en els ERPs en registres de gran escala**

Si analitzem els paràmetres d'espectre de potència i alineació de fase d'un conjunt d'assajos, el model clàssic i el model oscil·latori de resposta neuronal davant un esdeveniment impliquen patrons resultants diferenciats. Aquestes diferències vénen determinades per les assumpcions que fan de la naturalesa de l'EEG i, en conseqüència dels ERPs:

1. Naturalesa de l'EEG: Mentre el model evocat sosté que la senyal prèvia a un esdeveniment és atzarosa o sorollosa, el model oscil·latori afirma que l'EEG pot contenir informació del funcionament cerebral espontani i que el procés d'amitjanat "destrueix" la informació continguda en la pròpia variabilitat de la senyal, amb el que fa necessari estudiar cada assaig de forma individual.

2. Paper del desplaçament de fase: El model evocat afirma que el desplaçament de fase és un fenomen provocat per la superposició d'una resposta fixa afegida al senyal atzarós recollit per l'EEG. En canvi, el model oscil·latori afirma que el desplaçament de fase és una manera d'observar la resposta neuronal davant l'entrada d'un esdeveniment. En aquest sentit, l'entrada d'un esdeveniment provoca una alteració de l'activitat oscil·latòria pre-existent que es tradueix en forma de petits canvis de fase i no en augment d'amplitud.

3. Paper de la modulació de l'espectre de potència: Degut al fet que la resposta neuronal es superposa al senyal d'EEG, el model evocat afirma que sempre es manifestarà en un augment de l'espectre de potència. En canvi, el model oscil·latori sosté que no és necessària l'aparició de modulació d'espectre de potència en la resposta neuronal perquè es produeixi un ERP.

Shah et al. (2004) va proposar la següent classificació tenint en compte les propietats esmentades:

	Propietat	Model Oscil·latori	Model Evocat
1	Existència d'activitat oscil·latòria de l'EEG prèvia a l'entrada d'un estímul	Sí	No necessari
2	Concentració de fase induïda per un estímul	Sí	Probable
3	Augment de la potència del senyal induït per un estímul	No	Sí

Per tant, el paper relatiu d'una resposta neuronal oscil·latòria segons cada model pot ser avaluat mitjançant l'anàlisi assaig-assaig de l'espectre de potència i realineació de fase. Tot i així, la contribució relativa de cada mecanisme en la generació d'un ERP no pot ser discriminada quan apareix simultàniament un augment de l'espectre de potència i la realineació de fase de les mateixes freqüències (Klimesch, 1999). Un exemple d'aquesta limitació metodològica la trobem en la figura 1-15 mostrada per Yeung et al. (2004).

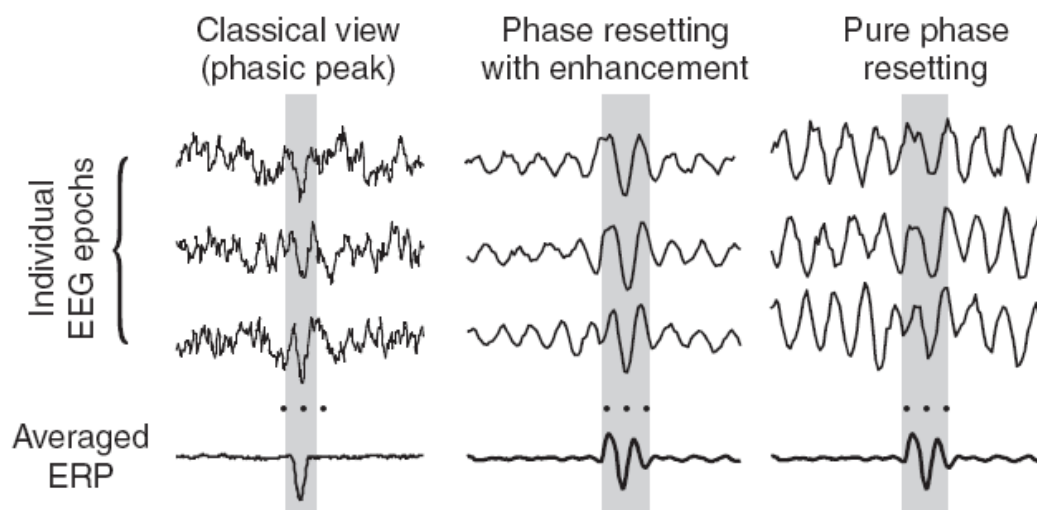


Figure 1-15. Comparació del model evocat i oscil·latori en la generació dels ERPs. Cada columna mostra un conjunt d'assajos i el seu corresponent mitjanat a sota. La columna de l'esquerra mostra les l'EEG segons el model evocat i la columna central i la de la dreta contemplen l'EEG del model oscil·latori. (Extret de Yeung et al., 2004).

Observant aquest exemple (Fig. 1-15), podem sostenir que l'anàlisi assaig-assaig de l'espectre de potència pel model evocat (esquerre) i pel model oscil·latori "pur" (dreta) serien diferents. És a dir, el model evocat implica un augment de potència (ja que la resposta fàstica es superposa al curs espontani de l'EEG) mentre que, pel model oscil·latori, l'espectre de potència no té perquè ser modificat (ja que la resposta no implica una modulació d'amplitud del curs espontani de l'EEG). Tot i així, observar un augment de l'espectre de potència no pot descartar que els mecanismes de reorganització de fase puguin tenir presència real en la generació de l'ERP. Si observem el cas de la columna central, podem veure que, tot i que el curs espontani de l'EEG de cada assaig mostra reorganització de fase en la resposta, aquest també té un augment de potència. Si realitzem l'anàlisi del seu espectre de potència i realineació de fase, observem que els dos estan presents de forma simultània en la mateixa/es freqüència/es, i per tant, no permeten discriminar quin és el paper relatiu de cada mecanisme de generació de l'ERP resultant.

Aquest problema de diferenciació és especialment important en l'anàlisi dels mecanismes generadors dels ERPs ja que en els treballs on s'aplica aquest enfoc, els dos fenòmens (espectre de potència i realineació de fase) apareixen conjuntament (Makeig et al., 2002; Klimesch et al., 2005; Gruber et al., 2005).

En el present treball es presenta un estudi que encara aquesta limitació metodològica mitjançant l'estudi de variacions en els paràmetres de resposta d'un ERP concret (Fuentemilla et al., 2006). Mitjançant aquesta aproximació, es mostra com els mecanismes oscil·latori subjacents a la generació d'un ERP poden variar en funció de la situació experimental. A més,

mostra com el fenomen de realineació pot ser responsable de l'aparició d'un ERP sense que aparegui cap modulació de l'espectre de potència concomitant.

Per últim, cal comentar un altre patró de resposta neuronal oscil·latòria que també juga un paper destacat en els processos neuronals subjacents en respostes neuronals en relació a esdeveniments. Es tracta d'aquelles respostes oscil·latòries relacionades amb un esdeveniment que no tenen una aparició fixa en el temps però que apareixen en estats neuronals cognitius concrets (Düzel et al., 2005).

Aquestes respostes neuronals es caracteritzen per, tot i estar relacionades amb el processament d'un esdeveniment, apareixen en diferents fases oscil·latòries en cada assaig de manera que es cancel·len quan s'amitja el conjunt d'assajos. Aquest tipus de respostes se les anomena "respostes induïdes" i es reflexen únicament mitjançant l'anàlisi de l'espectre de potència assaig-assaig (Fig 1-16).

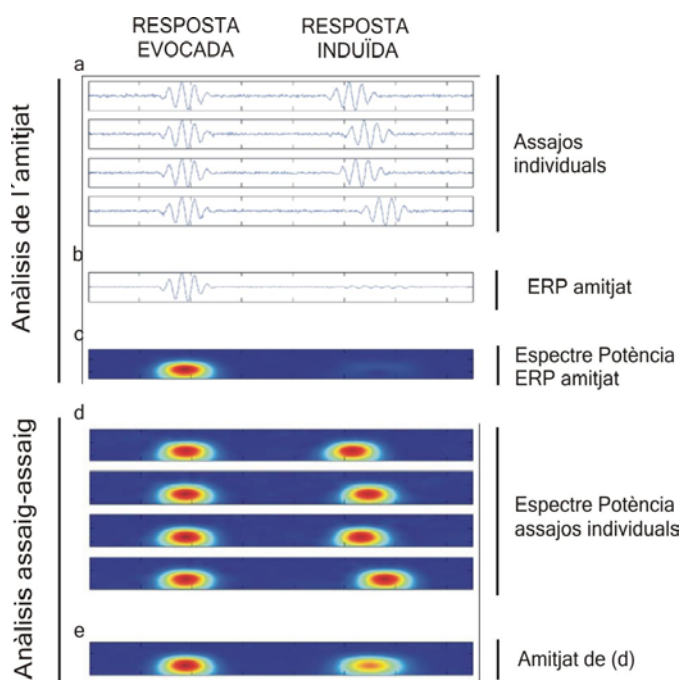


Figura 1-16. Exemple de patrons de respostes evocades vs respostes induïdes mitjançant una oscil·lació transitòria en la banda gamma simulada. (a) Mentre la resposta evocada manté una aparició del component deguda a un esdeveniment de forma fixa en el temps, la resposta induïda té una aparició variable. Això fa que si estudiem la senyal amitjada (b) o l'espectre de potència respecte a l'amiatjat (c), la resposta induïda no sigui observable. Aquesta només es pot observar si estudiem l'espectre de potència de cada assaig (d i e). (Adaptat de Hermann et al., 2004).

Les respostes oscil·latòries neuronals induïdes pel component freqüencial gamma (30-80 Hz) s'han descrit sobretot en efectes atencionals sobre el processament d'un esdeveniment (Hermann i Knight, 2001), però també en processos fonamentals associats a la percepció

(Kaiser i Lutzenberger, 2004; Demiralp et al., 2006) i recentment, Herrmann et al. (2004) ha suggerit que la resposta oscil·ladora neuronal induïda de gamma pot estar relacionada també en processos cerebrals implicats en tasques de memòria.

OBJECTIUS

2 OBJECTIUS

A l'apartat 1-4 s'ha mostrat que la modulació de l'espectre de potència i la realineació de fase espectral poden estar relacionats amb mecanismes bàsics del funcionament cerebral que estan lligats a processos de comunicació i integració neuronal funcional (Varela et al., 2001; Bressler, 2002b; Fries, 2005). A més, els ERPs indexen finestres temporals molt acotades de processament cerebral associades a un esdeveniment que permeten estudiar respostes funcionals neuronals concretes o específiques (Nunez i Srinivisan, 2006). Moltes d'aquestes funcions tenen un correlat oscil·latori que pot ser estudiat mitjançant l'aplicació d'anàlisi temps-freqüència assaig-assaig dels ERPs (Makeig et al., 2002).

Aquest treball té com a objectiu principal l'estudi dels mecanismes oscil·latori neuronal subjacents a respostes cerebrals evocades per estímuls auditiu. L'estudi s'ha centrat en els mecanismes oscil·latori de modulació d'espectre de potència i realineació de fase com a indicadors de fenòmens neuronals oscil·latori dissociables que poden aportar informació sobre funcionament neuronal independent.

L'estudi dels patrons oscil·latori neuronal s'ha realitzat en dues respostes neuronals evocades, l'N1 (i la seva supressió) i la MMN, àmpliament conegudes i descrites en el marc de l'estudi dels ERPs. Aquestes dues respostes neuronals evocades consisteixen respostes automàtiques auditives, representen patrons funcionals cerebrals diferenciats.

D'una banda, l'N1 reflecteix una resposta automàtica de detecció d'entrada d'un estímulo auditiu (Näätänen, 1992) que ha estat relacionada amb processos de filtratge sensorial a la consciència (Jääskeläinen et al., 2004). Mitjançant la presentació repetida a intervals curts d'un estímulo auditiu, la resposta N1 mostra una reducció de la seva amplitud indexant processos de filtratge sensorial a informació redundant auditiva (*gating*) (Näätänen, 1992; Boutros et al., 2001).

D'altra banda, la MMN indexa la capacitat cerebral per codificar i comparar informació auditiva entrant amb aquella ja existent (Näätänen et al., 2001). Aquest procés, tot i tenir una latència d'aparició gairebé concurrent amb l'N1, representa activitat neuronal afegida indexant patrons neuronals associats a la memòria sensorial (Näätänen, 1992; Näätänen i Winkler, 1999).

Els mecanismes oscil·latori neuronal associats a aquestes respostes no han estat estudiats fins a l'actualitat.

Així doncs, els objectius del present treball són:

Objectiu I: Conèixer els mecanismes neuronals oscil·latoris associats a la resposta auditiva N1 i a la seva supressió amb la repetició d'estímuls idèntics, estudiats desde la superfície cranial (*Estudi I*). A més, s'aplicarà un anàlisi de components independents associats a aquestes respostes (N1 i supressió d'N1) i se'n localitzarà les fonts de corrent associades i la seva composició espectral per tal de conèixer les possibles implicacions intracorticals (*Estudi II*).

Objectiu II: Conèixer els mecanismes neuronals oscil·latoris subjacents a mecanismes corticals de codificació i comparació de la informació auditive entrant indexats per la MMN (*Estudi III*). L'estudi dels mecanismes neuronals oscil·latoris subjacents a la MMN avaluats mitjançant EEG de superfície no invasiu, ens permetrà observar si aquests poden estar relacionats amb els d'altres respostes corticals semblants, detectades en treballs previs mitjançant mesures intracranials invasives tant en estructures sub-corticals (Jensen, 2005) com en el neocòrtex (Rizzuto et al., 2003).

ESTUDIS

3 ESTUDIS

3.1 Estudi dels mecanismes oscil·latoris en els ERPs auditius N1

Sayers et al. va descriure, al 1974, que els ERPs auditius podien ser un reflex d'una reorganització de les oscil·lacions subjacents a l'EEG de forma que no es cancel·lessin quan s'amitjassin i en sorgís així l'ERP conseqüent. Posteriorment a la proposta de Sayers et al., altres investigadors han defensat el paper rellevant de les oscil·lacions com a fenomen cerebral interactiu amb la informació auditiva entrant. Sens dubte, una de les línies més rellevants en aquest àmbit durant els anys 80 i 90 és la proposada per Basar et al. Els seus treballs van ser dels primers en investigar la relació entre els fenòmens oscil·latoris de l'EEG i les respostes evocades auditives com l'N1 (Basar, 1980). Durant aquest període, altres treballs en respostes visuals també senyalaven la rellevància de les oscil·lacions neuronals espontànies captades per l'EEG i la seva interacció amb les respostes neuronals degudes a l'entrada d'un estímul. Així, Brandt et al. (1991) va proposar que l'amplitud de la resposta visual N1 depenia de l'estat oscil·latori determinat per la fase del component freqüencial alfa en el moment de l'entrada de l'estímul.

Posteriorment, les aportacions de Klimesch et al. sobre el component freqüencial alfa i els fenòmens de memòria de reconeixement, atenció i memòria de treball han permès desentrellar el paper d'un dels ritmes més coneguts i extesos de l'EEG espontani, com és l'alfa (8-12 Hz), en fenòmens cognitius específics (Klimesch et al., 1999; Klimesch et al., 2006).

Tot i així, és a partir dels inicis del segle XXI que aquesta línia de recerca ha experimentat una explosió de resultats i nous enfocos que han permès conèixer més profundament la relació entre les oscil·lacions neuronals registrades per l'EEG i els ERPs (així com el MEG i els EMFs). Sens dubte, una de les aportacions més destacades en el camp de l'estudi de les oscil·lacions i els ERPs va ser proporcionada per Makeig et al. (2002), el qual va demostrar que l'amplitud de l'N1 visual, juntament amb un fenomen rítmic clàssic en estimulació visual (i.e. ringing) tenien una clara dependència del grau de realineació de fase de la freqüència alfa. Als resultats d'en Makeig et al. (2002) s'hi han anat sumant diversos treballs amb objectius similars, donant lloc a l'estudi de patrons oscil·latoris com els descrits en l'apartat 1-4. Així, podem trobar resultats rellevants sobre el paper de l'EEG espontani en

ERPs “obligatoris” visuals (Makeig et al., 2004b; Gruber et al., 2005) i auditius (Kruglikov i Schiff, 2003; Yardonova et al., 2003; Jansen et al., 2003).

Tot i que aquests treballs sostenen que les oscil·lacions neuronals registrades per l'EEG interactuen amb la resposta neuronal associada a l'entrada d'un estímul, tots ells mostren activitat que resulta en un augment de la potència i de la realineació de fase de forma concurrent, i per tant, no permetent aclarir el paper de cadascun d'aquests dos mecanismes en la generació dels ERPs (vegeu apartat 1-4). Justament en aquesta limitació és on recau la contribució més rellevant de l'estudi que es presenta a continuació (Fuentemilla et al., 2006).

3.1.1 *Estudi I: "La modulació de l'espectre de potència i la realineació de fase de l'EEG contribueixen de forma diferenciada en la generació dels ERPs auditiu"*

Neuroimage. 2006. 30: 909-916 (Annex)

La modulació de l'espectre de potència i la realineació de fase de l'EEG contribueixen de forma diferenciada en la generació dels ERPs auditius

Fuentemilla LI^a, Marco-Pallarés J^{a, b}, Grau C^{a*}

^a Neurodynamics Laboratory.

Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology.

University of Barcelona, Catalonia, Spain.

^b Starlab

Barcelona, Catalonia, Spain

*Corresponding author. E-mail address: carlesgrau@ub.edu. Tel: +34933125047; Fax: +34934021584. Passeig de la Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona, Catalonia, Spain.

RESUM

En l'actualitat, els mecanismes involucrats en la generació dels Potencials Evocats (ERPs) són una qüestió de debat entre els neurocientífics. De forma específica, el debat es centra en si els ERPs sorgeixen de la contribució d'activitat neuronal amb una polaritat i una latència fixa superimposada al curs espontani de les oscil·lacions electroencefalogràfiques (Model Evocat) i/o es deu a la sincronització parcial de la fase del curs espontani de l'EEG (Model Oscil·latori). La participació dels dos mecanismes pot ser explorada mitjançant la modulació de l'espectre de potència i la coherència de fase dels ritmes de l'EEG, respectivament. Tot i així, existeix una limitació metodològica important en les mesures d'aquests mecanismes: el fet que una activitat neuronal afegida estarà relativament fasada a l'estímul, provocant un augment tant en les mesures de l'espectre de potència com en la sincronia de fase i, per tant, dificultant la possibilitat de discriminar la contribució de cada mecanisme. Aquest fenomen, però, no seria rellevant en el cas que un augment de la concentració de fase no anés acompanyada per una modulació concomitant de l'espectre de potència, fet que permetria concloure que la contribució sigui explicada per un fenomen oscil·latori.

Hem analitzat la modificació de l'espectre de potència i la coherència de fase en un paradigma de presentació repetida d'estímuls auditius consistents en tons allunyats del llindar (90 db SPL), on la N1 presenta una disminució de la seva amplitud (gating d'N1) com un procés cerebral d'atenuació. Les nostres dades indiquen que l'activitat evocada i oscil·latria podrien contribuir de forma conjunta a la N1 no atenuada, mentre que la N1 pels estímuls repetits podria ser explicada per una concentració de fase de l'activitat de l'EEG sense increment de potència concurrent. D'aquesta manera, els nostres resultats mostren que tant l'increment d'espectre de potència com el reset parcial de fase contribueixen de forma diferenciada a la producció de diferents ERPs. A més, aquests resultats mostren que certs ERPs podrien emergir únicament degut a la reorganització de fase del curs espontani de l'activitat de l'EEG.

INTRODUCCIÓ

Els Potencials Evocats (*Event-Related Responses*, ERPs), juntament amb els seus homòlegs, els Camps Magnètics Evocats (*Event-Related Fields*, ERFs), són una finestra d'estudi de processos cerebrals ràpids (de l'ordre temporal del subsegon). Els ERPs impliquen la búsqueda de regularitats del dinamisme cerebral lligades a un esdeveniment mitjançant l'amitjanat de múltiples intervals temporals que comparteixen les mateixes condicions experimentals, de manera que es pugui reduir la variabilitat de la resposta entre els diferents assajos.

Tot i la importància del tema, en el present, no hi ha una explicació consensuada de com emergeix l'activitat electromagnètica cerebral lligada a un esdeveniment. Als pols de la controvèrsia, actualment, dues teories ofereixen explicacions que competeixen respecte a la gènesis dels ERPs. Una, la visió clàssica, també coneguda com el model evocat, sosté que l'emergència dels ERPs és deguda a una contribució neuronal amb una polaritat i latència fixa superimposada al curs espontani de l'electroencefalograma (EEG) (Hillyard *et al.*, 1985; Vaughan and Arezzo, 1988; Schroeder *et al.*, 1995; Mäkinen *et al.*, 2004). L'altra visió, coneguda com a model oscil·latori, argumenta que els ERPs reflecteixen l'increment de la concentració de fase de les oscil·lacions del curs de l'EEG lligades a un esdeveniment (Sayers *et al.*, 1974; Basar, 1980; Brandt *et al.*, 1991; Makeig *et al.*, 2002; Kruglikov and Schiff, 2003). Finalment, estudis teòrics recents (David *et al.*, 2005) han proposat que les característiques dels ERPs (realignació de fase i augment de potència) podrien ser una conseqüència del nivell de l'activitat de la xarxa neuronal implicada en la seva generació.

Tot i així, com que els ERPs són habitualment el resultat d'un procés d'amitjanat de nombroses èpoques d'EEG lligades a un esdeveniment, no és possible determinar si el que construeix l'ERP és un mecanisme evocat o oscil·latori o la combinació dels dos (Penny *et al.*, 2002). Per això, en la búsqueda dels mecanismes de producció dels ERPs, investigacions recents han aplicat mètodes d'anàlisi de temps-freqüència a cada època/assaig de l'EEG abans d'amitjanar-los (Tallon-Baudry *et al.*, 1996; Rodriguez *et al.*, 1999; Yardonova and Kolev, 1998; Makeig *et al.*, 2002).

En els assaigs individuals, els mètodes de temps-freqüència determinen una contribució neuronal superimposada al rang de latència de l'ERP mitjançant el còmput de canvis en la potència espectral en comparació a la activitat prèvia a l'esdeveniment (Makeig *et al.*, 1993). A més, una modificació de la reorganització de fase de les oscil·lacions de l'EEG

l·ligada a un esdeveniment pot ser ben detectada per un canvi transitori de la coherència de fase interassaig (Inter-Trial Coherence, ITC) (Makeig *et al.*, 2002). Tot i així, les mesures de potència espectral i de fase no proveeixen evidència discriminativa de les contribucions evocades o oscil·latòries quan els dos mecanismes estan implicats de forma concurrent (Yeung *et al.*, 2004; Mäkinen *et al.*, 2004). És a dir, una resposta evocada estaria fasada a la presentació d'un estímul, provocant així un augment de la mesura de coherència de fase deguda (en algun grau) a un component evocat (Klimesch *et al.*, 1999). No obstant, en absència de qualsevol contribució de potència espectral, la participació d'un mecanisme evocat en la generació d'un ERP podria ser clarament descartada, permetent doncs optar per una explicació basada en el model oscil·latori (Makeig *et al.*, 2004a).

Com que normalment és usual trobar la modulació tant de l'espectre de potència com de la coherència de fase en la majoria dels estudis assaig-assaig d'ERPs (Gruber *et al.*, 2005; Klimesch *et al.*, 2004), i donades les limitacions dels mètodes existents per separar de forma no ambigua les contribucions evocades i oscil·latòries als ERPs, la nostra proposta per superar aquests problemes és la d'adoptar una altra estratègia basada en examinar els efectes de la manipulació dels possibles mecanismes de generació dels ERPs. Això implica explorar condicions experimentals per les que un paràmetre de l'ERP (i.e. amplitud) pugui ser modulats pel paradigma d'estimulació, de manera que permeti observar comportaments diferenciats de l'espectre de potència i la coherència de fase en funció d'una única variació de l'ERP.

En aquest sentit, la presentació repetida, a intervals de temps curts, de tons auditiu proveeix diferents ERPs amb una entrada física estimular idèntica, però la segona i les següents respostes mostren menys amplitud que la primera (Näätänen, 1992). Aquest paradigma ofereix una situació experimental de modulació d'amplitud d'una ERP, també anomenada "gating" (Boutros *et al.*, 1999). Aquest fenomen va ser inicialment atribuït a una propietat inherent de les neurones del còrtex auditiu (i.e. refractorietat). Tot i així, existeix evidència creixent que la reducció d'amplitud podria estar fonamentada en un comportament més actiu per part del cervell. Aquesta aproximació, descrita als treballs de Loveless *et al.* (1989 i 1996) i McEvoy *et al.* (1997), afirma que l'atenuació de l'N1 implica un mecanisme actiu d'inhibició d'aquelles poblacions neuronals que responen produint la N1. Sable *et al.* (2004) proposà que el primer to de cada tren estimular causaria una excitació transitòria dels generadors d'N1, resultant en una gran N1, i que després en resposta als següents estímuls aquestes activacions s'extendrien cap a les neurones que realimentarien els generadors d'N1 per inhibir-los. En un altre estudi (Pantev *et al.*, 2004), es van descriure les implicacions de la inhibició lateral en les àrees auditives no primàries pel procés auditiu d'atenuació d'N1.

Aquest estudi mostrava que la reducció d'amplitud d'N1 estava vinculada a la inhibició mediada per connexions laterals del còrtex auditiu no primari. No obstant, l'atenuació d'N1 no pot descartar la implicació de diverses poblacions neuronals no localitzades a les àrees temporals auditives, com és el cas de les àrees frontals. Així, a Sable *et al.* (2004) es va proposar que el lòbul frontal podria participar en aquesta circuiteria de retroalimentació. A més, s'ha suggerit que en el dèficit de supressió d'N1 en desordres mentals com l'esquizofrènia podria estar subjacent un dèficit en aquesta circuiteria (Ford *et al.*, 2001). Addicionalment, estudis de percepció sensorial preatencional han proposat que, quan es presenten en un interval curt de temps dos estímuls idèntics, l'amplitud de l'ona N1 auditiva i la contribució de coherència de fase en la freqüència 2-8Hz es troben reduïdes (Jansen *et al.*, 2003).

L'objectiu d'aquest estudi és el d'analitzar canvis en la implicació de l'espectre de potència i la coherència de fase dels ritmes de l'EEG lligats a un esdeveniment, en la reducció d'amplitud d'N1 auditiva amb la repetició estimular. A més, s'indagarà en la possibilitat que els mecanismes oscil·latoris i evocats es comportin de forma diferenciada en funció del paràmetre de reducció d'amplitud d'N1, el que oferiria nous resultats en el coneixement de la gènesi dels ERPs.

MATERIAL I MÈTODE

Subjectes

16 subjectes sans dretans (23-30 anys; 7 dones) van participar a l'estudi. Els subjectes no presentaven història de dany cerebral, alteracions cerebrals, problemes auditius, malaltia mèdica severa o abús de drogues. Posteriorment a la descripció de l'estudi als subjectes, es va obtenir el seu consentiment informat per escrit. L'experiment compleix amb el Codi Ètic de l'Associació Mèdica Mundial (Declaració de Helsinki).

Estímuls i Procediment

Es van generar tons purs sinusoidals mitjançant el programa Neurosoft Sound que van ser presentats binauralment mitjançant auriculars amb el Stim Interface System (Neuroscan, Inc). Es van presentar al subjecte 4 blocs de 50 trens estimuladors consistents en dos tipus d'estímuls auditius. Els estímuls eren de 75 ms (estàndard) i de 25 ms (desviat), d'una freqüència de 1000 Hz, de 90 dB SPL i amb 10 ms augment/decrement. Els trens estimuladors contenien 3 tons (anomenats S1: primer; S2: segon; S3: tercer to), on els 2 primers eren sempre estàndards, mentre que en tercer lloc es presentava de forma atzarosa un estàndard ($P=0.5$) o un desviat ($P=0.5$). L'interval intratren era de 584 ms i l'intertren era de 30 s. Els participants seien en una cadira confortable en una cambra amb llum tènua i aïllada elèctricament i acústica. Durant el registre d'EEG, es va demanar a cada subjecte que realitzés una tasca visual irrellevant (llegir), ignorés els estímuls auditius i evités moviments extrems oculars i de parpalleig.

Registre Electrofisiològic

L'activitat EEG va ser registrada per un amplificador de 32 canals Synamps (Neuroscan Inc). Les dades d'EEG van ser registrades desde 30 Ag-AgCl elèctrodes al cuir cabellut, seguint el sistema de posició 10-20 (FP1, OZ, FP2, F7, F3, FZ, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, T5, P3, PZ, P4 i T6) amb 10 elèctrodes addicionals (FC1, FC2, FT3, FT4, M1, M2, IM1, IM2, TP3, TP4, CP1 i CP2), mantenint les impedàncies $<5k\Omega$. Un elèctrode col·locat a la punta del nas va servir com a referència. Els moviments oculars (EOG) van ser registrats des de dos elèctrodes situats a les cantonades de cada ull. Un elèctrode terra va ser col·locat a AFz. La freqüència de mostreig va ser de 500 Hz. L'EEG i l'EOG van ser amplificats amb un passa-

banda de 0.01-70Hz i es va filtrar el “notch” a 50Hz. En aquest estudi, només es va analitzar l'activitat d'EEG de Fz, C3, Cz, C4 i Pz.

Anàlisi dels Potencials Relacionats a un Esdeveniment (ERPs)

Només els trens estimuladors que contenien 3 tons estàndard van estar analitzats en aquest estudi. Les respostes a l'estímul desviat es descriuran en un altre lloc. Els ERPs es van obtenir posteriorment al registre mitjançant èpoques d'EEG de 3000 ms, que incloïen 1000 ms preestímul com a període de línia base, i les respostes S1, S2 i S3. Les èpoques que excedien en $\pm 100 \mu\text{V}$ en l'EEG i/o l'EOG van ser automàticament excloses. No es va utilitzar cap filtre passa-banda off-line per l'extracció dels ERPs. Un total de 1173 assajos van ser obtinguts per l'anàlisi, en els que cada subjecte va contribuir amb 71 ± 17 assajos (mitjana \pm SEM).

L'N1 auditiva es va identificar com el component amb màxima negativitat entre 80 i 180 ms de l'ERP dels tres sons estàndard. El component P3 va ser mesurat, posteriorment a la resposta S1, com el pic de màxima positivitat en el rang temporal de 250-450 ms. En cada cas, la diferència entre el pic i la línia base va ser utilitzada com a magnitud (μV) de la resposta.

L'anàlisi de variància one-way (ANOVA) es va dur a terme amb les mesures mitjades de les amplituds d'N1 ERP per tots els elèctrodes amb respecte a la línia base pre-estímul (1000 ms). La reducció d'N1 per la repetició estimular va ser valorada pel decreixement d'amplitud d'N1 pels estímuls repetits. La comparació dels valors del pic d'N1, es va calcular mitjançant una ANOVA de mesures repetides utilitzant com a factors Elèctrode (Fz, C3, Cz, C4 and Pz) x Condició (M1 per S1, S2 i S3). Els valors *P* van ser calculats amb la correcció Greenhouse-Geisser quan va ser necessari. Es van fer comparacions dels valors del pic d'N1 (S1, S2 i S3) *post-hoc* mitjançant la Student's t-test per mostres aparellades quan el factor intra-subjecte - Condició - era estadísticament significatiu.

Anàlisi de la modulació de l'Espectre de Potència associat a un esdeveniment i de la Coherència de fase entre assajos

La modulació de l'espectre de potència i la concentració de fase dels ritmes de l'EEG associats a un esdeveniment per cada assaig van ser estudiats mitjançant l'eina EEGLAB v4.5 (Delorme *et al.*, 2004) en l'entorn MATLAB v7.0 (Mathworks, Natick, MA).

L'anàlisi temps-freqüència assaig-assaig va ser aplicat amb wavelets sinusoidals mòbils corregides per una finestra hanning, el nombre de cicles de les quals s'incrementà de forma lineal amb la freqüència d'anàlisi, des d'un mínim de 2 cicles per 3.9 Hz fins a 13 cicles per

48.8 Hz. Els nivells de significació van ser computats mitjançant distribucions bootstrap, extretes a l'atzar de la línia base de les èpoques i aplicades 200 vegades.

Els canvis en l'espectre de potència associats a un esdeveniment es va analitzar mitjançant l'índex Event-Related Spectral Power (ERSP) (1),

$$ERSP(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (F_k(f, t))^2 \quad (1)$$

on, per n assajos, $F_k(f, t)$ és l'espectre estimat per l'assaig k per la freqüència f i el temps t . L'ERSP mostra l'augment de potència a punt a punt a través de les èpoques, on valors més alts o baixos d'espectre de potència es difereixen de la potència mitja durant els 1000 ms del període de línia base preestímul de les mateixes èpoques (Makeig, 1993). La concentració de fase associada a un esdeveniment va ser computada mitjançant l'índex Inter-Trial Coherence (ITC) (2), similar al "phase-locking index" (Tallon-Baudry *et al.*, 1996),

$$ITC(f, t) = \frac{1}{n} \left| \sum_{k=1}^n \frac{F_k(f, t)}{|F_k(f, t)|} \right| \quad (2)$$

on $| \cdot |$ representa la norma complexa. L'ITC mesura la consistència entre assajos de la fase espectral de l'EEG per cada freqüència i finestra temporal. La mesura ITC pren valors entre 0 i 1, on valors propers a 1 signifiquen quasi-perfecte coherència de fase de l'EEG entre assajos. La significació estadística de la coherència de fase es fonamenta, de la mateixa manera que en l'ERSP, en l'ús del mètode de comparació bootstrap extret a l'atzar de les dades de la línia base. Els resultats d'ITC i ERSP freqüència-a-freqüència van ser també dibuixats sense tenir en compte el llindar estadístic imposat pel bootstrap, oferint l'opció d'observar la distribució de l'ERSP i l'ITC per cada freqüència sense restriccions estadístiques.

Per tal de trobar si els resultats obtinguts d'ERSP i ITC en l'anàlisi assaig-assaig general podrien estar afectats per la variabilitat interindividual en els ERPs, aquelles freqüències que van resultar significatives en l'anàlisi previ (anàlisi assaig-assaig) van ser separatament analitzades per cada subjecte i elèctrode. Posteriorment, els valors del pic d'ERPS i ITC del rang de latència d'N1 de cada subjecte i freqüència van ser comparats per tal de determinar si l'ITC i l'ERSP obtingut després d'S1, S2 i S3 era significativament diferent entre elles. La prova no paramètrica Wilcoxon Signed-Rank per mostres aparellades es va utilitzar en aquest anàlisi per tal d'evitar possibles falses assumpcions sobre la distribució de les dades.

RESULTATS

Potencials Relacionats a un Esdeveniment

Tots els tons (S1, S2 i S3) van elicitar una N1 ERP significativa a tots els elèctrodes estudiats ($P < 0.001$). La Figura 1 representa l'amtjanat global dels ERPs de cada estímul a través dels 16 subjectes per tots els elèctrodes analitzats.

L'atenuació de la N1 va ser mesurada mitjançant la reducció d'amplitud de la N1 a través dels elèctrodes ($F(2,15)=105.9$, $P < 0.0001$) on es van observar efectes de la interacció Elèctrode x Condició ($F(8,15)=5.26$, $P < 0.001$). Això suggeria que la reducció d'amplitud d'N1 no era equivalent en tots els elèctrodes. Comparacions *post-hoc* van ser realitzades per cada valor del pic d'N1 de cada repetició (S1, S2 i S3) i elèctrode per tal d'observar si la reducció d'N1 depenia de la repetició estimular. Tot i que l'N1 era més gran per S1 en comparació a l'N1 per S2 i S3, no es van trobar diferències significatives entre l'amplitud d'N1 per S2 i S3. Aquests resultats s'extenien a tots els elèctrodes. La Taula 1 resumeix totes les comparacions.

L'ANOVA de mesures repetides (Elèctrode x Condició) va ser també computada per les latències d'N1. Tot i que les latències d'N1 no van mostrar efectes de repetició ($F(2,15)=0.49$, $P > 0.1$) o elèctrode ($F(4,15)=0.35$, $P > 0.1$), una interacció significativa Elèctrode x Condició va ser observada ($F(8,15)=19.71$, $P < 0.001$), la qual, en consistència amb l'anàlisi d'amplitud d'N1, suggeria que les latències d'N1 no eren equivalents entre els elèctrodes quan es considerava el factor de repetició.

Canvis en l'espectre de potència i en la coherència de fase associades a un esdeveniment

La Figura 2 A-C representa l'amtjanat global dels ERPs conjuntament amb els resultats globals d'ERSP i ITC de l'anàlisi assaig-assaig (1173 assajos) per les respostes d'S1, S2 i S3 a Cz. Les respostes d'S1 van mostrar ERSP significatiu a 3.9-15.6 Hz ($P < 0.001$), mentre que no es va trobar modulació significativa d'ERSP per les respostes d'S2 i S3 en la banda de freqüència de 3.9-48.8 Hz (Figure 2 B). Tot i així, l'anàlisi temps-freqüència va mostrar valors significatius d'ITC desde 3.9 fins a 15.6 Hz per cada resposta estimular (S1, S2 i S3) ($P < 0.001$) (Fig 2 C).

Per altra banda, es va trobar un augment d'ERSP i ITC de 3.9-5.8 Hz al rang de l'interval corresponent al component P3 ($P < 0.001$, ambdós) després de l'estímul S1. A més, l'ERSP no va ser significatiu ni a S2 ni a S3 després de realitzar el mateix anàlisi per totes les freqüències amb $P < 0.05$, confirmant que els resultats no eren deguts a restriccions

estadístiques (vegeu Fig 2 D i E per l'anàlisi de les dades sense restriccions). Resultats similars van ser trobats per la resta d'elèctrodes analitzats.

Els nostres resultats, quan el mateix anàlisi va ser aplicat a cada subjecte individualment, va mostrar que el comportament l'ERSP i l'ITC per les respostes d'S1, S2 i S3 es corresponia al comportament trobat amb l'anàlisi global (assajos de tots els subjectes), és a dir, augment de la potència espectral ($P < 0.001$) i la coherència de fase per S1 ($P < 0.001$), mentre que les respostes als estímuls S2 i S3 mostraven només increment de les contribucions de la coherència de fase per les respostes d'N1 ($P < 0.001$) (vegeu la Figura 3 A per un exemple de l'anàlisi d'un subjecte individual). Aquests resultats són extensibles a tots els elèctrodes analitzats, pels quals cada N1 ERP apareixia després de l'estímul. A més, la contribució de la coherència de fase quedava validada quan la resposta N1 ERP per S2 i S3 no va ser clara a Pz, però tampoc hi va haver valors significatius clars d'ITC dins la mateixa finestra de latència (Fig 3 A i B).

Tot i així, com que existeix la possibilitat de que diferències en la freqüència dominant interindividual puguin confondre modulacions de l'ERSP quan s'amitjanen tots els assajos de tots els subjectes a la vegada (Klimesch, 1999), es va dur a terme un anàlisi temps-freqüència separat per aquells subjectes que la seva freqüència dominant durant el període de línia base coincidia amb 6-8Hz (2 subjectes), 8-10 Hz (9 subjectes) i 10-12 Hz (7 subjectes). Els resultats d'ERSP i ITC, analitzats separatament en funció de la freqüència dominant, es corresponien amb els resultats de l'anàlisi computat per tots els assajos de tots els subjectes conjuntament ($P < 0.001$ en tots els casos).

Les contribucions d'ERSP subjecte-a-subjecte per l'N1 en S1 van ser més grans que en S2 i S3 per la banda de freqüències 3.9 fins a 15.6 Hz per tots els elèctrodes. De forma més específica, el rang de freqüències baixes (3.9 fins a 9.7 Hz) va aparèixer més consistent després d'aplicar a les comparacions l'ajustament seqüencial Bonferroni. No es van trobar diferències significatives en ERSP en cap elèctrode al comparar l'N1 elicitada per S2 i S3. A més, es van trobar valors d'ITC significativament més baixos en la banda de freqüència compresa entre 3.9 i 15.6 Hz dels ritmes oscil·latoris de l'EEG d'S2 i S3 en comparació a les respostes d'S1 en l'interval d'N1. Tal i com en l'ERSP, després de la correcció Bonferroni, la majoria de les comparacions per les freqüències baixes d'ITC es mantien significatives. Els valors d'ITC per les respostes estimulades repetides (S2 i S3) no van mostrar diferències significatives entre elles (vegeu Taula 2).

DISCUSSIÓ

Degut a la interpretació ambígua dels resultats experimentals en termes dels models generadors dels ERPs (evocat *versus* oscil·latori) donada pels mètodes temps-freqüència existents (Yeung *et al.*, 2004; Mäkinen *et al.*, 2004), el nostre estudi ha explorat la possibilitat que els mecanismes generadors es comportin de forma independent en funció de la modulació d'amplitud d'un component ERP específic (N1 auditiva en un paradigma de repetició de tons).

Els nostres resultats en la resposta a l'estímul S1 mostren una clara N1, on tant l'espectre de potència (3.9-15.6Hz) com la coherència de fase (3.9-15.6Hz) augmentaven en el rang de latència d'N1. A més, el fet que hi hagués un interval temporal llarg de 30 s precedint immediatament l'estímul S1 dona un fort suport a l'argument que, pel primer estímul, només s'analitzen mecanismes de producció d'N1 sense cap interferència d'efectes d'atenuació procedents de presentacions estimuladors prèvies (Nelson and Lassman, 1968). En aquest cas, trobar augment de potència espectral en la resposta a S1 assegura que un mecanisme evocat sosté l'aparició de l'ERP mentre que, tal i com s'ha argumentat en la introducció, un increment de coherència de fase podria aparèixer degut a l'augment transitori de la sincronia de l'EEG i/o una resposta neuronal afegida amb una latència i polaritat fixa, sense garantir la quantitat de contribució per part de cada mecanisme.

En el present estudi, la resposta reduïda d'N1 per l'entrada dels estímuls S2 i S3, els quals eren físicament idèntics a S1 i es presentaven en intervals curts d'aproximadament 500 ms, podria ser explicada per un grau similar de reorganització de fase (3.9-15.6Hz), mentre que la modulació de l'espectre de potència era absent i, d'aquesta manera, obrint l'opció a tenir una explicació basada en les oscil·lacions (Makeig *et al.*, 2004a). La lògica inherent és que un increment de la coherència de fase en absència de modulació de potència proveeix un suport pel model oscil·latori. En conseqüència, la concentració parcial de fase de l'activitat del curs espontani de l'EEG es converteix en el mecanisme més plausible d'explicació de la generació de l'N1 en estímuls repetits observats en l'EEG des del cuir cabellut en aquest cas, i per tant, donant suport al fet que el model oscil·latori no és només una qüestió teòrica.

No obstant, podria ser argumentat que tant la variabilitat inter-subjecte de la latència d'N1 (Makeig, 1993) com les diferències individuals en les freqüències dominants del curs espontani de l'EEG (Klimesch, 1999) podrien confondre o emascarar algun tipus de modulació de l'ERSP posteriorment a amitjanar tot el conjunt d'assajos de tots els subjectes.

Tot i així, aquestes possibles diferències interindividuais no poden explicar la falta de contribució de l'espectre de potència per a les respostes S2 i S3, ja que aquest fenomen també ocorre en els subjectes individualment i després d'agrupar-los en funció de la seves oscil·lacions dominants en l'EEG.

D'altra banda, val la pena tenir en compte que no trobar ERSP a l'EEG posterior als estímuls S2 i S3 no exclou completament l'ocorrència d'una resposta evocada. Un ERSP pla (mitjana = 0) al cuir cabellut podria ser el resultat d'una resposta evocada provocada per un augment de l'espectre de potència i, simultàniament, un decreixement d'espectre de potència degut a una desincronització associada a un esdeveniment (ERD) (Pfurtscheller, 1977), que fos exactament balancejada en el mateix moment i freqüència. Tot i així, la coincidència en intensitat d'aquests efectes oposats per cada freqüència i punt temporal, analitzat després dels estímuls S2 i S3, sembla poc probable.

Per altra banda, hi ha una disminució en les mesures de coherència inter-assaig entre S2 i S3 en relació a l'estímul S1 (vegeu Taula 2). Això podria confirmar treballs previs sobre gating d'N1 (Jansen *et al.*, 2003) si fos interpretat com a una disminució de la reorganització de fase associada a un esdeveniment en la resposta N1 atenuada. No obstant, això és d'alguna manera no conclusiu i, tal i com hem mencionat anteriorment, és degut a la no viabilitat en distingir entre contribucions evocades i oscil·latòries quan ambdós contribucions d'espectre de potència i de coherència de fase apareixen simultàniament en l'anàlisi.

A més, els nostres resultats d'S1 mostren que un procés "extra" neuronal (en termes d'activitat evocada i/o oscil·latòria) juga un paper clau en l'amplitud d'N1 més gran d'S1 en comparació a l'estímul S2 i S3 (vegeu Fig 1). Aquesta contribució neuronal addicional podria ser subjacent a alguns aspectes de novetat de l'estímul suportada pel gran component P3, observat només després d'S1, i àmpliament relacionat a mecanismes atencionals (Picton, 1992). A més, l'anàlisi temps-freqüència del component P3 mostra que, tal i com passa en resposta a S1, un augment tant de l'espectre de potència com de la coherència de fase estarien implicats en la seva generació, el que corroboraria resultats previs en estudis auditiu (Yardonova and Kolev, 1998) i visuals (Makeig *et al.*, 2004b). En base a aquesta activitat neuronal "extra" subjacent a l'N1 d'S1, els estudis d'ERPs suggereixen que un "canvi atencional" pot ser elicitat per l'inici de l'estímul (al marge de la repetició/canvi), en particular si aquest apareix després d'interval·ls llargs "silenciosos" (Folk *et al.*, 1992). Tot i que, s'ha suggerit que l'N1 reflecteix un detector transitori del sistema d'entrada d'estímuls, majoritàriament localitzat en àrees bilaterals supratemporals (Näätänen, 1992), també s'ha afirmat que la N1 podria provocar un procés de captura atencional per tal de percebre

conscientment un estímul (Näätänen, 1990, 1992), i així, facilitar respostes sensorials i motores elicitades per l'estímul (Näätänen and Picton, 1987), el qual podria ser realitzat en fonts frontals (Giard *et al.*, 1994). Tenint en compte aquest argument, l'N1 en S1 podria incorporar una funció extra quan es comparés amb l'N1 atenuada d'S2 i S3, corresponent a l'esmentat procés de canvi atencional. En el marc d'aquesta assumpció doncs, tot i que l'N1 a S1 podria implicar mecanismes de sincronia dels generadors neuronals supratemporals bàsics, altres estructures corticals responsables del mecanisme de "canvi atencional" (i.e. fonts frontals) respondrien diferent (i.e. augmentant la taxa de dispar neuronal), i així donant lloc a la contribució d'augment de potència que s'ha trobat. Una explicació alternativa sorgiria si es té en compte que aquella xarxa neuronal implicada en la resposta d'S1, també corresponent a la implicada en S2 i S3, respongués amb mecanismes diferents degut a l'estat neuronal de la xarxa influenciada per la sobtada entrada prèvia d'S1. Així, la detecció de la novetat relacionada a S1 podria generar una resposta transitòria que canviaria el nivell d'activitat de la xarxa neuronal implicada (David *et al.*, 2005), modificant el seu comportament en front S2 i S3. No obstant, aquestes propostes no poden ser verificades amb els nostres resultats. Una manera de fer-ho seria estudiar el dinamisme (en termes evocats/oscil·latoris) de cada font neuronal implicada en la generació de l'ERP (Makeig *et al.*, 2002 i 2004b; Grau *et al.*, *submitted*).

En la línia d'estudis previs (Makeig *et al.*, 2002; Klimesh *et al.*, 2004; Gruber *et al.*, 2005), els nostres resultats mostren que el mecanisme de reset de fase de generació d'ERP és un fenomen multifreqüència. Això podria ser explicat per l'assumpció que la concentració de fase associada a un esdeveniment podria incloure la co-activació d'una xarxa neuronal, sostinguda per diferents assemblees neuronals amb patrons oscil·latoris diferents (Salinas and Sejnowski, 2001; Varela *et al.*, 2001). A més, resultats recents donen suport a la visió de que components estadístics independents de diverses àrees anatòmicament diferenciades podrien contribuir a la producció d'un ERP (Jung *et al.*, 2001; Makeig *et al.*, 2002; Anemüller *et al.*, 2003; Marco-Pallarés *et al.*, 2005). Els resultats presents, suggereixen que una línia per estudis futurs seria la de considerar si cada estructura contribuiria a l'ERP amb varis mecanismes (i.e. evocat, oscil·latori o amdots), el qual és consistent amb la proposta que cada un codificaria característiques diferents de la informació relacionada amb l'estímul (Shah *et al.*, 2004). Tot i així, que cada mecanisme pugui representar un processament diferenciat exigeix més investigació.

Tot i el gran nombre d'estudis i l'interès del tema, els mecanismes fisiològics que podrien explicar totalment el model oscil·latori encara no s'han establert (Buzsaki 2005; David *et al.*, 2005). No obstant, alguns estudis recents aporten algunes vies per ajudar a avançar en la

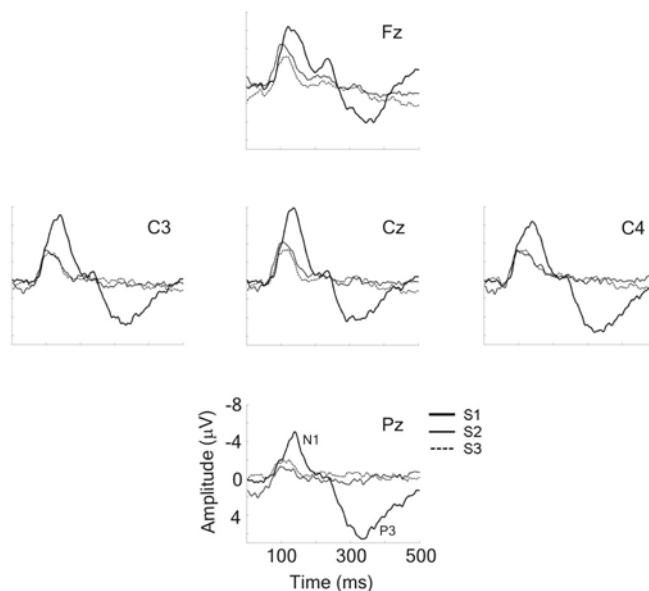
seva clarificació. Per una banda, a Huxter *et al.* (2003), el registre d'activitat de neurones individuals a l'hipocamp en rates ha demostrat que la fase de l'activitat theta podria ser modulada en funció de factors externs (i.e. localització animal i velocitat de moviment). Per altre banda, Siapas *et al.* (2005) ha trobat recentment que la sincronia de theta entre neurones del còrtex prefrontal medial (mPFC) i de l'hipocamp no estava necessàriament associat a canvis en la taxa de dispar de les neurones del mPFC. Els autors suggerien que l'aparent absència de potència de theta al mPFC podria ser explicada per característiques de les connexions entre el mPFC i l'hipocamp. Així, hipotetitzaven que el reset de fase podria ser degut a la modulació de l'excitabilitat de les cèl·lules piramidals per una xarxa inhibidora del mPFC basada en neurones laterals, que seria imperceptible a escala macroscòpica (com l'EEG) degut a l'ordre geomètric atzarós i al seu tamany relativament petit. Una aproximació similar podria servir per explicar els canvis en la unió neuronal sense augment d'espectre de potència concomitant en l'estudi present. Finalment, una altra aproximació està fonamentada en els estudis teòrics que han mostrat que el reset de fase oscil·latori podria aparèixer sense la concurrència d'augment de potència dependent de la força de l'activitat de la xarxa neuronal (David *et al.*, 2005).

Tot i que aquests resultats donen un clar suport a la visió que l'activitat oscil·latria és responsable de la generació de certs ERPs, també deixa clar que la modulació d'amplitud i fase pot operar conjuntament al cervell, tal i com s'ha indicat recentment amb senyals simulades (David *et al.*, 2005). Per això, el fenomen d'EEG relacionat a un esdeveniment podria ser entès com un espai espectral temps-freqüència on els aspectes evocats i oscil·latoris podrien coexistir simultàniament (Makeig *et al.*, 2004a).

AGRAÏMENTS

Els autors donen les gràcies a Arnaud Delorme i Scott Makeig per la seva aportació generosa de software. Aquest estudi ha sigut possible mitjançant ajuts a Carles Grau de la Generalitat de Catalunya (2004XT-00097), el Ministeri de Ciència i Tecnologia (BSO2000-0679) i la Unió Europea (FP6-507231, SENSATION).

FIGURES

**Figura 1**

Els ERPs amigitjats globalment en resposta al primer (S1), segon (S2) i tercer estímul (S3) per tots els elèctrodes analitzats permeten observar l'amplitud més petita en resposta a S2 i S3 en comparació a S1 degut a la repetició de l'estimulació entrant. A més, un component P3 destacat apareix després de l'estímul S1, però no després de les respostes a S2 i S3. Els estímuls han estat presentats a 0 ms.

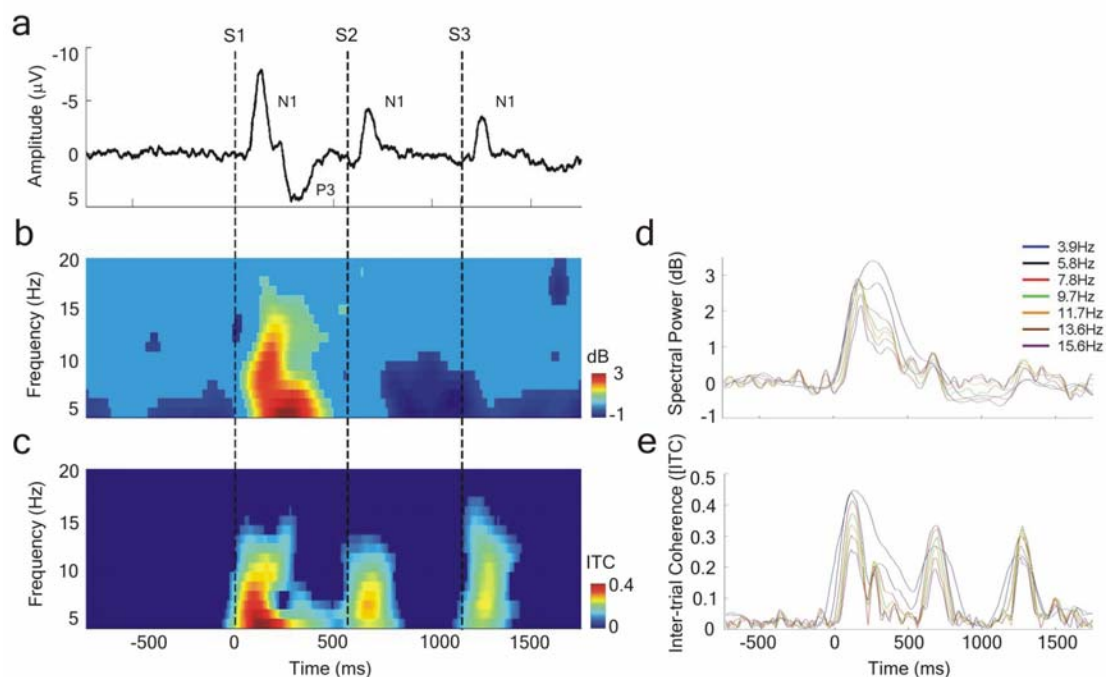


Figura 2

(A) ERP amitjanat entre els assajos de tots els subjectes ($N=1173$) en resposta a l'estímul primer (S1), segon (S2) i tercer (S3) a l'elèctrode Cz. Anàlisi d'ERSP (B) i ITC (C) per un rang de freqüències de 3.9-20 Hz de les respostes posteriors a S1, S2 i S3. No es va trobar ERSP ni ITC significatiu en el rang de freqüències de 20-48.8 Hz. Les àrees acolorides mostren l'ERSP i l'ITC que són estadísticament significatius ($P<0.001$) en comparació a la línia base. Les línies negres discontinües mostren l'inici de la presentació dels estímuls S1, S2 i S3. La descomposició freqüència-a-freqüència de l'ERSP (D) i ITC (E) per 3.9-15.6 Hz sense computació de bootstrap mostra que, tot i que l'augment d'ERSP i ITC en resposta a S1, les respostes d'S2 i S3 només ho fan en ITC.

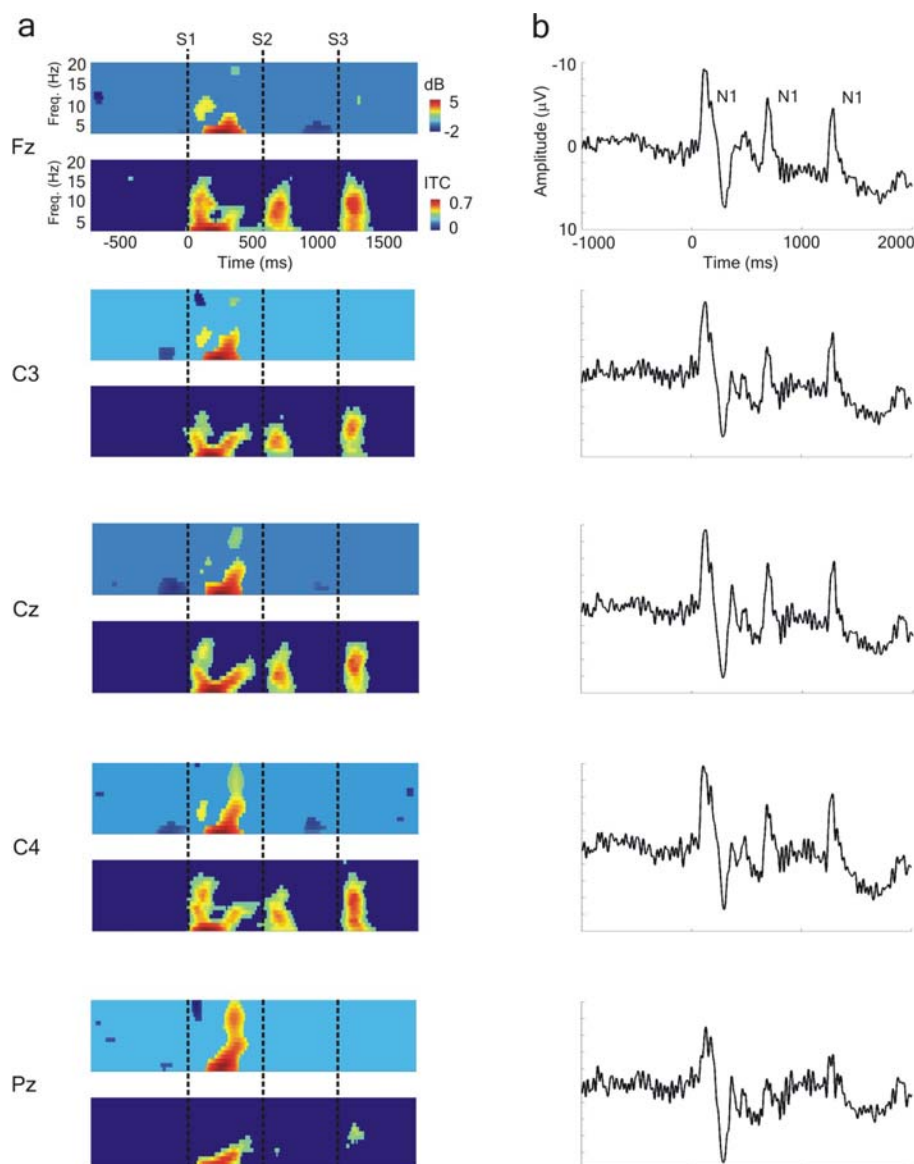


Figura 3

(a) Anàlisi temps-freqüència (ERSP i ITC) d'un subjecte per tots els elèctrodes. Per cada elèctrode, els panells de dalt mostren aquells valors d'ERSP que han resultat significatius en la comparació del període de temps posterior als estímuls S1, S2 i S3 respecte a la línia base ($P < 0.001$). Els panells d'abaix mostren aquelles freqüències que han mostrat sincronia de fase associada a un esdeveniment per cada estímulo en comparació a la línia base ($P < 0.001$). (b) ERP amitjanat global de 87 assajos que contenen les respostes a S1, S2 i S3. Mentre que l'ERSP i l'ITC són significatius per S1, per les respostes S2 i S3 només l'ITC apareix com a mecanisme de producció de l'ERP. A més, els resultats a Pz mostren que, mentre l'ERP per S1 conté ERSP i ITC, no sembla haver un ERP clar a S2 i això tampoc expressa cap valor significatiu d'ERSP i ITC. Les línies discontinües indiquen l'inici de la presentació dels estímuls S1, S2 i S3.

TAULES

(t(15) values)	Fz	C3	Cz	C4	Pz
S1 Vs S2	-6.09**	-5.99**	-5.11**	-5.07**	-6.09**
S1 Vs S3	-3.97**	-6.26**	-4.99**	-4.39*	-3.97**
S2 Vs S3	2.63	-0.23	-0.94	0.00	1.45

Taula1

Comparació entre l'amplitud pic de l'N1 per S1, S2 i S3 utilitzant Student t-test per mostres aparellades (**: $P < 0.001$, *: $P < 0.01$).

	Fz			C3			Cz			C4			Pz		
	S1	S1	S2	S1	S1	S2	S1	S1	S2	S1	S1	S2	S1	S1	S2
	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs	Vs
	S2	S3	S3	S2	S3	S3	S2	S3	S3	S2	S3	S3	S2	S3	S3
ERSP															
3.9Hz	+++	+++	-	+++	+++	-	++	+++	-	+++	+++	-	+++	+	-
5.8Hz	++	+++	-	+++	+++	-	+++	+++	-	+++	+++	-	+++	+++	-
7.8Hz	++	+	-	+++	+++	-	+++	++	-	+++	+++	-	+	+	-
9.7Hz	+	+	-	+++	++	-	+++	++	-	+++	+++	-	+	+	-
11.7Hz	+	+	-	+++	+	-	+++	++	-	+++	+++	-			
13.6Hz	+	+	-	+	+	-	+++	++	-	+	+	-			
15.6Hz	-	+	-	+	+	-	++	++	-	+	+++	-			
ITC															
3.9Hz	+++	+	-	+++	+++	-	+++	+++	-	+++	+++	-	+	+++	-
5.8Hz	+++	+++	-	+++	+++	-	++	++	-	+	+++	-	+	+++	-
7.8Hz	+	+	-	+++	+++	-	++	++	-	+++	+++	-	+	+	-
9.7Hz	+	+	-	+++	+	-	++	+	-	+	+	-	+	+	-
11.7Hz	+++	+	-	+	+	-	+	+	-	+++	+	-			
13.6Hz	+++	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-			
15.6Hz	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-			

Taula 2

Resultats de Wilcoxon Signed-Ranked Test per a mostres aparellades en la comparació de la Perturbació Espectres Associada a un Esdeveniment (ERSP) i la Coherència Inter-assaig (ITC) entre els tres estímuls (S1, S2 i S3) a la latència del pic de l’N1. Les comparacions van ser realitzats en aquelles freqüències que eren significatives després de computar l’anàlisi temps-freqüència assaig-assaig global (1173 assajos) (+++: $P < 0.0001$, ++: $P < 0.001$, +: $P < 0.01$ and -: $P > 0.01$). Aquelles comparacions estadísticament significatives després de l’ajustament seqüencial de Bonferroni estan en color gris.

REFERÈNCIES

- Anemuller, J., Sejnowski, T.J., Makeig, S., 2003. Complex independent component analysis of frequency-domain EEG data, *Neural Networks*. 16,1311-1323.
- Basar, E., 1980. EEG-Brain Dynamics: Relation Between EEG and Brain Evoked Potentials Elsevier, New York.
- Boutros, N.N., Belger, A., Campbell, D., D'Souza, C., Krystal, J., 1999. Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. *Psychiatry Res.* 88, 119-130.
- Brandt, M.E., Jansen, B.H., Carbonari, J.P., 1991. Pre-stimulus spectral EEG patterns and the visual evoked response. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 80, 16-20.
- Buzsáki, G., Draguhn, A., 2005. Neural Oscillations in Cortical Networks. *Science* 304: 1926-1929.
- David, O., Harrison L., Friston K.J., 2005. Modelling event-related responses in the brain. *Neuroimage*. 25, 756-770.
- Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics. *J. Neurosci. Methods*. 134, 9-21.
- Folk, C.L., Dawson, M.E., Schell, A.M., Johnston, J.C., 1992. Involuntary covert orienting is contingent on attentional control settings. *J. Exp. Psychol.: Hum. Percept. and Perform.*, 18, 1030-1044.
- Ford, J.M., Mathalon, D.H., Kalba, S., Whitfield, S., Faustman, W.O., Roth, W.T., 2001. Cortical responsiveness during talking and listening in schizophrenia: an event-related brain potential study. *Biol. Psychiatry* 50: 540-549.
- Giard, M.H., Perrin, F., Echallier, J.F., Thevenet, M., Froment, J.C., Pernier, J., 1994. Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 92: 238-252.
- Gruber, W.R., Klimesch, W., Sauseng, P., Doppelmayr, M., 2005. Alpha Phase Synchronization Predicts P1 and N1 Latency and Amplitude Size. *Cereb. Cortex*. 15, 371-377.
- Hillyard, S.A., 1985. Electrophysiology of human selective attention. *Trends Neurosci.* 8, 400-405.
- Huxter, J., Burgess, N., O'Keefe, J., 2003. Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature* 425: 828-832
- Jansen, B.H., Agarwal, G., Hedge, A., Boutros, N.N., 2003. Phase synchronization of the ongoing EEG and auditory EP generation. *Clin. Neurophysiol.* 114, 79-85.

- Jung, T.P., Makeig, S., McKeown, M. J., Bell, A. J., Lee, T.W., Sejnowski, T. J., 2001. Imaging brain dynamics using Independent Component Analysis. *Proceedings of the IEEE*. 89, 1107-1122.
- Klimesch, W., 1999. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain. Res. Brain. Res. Rev.* 29, 169-195.
- Klimesch, W., Schack, B., Schabus, M., Doppelmayr, M., Gruber, W., Sauseng, P., 2004. Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1-N1 complex and are related to memory performance. *Brain. Res. Cogn. Brain. Res.* 19, 302-316.
- Kruglikov, S.Y., Schiff, S.J., 2003. Interplay of electroencephalogram phase and auditory-evoked neural activity. *J. Neurosci.* 23, 10122-10127.
- Loveless, N., Hari, R., Hamalainen, M., Tiihonen, J., 1989. Evoked responses of human auditory cortex may be enhanced by preceding stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 74, 217-227.
- Loveless, N., Levanen, S., Jousmaki, V., Sams, M., Hari, R., 1996. Temporal integration in auditory sensory memory: neuromagnetic evidence. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 100, 220-228.
- Makeig, S., 1993. Auditory Event-Related Dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 86, 283-293.
- Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T.P., Enghoff, S., Townsend, J., Courchesne, E., Sejnowski, T.J., 2002. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science*. 295, 690-694.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., Delorme, A., 2004a. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn. Sc.* 8, 204-210.
- Makeig, S., Delorme, A., Westerfield, M., Jung, T.P., Townsend, J., Courchesne, E., Sejnowski, T.J., 2004b. Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *PLOS Biol.* 2, 747-762.
- Mäkinen, V., May, P., Tiitinen, H., 2004. Transient brain responses predict the temporal dynamics of sound detection in humans. *Neuroimage*. 21, 701-706.
- Marco-Pallarés, J., Grau, C., Ruffini, G. 2005. Combined ICA-LORETA analysis of mismatch negativity. *Neuroimage*. 25, 471-477.
- McEvoy, L., Levanen, S., Loveless, N., 1997. Temporal characteristics of auditory sensory memory: neuromagnetic evidence. *Psychophysiology* 34, 308-316.

- Näätänen, R., Picton, T., 1987. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24: 375-425.
- Näätänen, R., 1990. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive functions. *Behav. Brain Sci.* 13: 201-288.
- Näätänen, R., 1992. *Attention and Brain Function*. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey.
- Nelson, D.A., Lassman, F.M., 1968. Effects of intersignal interval on the human auditory evoked response. *J. Acoust. Soc. Am.* 44,1529-1532.
- Pantev, C., Okamoto, H., Ross, B., Stoll, W., Ciurlia-Guy, E., Kakigi, R., Kubo, T., 2004. Lateral inhibition and habituation of the human auditory cortex. *Eur. J. Neurosci.* 19, 2337-2344.
- Penny, W.D., Kiebel, S.J., Kilner, J.M., Rugg, M.D., 2002. Event-related brain dynamics. *Trends Neurosci.* 25, 387-389.
- Pfurtscheller, G., 1977. Graphically display and statistical evaluation of event-related desynchronization (ERD). *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 43, 757-760.
- Picton, T.W., 1992. The P300 wave of the human event-related potential. *J. Clin. Neurophysiol.* 9, 456-479.
- Rodriguez, E., George, N., Lachaux, J.P., Martinerie, J., Renault, B., Varela, F.J., 1999. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature.* 397, 430-433.
- Sable, J.J., Low, K.A., Maclin, E.L., Fabiani, M., Gratton, G., 2004. Latent inhibition mediates N1 attenuation to repeating sounds. *Psychophysiology* 41: 636-642.
- Salinas, E., Sejnowski, T., 2001. Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 539-550.
- Sayers, B.M., Beagley, H.A., Hensall, W.R., 1974. The mechanism of auditory evoked EEG responses. *Nature.* 247, 481-483.
- Schroeder, C.E., Steinschneider, M., Javitt, D.C., Tenke, C.E., Givre, S.J., Mehta, A.D., Arezzo, J.C., Vaughan, H.G.J., 1995. Localization of ERP generators and identification of underlying neural processes. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 44(Suppl), 55-75.
- Shah, A.S., Bressler, S.L., Knuth, K.H., Ding, M., Mehta, A.D., Ulbert, I., Schroeder, C.E., 2004. Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb. Cortex.* 14, 476-483.
- Siapas, A.G., Lubenov, E.V., Wilson, M.A., 2005. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron* 46: 141-151.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., Pernier, J., 1996. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J. Neurosci.* 16, 4240-4249.

Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J., 2001. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Neurosci.* 2, 229--238.

Vaughan, H.G. Jr., Arezzo, J.C., 1988. The neural basis of event-related potentials. In: *Human event-related potentials* (Picton TW, ed.), vol. 3, pp. 45-94. New York: Elsevier Science Publishers.

Yardonova, J., Kolev, V., 1998. Developmental changes in the theta response system: a single sweep analysis. *J. Psychophysiol.* 12, 113-126.

Yeung, N., Bogacz, R., Holroyd, C.B., Cohen, J.D., 2004. Detection of synchronized oscillations in the electroencephalogram: An evaluation of methods. *Psychophysiology.* 41, 822-832.

3.1.2 Limitacions de l'estudi

Els resultats del treball previ permeten concloure que els mecanismes oscil·latoris de modulació d'espectre de potència (ERSP) i realineació de fase (ITC) poden tenir comportaments diferenciats en la generació de certs ERPs en funció de la situació experimental en la que es troben immersos (repetició vs no repetició). Els resultats, a més, mostren com els mecanismes de realineació de fase de certs components freqüencials poden ser els responsables de l'aparició de la N1 auditiva en condicions de repetició estimular. Aquest fet valida el model oscil·latori ja que compleix una de les condicions excloents entre aquest últim i el model evocat, és a dir, augment de realineació de fase sense modulació concurrent de l'espectre de potència.

Tot i així, aquest estudi no pot contrastar l'opció que diversos mecanismes oscil·latoris intracraneals quedin contrabalancejats (i.e. anulats) de manera que resulti en una nul·la modulació de l'espectre de potència en la superfície cranial (Makeig, 1993). En aquest sentit, Siapas et al. (2005) suggereix que la falta de modulació d'espectre de potència en registres de "gran escala" (com l'EEG) no té perquè captar, per exemple, "micro" modulacions de l'activitat elèctrica (i.e. entrada/sortida de ions) en tots els casos, degut a que, per la geometria de l'arbre dendrític, aquestes podrien cancel·lar-se sense haver d'arribar en forma de corrent a la superfície cranial.

A més a més, en el present estudi es mostra que els mecanismes de realineació de fase de les oscil·lacions captades desde la superfície del crani són els responsables únics de l'aparició de l'N1 auditiva suprimida (S2 i S3). Però no s'estudia quins poden ser els mecanismes neuronals responsables a aquesta sincronia, tot i que, cal tenir en compte que els coneixements actuals sobre aquest tema són encara molt limitats (Buszáki i Draguhn, 2004; David et al., 2005). Mitjançant l'EEG, determinar de forma precisa els mecanismes neuronals associats a la realiniació de fase resulta impossible degut a la seva poca resolució espacial. Però gràcies a l'aplicació combinada d'eines matemàtiques avançades (ICA, LORETA, Time-Frequency) és possible desentrallar la implicació de l'activitat oscil·latòria de les estructures neuronals subjacents a la generació de l'N1 auditiva (*estudi II*).

Finalment, una de les implicacions directes dels resultats que es mostren en el present estudi és que si les oscil·lacions neuronals de certs components freqüencials són les responsables de l'aparició de l'N1 atenuada (S2 i S3), l'estat oscil·latori del sistema neuronal en que l'estímul és administrat ha de poder determinar com serà la resposta neuronal evocada

(ERP). Així, l'entrada de l'estímul provoca una reorganització de l'estat instantani oscil·latori neuronal per tal de sincronitzar certs patrons freqüencials i així donar lloc a l'aparició de l'ERP (Makeig et al., 2002). Aquesta interacció ha de quedar reflectida mitjançant l'estudi de l'estat oscil·latori en el moment en el que l'estímul és administrat i així comprovar com la resposta evocada (ERP) pot veure's afectada per l'estat neuronal previ a l'estímul (Buszáki, 2006). En aquesta línia Kruglikov i Schiff (2003) mostraren com l'amplitud de l'ERP P50 auditiu tenia una dependència de la fase instantània d'una àmplia banda de freqüències 10-50 Hz en el que s'administrava un estímul auditiu. A Fuentemilla et al. (2007a) es mostra com mecanismes semblants als mostrats en l'estudi de Kruglikov i Schiff (2003) també poden estar presents en la N1 auditiva.

3.2 Estudi funcional de l'activitat oscil·latòria neuronal subjacent a l'ERP auditiu N1 i la seva supressió

L'estudi que es presenta a continuació és una prolongació del presentat prèviament, i es proposa superar certes limitacions metodològiques de l'anterior, és a dir, tal i com s'exposa en la discussió de l'estudi I, els mecanismes neuronals oscil·latoris trobats podrien respondre tant a la interrelació de diversos grups neuronals actuant de forma coordinada com a l'activitat de grups neuronals locals que responen de forma transitòria a l'entrada d'un esdeveniment.

Les limitacions de resolució espacial de la tècnica de l'EEG, juntament amb el desconeixement de les condicions de propagació i generació de l'activitat elèctrica intracerebral de forma exacta (geometria, nombre de fonts de corrent, etc.), fa que sigui difícil discriminar les fonts corticals subjacents a la generació de l'activitat registrada desde la superfície cranial de forma directa. A aquesta limitació, emmarcada dins el conegut *problema invers* (Nunez and Srinivasan, 2006), representa un inconvenient major en la tècnica de l'electroencefalografia actual. Tot i així, avui en dia, es poden usar diversos mètodes tomogràfics que, mitjançant algorismes específics, poden oferir una sol·lució espacial que permet estudiar les fonts corticals subjacents a una activitat donada (vegeu Grave de Peralta et al. (2000) per una revisió de mètodes). No obstant, sabem que l'activitat elèctrica cortical subjacent a l'aparició d'un ERP ve determinada per perturbacions coordinades de fonts distribuïdes múltiples (Bressler i Kelso, 2001). Com que la conducció elèctrica a la superfície cranial d'aquests processos normalment es superposa (Makeig et al., 2004b), aquests no poden ser identificats directament mitjançant l'estudi de l'activitat registrada a la superfície cranial. Des d'aquest punt de vista, és necessari utilitzar mètodes que permetin separar activitats independents entre elles, és a dir que puguin ser considerades com contribucions específiques a l'ERP registrat a la superfície cranial.

Com que l'activitat cortical coordinada específica pot ser caracteritzada per una distribució temporal independent i espacial fixa, l'Anàlisi de Components Independents (ICA) ha mostrat la seva validesa per identificar contribucions neurals amb màxima independència estadística (Jung et al., 2001). Aquesta independència estadística té el seu fonament en l'assumpció que cada elèctrode registra "sumes" lineals de l'activitat específica intracortical que arriba a la superfície cranial de forma barrejada. L'ICA ha demostrat la seva eficàcia en l'estudi d'altres processos corticals reflexats en ERPs com la MMN (Marco-Pallarés et al.,

2006), la P3 (Makeig et al., 2004b) o la N1 visual (Makeig et al., 2002), i també s'ha emprat en l'anàlisi de la senyal registrada amb fMRI (Karunanayaka et al., 2007).

L'objectiu del present estudi és aproximar-nos a la naturalesa dinàmica de l'activitat cortical subjacent a l'ERP N1 auditiu i la seva supressió amb la repetició d'estímuls idèntics. Per fer-ho s'ha adoptat una òptica integradora considerant els diferents paràmetres que poden caracteritzar una activitat específica funcional cortical. És a dir, independència estadística (mitjançant ICA), distribució espacial fixa (mitjançant LORETA), distribució temporal independent (mitjançant l'estudi de l'evolució temporal d'ICA) i caràcter oscil·latori (mitjançant anàlisi temps-freqüència).

Totes aquestes caracteritzacions ens poden ajudar a capturar subcomponents específics i funcionals de l'activitat cortical relacionada amb un procés concret. En el treball, a més, es planteja l'opció d'avaluar la seva modulació en funció d'una modificació experimental (i.e. supressió d'N1). Aquesta estratègia ens permetria identificar contribucions neuronals específiques a la realització d'una tasca i en conseqüència, delimitar possibles subunitats funcionals implicades en la seva realització.

3.2.1 *Estudi II: "Dinàmica neuronal funcional subjacent a la resposta auditiva N1 i a la supressió d'N1"*

Submitted

Dinàmica neuronal funcional subjacent a la resposta auditiva N1 i a la supressió d'N1

Grau C^{a*}, Fuentemilla Ll^a, Marco-Pallarés J^b

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

^b Otto-Von-Guericke-Universität Magdeburg.
Institut Für Psychologie II, Germany

*Correspondence should be addressed to:

Dr. Carles Grau
Neurodynamics Laboratory
Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology
Pg Vall d'Hebrón, 171, 08035
Barcelona, Catalonia (Spain)
Telephone: +34 93 312 50 47
Fax: +34 93 403 44 24
e-mail: carlesgrau@ub.edu

RESUM

La presentació de tríades de tons auditiu idèntics precedits per un interval silenciós de 30 s produeix una sèrie de tres Potencials amplitud N1 associats a un Esdeveniment (ERPs), dels quals el primer és de major amplitud (N1 no suprimida) que el segon i el tercer (N1 suprimida). S'han obtingut components de màxima independència estadística (Independent Components, ICs) de les respostes d'EEG assaig-assaig multielèctrode mitjançant l'algorisme ICA, i posteriorment, s'han buscat les estructures cerebrals subjacents mitjançant la solució inversa LORETA, i les contribucions oscil·latòries mitjançant un anàlisi temps-freqüència de cada IC. Els mecanismes corticals de la N1 no suprimida van ser desglossats en cinc ICs, agrupats en dues finestres temporals (aparició inicial i aparició tardana) involucrant la participació d'estructures temporals, frontals i parietals, i implicant contribucions oscil·latòries a l'EEG d'augment de potència i una possible concentració de fase principalment de les bandes theta, alfa i beta baix. La N1 suprimida va ser deguda a la modulació de dos dels ICs d'aparició inicial implicats prèviament en la N1 no suprimida, involucrant només estructures temporals i amb contribucions oscil·latòries principalment de concentració de fase de theta i alfa. Els resultats presents, mostrant canvis quantificables dels descriptors dels ICs - i.e. finestra temporal d'activació, estructures implicades i contribucions oscil·latòries - extretes de dues situacions funcionals diferents (no supressió *versus* supressió d'N1), donen suport a que ICA no és simplement un model estadístic de cerca de "variables latents" quan s'aplica als ERPs, sinó que pot ajudar a capturar subunitats funcionals específiques subjacents al dinamisme cerebral.

INTRODUCCIÓ

Les respostes cerebrals associades temporalment a un esdeveniment (estímul, resposta o tasca conductual) han estat objecte d'estudi durant dècades mitjançant l'anàlisi d'un conjunt d'assaigs associats a un esdeveniment per tal d'obtenir els Potencials relacionats a un Esdeveniment (Event-Related Potentials, ERPs). Tot i que l'ERP anàlisi s'assembla a ones bàsiques, s'ha comprovat que implica una activitat dinàmica neuronal complexa que és probable que emergeixi desde múltiples escales temporals i fonts corticals especialitzades distribuïdes espacialment (Bressler and Kelso, 2001; Makeig et al., 2004). Per aquest motiu, s'ha proposat que la interacció a gran-escala d'aquestes contribucions neuronals als ERPs dona lloc a la seva integració funcional, la qual permet realitzar activitats funcionals específiques (Friston, 2005). A més, s'ha destacat la rellevància de l'activitat oscil·latòria com a marc pel qual la integració funcional de l'activitat neuronal distribuïda es duu a terme (Fries, 2005). Efectivament, recent evidència experimental convergent ha mostrat que les neurones que conformen una xarxa funcional poden estar connectades de forma transitòria mitjançant connexions dinàmiques recíproques (Varela et al., 2001), donant lloc a múltiples bucles retroalimentats que permeten l'emergència d'un comportament neuronal basat en oscil·lacions (Bressler, 2002). Tenint en compte aquesta argumentació, les propietats funcionals subjacents a un ERP, és improbable que puguin ser capturades únicament mitjançant l'estudi de la representació del seu curs temporal i les característiques de l'activitat elèctrica anàlisiada, sinó que exigeixen la identificació de la seva evolució temporal, topografia cortical i comportament oscil·latori (Fogelson et al., 2006), característiques que només poden ser estudiades al nivell d'assaig-assaig.

El concepte dels ERPs com una composició de clusters orquestrats de contribucions neuronals distribuïdes, que transitòriament s'integren per donar suport a una activitat funcional específica, ha estat potenciat mitjançant l'anàlisi de dades d'EEG de múltiples elèctrodes amb ICA (Independent Component Analysis) (Makeig et al., 2002; Penny et al., 2002). En conseqüència, els ERPs podrien ser desglossats en contribucions estadístiques de màxima independència (Components Independents, ICs), que podrien ser descrits per característiques tempo-estructurals (Makeig et al., 2002; Marco-Pallarés et al., 2005) i freqüencials (Makeig et al., 2004a). Això permet proposar que les propietats de màxima independència estadística i la caracterització fisiològica multifacètica (en els dominis temporal, espacial i freqüencial) de cada ICs suggereix que aquestes permeten captar també subunitats funcionals corticals. No obstant, actualment, no hi ha cap evidència experimental

que els ICs es modulin en funció de manipulacions experimentals, tot i que això transferiria als ICs, unequivocament, entitat amb significat funcional.

El primer objectiu d'aquest treball és evidenciar que l'activitat funcional específica de la computació cerebral capturada separatament mitjançant els ICs i els seus descriptors (i.e. temps-estructures-freqüència) pot mostrar canvis quantificables en situacions funcionals diferenciades. Amb aquesta finalitat, hem seleccionat l'N1 auditiva, la qual davant estimulació externa repetida mostra una reducció d'amplitud (gating o supressió repetitiva) (Näätänen, 1992; Friston, 2005), la qual ha estat associada a protegir-nos de l'entrada d'informació redundant en el dia a dia de la nostra vida quotidiana (Näätänen, 1992). L'avantatge d'aquest paradigma experimental resideix en el fet que, sent tots els estímuls físicament idèntics, es pot descartar la participació d'altres canvis funcionals subjacents a la reducció d'amplitud d'N1 que no siguin els proveïts intrínscament pel substrat neuronal.

El segon objectiu del treball és avançar en la caracterització del dinamisme neural funcional subjacent a la resposta auditiva N1 i la supressió d'N1. S'ha demostrat que l'ERP auditiu N1 implica una xarxa neuronal complexa involucrant diverses propietats dinàmiques descrites per contribucions temporals, espacials i espectrals. Així, en el domini temporal, estudis electromagnètics amb senyal obtinguda en el cuir cabellut (MEG) (McEvoy et al. 1997; Loveless et al. 1996) i d'EEG intracortical (iEEG) (Brugge et al., 2003) han evidenciat activacions seqüencials diferenciades referides com a N1 "inicial" (~80 ms) i "tardana" (~130 ms) (Näätänen, 1992). A més, en el domini espacial, s'ha proposat que l'N1 es serveix d'un procés de multigeneració (Näätänen and Picton, 1987), involucrant regions temporals (Hari et al., 1980; Elberling et al., 1982), frontals (Knight et al., 1980), cingulat (Baudena et al., 1995) i parietals (Knight et al., 1980). I, en el domini freqüencial, l'estudi de l'activitat neuronal oscil·latria subjacent a l'N1 auditiva ha demostrat la participació d'un fenomen multifreqüència implicat augment de potència espectral i reset de fase de les bandes theta i alfa en l'EEG (Jansen et al., 2005; Fuentemilla et al., 2006). A més, s'ha argumentat que la supressió de l'N1 pot ser deguda a una modulació funcional dels processos bàsics de l'N1, com cicles de recuperació diferenciats de les contribucions de l'N1 "inicial" i "tardana" (Loveless et al., 1996), o una disminució de la sincronia de fase conjuntament amb una desaparició de la modulació de l'espectre de potència concomitant de theta i alfa del cuir cabellut (Fuentemilla et al., 2006). Tot i així, actualment no existeix cap estudi integrat comparatiu dels ICs d'N1 i l'N1 suprimida, i el comportament dels descriptors temps-espai-freqüència relacionats amb la supressió repetitiva, tot i que això podria aportar nous coneixements en l'estudi de la dinàmica neural funcional de la N1.

Aquí, adreçem aquestes qüestions mitjançant l'aplicació d'una aproximació analítica fonamentada en 3 passos. Els dos primers passos s'han basat en la combinació de l'Anàlisi dels Components Independents (ICA) (Bell and Sejnowski, ; Jung et al., 2001) + Tomografia de baixa resolució (LORETA) (Pascual-Marqui et al., 1994; Pascual-Marqui, 1999) proposat per Marco-Pallarés et al. (2005). L'ICA s'ha utilitzat per identificar de forma cega modes neuronals que descriu activitat electromagnètica concurrent que és espacialment fixa i temporalment independent (Makeig et al., 2004; McKeown et al., 1998), mentre que l'anàlisi LORETA dels mapes espacials associats a cada IC ofereix solucions (al problema invers) de les fonts neuronals localitzades de cada component (Marco-Pallarés et al., 2005). Per últim, el contingut espectral de cada IC serà estudiat mitjançant l'anàlisi temps-freqüència assaig-assaig (Makeig et al., 2004).

MATERIAL I MÈTODE

Subjectes

16 subjectes dretans sans (7 dones), 25.4 ± 1.6 anys (rang d'edat 20-28), després que se'ls descrigués el treball, donaren el seu consentiment escrit per participar en l'estudi. Cap subjecte tenia història de dany cerebral, malaltia neurològica, problemes audiològics, malalties mèdiques severes o abús de drogues. L'experiment compleix amb el Codi de l'Associació Mèdica Mundial (Declaració de Helsinki) i va ser aprovat pel Comitè Ètic de la Universitat de Barcelona.

Estímuls i procediments

Els estímuls consistien en tons sinusoidals purs, generats mitjançant el programa Neurosoft Sound, que van ser presentats binauralment mitjançant auriculars amb l'Stim Interface System (Neuroscan, Inc). El paradigma d'estimulació va consistir en trens de tres tons sinusoidals purs (1000 Hz, 90 dB, 10 ms augment/decrement) on, els primers dos tons (S1 i S2) eren sons estàndards (75 ms durada) i el tercer to era, de forma atzarosa ($P=0.5$), un so estàndard (S3) o desviat (Dev) (25 ms durada). L'interval intratren era de 584 ms i l'interval intertren era de 30 segons. Només aquells trens estimulars que contenien tres estàndards van ser analitzats en aquest estudi.

Els participants seien en una cadira confortable ubicada en una cambra amb llum tènua i aïllada elèctrica i acústicament. Durant el registre d'EEG, es va demanar a cada subjecte que realitzés una tasca visual irrellevant (llegir), ignorés els estímuls auditius i evités moviments extrems oculars i de parpalleig.

Registre d'EEG

L'activitat d'EEG (0.01-70 Hz passabanda; filtre notch a 50 Hz) va ser adquirida mitjançant un amplificador de 32 canals (Synamps, Neuroscan Inc.) amb una freqüència de mostreig de 500 Hz. La posició dels elèctrodes seguia el sistema de posició 10-20 (FP1, Oz, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6) amb 10 elèctrodes addicionals (FC1, FC2, FT3, FT4, M1, M2, IM1, IM2, TP3, TP4, CP1 and CP2) referenciats a la punta del nas. Les impedàncies es van mantenir per sota de $5k\Omega$ durant l'experiment. Els moviments oculars (EOG) van ser registrats des de dos elèctrodes a les cantonades dels ulls. Un elèctrode terra va ser col·locat a AFz.

Anàlisi dels Potencials associats a un esdeveniment (ERPs)

Èpoques d'EEG de 3000 ms van ser analitzades off-line, les quals incluien 1000 ms pre-estímul com a període línia base i les respostes als tons estàndard S1, S2 i S3. Aquelles èpoques que excedien $\pm 100 \mu\text{V}$ en l'EEG i/o l'EOG van ser excloses automàticament. Es van obtenir per l'anàlisi un total de 1173 assajos, en els que cada subjecte van contribuir en 71 ± 17 assajos (mitjana \pm SEM).

L'N1 auditiva va ser identificada com la contribució més negativa dins la finestra temporal de 80-180 ms en els ERPs de cada so estàndard. En cada cas, el valor de diferència entre la línia base i el pic indicava la magnitud (μV) de la resposta.

L'anàlisi estadístic d'N1 (anàlisi de la variància *one-way* (ANOVA)) es va dur a terme amb les mesures de les amplituds mitjanades dels elèctrodes de la línia central frontal (Fz), central (Cz) i parietal (Pz) més els elèctrodes centrals esquerre (C3) i dret (C4) respecte la línia base preestímul (1000 ms). La supressió de l'N1 va ser avaluada mitjançant el càlcul d'una ANOVA de mesures repetides pels valors del pic d'amplitud d'N1 posteriors a S1, S2 i S3 amb factors elèctrode (Fz, C3, Cz, C4 i Pz) x Condició (N1 per S1, S2 i S3). La correcció Greenhouse-Geisser pels valors de *P* es va utilitzar quan va ser necessari. Les comparacions *post-hoc* es van realitzar mitjançant la *t* d'Student per mostres aparellades pels valors del pic d'N1 (S1, S2 i S3) per cada elèctrode quan el factor Condició va ser estadísticament significatiu.

Tomografia de Components Independents

Es va realitzar l'anàlisi ICA-LORETA a les dades proposat per Marco-Pallarés et al. (2005). Per fer-ho, primer, l'algorisme Infomax va ser utilitzat en l'anàlisi de components independents en les dades concatenades assaig-assaig de tots els subjectes (Makeig et al., 1996). L'extracció d'IC va ser realitzat mitjançant l'EEGLAB (v4.5) en l'entorn MATLAB v7.0 descrit per Delorme i Makeig (2004). La contribució d'un IC va ser considerada responsable de la generació de l'N1 seguint les següents restriccions: a) havia de tenir una seqüència d'almenys 12 punts consecutius (24 ms) (Guthrie and Buchwald, 1991; Grau et al., 1998; Marco-Pallarés et al., 2005) que excedís el llindar de significació mitjançant el còmput d'una distribució bootstrap ($P < 0.05$), extreta de forma atzarosa de la línia base i aplicada 200 vegades i b) l'activació havia de coincidir ($P < 0.05$) amb la finestra de latència d'aparició de l'ERP N1 (80-180 ms) en qualsevol de les respostes als tres sons estàndards (S1, S2 or S3).

Segon, l'anàlisi LORETA va ser aplicat als mapes associats a cada IC seleccionat. Només aquells valors 2.5 vegades més grans que la desviació estàndard de les dades

estandaritzades (en la sol·lució espacial LORETA) van ser considerades com activades (Marco-Pallarés et al., 2005; Gomez et al., 2006).

Canvis en l'espectre de potència i en la coherència de fase entre assajos

En el tercer pas de l'anàlisi, per cada IC extret, es va computar un anàlisi temps-freqüència assaig-assaig (1000 ms abans d'S1 fins a 2000 ms posteriors) utilitzant una wavelet sinusoidal mòbil corregida per una finestra hanning, en les que el nombre de cicles incrementava de forma lineal amb la freqüència d'anàlisi, des d'un mínim de 2 cicles per 3.9 Hz fins a 13 cicles per 48.8 Hz.

Els canvis en l'espectre de potència associats a un esdeveniment es va analitzar mitjançant l'índex Event-Related Spectral Power (ERSP) (1),

$$ERSP(f,t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (F_k(f,t))^2 \quad (1)$$

on, per n assajos, $F_k(f,t)$ és l'espectre estimat per l'assaig k , per la freqüència f i el temps t . L'ERSP mostra l'amitjanat temps-freqüència amitjanat punt a punt a través de les èpoques, on valors més alts o baixos d'espectre de potència es difereixen de la potència mitja durant els 1000 ms del període de línia base pre-estímul de les mateixes èpoques.

La concentració de fase associada a un esdeveniment va ser computada mitjançant l'índex Inter-Trial Coherence (ITC) (2), similar al "phase-locking index" (Tallon-Baudry et al., 1996),

$$ITC(f,t) = \frac{1}{n} \left| \sum_{k=1}^n \frac{F_k(f,t)}{|F_k(f,t)|} \right| \quad (2)$$

on $||$ representa la norma complexa. La mesura ITC pren valors entre 0 i 1, on valors propers a 1 signifiquen quasi-perfecte coherència de fase de l'EEG entre assajos. Per determinar el llindar de significació de l'ERSP i l'ITC, es van utilitzar distribucions bootstrap ($P < 0.01$), extretes de forma atzarosa de la línia base i aplicada 200 vegades (Makeig et al., 2002). L'anàlisi d'ERSP i ITC va ser computat utilitzant l'EEGLAB v4.5 (Delorme and Makeig, 2004) sota l'entorn MATLAB v7.0 (The Mathworks, Inc).

RESULTATS

Potencials associats a un esdeveniment (ERPs)

Tots els tons (S1, S2 i S3) van elicitar una N1 significativa per tots els elèctrodes estudiats ($P < 0.001$). La Figura 1 mostra l'amitjanat global de la resposta per cada estímul a través dels 16 subjectes als elèctrodes Fz, C3, Cz, C4 i Pz juntament amb la distribució a la superfície cranial de la N1 al pic d'amplitud. L'atenuació de l'N1 va ser mesurada mitjançant el decreixement d'amplitud per cada elèctrode ($F(2,15)=105.9$, $P < 0.0001$) on es va observar efecte de la interacció Elèctrode x Condició ($F(8,15)=5.26$, $P < 0.001$). Això suggereix que el decreixement de l'amplitud d'N1 no va ser equivalent entre els elèctrodes. Les comparacions *post-hoc* es van realitzar per cada repetició del valor del pic d'N1 (S1, S2 i S3) i per cada elèctrode. Mentre l'N1 per S1 era més gran que l'N1 per S2 i S3 ($P < 0.001$), no hi va haver diferències significatives entre les amplituds d'S2 i S3 ($P > 0.01$). Aquests resultats es van fer extensibles a tots els elèctrodes (S1 vs S2 i S3, $P < 0.001$; S2 vs S3, $P > 0.01$).

L'ANOVA de mesures repetides (Elèctrode x Condició) va ser també computada per les latències d'N1. Tot i que les latències d'N1 no van mostrar efectes en funció de la repetició ($F(2,15) = 0.49$, $P > 0.1$) o l'elèctrode ($F(4,15) = 0.35$, $P > 0.1$), es va observar una interacció significativa Elèctrode x Condició ($F(8,15) = 19.71$, $P < 0.001$), el qual, consistent amb l'anàlisi d'amplituds, suggeria que les latències d'N1, quan es té en compte el factor de repetició, no era equivalent per a tots els elèctrodes.

Components Independents d'N1 i N1 suprimida: subcomponents de l'N1 d'aparició inicial i tardana

Tres components independents (cFTI, cFa i cTl) van ser activats en resposta a l'estímul S1 (Fig. 2 i Fig. 3), però no en resposta als estímuls repetits S2 i S3, mentre que uns altres dos components van ser presents com a resposta a la presentació dels estímuls S1, S2 i S3 (cTrl i cTr) (Fig. 3).

El component cFTI (fronto-temporal esquerra) va mostrar un patró d'aparició tardà i va ser significatiu desde 144 fins a 174 ms posteriors a l'entrada de l'estímul ($P < 0.05$). Les fonts cerebrals subjacents a cFTI van implicar àrees del còrtex temporal esquerre i del còrtex frontal inferior ($P < 0.05$), i el seu anàlisi temps-freqüència va mostrar que els rangs de freqüència de theta, alfa i beta baix (3.9-19.5 Hz) estaven implicats en aquest component, mostrant un augment de potència espectral i increment d'ITC en S1 ($P < 0.01$ ambdós).

El component cFa (frontal anterior) (Fig 2) va mostrar un inici tardà i va ser significatiu desde 129 fins a 162 ms posteriors a l'estímul S1 ($P < 0.05$), també contribuint a la segona meitat del rang de latència d'N1. No es va trobar participació significativa d'aquest component en resposta als estímuls S2 i S3 ($P > 0.05$). Les fonts corticals del component cFa es van situar en el cingulat anterior i el còrtex inferior frontal dret ($P < 0.05$). L'anàlisi temps-freqüència de cFa va mostrar un patró similar als de cFTl en S1, és a dir, augment significatiu ($P < 0.01$) de la potència espectral i l'ITC en les bandes de freqüència theta, alfa i beta baix (3.9-19.5 Hz). A més, també va aparèixer un petit però significatiu ($P < 0.01$) augment de potència espectral a la banda de gamma (31.2-37.1 Hz).

Per altra banda, cTrl (temporal dret i esquerre) i cTr (temporal dret) van ser activats en resposta a tots els estímuls S1, S2 i S3 ($P < 0.01$) mentre que cTl (temporal esquerre) va ser activat només després d'S1 (Fig 3). Els tres components van mostrar un patró d'aparició inicial semblant després dels estímuls, és a dir, emergent a l'inici de l'ERP N1 i mantenint-se actius durant la major part del rang de latència de l'ona N1 (això és, cTrl per S1: 90-180 ms, per S2: 76-179 ms i per S3: 94-158 ms; cTr per S1: 91-172 ms, per S2: 80-146 ms i per S3: 98-158 ms; mentre que cTl va ser actiu només per S1: 104-138 ms). L'anàlisi de les fonts corticals subjacents a cada component van revelar que tant cTrl com cTr eren originats per regions corticals semblants localitzades al temporal posterior dret, tot i que cTrl també mostrava activació al còrtex temporal esquerre. Es va trobar que cTl era generat a regions corticals tèmpero-parietals esquerres (Fig 3). A més, els continguts espectrals de cTrl, cTr i cTl (Fig 3) van mostrar un augment de potència de theta i alfa (3.9-13.6 Hz) posterior a S1 ($P < 0.01$ pels tres components).

No obstant, es van poder observar diferències en les respostes als tons repetits. Primer, cTl no va mostrar activació significativa després de la repetició estimular ($P > 0.05$); segon, cTrl va mostrar un increment d'ITC de theta i alfa (3.9-13.6 Hz) posterior a S2 i S3 sense modulació de potència espectral concurrent (els dos $P < 0.01$) i tercer, cTr va implicar una augment d'ITC en theta i alfa (3.9-13.6 Hz) en S2 i S3 ($P < 0.01$) però es va poder observar un petit augment de potència espectral en theta (3.9-5.8 Hz) en les dues respostes als dos estímuls repetits ($P < 0.01$).

DISCUSSIÓ

Aquest estudi proposa un anàlisi de dades d'EEG registrades en un paradigma de gating auditiu, en el que assajos de tres tons idèntics (S1, S2, S3), separats per un interval breu de 584 ms, van ser presentats seqüencialment en intervals de 30 s. L'N1 auditiva es va obtenir en resposta a cada estímul, sent les respostes d'S2 i S3 de menys amplitud (gating) que les d'S1. Amb aquest paradigma, i en relació al primer objectiu del treball, hem demostrat que activitat específica funcional del cervell, capturada mitjançant els ICs i els seus descriptors (i.e. temps-estructures-freqüència), pot mostrar canvis quantificables en situacions funcionals diferenciades i, d'aquesta manera, aportant evidència directe que cada IC capturaria subunitats funcionals cerebrals específiques implicades en l'ERP N1. Així, mentre els mecanismes corticals de l'N1 no suprimida s'han separat en cinc ICs, l'N1 suprimida ha mostrat la desaparició de tres d'ells i la modulació dels descriptors dels dos que es mantenien actius.

A més, en relació al segon objectiu del treball, l'anàlisi ICA+LORETA+temps-freqüència aplicat a l'N1 i l'N1 suprimida ofereix nous coneixements del dinamisme neural implicat en l'ERP auditiu N1. Dos dels cinc ICs identificats han estat màximament actius per S1 però han canviat després dels tons repetits (S2 i S3). Els altres tres han estat presents només després d'S1, però, mentre l'activitat d'un IC començava en la primera meitat d'aparició d'N1, els altres dos ho feien ~50 ms més tard. Per això, tres components poden ser descrits per la N1 no suprimida exclusivament, mentre que uns altres dos components són presents en totes les respostes als estímuls, però han estat modulats en funció de la repetició dels tons (Figs. 2c and 3c). A més, l'estudi de la localització de fonts dels ICs ha mostrat que la generació d'N1 implica estructures frontals, temporals i parietals (Figs. 2b and 3b) mentre que el contingut espectral ha mostrat la implicació de les bandes de freqüència de theta, alfa, beta baix i gamma. No obstant, l'N1 suprimida ha mostrat, d'una banda, la desaparició de la participació frontal i parietal, i d'altra, la modulació dels mecanismes neuronals oscil·latoris de les contribucions permanents bilaterals temporals mitjançant l'afavoriment de la resposta de reset de fase de theta i alfa (Figs. 2 d i 3 d).

Dinàmica neuronal funcional de l'N1 no suprimida (domini temporal, espacial i freqüencial)

Els nostres resultats han mostrat que els modes corticals reflectits per l'N1 auditiva no suprimida, obtinguts després de l'estímul S1 i posterior a un interval de silenci de 30 s involucren la participació de cinc components de màxima independència estadística. Aquests components podrien ser diferenciats per les seves característiques en els dominis temporal, espacial i freqüencial. Així, respecte a les característiques del domini temporal, mentre cTrl, cTr i cTl s'activen al voltant dels 80 ms (components d'aparició inicial) i tenen una durada de tot el període de latència d'N1, cFTl i cFa s'activen al voltant dels 150 ms després de l'estímul (components d'aparició tardana), mostrant-se només en la segona meitat de l'aparició d'N1. Aquesta diferenciació suggereix que la generació d'N1 depen de dos blocs temporals d'activació, el que estaria en acord amb les contribucions "inicials" i tardanes" d'N1 trobades amb altres tècniques de registre cortical, com el MEG (Loveless et al., 1996; McEvoy et al., 1997), l'iEEG (Brugge et al., 2003) i l'fMRI (Ahveninen et al., 2006a). Tot i així, els resultats presents ho extenen, ja que les diferències entre cada bloc es centren en el moment de la seva aparició; així, els dos dominis temporals d'activació (començament inicial i tardà) duren, d'alguna manera, fins al final de la finestra d'aparició de l'N1.

A més, els resultats presents han mostrat que els components d'N1 d'aparició inicial s'originen a ambdós còrtex temporals dret i esquerre (cTrl, cTr, cTl). De forma congruent, la implicació dels dos temporals en etapes inicials del processament reflectides per l'N1 s'ha demostrat en estudis hemodinàmics (Jääskeläinen et al., 2004), de corrent elèctrica cerebral (Mulert et al., 2004) i d'iEEG (Zouridakis et al., 1998). No obstant, tot i que les fonts temporals són consistents amb les trobades prèviament, les dades presents extenen els resultats previs argumentant que, en el còrtex temporal, diferents modes d'activitat neuronal poden ser separats estadísticament. Així, cTrl involucra els dos lòbuls temporals dret i esquerre, cTl consisteix en la participació del lòbul temporal esquerre i el còrtex parietal inferior esquerre, mentre que cTr implica únicament l'activitat del lòbul temporal dret.

D'aquesta manera, es pot argumentar que la separació de components neuronals al còrtex temporal en els nostres resultats estaria en acord amb aquells que declaren que aquesta àrea (còrtex temporal) podria realitzar diferents processos neuronals relacionats amb distintes tasques. Així, s'ha mostrat que les àrees temporals són responsables de l'anàlisi de les característiques físiques d'una entrada estimular auditiva (Näätänen, 1992), de filtrar el so a la consciència (Jääskeläinen et al., 2004), són modulades per requeriments atencionals (Petkov et

al., 2004) i participen, de forma diferenciada, en la localització i identificació d'objectes auditius rellevants (Ahveninen et al., 2006b).

A més, s'ha mostrat que aquests processos podrien tenir lloc en diferents fonts corticals del lòbul temporal. Així, mentre l'anàlisi de les propietats físiques d'un estímul podria ser sostingut als dos hemisferis (Näätänen, 1992), l'atenció influencia preferentment el lòbul temporal dret (Petkov et al., 2004). De la mateixa manera que existeix dominància hemisfèrica esquerra i dreta en activitats funcionals específiques, s'han mostrat també modulacions transitòries distintes de l'activitat neuronal del còrtex temporal basat en les contribucions tradicionals "inicials" i "tardanes" de l'N1. D'aquesta manera, les contribucions "inicials" podrien originar-se en àrees temporals posteriors, mentre que les contribucions "tardanes" podrien localitzar-se en àrees més anteriors (Sams et al., 1993; Loveless et al., 1996; McEvoy et al., 1997). També s'ha afirmat que cada contribució podria ser afectada de forma diferenciada per la novetat d'un estímul auditiu, el que permet hipotetitzar una funcionalitat diferenciada en el procés de filtre d'un so cap a la consciència (Jääskeläinen et al., 2004). De forma coherent, en el present estudi, les contribucions a l'N1 del lòbul temporal estan agrupades en dos dominis temporals: aparició inicial (cTrI, cTr i cTI) i aparició tardana (cFTI). Per tant, el fet que trobem diferent activitat estadísticament independent originada en fonts temporals podria respondre a aquestes contribucions clàssiques de contribucions "inicials" i "tardanes" de l'N1, les quals, suposadament, presenten diferents processos computacionals, implicant fonts corticals diferenciades del lòbul temporal separades per 7-10 mm (Hari et al., 1992; Tiitinen et al., 1993). No obstant, els resultats presents indiquen que les contribucions del lòbul temporal dels ICs semblen, en certa manera, espacialment superposades (vegeu Fig 3 b). Aquest aspecte podria ser explicat per la limitada resolució espacial del mètode tomogràfic utilitzat en aquest estudi, el qual dificultaria la capacitat de separar totalment les poblacions neuronals veïnes que participen en processos diferenciats (Marco-Pallarés et al., 2005).

Els components d'aparició tardana mostren que les contribucions de les fonts frontals en l'N1 no comencen a la part inicial (~ 80-90 ms) de la seva generació, sinó uns ~50 ms més tard (~130-140 ms). Aquest aspecte està en acord amb els resultats que afirmen que els generadors frontals de l'N1 s'activen al voltant dels 140 ms (Alcaini et al., 1994). Funcionalment, la participació tardana del còrtex frontal en la producció d'N1 s'ha atribuït a un mecanisme top-down, permetent l'augment de saliência de les característiques d'un estímul auditiu. Així, s'ha suggerit que, posteriorment a un interval de llarg "silenci" (30 s en el nostre cas), les contribucions de les fonts frontals a l'N1 elicitarien un mecanisme de "canvi

atencional" (Folk et al., 1992) que podria provocar un senyal de captura atencional per la percepció conscient d'un estímul (Näätänen and Picton, 1987; Giard et al., 1994). Addicionalment, les dades presents mostren coincidència parcial en el temps del còrtex frontal inferior dret i ambdós còrtex temporal esquerre (cFTl) i còrtex cingulat anterior (cFa) (vegeu Fig 2), el que corrobora resultats previs amb fMRI que han mostrat que el còrtex frontal inferior dret i el còrtex cingulat anterior s'activen en els últims estadis de la resposta a un estímul auditiu (Rinne et al., 2005 and Tzourio et al., 1997, respectivament).

De la mateixa manera que en els resultats dels dominis temporal i espacial dels components de l'N1 no suprimida, les nostres dades ofereixen evidència que algunes distincions podrien també ser explicades pel domini neuronal freqüencial. Així, mentre els components temporals corticals (cTlr, cTr i cTl) mostren una activitat oscil·latòria principalment en el rang de theta i alfa, els components frontals (cFTl i cFa) semblen involucrar també beta baix i un difós augment de potència de la banda gamma pel component cFa. D'acord amb els rangs de freqüència oscil·latòria implicats, d'una banda, s'ha afirmat que tant l'activitat oscil·latòria de l'N1 visual (Makeig et al., 2002; Gruber et al., 2005) com auditiva (Yardonova et al., 1998) recau en el rang de freqüències de theta i alfa i, d'altra banda, s'ha trobat activitat de la banda gamma en fonts corticals temporals i frontals mitjançant registres iEEG en respostes a estímuls auditius (Lakatos et al., 2005; Conelty et al., 2006). A més, nosaltres trobem que en tots els esmentats ICs, els mecanismes neuronals de les contribucions theta i alfa per la N1 d'S1 impliquen augment d'ERSP i ITC. Això confirma resultats previs, en EEG obtingut des de la superfície cranial (Fuentemilla et al., 2006), que afirmen que, en l'N1 auditiva no suprimida, els mecanismes neurals implicarien un mecanisme evocat sense garantir, quantitativament, el grau de contribució de l'alineació parcial de fase. És a dir, sempre que una activitat neuronal afegida (i.e. activitat neuronal sobreimposada al curs espontani de les oscil·lacions neuronals amb una polaritat i latència fixa) estigui relativament fasada amb un estímul, aquesta provocarà un augment de les mesures d'espectre de potència (ERSP) i de coherència de fase (ITC), fent així que les contribucions de cada mecanisme no puguin ser directament diferenciades (Klimesch et al., 1999; Shah et al., 2004; Yeung et al., 2004). No obstant, hem de remarcar un punt que no pot ser clarificat amb les nostres dades: si la presència d'aquest ritmes és deguda a l'activitat d'una xarxa neuronal local (e.g. neurones del còrtex temporal esquerre) o bé sorgeixen de la interacció de fonts distants (e.g. còrtex frontal inferior i còrtex temporal). Un pas següent per abordar aquest problema seria estudiar separatament l'activitat neuronal oscil·latòria de cada font neuronal (Gomez et al., 2006), i la

interacció entre fonts distants mitjançant unions direccionals (Andrzejak et al., 2006), o buscar altres tipus de mecanismes oscil·latoris neuronals de comunicació, com la interacció fase-amplitud entre rangs de freqüències diferents, com les trobades recentment al neocòrtex (Canolty et al., 2006).

Dinàmica neuronal funcional de l'N1 suprimida (domini temporal, espacial i freqüencial)

Tot i que l'N1 no suprimida ha involucrat la contribució de cinc components estadísticament independents (cFTL, cFa, cTrl, cTr i cTl), posteriorment a la repetició d'un to, només dos d'ells s'han mantingut actius: cTrl i cTr.

Respecte a característiques en el domini temporal, quan l'estímul és repetit (S2 i S3), l'activitat de cTrl i cTr s'assembla als patrons d'activitat inicial que ocorren per la resposta a l'estímul no repetit (S1). Tot i així, mentre cTrl, el qual implica els dos hemisferis temporals, mostra menys activitat respecta a la resposta a S1 començant al voltant de 80 ms i desapareixent al final de l'emergència N1, la contribució disminuïda de cTr, involucrant només el còrtex temporal dret, revela un escurçament de l'acabament de la seva activitat (Fig 3), i així reduint la seva activitat a la primera part de la finestra temporal d'aparició de l'N1. Això suggereix que el lòbul temporal dret podria estar implicat també en altres activitats funcionals neuronals que tendeixin a desaparèixer amb la repetició d'un to. En aquest aspecte, Teisman et al. (2004) ha mostrat que les àrees temporals dretes i esquerres responen de forma diferenciada a la presentació de paraules repetides (afavorint activitat preservada en àrees temporals esquerres però no en dretes), tot i que no troben diferències en la presentació de tons simples. A més, les diferències temporals d'activació entre els ICs podrien ser discutides en termes d'aquelles reactivitats diferenciades en les contribucions clàssiques "inicial" i "tardana" de l'N1 per la presentació repetida d'estímuls. Així, quan un estímul és repetit, la contribució "inicial" tendeix a adaptar-se (i.e. disminuint l'activitat), mentre que la contribució "tardana" és més suprimida amb la repetició estimular (Sams et al., 1993). D'aquesta manera, els nostres resultats mostren que, en comparació amb la resposta a S1, cTr suprimeix la seva contribució a l'última meitat de la finestra temporal d'aparició d'N1 per S2 i S3 i cTrl mostra cicles de recuperació semblants posteriors a l'estímul S3.

En el domini espacial, els resultats presents mostren que les respostes de l'N1 suprimida impliquen la supressió total de l'activitat del lòbul frontal (cFTL i cFa) i de l'activitat

conjunta t mporo-parietal (cTl) juntament amb una disminució dels altres dos components temporals hemisf rics (cTrl, cTr). Aix  es consistent amb la visió on la supressió d'N1 no pot ser reduida a un decreixement de l'activitat de les fonts corticals auditives, sinó que implica la modulació neuronal distribuida d'un procés cerebral multi-generat (N t nen and Picton, 1987).

Tot i aix , el comportament en el domini freqüencial de la disminució de la contribució de cTrl i cTr evidencia que, tot i que el contingut espectral implicat en les respostes a S2 i S3 reflecteix bandes oscil·latòries similars que apareixien en S1 (i.e. principalment el rang theta-alfa amb una disminució de $\sim 0.1-0.2$ ITC  ndex), els mecanismes que intervenen en el dinamisme neuronal oscil·latori estan modulats, aix  afavorint la realineació de la fase de l'activitat neuronal oscil·latòria mentre que la presència concomitant d'espectre de potència  s parcialment (cTr) i/o totalment (cTrl) abolida. En aquest sentit, el fet que el reset de fase dels ritmes theta i alfa aparegui sense modulació de l'espectre de potència concomitant després de la presentació repetida, dóna suport a la hipòtesi que els mecanismes neuronals de les respostes són explicats des d'una aproximació basada en oscil·lacions (Makeig et al., 2004), tal i com s'havia trobat prèviament en l'EEG de la superfície cranial en condicions experimentals similars (Fuentemilla et al., 2006). Els resultats presents extenen aquestes dades declarant que les fonts corticals implicades en el reset parcial de fase de l'activitat oscil·latòria posterior a la presentació repetida de tons es situa en el còrtex temporal (Fuentemilla et al., *Submitted*). En aquesta línia, Lakatos et al. (2005) recentment ha mostrat amb dades d'iEEG la rellevància de l'estat de la fase de theta en les respostes del còrtex auditiu, oferint fases de theta "ideals" i "pitjors" diferents durant les qual la reactivitat neuronal en la resposta és augmentada o suprimida. Hipotèticament, canvis en els mecanismes oscil·latori subjacents a les respostes d'N1 degudes a les respostes transitòries d'N1 a sons repetits suggereixen que existeix un canvi sobtat en la intensitat de l'activitat de la xarxa neuronal donada per l'entrada d'S1 a les fonts neuronals temporals (cTrl i cTl en el nostre cas), tal i com s'ha mostrat en estudis teòrics (David et al., 2005) i experimentalment a l'hipocamp (Gaspirini and Magee, 2006).

Per últim, donades les alteracions de l'ERP N1 i la supressió d'N1 observades en diverses malalties cerebrals, com l'esquizofrènia (Gallinat et al., 2002; Ahveninen et al., 2006b), l'estudi de la dinàmica funcional cerebral amb l'aproximació metodològica que aquí es presenta podria permetre caracteritzar millor les disfuncions específiques subjacents.

Identificació de subunitats funcionals cerebrals específiques de l'N1 i l'N1 suprimida

En el treball present, s'han definit subunitats funcionals cerebrals específiques com l'activitat integrada caracteritzada per propietats de màxima independència estadística i característiques temporals, espacials i freqüencials que mostren canvis en situacions funcionals diferenciades.

Els nostres resultats mostren que els ICs són modulats per un paradigma de supressió repetitiva. Així, mentre cFTI, cFa i cTI desapareixen posteriorment a l'entrada d'S1, cTrI i cTr es mantenen actius en S2 i S3. Això suggereix que en els tres primers components estan involucrats només mecanismes funcionals específics associats a S1 (e.g. atenció i processament de la novetat). A més, quan s'analitzen les propietats temporals, espacials i espectrals dels dos ICs que es mantenen actius (cTrI i cTr) després de la repetició del to, observem que, tot i que participen estructures similars per les respostes a S1, S2 i S3, hi ha una modulació dels mecanismes neuronals oscil·latoris implicats. Això suggereix que representarien activitat funcional específica necessària per generar respostes neurals comuns a totes les situacions (e.g. anàlisi de les característiques físiques del so).

Els resultats presents, on es mostren canvis quantificables dels ICs en situacions funcionals diferenciades, donen suport a la línia experimental en la que ICA no és merament un model estadístic de "variables latents" quan s'aplica a l'activitat d'EEG associada a un esdeveniment, sinó que podria ajudar a capturar els modes funcionals neuronals que en subjauen. En conclusió, els components de màxima independència dels ERPs podrien ser associats a un comportament temporal concret, estructures cerebrals, composició freqüencial i modulació funcional. Aquesta caracterització multifacètica dels ICs i, notablement, els seus canvis reflexant estats neuronals funcionals diferenciats podria ser rellevant per la Neurociència en general, ja que ens suggereixen que les ICs capturen diferents subunitats funcionals del dinamisme cerebral.

AGRAÏMENTS

Als autors els agradaria donar les gràcies a Arnaud Delorme i Scott Makeig per la seva aportació generosa de software. Aquest estudi ha sigut possible mitjançant subvencions a CG de la Generalitat de Catalunya (2004XT-00097) i el grup NECOM (SGR2005-00831), el Ministeri d'Educació i Cultura (SEJ2006-13998) i la Unió Europea (FP6-507231, SENSATION).

FIGURES

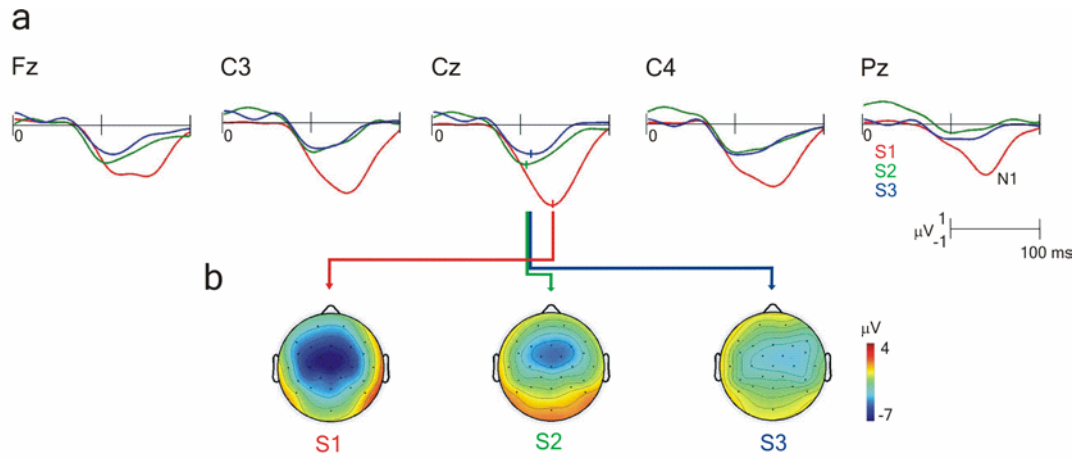


Figura 1. (a) ERP N1 amitjanat global entre tots els subjectes en resposta a S1 (línia vermella), S2 (línia verda) i S3 (línia blava). (b) Mapa del voltatge de l'amitjanat de les respostes a S1, S2 i S3 en la superfície cranial.

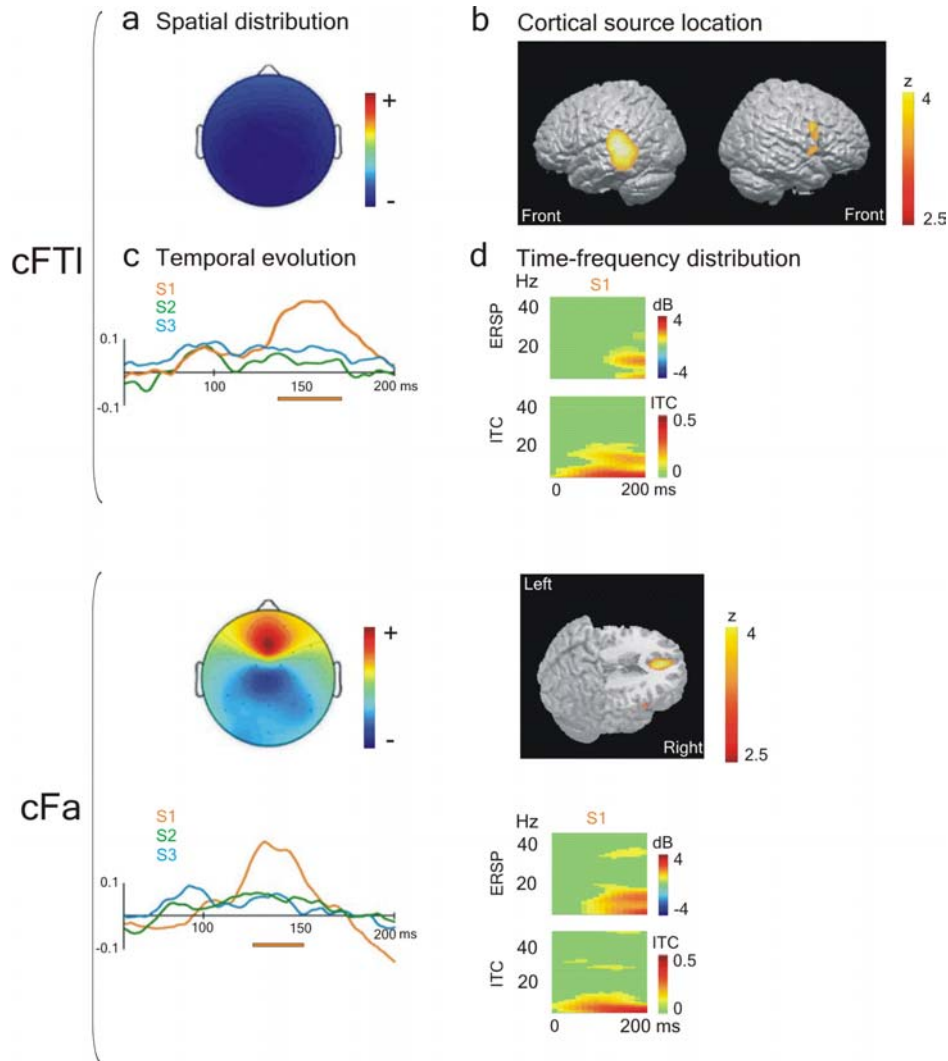


Figura 2. ICs d'aparició tardana de l'N1 no suprimida (cFTI i cFa). (a) Distribució espacial de cada IC en la superfície cranial, (b) les seves fonts corticals associades ($p < 0.05$), (c) l'evolució temporal en la finestra d'aparició de l'N1 (les barres de color sota els eixos mostren l'activació significativa ($p < 0.05$), en comparació a la línia base) i (d) l'espectre de potència (ERSP) significatiu ($p < 0.01$) i l'alineació de fase (ITC) significatiu ($p < 0.01$) associada a la resposta als estímuls on la IC va ser activa significativament, mostrat en (c). En aquest cas, posterior només a l'entrada d'S1.

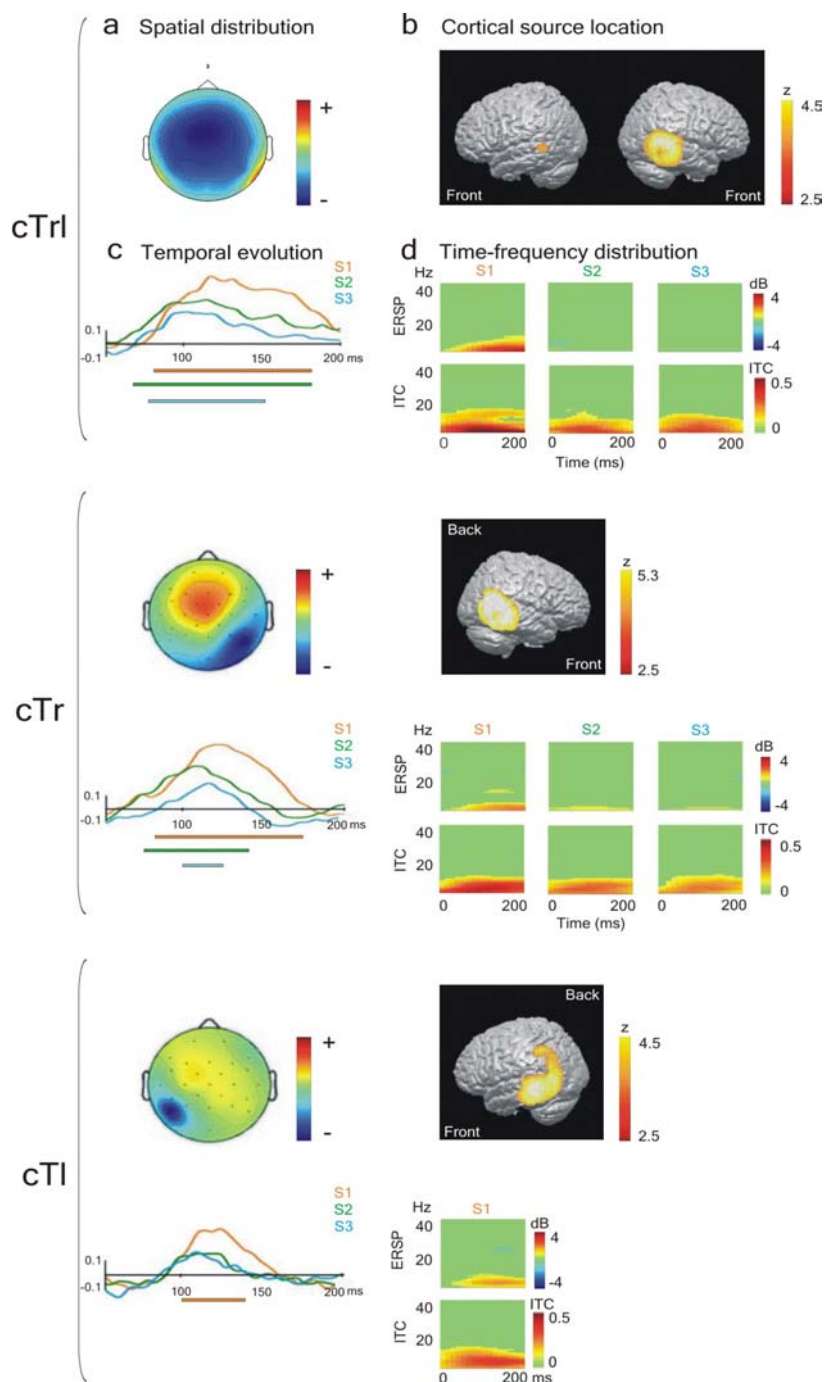


Figura 3. ICs d'aparició inicial per l'N1 no suprimida i l'N1 suprimida (cTlr, cTr i cTl). Cada component té (a) una distribució espacial en la superfície cranial, (b) unes fonts corticals associades ($p < 0.05$), (c) una evolució temporal dins la finestra temporal d'aparició d'N1 (les barres de color sota l'eix d'ordenades mostren les activacions significatives ($p < 0.05$) respecte la línia base) i (d) l'espectre de potència (ERSP) i l'alineació de fase (ITC) significatius ($p < 0.01$ ambdós) associats a la resposta als estímuls on la IC va ser activa significativament, mostrat en (c). En aquest cas, posteriorment a S1, S2 i S3.

REFERÈNCIES

- Andrzejak, R.G., Ledberg, A., Deco, G., 2006. Detecting event-related time-dependent directional couplings. *New J. Phys.* 8, 6.
- Ahveninen, J., Jaaskelainen, I.P., Raji, T., Bonmassar, G., Devore, S., Hamalainen, M., Levanen, S., Lin, F.H., Sams, M., Shinn-Cunningham, B.G., Witzel, T., Belliveau, J.W., 2006a. Task-modulated "what" and "where" pathways in human auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 26, 14608-13
- Ahveninen, J., Jääskeläinen, I.P., Osipova, D., Huttunen, M.O., Ilmoniemi, R.J., Kaprio, J., Lonnqvist, J., Manninen, M., Pakarinen, S., Therman, S., Naatanen, R., Cannon, T.D., 2006b. Inherited Auditory-Cortical Dysfunction in Twin Pairs Discordant for Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 15, 612-620.
- Alcaini, M., Giard, M. H., Thevenet, M., & Pernier, J., 1994. Two separate frontal components in the N1 wave of the human auditory evoked response. *Psychophysiology*, 31, 611-615.
- Baudena, P., Halgren, E., Heit, G., Clarke, J.M., 1995. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 94, 251-64.
- Bell, A.J., Sejnowski, T.J., 1995. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput.* 7, 1129-59.
- Bressler, S.L., Kelso, J.A., 2001. Cortical coordination dynamics and cognition. *Trends Cogn. Sci.* 5, 26-36.
- Bressler, S.L., 2002. *The Handbook of brain theory and neural networks.* MIT Press, Cambridge MA.
- Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M., Knight, R.T., 2006. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313, 1626-8.
- David, O., Harrison, L., Friston, K.J., 2005. Modelling event-related responses in the brain. *Neuroimage* 25, 756-770.
- Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics. *J. Neurosci. Methods* 134, 9-21.
- Fogelson, N., Williams, D., Tijssen, M., van Bruggen, G., Speelman, H., Brown, P., 2006. Different functional loops between cerebral cortex and the subthalamic area in Parkinson's disease. *Cereb. Cortex* 16, 64-75.
- Folk, C.L., Dawson, M.E., Schell, A.M., Johnston, J.C., 1992. Involuntary covert orienting is contingent on attentional control settings. *J. Exp. Psychol.: Hum. Percept. and Perform.* 18, 1030-1044.

- Fries, P. A., 2005 mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn. Sci.* 9, 474-80.
- Friston, K., 2005. A theory of cortical responses. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 29, 815-36.
- Fuentemilla, L., Marco-Pallarés, J., Grau C., 2006. Modulation of spectral power and of phase resetting of EEG contributes differentially to the generation of auditory event-related potentials. *Neuroimage* 30, 909-916.
- Gallinat, J., Mulert, C., Bajbouj, M., Herrmann, W.M., Schunter, J., Senkowski, D., Moukhtieva, R., Kronfeldt, D., Winterer, G., 2002. Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. *Neuroimage* 17, 110-27.
- Gasparini, S., Magee, J.C., 2006. State-dependent dendritic computation in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J. Neurosci.* 26, 2088-20100.
- Giard, M.H., Perrin, F., Echallier, J.F., Thevenet, M., Froment, J.C., Pernier, J., 1994. Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 92, 238-252.
- Gomez, C.M., Marco-Pallares, J., Grau, C., 2006. Location of brain rhythms and their modulation by preparatory attention estimated by current density. *Brain Res.* 30, 151-160.
- 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.
- Gruber, W.R., Klimesch, W., Sauseng, P., Doppelmayr, M., 2005. Alpha Phase Synchronization Predicts P1 and N1 Latency and Amplitude Size. *Cereb. Cortex.* 15, 371-377.
- Guthrie, D., Buchwald, J.S., 1991. Significance testing of difference potentials. *Psychophysiology* 28, 240-244.
- Hari, R., Rif, J., Tiihonen, J. & Sams, M., 1992. Electroencephalogr. *Clin. Neurophysiol.* 82, 152-154.
- Jansen, B.H., Agarwal, G., Hedge, A., Boutros, N.N., 2003. Phase synchronization of the ongoing EEG and auditory EP generation. *Clin. Neurophysiol.* 114, 79-85.
- Jääskeläinen, I.P., Ahveninen, J., Bonmassar, G., Dale, A.M., Ilmoniemi, R.J., Levanen, S., Lin, F.H., 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. USA* 101, 6809-14.
- Jung, T.P., Makeig, S., McKeown, M.J., Bell, A.J., Lee, T.W., Sejnowski, T.J., 2001. Imaging brain dynamics using independent component analysis. *Proc. IEEE* 89, 1107-1122.

Klimesch, W., 1999. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 29, 169-195.

Knight, R.T., Hillyard, S.A., Woods, D.L., Neville, H.J., 1980. The effects of frontal and temporal-parietal lesions on the auditory evoked potential in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 50, 112-124

Loveless, N., Levanen, S., Jousmaki, V., Sams, M., Hari, R., 1996. Temporal integration in auditory sensory memory: neuromagnetic evidence. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 100, 220-228.

Makeig, S., 1993. Auditory Event-Related Dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 86, 283-293.

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., Enghoff, S., Townsend, J., Courchesne, E., Sejnowski, T.J., 2002. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295, 690-694.

Makeig, S., Debener, S., Onton, J., Delorme, A., 2004a. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn. Sc.* 8, 204-210.

Makeig, S., Delorme, A., Westerfield, M., Jung, T.P., Townsend, J., Courchesne, E., Sejnowski, T.J., 2004b. Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *PLOS Biol.* 2, 747-762.

Marco-Pallarés, J., Grau, C., Ruffini, G., 2005. Combined ICA-LORETA analysis of mismatch negativity. *Neuroimage* 25, 471-477.

McEvoy, L., Levanen, S., Loveless, N., 1997. Temporal characteristics of auditory sensory memory: neuromagnetic evidence. *Psychophysiology* 34, 308-316.

Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Moller, H.J., Juckel, G., Hegerl, U., 2004. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22, 83-94.

Naatanen, R., Picton, T., 1987. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24, 375-425.

Näätänen, R., 1992. *Attention and Brain Function*. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey.

Lakatos, P., Shah, A.S., Knuth, K.H., Ulbert, I., Karmos, G., Schroeder, C.E., 2005. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 94, 1904-11.

- Loveless, N., Levanen, S., Jousmaki, V., Sams, M., Hari, R., 1996. Temporal integration in auditory sensory memory: neuromagnetic evidence. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 100, 220-228.
- 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.
- Penny, W.D., Kiebel, S.J., Kilner, J.M., Rugg, M.D., 2002. Event-related brain dynamics. *Trends Neurosci.* 25, 387-389.
- Petkov, C.I., Kang, X., Alho, K., Bertrand, O., Yund, E.W., Woods, D.L., 2004. Attentional modulation of human auditory cortex. *Nat Neurosci.* 7, 658-663.
- Pfurtscheller G, Neuper C (1997). Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neurosci Lett* 239: 65-68.
- Rinne, T., Degerman, A., Alho, K., 2005. Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *Neuroimage* 26, 66-72.
- Rosburg, T., Trautner, P., Boutros, N.N., Korzyukov, O.A., Schaller, C., Elger, C.E., Kurthen, M., 2006. Habituation of auditory evoked potentials in intracranial and extracranial recordings. *Psychophysiology* 43, 137-44.
- Sams, M., Hari, R., Rif, J., Knuutila, J., 1993. The human auditory sensory memory trace persists about 10 s: neuromagnetic evidence. *J. Cogn. Neurosci.* 5, 363-370.
- Shah, A.S., Bressler, S.L., Knuth, K.H., Ding, M., Mehta, A.D., Ulbert, I., Schroeder, C.E., 2004. Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb. Cortex* 14, 476-483.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., Pernier, J., 1996. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J. Neurosci.* 16, 4240-4249.
- Teismann, I.K., Soros, P., Manemann, E., Ross, B., Pantev, C., Knecht, S., 2004. Responsiveness to repeated speech stimuli persists in left but not right auditory cortex. *Neuroreport* 7, 1267-70.
- Tiitinen, H., Alho, K., Huotilainen, M., Ilmoniemi, R. J., Simola, J., Näätänen, R., 1993. Tonotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiology* 30, 537-540.
- Tzourio, N., Massiou, F.E., Crivello, F., Joliot, M., Renault, B., Mazoyer, B., 1997. Functional anatomy of human auditory attention studied with PET. *Neuroimage* 5, 63-77.

Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J., 2001. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Neurosci.* 2, 229-238.

Yardonova, J., Kolev, V., 1998. Developmental changes in the theta response system: a single sweep analysis. *J. Psychophysiol.* 12, 113-126.

Yeung, N., Bogacz, R., Holroyd, C.B., Cohen, J.D., 2004. Detection of synchronized oscillations in the electroencephalogram: an evaluation of methods. *Psychophysiology* 41, 822-832.

3.2.2 Limitacions de l'estudi

El present estudi representa una extensió dels resultats trobats a Fuentemilla et al. (2006) (*estudi 1*). L'ona N1 auditiva ha estat estudiada mitjançant la separació de contribucions amb l'anàlisi de components independents, i s'han determinat les seves fonts intracorticals (LORETA) i les seves contribucions freqüencials (anàlisi temps-freqüència).

Una de les limitacions més importants del present estudi ve donada pel nombre d'elèctrodes utilitzats (n=30). El fet de no tenir major densitat d'elèctrodes implica que les fonts localitzades no puguin tenir la precisió necessària per extreure conclusions, com és el cas per exemple de la hipotetitzada diferenciació entre l'activitat del lòbul temporal anterior i posterior en alguns dels ICs trobats en l'estudi. Per obtenir més precisió espacial en aquests resultats seria necessari treballar amb més elèctrodes (i.e. 64) i obtenir ressonàncies magnètiques estructurals que ens permetessin treballar amb una geometria neuroanatòmica individualitzada i no amb una estandaritzada com ho fa LORETA.

Per altra banda, el present estudi ha utilitzat la informació d'ICA concebuda només en el període de latència d'aparició d'N1. Aquesta informació s'ha descrit com a la responsable dels seus mecanismes generadors sense tenir en compte la informació involucrada en intervals de línia base situats entre S1 i S2 o S2 i S3. Tanmateix, això no invalida els resultats extrets ja que, de la mateixa manera que hem comentat en l'*estudi 1*, acceptar que els intervals de temps entre els estímuls repetits (S1-S2 i S2-S3) no contenen informació pot ser prematur. Com s'ha comentat, si les oscil·lacions neuronals interactuen amb l'entrada de l'estímul auditiu, la resposta en forma d'ERP ha de venir determinada tant per la resposta a l'estímul com per l'estat oscil·latori neuronal en el que aquest ha estat processat. Per tal de poder oferir una descripció molt més detallada dels mecanismes neuronals oscil·latoris associats a la N1 (S1) i la N1 suprimida (S2 i S3) en futurs estudis seria convenient que aquesta possible interacció entre l'estímul i l'estat oscil·latori de l'EEG previ fos també inclosa en l'anàlisi.

3.3 Estudi de l'activitat neuronal oscil·latòria de l'EEG i patrons de resposta cognitius

Fins aquí s'han presentat resultats obtinguts a partir de tasques relacionades amb la percepció del so a nivell de codificació inicial d'un estímul entrant. Tal com s'ha exposat en la introducció i en els estudis *I* i *II*, els mecanismes oscil·latoris implicats en els ERPs semblen ser diversos (i.e. modulació d'espectre de potència i/o realineació de fase), però alguns autors han proposat que els mecanismes oscil·latoris de sincronització poden tenir un paper destacat en fenòmens cerebrals relacionats en respostes cognitives de més alt nivell, on la intercomunicació entre grups neuronals és més rellevant (Shah et al., 2004).

Un dels fenòmens cognitius més estudiats és el relacionat amb tasques de memòria. A partir d'estudis fets en animals, s'ha evidenciat que la freqüència theta té una alta participació en diversos processos relacionats amb la memòria (Klimesch, 1999; Kahana et al., 2001). Els estudis en hipocamp han permès identificar com l'activitat neuronal relacionada amb la codificació i comparació d'informació ocorre en una finestra temporal del rang de theta (Axmacher et al., 2006). En el còrtex humà també s'ha identificat la rellevància de l'activitat oscil·latòria theta en processos relacionats amb la memòria de treball (Rizzuto et al., 2003) i, mitjançant ERPs, s'ha associat funcionalment l'activitat theta amb la memòria de reconeixement (Klimesch et al., 2006).

El present estudi analitza l'activitat cortical oscil·latòria implicada en mecanismes automàtics de detecció de canvi de la informació auditiva entrant. Aquest procés cerebral pot ser reflexat mitjançant l'ERP Mismatch Negativity (MMN) (Näätänen, 1992). Se sap que la MMN indexa mecanismes neuronals de codificació i comparació de la informació prèvia emmagatzemada (Näätänen et al., 2001). Tenint en compte la implicació del ritme theta en mecanismes on es requereix codificació i comparació, en aquest estudi l'objectiu és el de determinar si aquests mecanismes neuronals oscil·latoris són també presents en els reflexats per la MMN.

3.3.1 *Estudi III: "Activitat oscil·latòria theta de l'EEG en els mecanismes auditiu cerebrals de detecció de canvi indexats per la MMN"*

Submitted

Activitat oscil·latòria theta de l'EEG en els mecanismes auditiu de detecció de canvi indexats per la MMN

Fuentemilla Ll^a, Marco-Pallarés J^{a, b, c}, Münte TG^c, Grau C^{a*}

^a Neurodynamics Laboratory.

Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology

University of Barcelona, Catalonia, Spain

^b Starlab SL. Barcelona, Catalonia, Spain

^c Institut Für Psychologie II, Otto-Von-Guericke-Universität,

Magdeburg, Germany

*Corresponding author. E-mail address: carlesgrau@ub.edu. Tel: +34933125047;

Fax: +34934021584. Passeig de la Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona, Catalonia, Spain.

RESUM

La realineació de fase de l'activitat oscil·latòria theta està involucrada en aquelles respostes a aquells estímuls que requereixen d'una codificació i comparació amb altres estímuls presentats recentment. Tenint en compte que la MMN (Mismatch Negativity) és un ERP inicial que indexa processos auditius de codificació i comparació amb aquella petja de memòria neuronal auditiva construïda prèviament, hem provat si la MMN també implicava realineació de fase de l'oscil·lació theta. L'anàlisi temps-freqüència assaig-assaig en un paradigma de MMN en humans mostra que l'emergència de la MMN és deguda al ritme cerebral theta, així oferint una base d'explicació fisiològica de la seva generació. Mentre la MMN enregistrada als elèctrodes frontals implica un augment de la potència espectral i de la possible contribució d'alineació de fase de theta, el registre de la MMN invertida als elèctrodes mastoides es fonamenta en el reset de fase del ritme theta sense cap modulació de power concomitant. Així doncs, les dades presents suggereixen que els components diferenciats clàssicament associats a la MMN (« frontal » i « temporal » respectivament) podrien implicar mecanismes neuronals oscil·latoris theta diferenciats.

A la llum d'aquests resultats, la MMN podria aportar un nou model experimental candidat per estudiar, de forma no invasiva i en humans, mecanismes cerebrals bàsics relacionats amb l'activitat oscil·latòria theta. A més, l'estudi de l'activitat oscil·latòria theta podria ajudar a avançar en la definició dels mecanismes cerebrals alterats reflectits per la MMN observats en diversos desordres corticals, com l'esquizofrènia.

INTRODUCCIÓ

Per tal de comprendre la funció dels ritmes corticals en neurociència és crucial determinar les bases cognitives de la computació cerebral. Diversos resultats experimentals han senyalat la rellevància dels ritmes corticals en el processament cognitiu cerebral. Aquests estudis han estat principalment duts a terme mitjançant iEEG (electroencefalografia intracortical) a l'hipocamp de la rata (O'Keefe and Recce, 1993; Huxter et al., 2003), però també en estructures corticals de primats no humans (Fries et al., 2001) i humans (Rizzuto et al., 2003; Siapas et al., 2005; Shah et al., 2005) i, de forma no invasiva, en la superfície cranial amb EEG (electroencefalografia) i MEG (magnetoencefalografia) (Makeig et al., 2002; Düzel et al., 2005). Tots ells suggereixen que l'activitat neuronal oscil·latòria pot representar el "middle ground", unint el dinamisme cerebral amb processos cognitius (Ward, 2003; Buzsáki, 2004 and 2005).

En aquest sentit, un gran cos creixent d'evidències experimentals dóna suport a la perspectiva en la que les oscil·lacions de l'EEG són subjacents a la generació dels Potencials associats a un Esdeveniment (ERPs) (Sayers et al., 1974; Brandt et al., 1991; Makeig et al., 2002; Fuentemilla et al., 2006). Així, les respostes cerebrals a un estímul/tasca interactua assaig-assaig amb l'activitat neuronal de l'EEG d'una manera no estocàstica, permetent així l'aparició d'un ERP quan els assajos individuals són amitjanats (Penny et al., 2002; Kruklikov and Smith, 2003; Makeig et al., 2004a). EN aquesta línia, s'ha evidenciat que aquestes interaccions temporalment fixes podrien mostrar la modulació de l'espectre de potència i/o el reset de fase dels ritmes cerebrals (Makeig et al., 2002; David et al., 2005; Fuentemilla et al., 2006; Hanslmayr et al., 2006).

En aquest sentit, alguns estudis, tant en animals (Adey et al., 1963; Givens, 1996) com en humans (Klimesch et al., 1999; Rizzuto et al., 2003), han mostrat que aquells estímuls que requereixen codificació i comparació amb d'altres presentats recentment mostraven alineació de fase de les oscil·lacions del ritme theta (4-8 Hz). Aquests resultats suggereixen que el processament d'estímuls relacionats amb memòria impliquen el reset o *shift* de la fase del curs espontani oscil·latori (Rizzuto et al., 2003). En aquest sentit, una de les operacions més bàsiques del processament cerebral de la informació auditiva, que requereix processos de comparació de la memòria, és la detecció d'un canvi sobtat, el qual és indexat per l'ERP MMN (Näätänen et al., 2001). La MMN és generada per un mecanisme que detecta desviacions d'aspectes regulars (fins i tot de naturalesa abstracta) de l'*stream* del curs natural auditiu mitjançant la comparació de la informació sensorial entrant amb una representació (petja de

memòria) de les característiques repetitives dels inputs auditiu entrants (Näätänen and Winkler, 1999). Tot i que hi ha un gran suport a la participació de diferents ritmes a la generació dels ERPs (Makeig et al., 2002; Gruber et al., 2005; Fuentemilla et al., 2006), la seva implicació en la MMN encara no ha estat degudament estudiada. En el treball present, hem analitzat les bases oscil·ladores de l'ERP MMN mitjançant tècniques d'anàlisi temps-freqüència assaig-assaig. Donada la involucració de l'alineació de fase de theta en processos corticals de codificació i comparació, prèviament esmentada, hem examinat si processos similars subjacents a la MMN podrien també implicar l'alineació del ritme theta de l'EEG.

MATERIAL I MÈTODES

Subjectes

16 subjectes sans i dretans (7 dones), d'edat de 25.4 ± 1.6 (rang de 20-28 anys), després d'una explicació completa de l'estudi, van donar el seu consentiment escrit per participar-hi. Els subjectes no presentaven història de dany cerebral, alteració neurològica, problemes auditiu, malaltia mèdica severa o abús de drogues. L'experiment va ser aprovat pel Comitè Ètic de la Universitat de Barcelona.

Estímuls i procediment

Es van generar tons purs sinusoidals mitjançant el programa Neurosoft Sound que van ser presentats binauralment mitjançant auriculars amb el Stim Interface System (Neuroscan, Inc). Els estímuls (90 dB SPL) van consistir en trens de tres tons sinusoidals purs (1000 Hz, 10 ms augment/decreixement). Els primers dos tons (S1 i S2) eren estàndards (75 ms durada) i el tercer era, de forma atzarosa ($p=0.5$) un estàndard (S3) o un Desviat (25 ms durada) (N=100). L'interval intratren era de 584 ms i l'intertren era de 30 s.

Els participants seien en una cadira confortable en una cambra amb llum tènua i aïllada elèctricament i acústica. Durant el registre d'EEG, es va demanar a cada subjecte que realitzés una tasca visual irrellevant (llegir), ignorés els estímuls auditiu i evités moviments extres oculars i de parpalleig.

Registre d'EEG

L'activitat EEG (passa-banda 0.01-70 Hz; i filtre notch de 50 Hz) va ser registrada amb un amplificador de 32 canals (Synamps, Neuroscan Inc.) i amb una taxa de mostreig de 500 Hz. Els elèctrodes d'EEG van ser col·locats seguint el sistema de posició 10-20 (FP1, Oz, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4 i T6), amb deu elèctrodes addicionals (FC1, FC2, FT3, FT4, M1, M2, IM1, IM2, TP3, TP4, CP1 i CP2) referenciats a la punta del nas. Les impedàncies es van mantenir per sota de $5k\Omega$ durant l'experiment. Els moviments oculars (EOG) van ser registrats desde dos elèctrodes a les cantonades de cada ull. Un elèctrode individual va ser col·locat com a terra a AFz.

Anàlisi dels ERPs (Resposta a Estàndard, Desviat i MMN)

Els ERPs van ser obtinguts off-line mitjançant l'ajustament d'èpoques d'EEG de 3000 ms les quals incloïen un període de 1000 ms de línia base pre-estímul i, d'una banda, els estímuls

S1, S2 i S3 (condició to estàndar) i, d'altra, S1, S2 i el to desviat (condició Desviat). Les èpoques d'EEG que van tenir una amplitud que excedia $\pm 100 \mu\text{V}$ en l'EEG i/o l'EOG van ser automàticament excloses. Es van seleccionar un total de 942 assajos per la condició estàndar (67.2 ± 13.2 per subjecte (mitjana \pm SD)) i 905 per la condició desviat (64.6 ± 14.8). Per l'anàlisi de l'ona MMN, es van seleccionar èpoques de 500 ms, incloent 100 ms preestímul de línia base, contenint les respostes a l'estímul estàndar (S3) o al desviat. Un filtre passa-baixos digital de 25 Hz off-line va ser utilitzat per l'extracció dels ERPs.

L'amplitud i latència de la MMN va ser mesurada com l'ona diferència obtinguda de la substracció de l'ERP amitjanat de la resposta a l'estàndar (S3) de l'ERP amitjanat de la resposta al desviat de cada subjecte (Näätänen, 1992). Com que la MMN mostra una amplitud màxima als elèctrodes frontals i una polaritat invertida als mastoides (Alho et al., 1998), es van analitzar els elèctrodes F3, F4 i M1 i M2. Dos subjectes van ser exclosos dels següents anàlisi ja que no van mostrar un component MMN clar als elèctrodes frontals i mastoides.

Es va utilitzar una ANOVA de mesures repetides per evaluar les diferències significatives d'amplitud i latència entre elèctrodes. Els graus de llibertat van ser corregits mitjançant el factor Greenhouse-Geisser quan va ser necessari.

Perturbacions de Potència Espectral Associades a un Esdeveniment (ERSP) i Coherència InterAssaig (ITC)

Les perturbacions de potència espectral associada a un esdeveniment (ERSP) i la coherència inter-assaig (ITC) van ser computades mitjançant l'EEGLAB v4.5 (Delorme and Makeig, 2004) sota l'entorn MATLAB v7.0 (The Mathworks, Inc).

L'anàlisi temps-freqüència assaig-assaig va ser computat mitjançant una wavelet sinusoidal mòbil amb un creixement de cicles linial (Delorme and Makeig, 2004), desde 2 cicles per a les freqüències més baixes (3.9 Hz) fins a 13 cicles per a les freqüències més altes (48.8 Hz) analitzades.

Els canvis en l'espectre de potència de la resposta (en dB) van ser computats mitjançant l'índex ERSP (Makeig, 1993) (1),

$$ERSP(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (F_k(f, t))^2 \quad (1)$$

on, pels trials n , $F_k(f, t)$ és l'espectre estimat pel trial k a la freqüència f i al temps t . Els canvis significatius de l'ERSP són reflectits pels valors mitjos de la potència temps-freqüència que excedeixen un llindar significatiu extret del període de línia base pre-estímul.

La coherència de fase d'EEG associada a un esdeveniment va ser computada mitjançant l'ITC (2), anàleg al "índex phase-locking" (Tallon-Baudry et al., 1996),

$$ITC(f, t) = \frac{1}{n} \left| \sum_{k=1}^n \frac{F_k(f, t)}{|F_k(f, t)|} \right| \quad (2)$$

on $||$ representa la norma complexa. Els valors d'ITC tenen un rang d'entre 0 i 1, on valors propers a 1 indiquen quasi coincidència de fase entre assajos. Per determinar el llindar de significació per l'ERSP i l'ITC, es van usar unes distribucions bootstrap ($p < 0.01$), extretes de forma atzarosa de les dades de la línia base i aplicades 200 vegades (Makeig et al., 2002).

Anàlisi global d'ERSP i ITC per les respostes estàndar i desviat

L'anàlisi temps-freqüència, incloent tots els trials dels subjectes, per les condicions estàndar i desviat van ser realitzats als elèctrodes F3, F4, M1 i M2. Cada condició va ser computada per separat i incloïa 1000 ms previs a S1 com a línia base, en la que distribucions a l'atzar d'ERSP i ITC es van extreure per l'anàlisi bootstrap.

Anàlisi ERPS i ITC subjecte-a-subjecte de la MMN

Per tal d'evitar la possibilitat que l'anàlisi prèviament esmentat d'ERSP i ITC estigués alterat per processos d'avitjanat de subjectes, l'anàlisi temps-freqüència va ser computat separatament per cada subjecte en les condicions estàndar i desviat pels 30 elèctrodes. Les característiques de l'anàlisi temps-freqüència en aquest cas van seguir les descrites prèviament.

Per estudiar els canvis en l'activitat neuronal associada al sistema de detecció de desviació de tons reflectit per la MMN (Näätänen, 1992), es va realitzar una comparació freqüència-freqüència d'ERSP i ITC entre les respostes a l'estàndar (S3) i al desviat en el pic de latència de MMN en aquells elèctrodes que van mostrar ERSP o ITC significatiu en l'anàlisi previ (amb tots els assajos dels subjectes). El pic d'amplitud de MMN va ser definit pel valor màxim de l'amplitud en la diferència a l'elèctrode F4 (152 ms). Una t d'Student per mesures repetides entre les respostes a l'estímul estàndar i el desviat va ser computat al centre de la finestra de la wavelet per cada freqüència (3.9, 5.8, 7.8, 9.7, 11.7, 13.6 Hz). Els valors de t amb $P < 0.05$ del t -test de mesures repetides entre els valors de l'estàndar i el desviat van ser acceptats com a valors que mostraven diferències entre les condicions.

A més, i per tal d'excloure possibles efectes dependents de resolució de la wavelet utilitzada, es va computar l'ERSP i l'ITC assaig-assaig per cada subjecte amb una wavelet

Morlet complexa (d'un mínim de 5 cicles per a totes les freqüències estudiades) per a les respostes estàndar i desviat. La Morlet complexa es defineix com (3):

$$w(f, t) = (2\pi\sigma_t^2)^{-1/2} e^{-\frac{t^2}{2\sigma_t^2}} e^{2i\pi f_0 t} \quad (3)$$

on la relació f_0/σ_f (on $\sigma_f = 1/(2\pi\sigma_t)$) va ser establerta en 7 (Tallon-Baudry et al., 1997). La representació temps-freqüència de la senyal $s(t)$, a l'assaig k , freqüència f i temps t és va computar com (4):

$$F_k(f, t) = w(t, f) \times s_k(t) \quad (4)$$

i el corresponent ERSP i ITC es van computar com (1) i (2), respectivament (Tallon-Baudry et al., 1997). Es va realitzar un anàlisi t -test de mesures repetides entre les respostes l'estàndar i desviat a la latència de la MMN. Valors t amb $P < 0.05$ van ser acceptats com a valors de mostra de diferències.

Per tal d'estudiar la influència de l'augment d'ERSP i ITC en l'amplitud de MMN, es va realitzar un anàlisi de regressió lineal (R^2) entre aquelles bandes de freqüències que van presentar d'ERSP i ITC significatius en l'anàlisi subjecte-a-subjecte amb les diferències entre les condicions estàndar i desviat i el valor d'amplitud (μV) individual de la MMN. Valors significatius ($P < 0.05$) d' R^2 van indicar que l'amplitud de la MMN era modulada pels paràmetres estudiats (ERSP i/o ITC) per certs rangs de freqüències.

RESULTATS

Anàlisi de l'ERP MMN

A la Fig. 1 A i C es pot observar un augment de negativitat en la resposta del desviat en relació a l'estàndar. D'aquesta manera, quan es va substraure l'amatjanat de les respostes de l'estàndar de la del desviat, un clar pic de MMN va aparèixer per tots els subjectes i elèctrodes comparat amb la línia base ($F(1,13)=71.13$; $P < 0.001$) (Fig. 1 B i C). A més, l'amplitud i latència de la MMN no van diferir entre les localitzacions de la superfície cranial F3, F4, M1 i M2 ($F(3, 39)=2.03$, $P > 0.1$ i $F(3,39)=0.38$, $P > 0.5$, respectivament).

ERSP i ITC global de les respostes a l'estàndar i al desviat assaig-assaig

L'anàlisi global temps-freqüència (anàlisi de tots els assajos de tots els subjectes) de la resposta a l'estàndar va mostrar que aquesta era deguda a l'ITC dels ritmes theta i alfa (3.9 fins 14.6 Hz; $P < 0.01$), sense ERSP significatiu concomitant a aquestes freqüències (Fig. 2) (vegeu Fuentemilla et al., (2006) pels resultats a S1, S2 i S3). Totes les altres freqüències estudiades no van mostrar cap modificació rellevant en l'anàlisi ERSP i ITC ($P < 0.05$ ambdós) (vegeu material suplementari).

Tot i així, les respostes al desviat van donar lloc a valors significatius d'ERSP i ITC. Contribucions de theta i alfa d'ERSP van aparèixer al rang de latència de la MMN ($P < 0.01$) en els elèctrodes frontals ($P < 0.01$), però no als mastoides ($P > 0.05$) (Fig. 2). A més, tant en els elèctrodes frontals com als mastoides, l'ITC de les bandes theta i alfa (3.9 fins 14.6 Hz; $P < 0.01$) van contribuir a l'aparició de l'ERP estàndar i desviat (Fig. 2).

ERSP i ITC de la MMN subjecte-a-subjecte

Els canals que van exhibir valors d'ERSP i ITC significatius van ser reanaltzats per avaluar la seva contribució a cada subjecte individualment. La Fig. 3 A mostra l'amatjanat de les diferències d'ERSP i ITC entre els subjectes per les respostes als estímuls S3 i desviat. Les respostes van implicar un augment de les freqüències theta en ERSP i ITC als elèctrodes frontals, i en ITC als mastoides.

La Fig. 3 B mostra els valors amatjanats d'ERSP i ITC de l'estàndar i desviat per les freqüències theta-alfa a 152 ms posteriors a l'entrada de l'estímul (pic MMN). A F4, les respostes desviat van mostrar un major ERSP i ITC significatiu en comparació a l'estàndar a 3.9 (ERSP: $t(26)=2.9$, $P < 0.01$; ITC: $t(26)=3.3$, $P < 0.01$) i lleugerament no significatiu a 4.9 Hz (ERSP $t(26)=1.9$, $P < 0.07$; ITC: $t(26)=2.0$, $P < 0.06$). Resultats similars es van trobar a F3, on l'ERSP mostrava diferències significatives per 3.9, 4.9 i 5.9 Hz ($t(26)=2.6$, $P < 0.05$; $t(26)=2.5$, $P < 0.05$ and $t(26)=2.1$, $P < 0.05$, respectivament) i diferències d'ITC a 3.9 i 4.9 Hz ($t(26)=3.2$, $P < 0.01$ and $t(26)=2.5$, $P < 0.05$, respectivament).

A més, l'increment d'ITC de la resposta al desviat va resultar significatiu per theta baix (3.9 i 4.9 Hz) (M1: $t(26)=3.5$, $P < 0.01$ i $t(26)=3.2$, $P < 0.01$, respectivament; i M2: $t(26)=2.9$, $P < 0.01$ i $t(26)=2.1$, $P < 0.05$, respectivament); i per les freqüències de theta alt (5.9 Hz) al mastoides esquerre (M1: $t(26)=3.1$, $P < 0.01$), i marginalment al dret (M2: $t(26)=2.0$, $P < 0.06$). No hi va haver modulació de l'espectre de potència a theta de la resposta desviat en comparació a l'estàndar per M1 ($t(26)=0.21$, $P > 0.05$; $t(26)=-0.29$, $P > 0.05$; $t(26)=-0.39$, $P > 0.05$) ni per M2 ($t(26)=1.73$, $P > 0.05$; $t(26)=1.77$, $P > 0.05$; $t(26)=1.58$, $P > 0.05$). Tot i que en l'anàlisi previ de temps-freqüència

global, es podia observar un dèbil increment d'ERPS d'alfa a la resposta desviat (Fig. 2), això no va ser confirmat quan les respostes a S3 i desviat van ser comparades en l'anàlisi entresubjectes (tots $P > 0.1$) (Fig. 3 B).

L'anàlisi temps freqüència, mitjançant l'ús de la wavelet Morlet, va confirmar els resultats trobats amb la wavelet de nombre menor de cicles pels ritmes theta i alfa. Així, les comparacions van mostrar un increment significatiu d'espectre de potència de theta (amitjanat 4.5, 5.9 Hz) per la resposta desviat en relació a l'estàndar per l'elèctrode F4 ($P < 0.05$), i diferències no significatives a F3 ($P < 0.075$); i un increment d'alineació de fase als elèctrodes frontals F4 i F3 ($P < 0.05$ pels dos). Les comparacions als elèctrodes M1 i M2 van mostrar un augment d'alineació de fase de theta per la resposta desviat ($P < 0.05$, els dos elèctrodes) en relació a la resposta estàndar, sense modulació d'espectre de potència concomitant ($P > 0.05$, els dos elèctrodes). A més, la banda de freqüència alfa (amitjanat 7.5-11.9Hz) no va mostrar cap diferència en espectre de potència ($P > 0.05$) o alineació de fase ($P > 0.05$) en cap dels elèctrodes analitzats.

Per tal d'observar més clarament l'augment de l'oscil·lació theta en relació a MMN, es va graficar un mapa topogràfic a la superfície craneal del percentatge mig dels subjectes amb ERSP i ITC significatiu ($P < 0.01$) a la freqüència theta (3.9, 4.9 i 5.8 Hz) al pic de latència de MMN posterior al so estàndar i desviat (Fig. 4). Congruentment, l'augment d'ERSP de la freqüència theta per les respostes desviat van ser observables als elèctrodes frontocentrals però no a la resta de localitzacions, mentre que un ITC significatiu va aparèixer a les localitzacions frontocentrals i mastoides. A més, l'ERSP i ITC de theta a la superfície cranial va coincidir amb la distribució del voltatge a la superfície cranial de l'ERP MMN (vegeu Fig 1 C i 4).

Activitat oscil·latria theta i magnitud de MMN

Per estudiar la influència de les oscil·lacions de la banda de freqüència theta a la magnitud de la resposta associada a la detecció d'un to desviat (MMN), es va realitzar un anàlisi de regressió lineal (R^2) entre l'ERSP i ITC de la banda de freqüència theta (amitjanat de 3.9, 4.9 and 5.8 Hz) al pic de latència de MMN i l'amplitud de MMN (μV) a F4 i M2. És a dir, l'amplitud de MMN de cada subjecte va ser relacionada amb el resultat d'extreure el corresponent ERSP i ITC de l'estàndar de la resposta desviat a la latència de MMN estudiada.

La Fig. 5 mostra que l'amplitud de MMN a F4 va incrementar linealment, tal i com ho van fer l'ERSP ($F(1,13)=7.42$, $R^2=0.37$, $P < 0.05$) i l'ITC ($F(1,13)=5.11$, $R^2=0.29$, $P < 0.05$) per la banda de freqüència theta, mentre que la involucració de l'amplitud de MMN a M2 era deguda només a la modulació d'ITC ($F(1,13)=16.61$, $R^2=0.51$, $P < 0.05$), sense cap correlació de la

modulació d'ERSP sobre l'amplitud de MMN per la banda theta ($F(1,13)=0.26$, $R^2=0.01$, $P>0.5$). A més, el rang de freqüència alfa (amitjanat de 7.8, 8.8, 9.7, 10.7 i 11.7 Hz) no va mostrar cap efecte sobre l'amplitud de MMN quan l'anàlisi R^2 es va computar pels valors d'ERSP i ITC a F4 ($F(1,13)=3.35$, $R^2=0.21$, $P>0.05$ i $F(1,13)=0.11$, $R^2=0.01$, $P>0.05$, respectivament) i M2 ($F(1,13)=0.13$, $R^2=0.01$, $P>0.05$ i $F(1,13)=0.11$, $R^2=0.01$, $P>0.05$, respectivament) (no mostrat en la Fig. 5).

DISCUSSIÓ

Els resultats presents mostren que els ritmes bàsics involucrats en els processos cerebrals de codificació i comparació indexats per la MMN s'emmarquen dins el rang oscil·latori theta i, a més, subjauen diferents comportaments oscil·latoriis distribuïts. Així, en acord amb resultats previs (Fuentemilla et al., 2006), mentre la resposta oscil·latòria associada a un estàndar repetit implica el reset de fase (ITC) de theta-alfa sense modulació de l'espectre de potència concomitant (ERSP) en tots els elèctrodes analitzats, la resposta oscil·latòria al desviat mostra una alineació de fase de theta incrementada als elèctrodes fronto-centrals i mastoides mentre que hi ha un augment de l'espectre de potència de theta que només apareix als elèctrodes frontocentrals (Fig. 3 A i B i Fig. 4). D'aquesta manera, com que la MMN reflecteix l'activitat neuronal "extra" associada a la resposta a un so desviat en comparació a la resposta a un estàndar (Näätänen, 1992), les diferències oscil·latòries trobades entre el to estàndar i desviat han d'atribuir-se a la MMN.

Ritme theta de la MMN "temporal"

Evidències convergents en estudis lesionals (Alain et al., 1998), iEEG (Baudena et al., 1995; Liasis et al., 2001; Rosburg et al., 2005), de neuroimatge (Opitz et al., 2002; Doeller et al., 2003; Rinne et al., 2005) i d'EEG/MEG a la superfície cranial utilitzant models inversos (Tiitinen et al., 1993; Opitz et al., 1999; Marco-Pallarés et al., 2005) han mostrat que la MMN auditiva de la detecció de canvi implica, principalment, l'activitat del girus supratemporal (STG) dret i esquerre, amb contribucions rellevants del girus frontal dret. A més, com que la majoria de les àrees temporals implicades en la generació de la MMN estan localitzades en una orientació paral·lela al pla transversal axial del cervell (Alho et al., 1995), els estudis d'iEEG en humans (Liegeois-Chauvel et al., 1994; Liasis et al., 1999) i primats (Arezzo et al., 1975) han mostrat que la propagació de la seva activitat elèctrica apareix amb una polaritat invertida per damunt i per sota de la cissura de Silvi, el que ha estat confirmat en estudis d'anàlisi de dipols (Scherg and Picton, 1990) i de densitat de fonts de corrent (SCD) (Giard et al., 1990) en registres d'EEG a la superfície cranial. Tenint en compte aquests arguments, s'ha afirmat que la MMN de polaritat invertida registrada als elèctrodes mastoides de la superfície cranial reflexa, principalment, l'activitat provinent d'STG, mentre que la MMN dels elèctrodes fronto-centrals també capta l'activitat de fonts frontals (Giard et al., 1990; Alho, 1995; Jääskeläinen et al., 1996), el que ha donat nom als components de la MMN « temporal » i

« frontal » respectivament (Näätänen and Michie, 1979; Näätänen, 1992; Muller et al., 2002; Doeller et al., 2003).

Així doncs, els nostres resultats on es mostra que un augment d'ITC theta explica la MMN de polaritat invertida als elèctrodes mastoïdes (vegeu Fig. 1 i Fig. 3) fa molt probable que aquesta activitat oscil·latria tingui un origen compacte a STG. A més, el fet que els elèctrodes de mastoïdes només impliquin el realinament parcial de fase de theta (augment d'ITC), sense la modulació concurrent d'espectre de potència (no hi ha canvis d'ERSP), és un argument crític per tal de desambiguar que, en aquests elèctrodes, la MMN només apareix per mecanismes oscil·latoris de sincronització (Shah et al., 2004; Makeig et al., 2004a). La rellevància de la concentració de fase de l'activitat elèctrica invertida de la MMN detectada a mastoïdes, és corroborada per la relació lineal significativa de l'amplitud de la MMN i l'ITC, però no l'ERSP, quan es van estudiar els subjectes individualment (vegeu Fig. 5).

Tot i així, els nostres resultats de reset de fase de theta per les respostes de MMN no poden descartar completament l'existència d'un component evocat subjacent, tal i com suggeria Siapas et al. (2005) al còrtex medial prefrontal, degut a la modulació de l'excitabilitat de les cèl·lules piramidals per una xarxa inhibidòria basada en interneurons laterals, el qual seria imperceptible a una escala macroscòpica (com l'EEG) degut a una geometria atzarosa i al seu tamany relativament petit. Per altra banda, un augment de realineació de fase sense modulació concurrent de l'espectre de potència no pot descartar possibles influències de l'entrada prèvia estimular. Així, tal i com s'ha observat en models teòrics (David et al., 2005), el reset de fase oscil·latori podria aparèixer sense la concurrència d'augment d'espectre de potència dependent de la intensitat de l'activitat de la xarxa neuronal implicada. En aquest sentit, la resposta als estímuls desviat, en el nostre cas, són precedides per l'entrada de dos estímuls (vegeu la secció *Estímuls i Procediments a Material i Mètode*), els quals podrien generar una resposta transitòria que podria canviar el nivell d'activitat de la xarxa neuronal involucrada, modificant el seu comportament enfront els estímuls repetits i desviat. En suport a aquest argument, s'ha mostrat recentment com les neurones de CA1 de l'hipocamp utilitzen diferents patrons de resposta en funció del seu estat comportamental (Gaspirini and Magee, 2006).

Ritme theta de la MMN "frontal"

Els elèctrodes frontocentrals mostren una clara activitat amb una latència fixa sobreimposada a l'activitat espontània oscil·latria theta de l'EEG en l'interval de la MMN. En aquest cas, trobar un augment de potència espectral en la resposta MMN assegura que un

mecanisme evocat sosté l'aparició de l'ERP, mentre que l'increment d'ITC podria ser degut a l'augment transitori de la sincronia de l'EEG i/o a una resposta ERSP afegida, sense garantir el grau de contribució de cada mecanisme (Yeung et al., 2004; Fuentemilla et al., 2006).

D'acord amb la teoria de la MMN (Näätänen, 1992), el component "frontal" estaria relacionat amb un canvi atencional involuntari al canvi estimular provinent que ocorre fora del focus atencional. En aquest sentit, s'han descrit components oscil·latoris evocats theta transitoris subjacents a mecanismes atencionals a processos sensorials visuals (Makeig et al., 2004b) i auditiu (Yardonova and Kolev, 1998). Així, els components evocats "frontals" transitoris aquí trobats podrien ser entesos com un tipus de mecanisme *top-down* sobre el curs natural de l'anàlisi de les característiques del so del component "temporal". Aquesta interacció proveiria ajuda a la detecció de canvi auditiu mitjançant la perturbació del sistema dinàmic mantingut per tal de prendre decisions cognitives, com la facilitació de l'atenció selectiva i la resposta en relació a un estímul sensorial infreqüent ignorant un estímul *no-target* freqüent (Giesbrecht et al., 2003), o per una amplificació involuntària o l'augment del contrast de mecanismes de sintonització del sistema de detecció del canvi (Opitz et al., 2002). Per això, tal i com s'ha proposat recentment per Conelty et al. (2006) amb estímuls auditiu, les àrees temporals i frontals s'unirien de forma transitòria mitjançant els ritmes cerebrals de theta i gamma alt (80-150Hz), així, proveint mecanismes de comunicació efectiva. Els nostres resultats permeten suggerir que aquests mecanismes neuronals podrien també estar involucrats en el procés de MMN, tot i que limitacions tècniques de l'estudi no permeten avaluar quantitativament aquesta inter-relació.

Participació separada dels components "temporal" i "frontal" en la MMN

Els resultats experimentals en el procés de detecció de canvi d'un so reflectits per la MMN donen suport a la visió de que són requerits diversos estadis seqüencials i/o paral·lels de processament (Atienza et al., 2002). De forma específica, la codificació de les característiques físiques i abstractes d'un so, la comparació de nova informació codificada amb la informació prèvia i la reorientació atencional han estat implicats en la MMN (Näätänen et al., 2001). També s'ha proposat que, en aquests estadis del processament, la codificació i la comparació estarien reflexats pel component "temporal", mentre que l'activitat més relacionada amb mecanismes atencionals estaria indexada pel component "frontal" (Näätänen, 1992; Rinne et al., 2000; Doeller et al., 2003).

En aquesta línia, diversos resultats funcionals i clínics també han indicat que cada component podria tenir un comportament dirigit a la tasca de forma independent. Així, s'ha

mostrat que el component “temporal” s’activa abans que el “frontal” (Rinne et al., 2000), ambdós responen de forma diferent en relació amb la tasca (Downar et al., 2001 and 2002; Opitz et al., 2002) i els dos estan influenciats de forma diferent, dependent del nombre previ de repeticions d’estímuls estàndar (Sato et al., 2000; Haenschel et al., 2005) i influències atencionals (Alho et al., 1992; Kathman et al., 1999; Escera et al., 2000; Yucel et al., 2005). Els dos components també mostren reactivitat diferent a canvis contextuais (Sussman and Winkler, 2001) i dicòtics (Deouell et al., 1998) de l’estimulació auditiva. L’alcohol també atenua principalment el frontal però no el subcomponent temporal (Jääskeläinen et al., 1996); i, clínicament, l’esquizofrènia atenua el component frontal, mentre que el component temporal és de magnitud normal (Baldegweg et al., 2002) (tot i així, vegeu també Kreitschman-Angermahr et al. (1999) i Pekkonen et al. (2002) per possibles implicacions del component temporal en l’esquizofrènia). Extenent aquesta òptica, les dades del present estudi suggereixen que cada component de la MMN podria involucrar mecanismes diferenciats de l’activitat oscil·latòria theta.

A més, els distints mecanismes oscil·latoris theta trobats a la MMN permeten suggerir que cada mecanisme neuronal oscil·latori subjacent a la MMN podria respondre de forma diferenciada en funció de distintes condicions experimentals. En aquest sentit, una línia de recerca futura podria ser la d’observar si la manipulació d’alguna de les variables on l’amplitud de la MMN és dependent (com l’atenció, la magnitud del canvi o l’interval interestímul; Rinne et al., 2000; Näätänen, 1992; Sams et al., 1993, respectivament) poguessin causar modulacions diferents en cada mecanisme neuronal oscil·latori de theta descrits aquí. A més, podria ser també d’interès l’estudi dels efectes de l’activitat oscil·latòria del pre-estímul sobre l’amplitud/latència de la MMN com s’ha afirmat per a altres ERPs auditius (Barry et al., 2004) i la N1 visual (Naruse et al., 2006).

Alineació de fase de theta a la MMN

Tot i que el rol de l’alineació de fase de theta en el procesament cerebral encara no és clar (Buzsaki i Draughun, 2004), diversos resultats experimentals i models teòrics podrien obrir alguna porta en el coneixement del cas de la banda de freqüència theta.

Una proposta argumenta que la realineació de la fase de theta podria reflectir un ordenament temporal de la finestra d’excitabilitat de les neurones fasades, el qual podria ser utilitzat per dirigir el flux i mantenir la seva activitat en una xarxa neuronal (Siapas et al., 2005). En aquest sentit, Klimesch et al. (2006) ha suggerit que el reset de fase podria ser considerat com un mecanisme de control temporal de l’activació de diferents àrees

relacionades en una tasca; i que l'oscil·lació theta reflectiria un estat augmentat d'excitabilitat cortical d'aquelles àrees en el moment en que un esdeveniment fos processat. Tenint en compte això, i de forma especulativa, els resultats de reset de fase de theta a la MMN dels elèctrodes mastoïdes podrien reflectir la finestra temporal en la que les representacions sensorials i l'entrada del so desviat són comparades (vegeu "*Participació separada dels components "temporal" i "frontal" en la MMN*" en aquesta secció), i així, reflectint l'estat excitatori de les fonts corticals de l'STG.

En aquestes línies, els estudis en l'hipocamp han revelat que la funció del reset de fase de theta és l'alineació de l'activitat theta amb l'arribada de representacions sensorials rellevants, de manera que aquestes representacions puguin ser intensificades (i.e. Potenciació a Llarg Termini, LTP) i codificades a la "memòria" (McCartney et al., 2004), establint així el dinamisme temporal necessari per organitzar la plasticitat neuronal i implementar l'aprenentatge a nivell de xarxa de treball (Huerta and Lisman, 1995). L'evidència que la plasticitat neuronal no és una propietat única de l'hipocamp, sinó un mecanisme general del sistema nerviós central (Kemp and Hashir, 2001), permet suggerir, seguint una proposta recent (Stephan et al., 2006), que el reset de fase de theta relacionat amb la MMN podria també reflexar mecanismes de plasticitat neuronal (i.e. un tipus de plasticitat a curt termini, com el proposat per Zucker i Regehr, 2002). En suport a això, el rol de l'N-methyl-D-aspartate (NMDA), un neurotransmissor conegut en la intervenció de la plasticitat neuronal (Huerta and Lisman, 1995), a la MMN s'ha mostrat clarament en primats (Javitt et al., 1996) i humans (Umbricht and Krljes, 2005).

També s'ha afirmat el paper de la sincronia de fase oscil·latòria en la comunicació entre estructures neuronals connectades (Varela et al., 2001). Seguint aquesta proposta, Siapas et al. (2005) ha mostrat recentment que el lòbul prefrontal sincronitza amb la fase theta de l'hipocamp en tasques relacionades amb la memòria. En aquest sentit doncs, es podria argumentar que els components temporal i frontal de la MMN estan íntimament connectats funcionalment, i que el ritme theta jugaria un paper entre ells, tal i com s'ha mostrat en altres estructures (Jensen, 2005). Dins aquesta assumpció, la xarxa neuronal involucrada en la generació de la MMN podria implicar mecanismes de *bottom-up* i *top-down*, manifestats en els components temporal i frontal respectivament, en els quals s'observarien diferents mecanismes neuronals preferents (oscil·latori per temporal i evocat per frontal) en la freqüència comú de theta. En aquest sentit, existeix evidència psicofísica i fisiològica que els mecanismes de *bottom-up* i *top-down* es troben fins i tot en estadis inicials de la percepció sensorial (Hupé et al., 1998; Roelfsema et al., 1998; von Stein et al., 2000; Steinmetz et al., 2000).

Aquests resultats mostren la implicació del ritme theta en processos de codificació i comparació, com els indexats per la MMN, en una resposta fixa en el temps fora de l'hipocamp. Així, es pot argumentar, que la MMN podria aportar un model experimental candidat a l'estudi de les bases oscil·ladores de theta en el processament cerebral, amb els avantatges de proporcionar una aproximació de registre noinvasiu de processos cerebrals automàtics (i.e. previs a l'atenció).

La investigació futura del dinamisme neuronal oscil·latori de MMN en diferents condicions experimentals (i.e. manipulant les variables amplitud-dependents de la MMN) podrien obrir portes a la comprensió del significat funcional del ritme theta de l'EEG. A més, els resultats del present estudi podrien ajudar a definir la implicació de l'activitat theta oscil·ladora en desordres mentals com l'esquizofrènia, on la MMN s'ha proposat com a marcador biològic de la seva durada i severitat (Umbricht and Krljes, 2005) i on s'han descrit mecanismes neuronals de sincronia oscil·ladora alterats (Spencer et al., 2004).

AGRAÏMENTS

Als autors els agradaria donar les gràcies a Arnaud Delorme i Scott Makeig per la seva aportació generosa de software. Aquest estudi ha sigut possible mitjançant subvencions a CG de la Generalitat de Catalunya (2004XT-00097) i el grup NECOM (SGR2005-00831), el Ministeri de Ciència i Tecnologia (SEJ2006-13998) i la Unió Europea (FP6-507231, SENSATION).

FIGURES

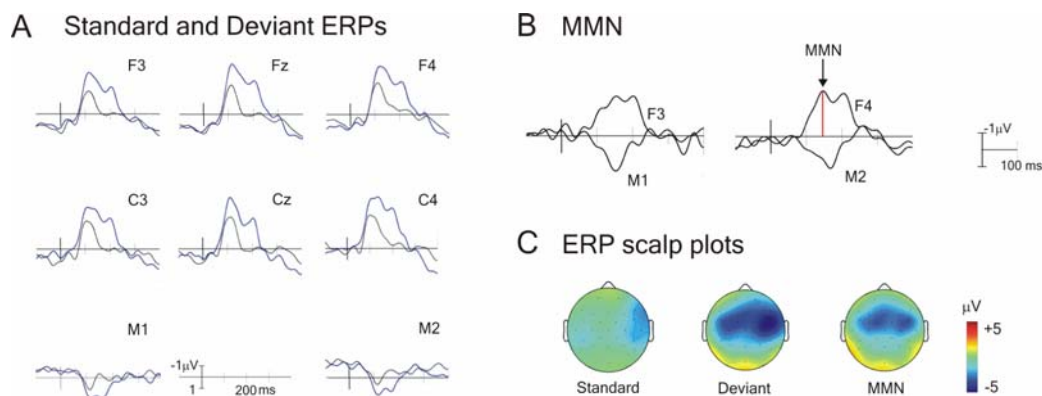


Figura 1. (A) ERPs amitjanats globals de l'Estàndar (línia negra) i el Desviat (línia blava) als elèctrodes fronto-centrals i mastoides. (B) ERP MMN (ona diferència entre les respostes als estímuls estàndar i desviat als elèctrodes frontals, i mastoides amb polaritat invertida), marcat amb una fletxa negra a F4. (C) Topografia a la superfície cranial del potencial per les respostes als estímuls estàndar i desviat i la substracció de la resposta a l'estàndar de la del desviat (MMN). Tots els gràfics corresponen al pic de latència de MMN a F4 (152 ms) marcat amb una línia vermella a (B).

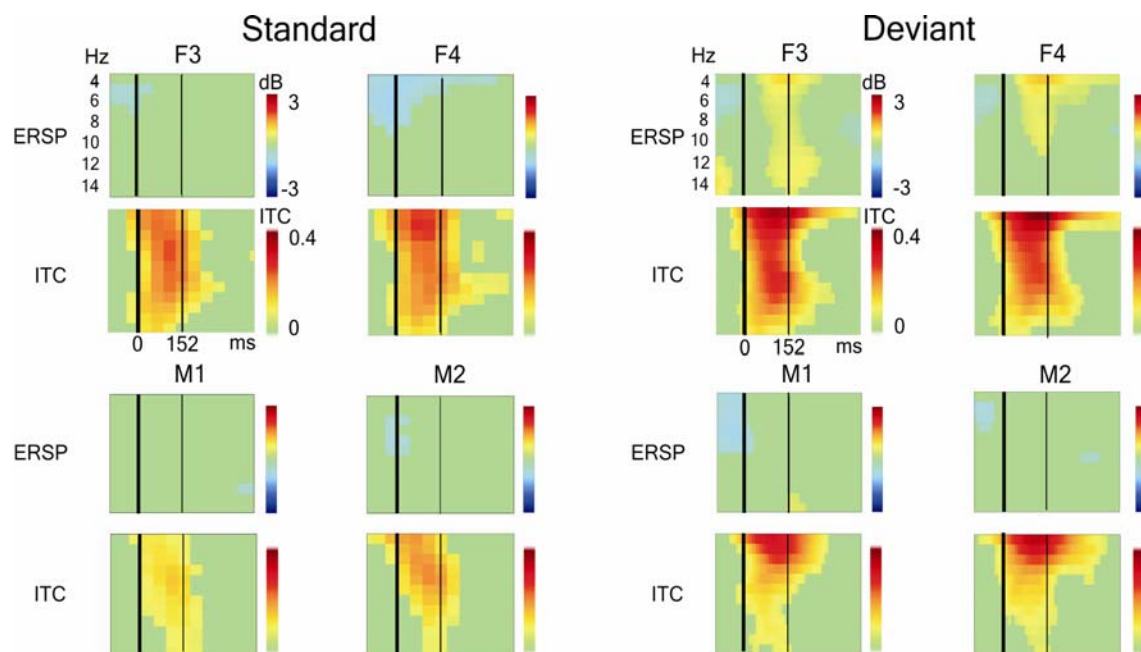


Figura 2. Anàlisi global temps–freqüència als elèctrodes F3, F4, M1 i M2 (anàlisi temps–freqüència que inclou tots els assajos de tots els subjectes per l’estímul estàndar i desviat). Les àrees colorejades corresponen a modulacions de la Perturbació d’Espectre de Potència associada a un Esdeveniment (ERSP) i la Coherència InterAssaig (ITC) significatives ($P < 0.01$) després de realitzar l’anàlisi bootstrap amb l’interval de línia base. Les línies verticals amples mostren l’entrada de l’estímul (0 ms); les línies primes mostren el pic de latència (152 ms) on les respostes estàndar i desviat són comparades posteriorment. Aquesta latència correspon al pic de màxima amplitud de la MMN a l’elèctrode F4.

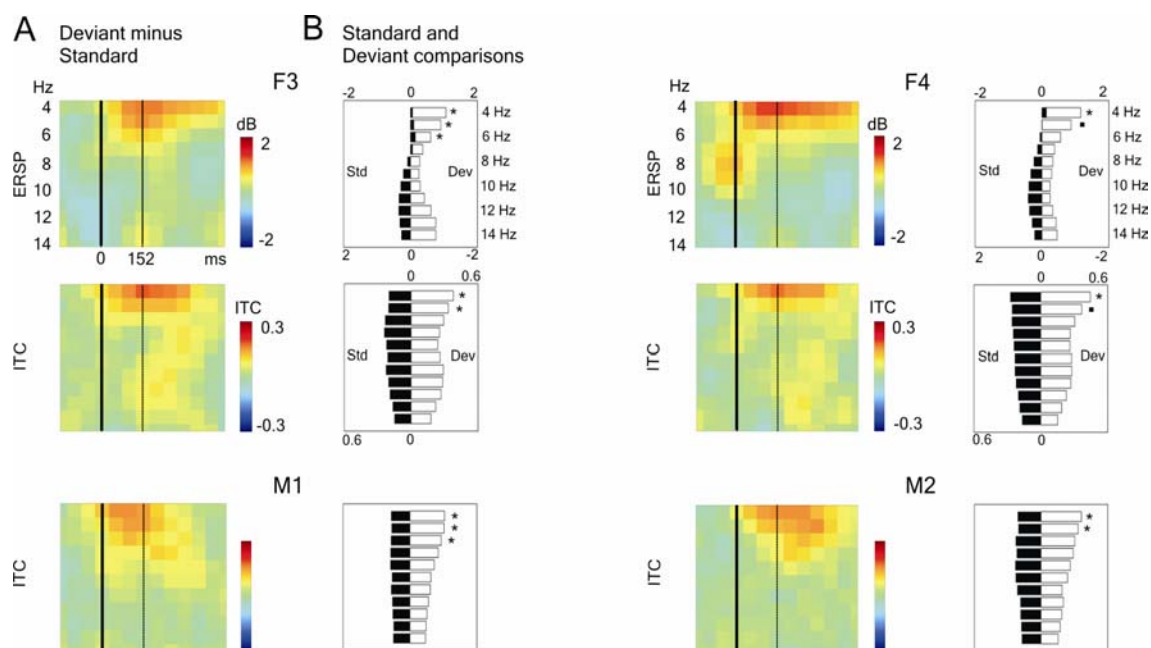


Figura 3. Les comparacions subjecte-a-subjecte es van realitzar a aquells elèctrodes on els valors d'ERSP i/o ITC van resultar significatius en l'anàlisi global de les respostes a l'estàndar o el desviat (vegeu Fig. 2). (A) Diferències d'ERSP i ITC entre els assajos de l'estàndar i del desviat. (B) Comparacions freqüència-a-freqüència entre els valors d'ERSP i ITC de l'estàndar i el desviat al pic de latència de la MMN (152 ms; línia prima a (A)). Cada barra correspon al valor individual de cada freqüència entre els subjectes. L'ERSP i l'ITC del desviat estan representats en barres blanques (costat dret) i els corresponents valors dels índex (ERSP: -2 fins 2 dB; ITC: 0 fins 1) estan disposats al damunt de les caixes. L'ERSP i l'ITC de l'estàndar corresponen a les barres negres (costat esquerre) i els seus índexs estan disposats a baix de cada caixa. Les significacions *t*-test per mostres emparellades ($P < 0.05$), en les comparacions de cada valor freqüència-freqüència per les respostes al desviat i al l'estàndar, estan marcats amb un asterisc. Valors dèbilment no significatius ($P < 0.07$) d'ERSP i ITC en les comparacions a l'elèctrode F4 estan marcades amb un quadre negre. Les comparacions ERSP als elèctrodes M1 i M2 no estan graficades perquè no van mostrar diferències significatives ($P > 0.05$).

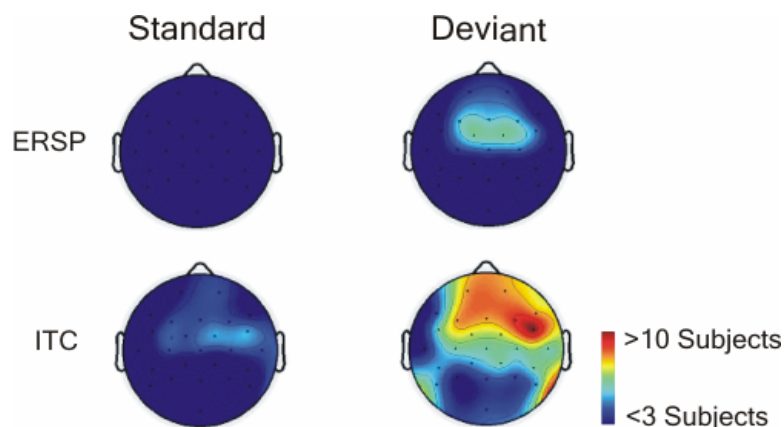


Figura 4. Mapes de la superfície cranial corresponents al percentatge mig de subjectes amb ERSP i ITC significatiu ($P > 0.01$) en comparació amb la línia base, en el rang de freqüència theta al pic de latència de la MMN després del so estàndar i desviat.

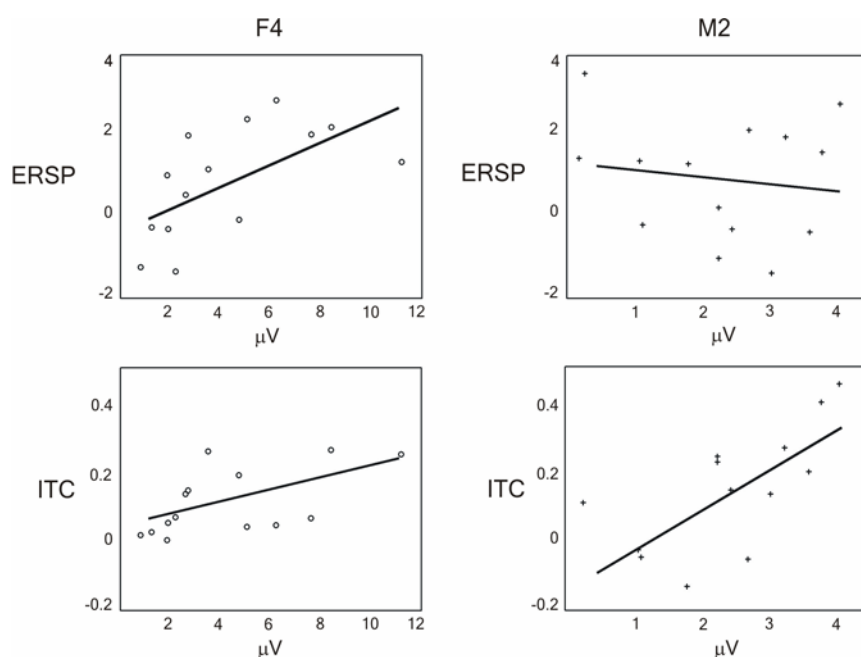
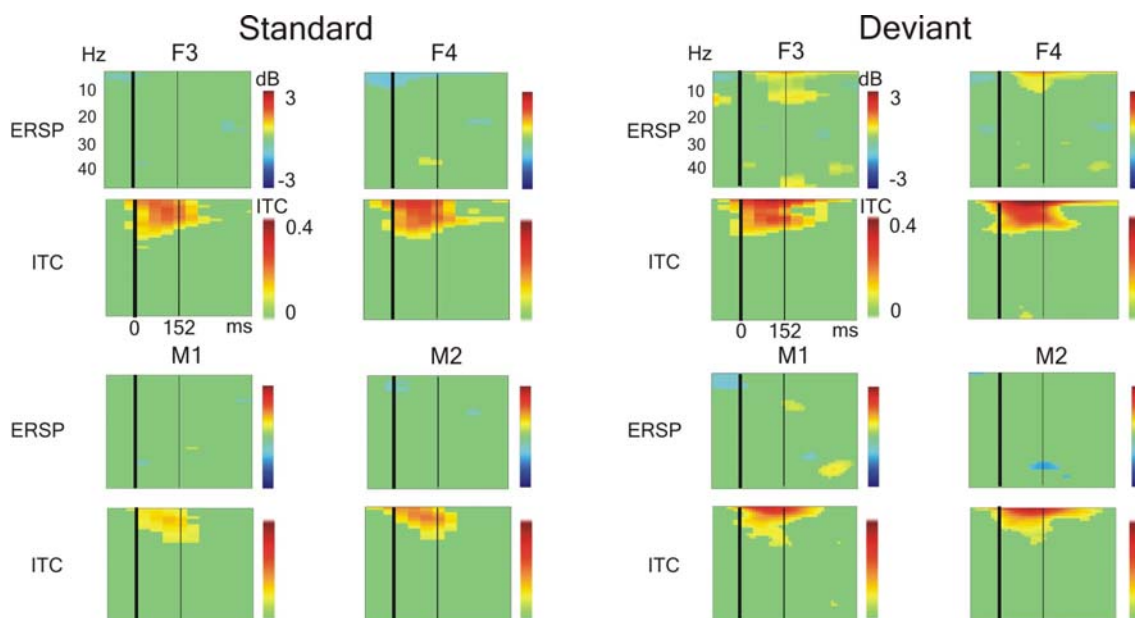


Figura 5. Anàlisi de regressió (R^2) lineal entre l'amplitud de la MMN i l'increment de theta ERSP i ITC associat a la MMN. Cada modulació d'ERSP i ITC de theta és el resultat de computar les diferències d'ERSP i ITC entre les condicions estàndar i desviat a 152 ms posteriors a l'inici de l'estímul (pic de MMN). Les contribucions d'ERSP i ITC per la condició desviat mostra un increment lineal en relació a l'amplitud de la MMN a F4. No obstant, els resultats a M2 mostren que, mentre l'amplitud de la MMN incrementa juntament amb el valor d'ITC, els valors de l'ERSP no es veuen afectats. Els valors de l'amplitud d'F4 estan invertits en aquest anàlisi per tal de mostrar de forma més clara els efectes d'ERSP i ITC en els valors de l'ona MMN.

MATERIAL SUPLEMENTARI



Anàlisi global temps-freqüència als elèctrodes F3, F4, M1 i M2 (anàlisi temps-freqüència que inclou tots els assajos de tots els subjectes per l'estímul estàndar i desviat) desde 3.9Hz fins a 45 Hz. Les àrees colorejades corresponen a modulacions de la Perturbació d'Espectre de Potència associada a un Esdeveniment (ERSP) i la Coherència InterAssaig (ITC) significatives ($P < 0.01$) després de realitzar l'anàlisi bootstrap amb l'interval de línia base. Les línies verticals amples mostren l'entrada de l'estímul (0 ms); les línies primes mostren el pic de latència (152 ms) on les respostes estàndar i desviat són comparades posteriorment. Aquesta latència correspon al pic de màxima amplitud de la MMN a l'elèctrode F4.

REFERÈNCIES

- Adey WR, Walter DO. 1963. Application of phase detection and averaging techniques in computer analysis of EEG records in the cat. *Exp Neurol* 7:186-209.
- Alain C, Woods DL, Knight RT. 1998. A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans, *Brain Res* 812: 23-37.
- Alho K, Woods DL, Algazi A, Näätänen R. 1992. Intermodal selective attention: II. Effects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 82:356-368.
- Alho K. 1995. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear* 16:38-51.
- Alho K, Winkler I, Escera C, Huotilainen M, Virtanen J, Jaaskelainen IP, Pekkonen E, Ilmoniemi RJ. 1998. Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: magnetoencephalographic recordings. *Psychophysiology* 35:211-224.
- Arezzo J, Pickoff A, Vaughan HG Jr. 1975. The sources and intracerebral distribution of auditory evoked potentials in the alert rhesus monkey. *Brain Res* 90:57-73.
- Atienza M, Cantero JL, Dominguez-Marin E. 2002. Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *Int J Psychophysiol* 46:215-225.
- Baldeweg T, Klugman A, Gruzelier JH, Hirsch SR. 2002. Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 43:111-122.
- Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM. 1995. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94:251-264.
- Boiten F, Sergeant J, Geuze R (1992). Event-related desynchronization: the effects of energetic and computational demands. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 82: 302-9.
- Brandt ME, Jansen BH, Carbonari JP. 1991. Pre-stimulus spectral EEG patterns and the visual evoked response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80:16-20.
- Buzsáki G, Draguhn A. 2004. Neural Oscillations in Cortical Networks. *Science* 304:1926-1929.
- Buzsaki G, Chrobak JJ. 2005. Synaptic plasticity and self-organization in the hippocampus. *Nat Neurosci* 8:1418-1420.

David O, Harrison L, Friston KJ. 2005. Modelling event-related responses in the brain. *Neuroimage* 25:756-770.

Delorme A, Makeig S. 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics. *J Neurosci Methods* 134:9-21.

Deouell LY, Bentin S, Giard MH. 1998. Mismatch negativity in dichotic listening: evidence for interhemispheric differences and multiple generators. *Psychophysiology* 35:355-365.

Doeller CF, Opitz B, Mecklinger A, Krick C, Reith W, Schroger E. 2003. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *Neuroimage* 20:1270-1282.

Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. 2001. The effect of task relevance on the cortical response to changes in visual and auditory stimuli: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 14:1256-1267.

Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. 2002. A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities. *J Neurophysiol* 87:615-620.

Düzel E, Neufang M, Heinze HJ. 2005. The oscillatory dynamics of recognition memory and its relationship to event-related responses. *Cereb Cortex* 15:1992-2002.

Escera C, Alho K, Winkler I, Näätänen R. 1998. Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *J Cogn Neurosci* 10:590-604.

Fuentemilla L, Marco-Pallarés J, Grau C. 2006. Modulation of spectral power and of phase resetting of EEG contributes differentially to the generation of auditory event-related potentials. *Neuroimage* 30: 909-916.

Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R. 2001. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291:1560-1563.

Gasparini S, Magee JC. 2006. State-dependent dendritic computation in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci* 26:2088-20100.

Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P. 1990. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 27:627-640.

Giesbrecht B, Woldorff MG, Song AW, Mangun GR. 2003. Neural mechanisms of top-down control during spatial and feature attention. *Neuroimage* 19:496-512.

Givens B. 1996. Stimulus-evoked resetting of the dentate theta rhythm: relation to working memory. *Neuroreport* 8:159-163.

Gruber WR, Klimesch W, Sauseng P, Doppelmayr M. 2005. Alpha Phase Synchronization Predicts P1 and N1 Latency and Amplitude Size. *Cereb Cortex* 15:371-377.

Haenschel C, Vernon DJ, Dwivedi P, Gruzeliier JH, Baldeweg T. 2005. Event-related brain potential correlates of human auditory sensory memory-trace formation. *J Neurosci* 25:10494-10501.

Hanslmayr S, Klimesch W, Sauseng P, Gruber W, Doppelmayr M, Freunberger R, Pecherstorfer T, Birbaumer N. 2006. Alpha Phase Reset Contributes to the Generation of ERPs. *Cereb Cortex* (*in press*).

Huerta PT, Lisman JE. 1995. Bidirectional synaptic plasticity induced by a single burst during cholinergic theta oscillation in CA1 in vitro. *Neuron* 15:1053-1063.

Hupe JM, James AC, Payne BR, Lomber SG, Girard P, Bullier J. 1998. Cortical feedback improves discrimination between figure and background by V1, V2 and V3 neurons. *Nature* 394:784-787.

Huxter J, Burgess N, O'Keefe J. 2003. Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature* 425:828-832.

Jääskeläinen IP, Pekkonen E, Hirvonen J, Sillanaukee P, Näätänen R. 1996. Mismatch negativity subcomponents and ethyl alcohol. *Biol Psychol* 43:13-25.

Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC. 1996. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:11962-11967.

Jensen O. 2005. Reading the hippocampal code by theta phase-locking. *Trends Cogn Sci* 9:551-553.

Kathman N, Frodl-Bauch T, Hegerl U. 1999. Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clin Neurophysiol* 110:317-323.

Kemp N, Bashir ZI. 2001. Long-term depression: a cascade of induction and expression mechanisms. *Prog Neurobiol* 65:339-365.

Klimesch W. 1999. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 29:169-195.

Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber WR. 2006. Distinguishing the evoked response from phase reset: A comment to Makinen et al. *Neuroimage* 29:808-811.

- Kreitschmann-Andermahr I, Rosburg T, Meier T, Volz HP, Nowak H, Sauer H. 1999. Impaired sensory processing in male patients with schizophrenia: a magnetoencephalographic study of auditory mismatch detection. *Schizophr Res* 35:121-129.
- Kruglikov SY, Schiff SJ. 2003. Interplay of electroencephalogram phase and auditory-evoked neural activity. *J Neurosci* 23:10122-10127.
- Liasis A, Towell A, Boyd S. 1999. Intracranial auditory detection and discrimination potentials as substrates of echoic memory in children. *Brain Res Cogn Brain Res* 7:503-506.
- Liasis A, Towell A, Alho K, Boyd S. 2001. Intracranial identification of an electric frontal-cortex response to auditory stimulus change: a case study. *Brain Res Cogn Brain Res* 11:227-233.
- Liegeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel P. 1994. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92:204-214.
- Makeig S. 1993. Auditory Event-Related Dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86:283-293.
- Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. 2002. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295:690-694.
- Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. 2004a. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sc* 8:204-210.
- Makeig S, Delorme A, Westerfield M, Jung TP, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. 2004b. Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *PLOS Biol* 2:747-762.
- Marco-Pallarés J, Grau C, Ruffini G. 2005. Combined ICA-LORETA analysis of mismatch negativity. *Neuroimage* 25:471-477.
- McCartney H, Johnson AD, Weil ZM, Givens B. 2004. Theta reset produces optimal conditions for long-term potentiation. *Hippocampus* 14:684-687.
- McEvoy, L., Levanen, S., Loveless, N., 1997. Temporal characteristics of auditory sensory memory: neuromagnetic evidence. *Psychophysiology* 34, 308-316.
- Muller BW, Juptner M, Jentzen W, Muller SP. 2002. Cortical activation to auditory mismatch elicited by frequency deviant and complex novel sounds: a PET study. *Neuroimage* 17:231-239.

- Näätänen R, Michie PT. 1979. Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation. *Biol Psychol* 8:81-136.
- Näätänen R. 1992. *Attention and Brain Function*. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey.
- Näätänen R, Winkler I. 1999. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 125:826-859.
- Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. 2001. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 24:283-288.
- O'Keefe J, Recce ML. 1993. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 3:317-330.
- Opitz B, Mecklinger A, Von Cramon DY, Kruggel F. 1999. Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball. *Psychophysiology* 36:142-147.
- Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schröger E. 2002. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage* 15:167-174.
- Pekkonen E, Katila H, Ahveninen J, Karhu J, Huotilainen M, Tiihonen J. 2002. Impaired temporal lobe processing of preattentive auditory discrimination in schizophrenia. *Schizophr Bull* 28:467-474.
- Penny WD, Kiebel SJ, Kilner JM, Rugg MD. 2002. Event-related brain dynamics. *Trends Neurosci* 25:387-389.
- Pfurtscheller G, Neuper C (1994). Event-related synchronization of mu rhythm in the EEG over the cortical hand area in man. *Neurosci Lett* 174: 93-96.
- Pfurtscheller, G., Stancak, A., Neuper, C., 1996. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 98 (4), 281-293.
- Rinne T, Alho K, Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Näätänen R. 2000. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity source. *Neuroimage* 12:14-19.
- Rinne T, Degerman A, Alho K. 2005. Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *Neuroimage* 26:66-72.
- Rizzuto DS, Madsen JR, Bromfield EB, Schulze-Bonhage A, Seelig D, Aschenbrenner-Scheibe R, Kahana MJ. 2003. Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:7931-7936.

- Roelfsema PR, Lamme VAF, Spekreijse H. 1998. Objectbased attention in the primary visual cortex of the macaque monkey. *Nature* 395:376-381.
- Rosburg T, Trautner P, Dietl T, Korzyukov OA, Boutros NN, Schaller C, Elger CE, Kurthen M. 2005. Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain* 128:819-828.
- Sams M, Alho K, Näätänen R. 1983. Sequential effects on the ERP in discriminating two stimuli. *Biol Psychol* 17:41-58.
- Sams M, Hari R, Rif J, Knuutila J. 1993. The human auditory sensory memory trace persists about 10 s: neuromagnetic evidence. *J Cogn Neurosci* 5:363-370.
- Sato Y, Yabe H, Hiruma T, Sutoh T, Shinozaki N, Nashida T, Kaneko S. 2000. The effect of deviant stimulus probability on the human mismatch process. *NeuroReport* 11:3703-3708.
- Sayers BM, Beagley HA, Hensall WR. 1974. The mechanism of auditory evoked EEG responses. *Nature* 247:481-483.
- Scherg M, Picton TW. 1991. Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 42:24-37.
- Shah AS, Bressler SL, Knuth KH, Ding M, Mehta AD, Ulbert I, Schroeder CE. 2004. Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb Cortex* 14:476-483.
- Siapas AG, Lubenov EV, Wilson MA. 2005. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron* 46:141-151.
- Spencer KM, Nestor PG, Perlmuter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, Shenton ME, McCarley RW. 2004. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:17288-17293.
- Steinmetz PN, Roy A, Fitzgerald PJ, Hsiao SS, Johnson KO, Niebur E. 2000. Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature* 404:187-190.
- Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. 2006. Synaptic Plasticity and Disconnection in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59: 929-939.
- Sussman E, Winkler I. 2001. Dynamic sensory updating in the auditory system, *Cogn Brain Res* 12:431-439.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. 1996. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci* 16:4240-4249.

- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Permier J. 1997. Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci* 17:722-734.
- Tiitinen H, Alho K, Huotilainen M, Ilmoniemi RJ, Simola J, Näätänen R. 1993. Tonotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiology* 30:537-540.
- Umbricht D, Krljes S. 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a metaanalysis. *Schizophrenia Res* 76:1-23.
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. 2001. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Neurosci* 2:229-238.
- von Stein A, Chiang C, Konig P. 2000. Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc. Natl Acad. Sci USA* 97:14748-14753.
- Ward LM. 2003. Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn Sci* 7:553-559.
- Yardonova J, Kolev V. 1998. Developmental changes in the theta response system: a single sweep analysis. *J Psychophysiol* 12:113-126.
- Yeung N, Bogacz R, Holroyd CB, Cohen JD. 2004. Detection of synchronized oscillations in the electroencephalogram: An evaluation of methods. *Psychophysiology* 41:822-832.
- Yucel G, Petty C, McCarthy, Belger A. 2005. Graded visual attention modulates brain responses evoked by task-irrelevant auditory pitch changes. *J Cogn Neurosc* 17: 1819-1828.
- Zucker RS, Regehr WG. 2002. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 64:355-405.

3.3.2 Limitacions de l'estudi

El present estudi mostra que els mecanismes de codificació i comparació d'informació cerebral impliquen la freqüència theta neuronal. El paradigma utilitzat per provar aquests processos cerebrals és el de l'ERP MMN. Aquest paradigma s'ha utilitzat àmpliament en estudis d'ERPs com a índex de memòria sensorial auditiva i ha permès extreure conclusions importants de fenòmens neuronals associats a aquest procés, tant en el cervell normal com l'alterat (Näätänen, 1992).

L'estudi del comportament oscil·latori subjacent no havia estat realitzat fins ara i els resultats mostren que es poden dissociar dos tipus de resposta oscil·latria neuronal en l'interval de temps on es produeix l'aparició de la MMN (un component evocat "frontal" i un component oscil·latori "temporal"). Com en els estudis I i II, la no aparició de modulació d'espectre de potència concurrent a la realineació de fase que es descriu per al component "temporal", pot ser deguda a una limitació metodològica de l'EEG donada la complexitat de la geometria dels arbres dendrítics neuronals (Siapas et al., 2005). Per aclarir aquest punt caldria dur a terme l'estudi de les fonts intracraneals implicades mitjançant tècniques de registre intracraneal com els LFPs o l'ECOG.

Una altra crítica que es podria fer a aquest estudi és deguda al tipus de wavelet utilitzada en el software de l'EEGLAB pel fet que la finestra d'anàlisi és mou cada ~20 ms. En aquest estudi el component estudiat era molt precís freqüencialment (només implicava la freqüència theta) i temporal degut a que es podia veure sol·lapat per l'aparició d'N1, ja que la seva aparició coincideix parcialment en el temps. Malgrat això, aquest aspecte queda resolt pel fet d'haver utilitzat una segona wavelet de contrast (i.e. morlet) que realitza el seu anàlisi cada 2 ms. A més, la utilització d'una wavelet de tipus morlet amb 5 cicles de resolució en freqüències baixes (com ara theta) també aporta resolució freqüencial als resultats, és a dir, es garanteix que el component "extra" que subjau a l'aparició de MMN no és influenciat per altres freqüències pròximes que també aparèixen en el mateix rang temporal, com és el cas d'alfa.

Un altre factor important d'aquest estudi és el tractament de les dades de forma individual i no grupal. En el present estudi, tot l'anàlisi està realitzat subjecte-a-subjecte de forma que s'incrementa la validesa dels resultats, ja que es disminueixen possibles fonts de variabilitat interindividual en components freqüencials (Klimesch, 1999).

Per últim, de la mateixa manera que en els estudis precedents, en futurs treball sobre aquest tema seria interessant observar els efectes de l'estat neuronal oscil·latori previs a

l'entrada dels estímuls (estàndard i desviat en aquest cas), per tal de poder estudiar fenòmens d'interacció entre resposta evocada deguda a l'estímul i el curs espontani de l'EEG.

DISCUSSIÓ GENERAL

4 DISCUSSIÓ GENERAL: Qüestions obertes

L'estudi dels mecanismes neuronals oscil·latoris subjacents als ERPs constitueix actualment una línia de recerca de Neurociència amb un interès creixent. Considerar el cervell com un òrgan en el que es produeix la integració dels seus mecanismes neuronals intrínsecs amb els requeriments de l'entorn permet donar una visió molt més dinàmica i rica als patrons neuronals estudiats que, fins fa pocs anys, eren considerats com a respostes fixes i estàtiques, amb molt poca dependència de les demandes externes i dels estats neuronals concurrents.

Els ERPs ens ofereixen una finestra temporal d'anàlisi d'activitat neuronal determinada associada a fenòmens sensorials i cognitius molt precisos. Tenint en compte la rellevància de l'activitat neuronal oscil·latòria com a vehicle de comunicació neuronal funcional (Fries, 2005), el seu estudi en les finestres temporals determinades pels paradigmes d'ERPs ens pot obrir moltes portes al coneixement dels mecanismes neuronals subjacents.

Els tres estudis presentats ofereixen resultats relacionats amb uns ERPs concrets: l'N1, la supressió de l'N1 i la MMN. Aquests estudis mostren que els mecanismes neuronals oscil·latoris poden variar en funció de les demandes de la tasca i dels processos neuronals intrínsecs inherents a elles. Assumir que l'activitat oscil·latòria registrada en una escala meso o macroscòpica aporta informació rellevant de l'activitat coordinada dels *conjunts neuronals* implica entendre l'activitat cerebral com un sistema de prediccions i respostes adaptades a l'entorn de forma que en tots els casos, aquestes siguin el més pròximes a les òptimes (Buszáki, 2006). Aquesta òptica permet hipotetitzar que certs aspectes del senyal oscil·latori cerebral poden aportar informació específica que determini el tipus de resposta davant un esdeveniment concret. Per exemple, el grau d'èxit en tasques de memòria on el subjecte ha de respondre quan un estímul forma part dels que ha hagut de recordar o no. Així, Osipova et al. (2006) ha mostrat recentment com els components theta i gamma freqüencials previs al reconeixement d'un estímul poden estar relacionats amb el nivell de recuperació (i.e. més o menys facilitat de recuperar la informació memoritzada). Per la seva banda, Babiloni et al. (2006) ha mostrat com un augment de sincronia del ritme alfa baix (6-10 Hz) previs a l'entrada d'un estímul visual està relacionat amb la seva percepció conscient, és a dir, a més sincronia alfa prèvia a l'entrada de l'estímul més facilitat en la percepció conscient d'aquest. Finalment, Womelsdorf et al. (2006) ha mostrat com l'activitat sincronitzada de gamma prediu la velocitat de resposta en una tasca visual. Aquests resultats aporten evidències importants per entendre

com l'activitat espontània neuronal oscil·latòria pot interactuar amb una tasca específica. Tot i així, una qüestió rellevant és determinar quin tipus d'interacció i quins mecanismes neuronals tenen lloc en aquest procés.

Una hipòtesi interessant en el camp dels ERPs és la proposada per David et al. (2005). Els autors, mitjançant dades simulades, afirmen que els mecanismes neuronals oscil·latoris subjacents a la generació d'un ERP depenen de l'estat d'activació de la xarxa neuronal implicada. Aquest tipus d'interacció s'ha estudiat també experimentalment en neurones hipocampals mostrant que l'estat neuronal pot determinar tipus de respostes diferenciades (Gaspirini i Magee, 2006). Seguint aquesta línia d'evidències experimentals, els nostres resultats en N1 (*estudi I i II*) mostren que, tot i respondre davant un mateix estímul, els mecanismes neuronals involucrats són diferents davant un estímul nou o repetit. Donats aquests resultats, una possible explicació és que l'estat neuronal (determinat per paràmetres oscil·latoris) posterior a l'entrada del primer estímul (S1) sigui modificat de manera que permeti respondre mitjançant la realineació de fase d'alguns components en l'estímul repetit. Tot i que aquesta hipòtesi no és contrastada en els estudis presentats en aquest treball, estudis posteriors ja realitzats (Fuentemilla et al., 2007a), utilitzant les mateixes dades que en els *estudis I i II*, mostren que l'estat oscil·latori theta en l'entrada de l'estímul repetit (S2) (determinat per la fase instantània en el temps = 0 ms) provoca diferències en el fenomen de supressió d'amplitud observats en la N1 (Fig 4-1 i 4-2).

Aquests resultats, d'acord amb altres resultats exposats prèviament en aquesta secció, indiquen que l'estat oscil·latori espontani en una situació experimental determinada ens pot aportar informació valuosa sobre els processos no associats directament a la resposta d'un esdeveniment, però sí dependents del dinamisme neuronal intrínsec i interactuant que els sosté.

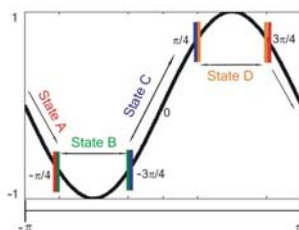


Figura 4-1. Estats oscil·latoris utilitzats en la separació dels assajos en l'entrada del primer estímul auditiu (S1) i en el repetit (S2). Els assajos es separaven en quatre grups, en funció de la situació de la fase instantània de theta i alfa en l'entrada de l'estímul auditiu (S1 i S2).

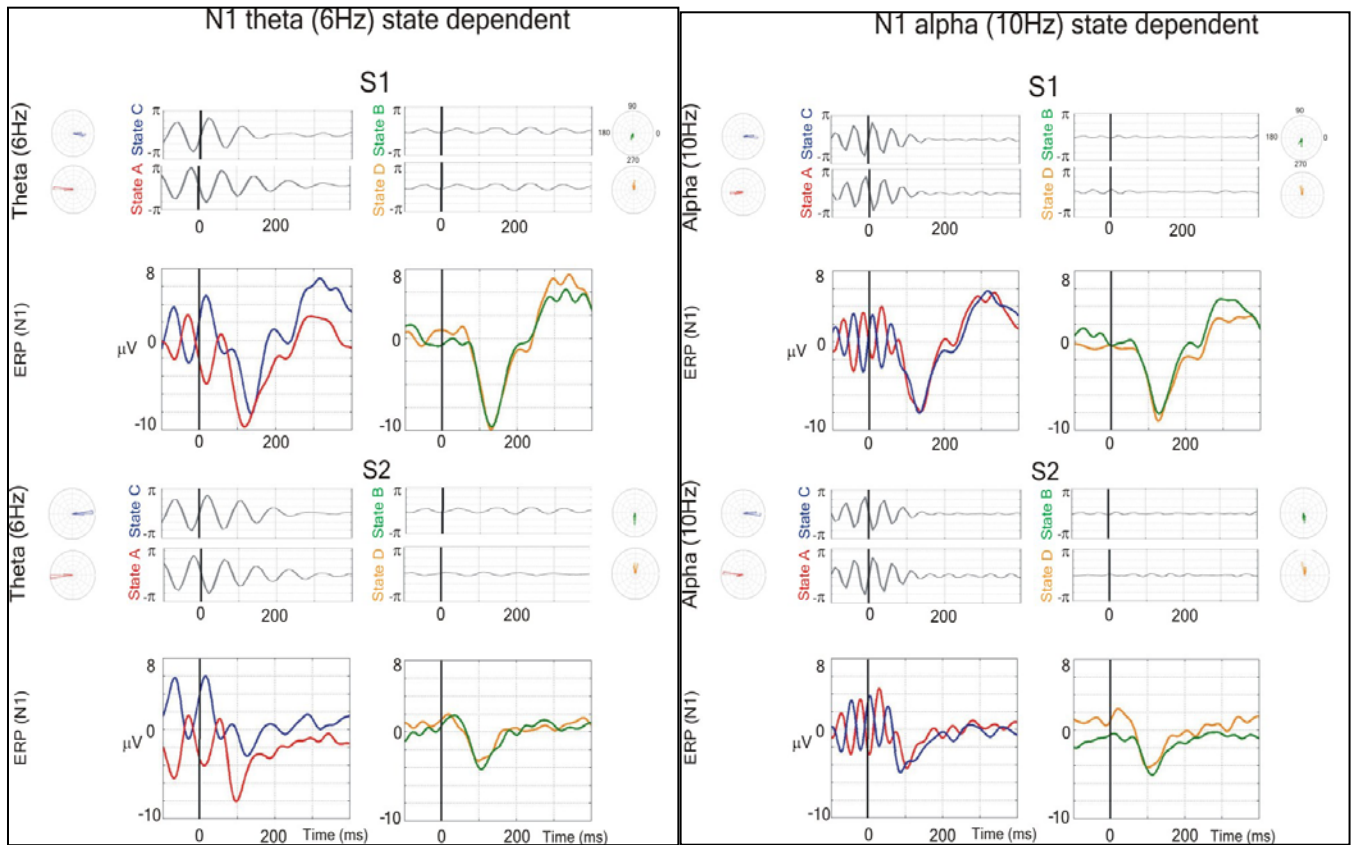


Figura 4-2. Theta i alfa a S1 (estímul no repetit) i S2 (estímul repetit): Els assajos es van categoritzar en quatre grups en funció del seu estat oscil·latori (fase) en el moment de l'entrada S1 i S2 per theta i alfa (Fig 4-1), ja que eren els components freqüencials amb més rellevància en l'aparició d'N1 (Fuentemilla et al., 2006). Posteriorment es va representar l'amitjanat dels assajos corresponents a cada grup (ERPs per cada panell). En els panells també es representa l'amitjanat de la distribució dels angles per tots els assajos de cada condició. Al costat de cada distribució temporal es mostra la distribució circular dels angles (radians) per cada subjecte i condició en el temps = 0 ms. Els resultats de separar els assajos en funció de l'angle de theta i alfa en l'instant en el que l'estímul S1 és presentat mostra que aquests no afecten l'amplitud de la N1 en S1 ($P > 0.05$). Al contrari, per S2, l'estat oscil·latori de theta afecta a l'amplitud d'N1 quan es troba entre $3\pi/4$ i $-\pi/4$ ($P < 0.05$) en totes les comparacions), mentre que cap estat d'alfa afecta l'amplitud d'N1 a S2 ($P > 0.05$).

A més, el fet que una resposta cortical tingui un estat neuronal oscil·latori "preferit" (apartat 1-1) suggereix que en un sistema neuronal complex, com pot ser el d'un grup neuronal local com l'àrea A1 temporal auditiva, existeixi una organització intrínseca dels mecanismes d'interconnexió neuronal. Aquesta hipòtesi, provinent d'estudis de sistemes complexos artificials (Buzsáki, 2006), sosté que l'activitat neuronal oscil·latòria proporciona un marc d'estudi de l'organització de l'activitat cerebral fonamentada en una organització estructurada i delimitada per una jerarquia natural. Aquesta òptica s'emmarca dins la hipòtesi de la capacitat d'autoorganització del cervell, mostrat, sobretot, en estats neuronals com el son per exemple.

A més a més, actualment, diversos treballs han evidenciat que l'estudi de les oscil·lacions neuronals poden resultar un bon marc per entendre com l'activitat estructurada cerebral interactua amb els requisits externs i/o interns del propi sistema. Un dels resultats més rellevants en aquest sentit, els trobem en els proposats per Lakatos et al. (2005), on, a partir de dades obtingudes intracerebralment, va mostrar com l'activitat oscil·latòria theta de les columnes corticals de l'àrea A1 auditiva era dependent de la fase oscil·latòria de delta, mentre que l'activitat gamma ho era de la fase de theta. La rellevància d'aquesta jerarquització recau en el fet que aquest fenomen no només ocorria en un estat espontani (no estimulat) sinó en les respostes a un estímul entrant. A més, els autors mostraven com l'estructura jeràrquica oscil·latòria determinava la magnitud de la resposta neuronal per l'estímul. Recentment, per altra banda, Canolty et al. (2006) han mostrat com l'activitat de la banda de freqüència gamma alt (80-150Hz) en el lòbul frontal és dependent de l'estat de la fase instantània de theta del lòbul temporal. De la mateixa manera que en els resultats de Lakatos et al., els autors mostren com aquesta relació existeix en situacions neuronals espontànies i sota la influència de perturbacions (i.e. estimulades), donant suport doncs a la possibilitat que l'activitat cerebral estigui organitzada jeràrquicament de forma "natural" o espontàniament.

Més resultats en la línia de la autoorganització de l'activitat cortical poden aportar novetats importants en el futur immediat del nostre coneixement de l'estructura de funcionament cortical. Conèixer els mecanismes inherents a l'activitat espontània pot permetre fer inferències i prediccions de com el cervell organitza la informació entrant, per exemple, per ser memoritzada, prestar-li atenció o ignorar-la. En aquest sentit, resultats inicials de treballs propis ens mostren que l'activitat oscil·latòria espontània de l'EEG en un estat de vigília captat en la superfície del crani podria estar recolzada en una estructura jerarquitzada basada en la informació de la fase instantània de freqüències baixes (i.e. delta: 1.5Hz) sobre freqüències més altes com la theta (6 Hz) i aquesta sobre gamma (40 Hz) (Fuentemilla et al., 2007c).

Tot i que els resultats i orientacions presentats en aquest treball siguin d'interès per la recerca bàsica, l'estudi dels mecanismes oscil·latoris neuronals subjacents a fenòmens discrets com els ERPs també ha estat font d'interès del funcionament cerebral alterat degut, per exemple, a malalties psiquiàtriques. Sens dubte, una de les patologies més estudiades dins aquest marc ha estat l'esquizofrènia. Spencer et al. (2003; 2004) va mostrar com els mecanismes de sincronia del component gamma (~40 Hz) estaven alterats en processos de percepció inicial (< 300 ms) en pacients amb esquizofrènia, i com aquest podia ser considerat com un índex de severitat i durada de la malaltia. Schmiecht et al. (2005) per la seva banda, va

mostrar com els mecanismes de sincronia del component theta en processos de memòria de treball estaven alterats en aquesta patologia cerebral. Aquests, i altres treballs (Kirino i Inoue, 1999; Brenner et al., 2003 per exemple) coincideixen en senyalar que en l'esquizofrènia, les alteracions de processament cerebral de la informació poden ser enteses com un dèficit en els mecanismes d'integració de la informació donant lloc a patrons aberrants de mecanismes de sincronia oscil·latòria (Friston i Frith, 1995; Friston, 1998). En aquesta línia, l'anàlisi de 6 pacients de primer brot d'esquizofrènia ens ha mostrat que aquests semblen presentar una alteració en la resposta ERP d'N1 auditiva i els mecanismes oscil·latoris de sincronització subjacents, tot i que aquests semblen retornar a valors normals (en comparació a una mostra de subjectes sans) després d'un tractament de 2 setmanes amb fàrmacs antipsicòtics clàssics (triufluoperacina) (Fuentemilla et al., 2005; Marco-Pallarés et al., 2006; Jacomet et al., 2006).

Altres patologies psiquiàtriques també han estat relacionades amb patrons neuronals oscil·latoris alterats. Així, l'estudi de pacients alcohòlics crònics ha mostrat com aquests presenten una resposta oscil·latòria neuronal augmentada en comparació a una mostra de subjectes sans en components de freqüència gamma (Padmanabhapillai et al., 2006). Aquest dèficit també s'ha observat en la freqüència theta en respostes que exigeixen inhibició neuronal (Kamarajan et al., 2004) i s'ha proposat que aquesta alteració podria ser considerada com un marcador de risc de desenvolupar alcoholisme (Rangaswamy et al., 2006). Una resposta augmentada en condicions d'inhibició cortical ha estat relacionada amb la hipòtesi de la hiperexcitabilitat com a substrat neuronal de l'alcoholisme (Begleiter et al., 1984) per la qual es sosté que els alcohòlics tenen un estat neuronal d'excitabilitat augmentat en comparació a la població sana que no els permet inhibir adequadament aquells processos neuronals que ho requereixin. En aquesta línia, l'estudi dels mecanismes oscil·latoris subjacents a processos d'inhibició com la supressió de l'N1 auditiva estudiats en treballs aquí presentats en pacients alcohòlics crònics, mostren com aquests tenen un dèficit en els mecanismes de sincronia de fase en les respostes als estímuls auditius repetits²¹ principalment en la banda theta (vegeu Fig 4-3). Aquest dèficit en la disminució de la realineació de fase de theta és estadísticament significativa ($P < 0.05$) per les freqüències theta (4-8 Hz) (Fuentemilla et al., 2007d).

²¹ El paradigma d'estimulació utilitzat està descrit detalladament a Marco et al. (2005). Aquest paradigma es caracteritza per la repetició d'estímuls auditius en breus espais de temps, permetent estudiar la resposta de supressió d'N1 (gating) presentat en el treball de Fuentemilla et al. (2006).

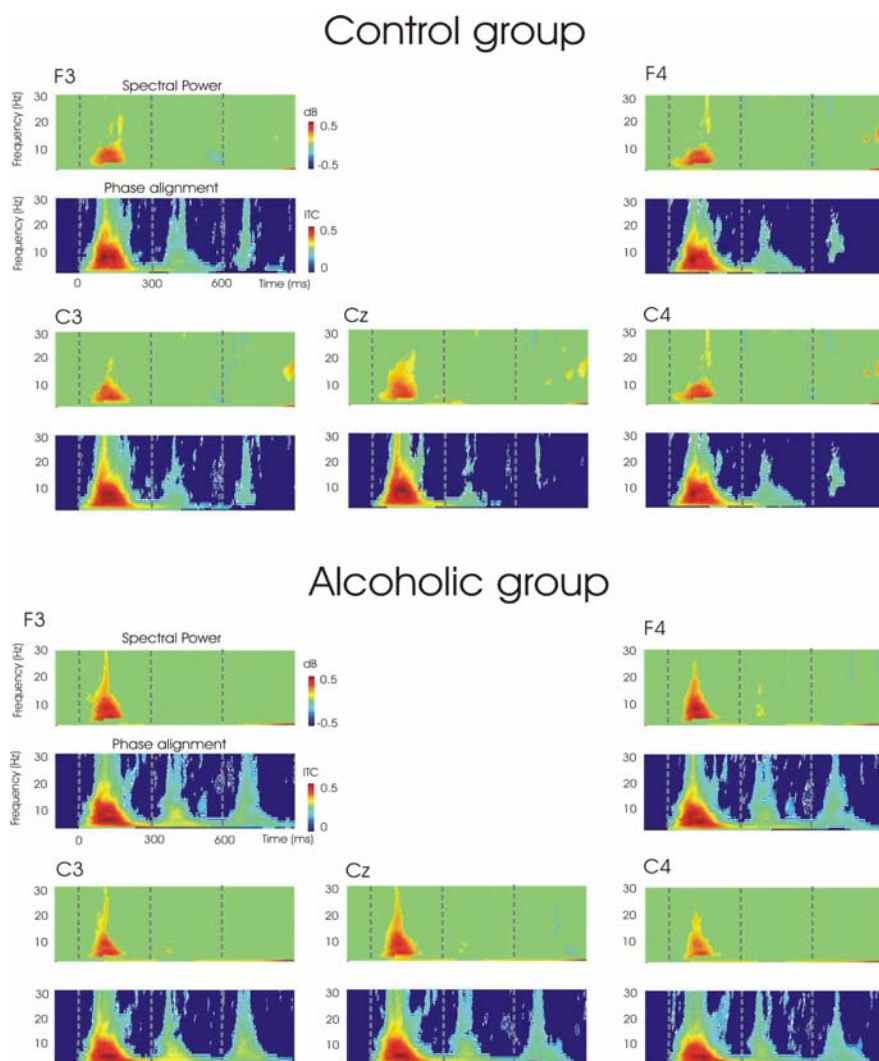


Figura 4-3. Modulació de l'espectre de potència i realineació de fase de les freqüències 3-30 Hz, significatius ($P < 0.05$) en comparació a la línia base, posteriors a l'entrada d'un estímul auditiu (S1 a 0 ms) i la seva repetició (S2 a 300 ms i S3 a 600 ms) per una mostra de 16 pacients alcohòlics crònics i 16 subjectes sans. La resposta d'alineació de fase pels estímuls auditiu repetits (S2 i S3) es troba augmentada, principalment en theta ($P < 0.05$), en els subjectes alcohòlics en comparació als sans.

CONCLUSIONS

5 CONCLUSIONS

Els objectius del present treball estaven desglossats en dos blocs:

- 1) conèixer els mecanismes oscil·latoris neuronals associats a la resposta auditiva d'N1 i la seva supressió (*estudis I i II*), i
- 2) conèixer els mecanismes neuronals oscil·latoris implicats en tasques de detecció de canvi indexats per la MMN (*estudi III*).

En l'*estudi I* hem mostrat com, en la generació de l'N1 auditiva, els mecanismes oscil·latoris de modulació d'espectre de potència i realineació de fase de les bandes de freqüència theta, alfa i beta participen simultàniament. Tot i així, la repetició d'un estímul auditiu en un interval breu de temps fa que la resposta neuronal subjacent a la generació de l'ERP N1 es fonamenti en la realineació de fase de les mateixes bandes de freqüència (theta, alfa i beta) sense modulació de la potència espectral concurrent. Aquests resultats obren la porta a una explicació oscil·latòria a la generació neuronal de certs ERPs i validen la hipòtesi del model oscil·latori (Makeig et al., 2002).

Mitjançant l'anàlisi assaig-assaig dels components independents de l'activitat electromagnètica associada a l'N1 i la seva supressió (*estudi II*), les fonts corticals associades i la seva composició espectral, hem mostrat com l'activitat cortical és modulada mitjançant dues situacions experimentals funcionals diferenciades (N1 no suprimida vs N1 suprimida). Certs components apareixen només en l'N1 no suprimida - amb la participació de fonts frontals, temporals i parietals - mentre que la supressió de la resposta N1 implica la desaparició d'alguns components independents i la modulació de l'activitat oscil·latòria subjacent d'altres components, en favor d'una realineació de fase de les bandes theta i alfa de l'activitat de fonts del lòbul temporal. Aquests resultats suggereixen, d'una banda, que mitjançant l'anàlisi proposat (ICA+LORETA+Anàlisi temps-freqüència), és possible identificar subunitats funcionals específiques de l'activitat cortical, i d'altra, que els mecanismes oscil·latoris neuronals poden reflectir canvis neuronals associats a situacions funcionals diferenciades, extenent, en conseqüència, els resultats de l'*estudi I*.

Per últim, l'anàlisi assaig-assaig temps-freqüència de la resposta MMN (*estudi III*), mostra que aquesta és generada per activitat oscil·latòria compresa en el rang de freqüència

theta. A més, els resultats indiquen que l'activitat theta subjacent ofereix mecanismes de generació diferenciats relacionats amb els components clàssics de la MMN "frontal" i "temporal" (Näätänen, 1992). Així, mentre el component "frontal" implica un augment de la potència espectral i realineació de fase de la banda theta, el component "temporal" només mostra una realineació de fase sense cap tipus de modulació de potència concurrent. Aquests resultats mostren que l'activitat theta, trobada prèviament en respostes neuronals associades a codificació i comparació d'estímuls, tant a l'hipocamp (Jensen, 2005) com en el neocòrtex (Rizzuto et al., 2003) amb registres intracranials, pot ser també associada als mecanismes neuronals implicats en la resposta de la MMN. A més, la dissociació dels mecanismes oscil·latoris corticals observats en els components "frontal" i "temporal" permeten suggerir que els mecanismes neuronals involucrats segueixen patrons de resposta diferenciats que podrien reflectir respostes associades a funcions cognitives i neurofisiològiques diferenciades, com l'atenció (Alho et al., 1992) i la plasticitat neuronal (Stephan et al., 2006).

REFERÈNCIES

6 REFERÈNCIES

Alho K, Woods DL, Algazi A, Näätänen R (1992). Intermodal selective attention: II. Effects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 82:356-368.

Axmacher N, Mormann F, Fernandez G, Elger CE, Fell J (2006). Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res Brain Res Rev* 52: 170-82.

Babiloni C, Vecchio F, Bultrini A, Luca Romani G, Rossini PM (2006). Pre- and poststimulus alpha rhythms are related to conscious visual perception: a high-resolution EEG study. *Cereb Cortex* 16: 1690-700.

Basar E (1980). *EEG-Brain Dynamics: Relation Between EEG and Brain Evoked Potentials*. Elsevier, New York.

Berger H (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen, *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 87

Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B (1984). Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 225: 1493-1496.

Boutros NN, Belger A, Campbell D, D'Souza C, Krystal J (1999). Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. *Psychiatry Res* 88: 119-130.

Brandt ME, Jansen BH, Carbonari JP (1991). Pre-stimulus spectral EEG patterns and the visual evoked response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80:16-20.

Brenner CA, Sporns O, Lysaker PH, O'Donnell BF (2003). EEG synchronization to modulated auditory tones in schizophrenia, schizoaffective disorder, and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 160: 2238-40.

Bressler SL (1995). Large-scale cortical networks and cognition. *Brain Res Rev* 20: 288-304.

Bressler SL and Kelso JA (2001). Cortical coordination dynamics and cognition. *Trends Cogn Sci* 5: 26-36.

Bressler SL (2002a). *The Handbook of brain theory and neural networks*. MIT Press, Cambridge MA.

Bressler SL (2002b). Understanding cognition through large-scale cortical networks. *Curr Direct Psychol Science* 11: 58-61.

Brown RE and Miller PE (2003). The legacy of Donald O. Hebb: more than the Hebb synapse. *Nat Neurosc Rev* 4: 1013-9.

Buzsáki G, Horvath Z, Urioste R, Hetke J, Wise K (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science* 256: 1025-7.

Buzsáki G, Draguhn A (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304: 1926-9.

Buzsáki G, Geisler C, Henze DA, Wang XJ (2004). Interneuron Diversity series: Circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons. *Trends Neurosci* 27: 186-93.

Buzsáki G, Chrobak JJ (2005). Synaptic plasticity and self-organization in the hippocampus. *Nat Neurosci* 8:1418-1420.

Buzsáki G (2006) . *Rhythms of the brain*. Oxford University Press (New York).

Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313: 1626-1628.

Connors BW, Amitai Y (1997). Making waves in the neocortex. *Neuron* 18: 347-9.

Churchland Ps, Sejnowski TJ (1998). Perspectives on cognitive neuroscience. *Science* 242:741-745

Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Lenz D, Junge S, Busch NA, Maess B, Ergen M, Herrmann CS (2006). Gamma amplitudes are coupled to theta phase in human EEG during visual perception. *Int J Psychophysiol*. *In press*.

Destexhe A, Sejnowski TJ (2003). Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiol Rev* 83: 1401-53.

Dujardin K, Derambure P, Defebvre L, Bourriez JL, Jacquesson JM, Guieu JD. Evaluation of event-related desynchronization (ERD) during a recognition task: effect of attention (1993). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86: 353-6.

Düzel E, Neufang M, Heinze HJ (2005). The oscillatory dynamics of recognition memory and its relationship to event-related responses. *Cereb Cortex* 15:1992-2002.

Edwards E, Soltani M, Deouell LY, Berger MS, Knight RT (2005). High gamma activity in response to deviant auditory stimuli recorded directly from human cortex. *J Neurophysiol* 94: 4269-80.

Engel AK, König P, Kreiter AK, Schillen TB, Singer W (1992). Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system. *Trends Neurosci* 15: 218-226.

Engel AK, Fries P, Singer W (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2:704-716.

Floresco S, Seamans J, Philips A (1997). Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *J Neurosci* 17: 1880-1890.

Freeman WL (2004a). Origin, structure, and role of background EEG activity. Part 1. Analytic amplitude. *Clin Neurophysiol* 115: 2077-88.

Freeman WL (2004b). Origin, structure, and role of background EEG activity. Part 2. Analytic phase. *Clin Neurophysiol* 115: 2089-107.

Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291, 1560-1563

Fries, P. et al. (2002) Oscillatory neuronal synchronization in primary visual cortex as a correlate of stimulus selection. *J. Neurosci.* 22, 3739-3754

Fries PA (2005). Mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 10: 474-80.

Friston KJ and Frith CD (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 3: 89-97.

Friston KJ (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 30: 115-25.

Friston K (2005). A theory of cortical responses. *Philos. Trans R Soc Lond B Biol Sci* 29: 815-36.

Fuentemilla LL, Marco J, Rojo JE, Pino O, Carmona D, Pertusa A, Grau C (2005). An integrated neurophysiologic and neuropsychologic follow-up pilot study with first episode naïf schizophrenic patients: pre and post classical antipsychotic treatment. 13th European Psychiatry Congress (AEP, Munich).

Fuentemilla L, Marco-Pallarés J, Grau C (2006). Modulation of spectral power and of phase resetting of EEG contributes differentially to the generation of auditory event-related potentials. *Neuroimage* 30, 909-916.

Fuentemilla LL, Marco-Pallarés J, Grau C (2007a). Modulatory effects of the oscillatory EEG state on the generation of the event-related potential N1 and attenuated N1. *Submitted*

Fuentemilla LL, Marco-Pallarés J, Grau C (2007b). Hierarchical EEG large-scale organization. *In preparation*.

Fuentemilla LL, Marco-Pallarés J, Grau C (2007c). Altered auditory N1 neural oscillatory synchrony mechanisms in chronic alcoholism. *Submitted*

Gomez CM, Marco-Pallares J, Grau C (2006). Location of brain rhythms and their modulation by preparatory attention estimated by current density. *Brain Res* 30: 151-60.

Grave de Peralta Menéndez R, González Andino S, Morand S, Michel CM, Landis T (2000). Imaging the electrical activity of the brain: ELECTRA. *Hum Brain Map* 9: 1-12

Gray CM, Singer W (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 1698-1702.

Gray CM, Engel AK, Konig P, Singer W (1992). Synchronization of oscillatory neuronal responses in cat striate cortex: temporal properties. *Vis Neurosci* 8: 337-347.

Gray CM (1994). Synchronous oscillations in neuronal systems: mechanisms of functions. *J Comput Neurosci* 1: 11-38.

Gruber WR, Klimesch W, Sauseng P, Doppelmayr M (2005). Alpha Phase Synchronization Predicts P1 and N1 Latency and Amplitude Size. *Cereb Cortex* 15:371-377.

Hebb DO (1949). *The Organization of Behavior*. New York: Wiley and Sons.

Herrmann CS, Knight RT (2001). Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neurosci Biobehav Rev* 25: 465-76.

Herrmann CS, Munk MH, Engel AK (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci* 8: 347-55.

Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. (1952) A quantitative description of membrane current and application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117, 500-544

Huxter J, Burgess N, O'Keefe J (2003). Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature* 425: 828-832

Izhikevich EM, Desai NS, Walcott EC, Hoppensteadt FC (2003). Bursts as a unit of neural information: selective communication via resonance. *Trends Neurosci* 26: 161-167.

Jacomet A, Fuentemilla LL, Pino O, Marco-Pallares J, Rojo E, Grau C (2006). Study of the N1 Event-Related Potential and its oscillatory neural mechanisms on first episode naïf schizophrenic patients and their follow-up after two weeks of pharmacological treatment. V Congreso de la sociedad española de Psicofisiología (Granada, Spain)

Jääskeläinen IP, Ahveninen J, Bonmassar G, Dale AM, Ilmoniemi RJ, Levanen S, Lin FH, May P, Melcher J, Stufflebeam S, Tiitinen H, Belliveau JW (2004). Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 6809-14.

Jansen BH, Brandt ME (1991). The effect of the phase of prestimulus alpha activity on the averaged visual evoked response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80: 241-50.

Jansen BH, Agarwal G, Hedge A, Boutros NN (2003). Phase synchronization of the ongoing EEG and auditory EP generation. *Clin. Neurophysiol* 114: 79-85.

Jensen O (2005). Reading the hippocampal code by theta phase-locking. *Trends Cogn Sci* 9: 551-3.

- Jensen O, Lisman JE (2005). Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends Neurosci* 28: 67-72.
- Jung TP, Makeig S, McKeown MJ, Bell A J, Lee TW, Sejnowski T J (2001). Imaging brain dynamics using Independent Component Analysis. *Proceedings of the IEEE* 89: 1107-1122.
- Kahana MJ, Seelig D, Madsen JR (2001). Theta returns. *Curr Opin Neurobiol* 11: 739-44.
- Kaiser J, Lutzenberger W (2004). Frontal gamma-band activity in magnetoencephalogram during auditory oddball processing. *Neuroreport* 15: 2185-8.
- Kamarajan C, Porjesz B, Jones KA, Choi K, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, Rangaswamy M, Stimus AT, Begleiter H (2004). The role of brain oscillations as functional correlates of cognitive systems: a study of frontal inhibitory control in alcoholism. *Int. J. Psychophysiol* 51: 155-180.
- Karunanayaka PR, Holland SK, Schmithorst VJ, Solodkin A, Chen EE, Szaflarski JP, Plante E (2007). Age-related connectivity changes in fMRI data from children listening to stories. *Neuroimage* 2007 34: 349-60.
- Klimesch W (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 29:169-195.
- Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber WR (2005). Distinguishing the evoked response from phase reset: A comment to Makinen et al. *Neuroimage* 29:808-811.
- Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber W, Brozinsky CJ, Kroll NE, Yonelinas AP, Doppelmayr M (2006). Oscillatory EEG correlates of episodic trace decay. *Cereb Cortex* 16: 280-90.
- Kirino E and Inoue R (1999). Relationship of mismatch negativity to background EEG and morphological findings in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 40: 14-20.
- Kohn A, Smith MA (2005). Stimulus dependence of neuronal correlation in primary visual cortex of the macaque. *J Neurosci* 25: 3661-73.
- Kruglikov SY, Schiff SJ (2003). Interplay of electroencephalogram phase and auditory-evoked neural activity. *J Neurosci* 23:10122-10127.

Lakatos P, Shah AS, Knuth KH, Ulbert I, Karmos G, Schroeder CE (2005). An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J Neurophysiol* 94: 1904-11.

Lee H, Simpson GV, Logothetis NK, Rainer G (2005). Phase locking of single neuron activity to theta oscillations during working memory in monkey extrastriate visual cortex. *Neuron* 45: 147-56.

Lisman J (2005). The theta/gamma discrete phase code occurring during the hippocampal phase precession may be a more general brain coding scheme. *Hippocampus* 15: 913-22.

Llinás, R.R. (1988) The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242, 1654-1664

Logothetis NK (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci* 23: 3963-71.

Logothetis NK and Wandell BA (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 66: 735-69

Makeig S (1993). Auditory Event-Related Dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 86, 283-293.

Makeig S (1993). Auditory Event-Related Dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 86: 283-293.

Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ (2002). Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295:690-694.

Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. (2004a). Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sc* 8:204-210.

Makeig S, Delorme A, Westerfield M, Jung TP, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ (2004b). Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *PLOS Biol* 2: 747-762.

Marco J, Fuentemilla L, Grau C (2005). Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics. *Neurosci Lett* 3: 174-7.

- Marco-Pallarés J, Grau C, Ruffini G (2005). Combined ICA-LORETA analysis of mismatch negativity. *Neuroimage* 25: 471-477.
- Marco-Pallares J, Fuentemilla LL, Pino O, Rojo E, Grau C (2006). Altered brain dynamics in first-episode schizophrenia revealed by EEG oscillatory activity. 14th European Psychiatry Congress (AEP, Nice).
- McIntosh AR (1999). Mapping cognition to the brain through neural interactions. *Memory* 7: 523-48.
- Mesulam MM (1998). From sensation to cognition. *Brain* 121: 1013-52.
- Näätänen R (1992). *Attention and Brain Function*. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey.
- Näätänen R and Winkler I (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 125:826-859.
- Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I (2001). "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 24:283-288.
- Nunez PL (1995). *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. Oxford Univ Press (New York, USA).
- Nunez PL and Srinivisan R (2006). *Electrical fields of the brain. The neurophysics of EEG*. Oxford Univ Press (New York, USA).
- O'Keefe J and Recce M L (1993). Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 3: 317-330.
- Osipova D, Takashima A, Oostenveld R, Fernandez G, Maris E, Jensen O (2006). Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *J Neurosci* 26: 7523-31.
- Padmanabhapillai A, Porjesz B, Ranganathan M, Jones KA, Chorlian DB, Tang Y, Kamarajan C, Rangaswamy M, Stimus A, Begleiter H (2006). Suppression of early evoked gamma band response in male alcoholics during a visual oddball task. *Int J Psychophysiol* 60: 15-26.
- Pareti G and De Palma A (2004). Does the brain oscillate? The dispute on neuronal synchronization. *Neurol Sci* 25: 41-7.

Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 110: 1842-57.

Rangaswamy M, Jones KA, Porjesz B, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, Kamarajan C, Kuperman S, Rohrbaugh J, O'connor SJ, Bauer LO, Schuckit MA, Begleiter H (2006). Delta and theta oscillations as risk markers in adolescent offspring of alcoholics. *Int J Psychophysiol*

Rizzuto DS, Madsen JR, Bromfield EB, Schulze-Bonhage A, Seelig D, Aschenbrenner-Scheibe R, Kahana MJ (2003). Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:7931-7936.

Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, VarelaFJ (1999). Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 397: 430-433.

Sayers BM, Beagley HA, Hensall WR (1974). The mechanism of auditory evoked EEG responses. *Nature* 247:481-483.

Salami M, Itami C, Tsumoto T, Kimura F (2003) Change of conduction velocity by regional myelination yields constant latency irrespective of distance between thalamus and cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 6174-6179.

Schmiedt C, Brand A, Hildebrandt H, Basar-Eroglu C (2003). Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Brain Res Cogn Brain Res* 25: 936-47.

Shah AS, Bressler SL, Knuth KH, Ding M, Mehta AD, Ulbert I, Schroeder CE. 2004. Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb Cortex* 14:476-483.

Siapas AG, Lubenov EV, Wilson MA. 2005. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron* 46:141-151.

Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW (2003). Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci* 23: 7407-11.

Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, Shenton ME, McCarley RW (2004). Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 17288-93.

Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ (2006). Synaptic Plasticity and Disconnection in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59: 929-939.

Steriade M (2001). Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol* 86: 1-39.

Summerfield C and Mangels JA (2006). Dissociable neural mechanisms for encoding predictable and unpredictable events. *J Cogn Neurosci* 18: 1120-32.

Tononi G, Sporns O and Edelman G (1992). M. Reentry and the problem of integrating multiple cortical areas: simulation of dynamic integration in the visual system. *Cereb Cortex* 2: 310-335.

Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Neurosci* 2: 229- 238.

von Stein A, Chiang C, Konig P (2000). Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 14748-53.

Walker JS (1997). Fourier analysis and wavelet analysis. *Notices of the AMS* 44: 658-670.

Ward LM (2003). Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn Sci* 7: 553-559.

Womelsdorf T, Fries P, Mitra PP, Desimone R (2006). Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature* 439: 733-736.

Yardonova J and Kolev V (1998). Developmental changes in the theta response system: a single sweep analysis. *J Psychophysiol* 12:113-126.

Yeung N, Bogacz R, Holroyd CB, Cohen JD. 2004. Detection of synchronized oscillations in the electroencephalogram: An evaluation of methods. *Psychophysiology* 41:822-832.

ANNEXES