

Bases biofísicas de la localización de los generadores cerebrales del electroencefalograma. Aplicación de un modelo de tipo distribuido a la localización de focos epilépticos

R. Grave-de Peralta^{a,b}, S. González-Andino^a, C.M. Gómez-González^b

THE BIOPHYSICAL FOUNDATIONS OF THE LOCALISATION OF ENCEPHALOGRAM GENERATORS IN THE BRAIN.
THE APPLICATION OF A DISTRIBUTION-TYPE MODEL TO THE LOCALISATION OF EPILEPTIC FOCI

Summary. Introduction. *The brain electrical activity measured as the EEG signal is a powerful tool for the understanding of normal and pathological brain function. The EEG presents a high temporal resolution but a low spatial resolution. The latter can be improved solving the so-called inverse problem, if some a priori physiological and anatomical information is included.* Development. *The present review presents the biophysical bases that allows brain source localization in realistic head models, as well as the two basic source models used: dipolar models and distributed source models. Finally, an example of practical application for the localization of epileptic focus using the distributed solution EPIFOCUS will be presented.* [REV NEUROL 2004; 39: 748-56]

Key words. Brain source localization. Dipolar models. Distributed solutions. EEG. EPIFOCUS. Epileptic focus localization. Inverse problem. LAURA.

INTRODUCCIÓN

El flujo y el procesamiento de la información ocurren en el cerebro de forma eléctrica y química, por lo que es preciso observar como varían estos procesos a lo largo del tiempo para entender su función. En particular, las técnicas electrofisiológicas se basan en registrar de forma cercana o distante la corriente eléctrica que circula a través de las membranas neuronales, o de corrientes secundarias que se derivan de éstas.

Los potenciales que se registran en el electroencefalograma (EEG) provienen de la actividad eléctrica de los tejidos excitables, y se captan midiendo la diferencia de potencial existente entre un electrodo explorador y otro de referencia –para una revisión de las bases biofísicas de los potenciales de origen neuronal ver el trabajo de Pastor [1]–. La mayor ventaja de las técnicas del EEG consiste en que miden directamente, aunque a distancia, el fenómeno a estudiar en una preparación no invasiva, con una resolución del orden de milisegundos, que se corresponde con la ventana temporal en la que ocurre el procesamiento de información en el cerebro. Su mayor inconveniente es que, debido a su carácter macroscópico y la diversidad de configuración de fuentes posibles, *a priori* es imposible la determinación unívoca de los generadores del EEG o el magnetoencefalograma (MEG). Sin embargo, actualmente se desarrollan algoritmos fisicomatemáticos que permiten encontrar la posible localización de estas fuentes mediante el uso de modelos eléctricos de la cabeza que introducen hipótesis fisiológicas y anatómicas sobre la naturaleza y el comportamiento de las fuentes cerebrales. Lo que se intenta es encontrar una solución

razonable al denominado problema inverso; es decir, dada una distribución de potencial en el exterior del cerebro (cuero cabellado), inferir la localización de los generadores intracerebrales que produjeron dicha distribución exterior. Entre éstas se encuentran las técnicas de localización de dipolos y los modelos de soluciones distribuidas. Los modelos de soluciones distribuidas calculan la distribución de densidad de corriente en todo el espacio cerebral. Dada la excelente resolución temporal del EEG, que supera en varios órdenes de magnitud a las técnicas funcionales de origen hemodinámico, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMf), poder obtener una mejor resolución espacial de la hasta ahora obtenida abre una nueva ventana en el uso del EEG en el estudio de los procesos funcionales del cerebro.

A continuación, se exponen las bases biofísicas que describen la generación de los campos electromagnéticos medidos por el EEG y el MEG. Después de plantear y discutir la relación entre las mediciones y los generadores, se describen los dos problemas básicos derivados de esta relación, así como algunas de las estrategias propuestas para su solución. A modo de ilustración, en la última sección se presenta una aplicación para la localización de focos epilépticos a partir del EEG.

BASES TEÓRICAS DEL PROBLEMA INVERSO

Corrientes microscópicas y macroscópicas

En el estudio de la actividad electromagnética cerebral, se distinguen claramente dos niveles:

- *El nivel microscópico.* Corresponde a la actividad de las neuronas, la cual se estudia con las técnicas de registro de neuronas simples, registro extracelular (de unidad simple o en multinidades) e intracelular de potenciales de acción; aunque la base electrofisiológica de toda esa actividad reside en las corrientes que circulan a través de los canales iónicos de membrana, cuyas corrientes se registran a través de las técnicas de *patch-clamp* [1]. En este punto hay que destacar que parte de esa actividad no podrá ser accesible en el registro a distancia del EEG, debido a cancelaciones de corrientes iónicas extracelulares producidas por geometrías dendrí-

Recibido: 20.01.04. Recibido en versión revisada: 20.05.04. Aceptado: 01.06.04.

^a Functional Brain Mapping Laboratory. University Hospital. Ginebra, Suiza. ^b Laboratorio de Psicobiología. Departamento de Psicología Experimental. Universidad de Sevilla. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. Carlos M. Gómez. Laboratorio de Psicobiología. Departamento de Psicología Experimental. Camilo José Cela, s/n. E-41018 Sevilla. Fax: +34 954 551 784. E-mail: cgomez@us.es

Este trabajo ha sido financiado por los fondos suizos: Swiss National Foundation 3152A0-100745, MHV Foundation y IM2 White Paper Grant.

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

ticas en campo cerrado, según la terminología de Lorente de Nó [2], y, por supuesto, tampoco será un potencial generador de las corrientes macroscópicas descritas en el siguiente apartado. Un ejemplo aparece en Delgado-García et al [3], donde la amplitud del potencial antidrómico del núcleo *abducens* producido por estimulación del VI par desaparece paulatinamente en algunos milímetros. En cambio, las geometrías en campo abierto permitirán que las corrientes microscópicas se sumen de forma efectiva y admitirán su registro a distancia a través del EEG.

- *El nivel macroscópico.* Se asocia a la actividad de grandes conglomerados (en número y distribución espacial) de neuronas que se puede registrar con electrodos en el cuero cabelludo (EEG) o con los electrodos intracraneales colocados directamente en una región del cerebro –potenciales locales, del inglés *local field potentials*–.

Las mediciones asociadas a ambos niveles son el resultado de una misma y única actividad: el flujo de iones positivos y negativos a través de la membrana celular y el espacio intercelular.

Este flujo de iones correspondiente a la corriente microscópica lo llamaremos, de ahora en adelante, corriente primaria o activa –para una descripción de los diferentes términos usados para las corrientes microscópicas y macroscópicas, ver en Plonsey o Hämmäläinen et al [4,5]–. De esta manera, reservaremos los términos de corriente secundaria o pasiva para las corrientes inducidas en el espacio intercelular –respuesta eléctrica del medio conductor–, para compensar la posible acumulación de carga producida por las corrientes primarias. Estas corrientes secundarias microscópicas inducen gradientes de potencial proporcionales a la magnitud de la corriente local y la conductividad del medio. Por eso, se dice que son corrientes óhmicas o que cumplen la ley de Ohm.

Los estudios comparativos con tejidos cerebral y cardíaco [4] muestran que las corrientes secundarias o pasivas exceden en varios órdenes de magnitud a las corrientes primarias o activas generadas en los tejidos vivos. Como consecuencia de esto, se puede afirmar que las mediciones realizadas macroscópicamente, como el EEG, el MEG y los potenciales intracraneales locales, se producen esencialmente por las corrientes secundarias o pasivas microscópicas. En otras palabras, la corriente primaria del nivel macroscópico se compone esencialmente por la corriente microscópica secundaria. Por tanto, modelar la corriente primaria macroscópica como una corriente óhmica parece razonable (ver más adelante). En términos físicomatemáticos, este tipo de corrientes se denomina corriente irrotacional –se nota que, aunque toda corriente óhmica (que cumple la ley de Ohm) es irrotacional, una corriente irrotacional no es necesariamente óhmica–. En términos geométricos, significa que las líneas del campo eléctrico asociado no se cierran sobre sí mismas, como ocurre con el conocido ejemplo escolar de las limaduras y el campo magnético del imán.

Luego, el EEG y el MEG miden diferentes aspectos de un mismo fenómeno: la corriente primaria irrotacional. Esto explica, quizás, por qué es tan difícil encontrar ejemplos –con datos reales– donde una de las técnicas supere concluyentemente a la otra.

Similar al caso microscópico, el flujo compensatorio inducido por las corrientes primarias macroscópicas en los diferentes compartimentos de la cabeza, con diferentes conductividades, genera un efecto electromagnético que puede asociarse a una corriente virtual denominada corriente secundaria macros-

cópica. Para la modelación se acostumbra a representar la corriente total como la suma de dos componentes: la corriente primaria asociada a los generadores neuronales y la corriente secundaria (irrotacional).

Ecuaciones de Maxwell y la aproximación casi estática

La relación entre los campos electromagnéticos y las corrientes intracerebrales puede describirse mediante las ecuaciones de Maxwell. De éstas resulta claro que:

- Las variaciones espaciales del campo eléctrico dependen de las características conductoras del medio, la corriente local primaria y las variaciones temporales del campo magnético.
- Las variaciones espaciales del campo magnético dependen de la permeabilidad del medio, la corriente local total y las variaciones temporales del campo eléctrico.
- Mientras que el campo eléctrico puede generarse por fuentes y sumideros de corriente asociados a un punto del espacio, el campo magnético sólo resulta de las variaciones espaciales y temporales del campo eléctrico.

Los estudios realizados en medios conductores vivos muestran que, para las frecuencias menores de 1.000 Hz, la interdependencia descrita por las ecuaciones de Maxwell entre los campos eléctricos y magnéticos puede despreciarse. De esto resulta la llamada aproximación casi estática. Esto equivale a decir que los efectos capacitadores e inductivos del medio pueden despreciarse. Este desacoplamiento de los campos eléctricos y magnéticos resulta en un fenómeno sin memoria; es decir, las variaciones de la actividad neuronal se reflejan instantáneamente en las mediciones, sin ninguna contribución o influencia de la actividad existente en instantes de tiempo anteriores. Esto implica, además, que la divergencia de la corriente total se anula, lo que supone una compensación instantánea de la acumulación de carga en el volumen conductor (cabeza). Se nota que la corriente compensadora puede originarse en cualquier parte del volumen, y no necesariamente en una vecindad determinada de las fuentes. Esta compensación se conoce como condición de carga neta igual a cero.

El problema directo y el problema inverso

De la aproximación casi estática de las ecuaciones de Maxwell resulta que las mediciones (de EEG o MEG) y las corrientes se relacionan de forma lineal. Considerando que las mediciones sólo son posibles en un conjunto finito de sensores y que las características (geométricas y electromagnéticas) del medio se pueden calcular en un cierto conjunto de puntos (de la materia gris), esta relación se puede escribir como:

$$m = L \times j \quad (I)$$

Esta ecuación describe que las mediciones (m) son el resultado del producto entre la matriz del campo vectorial (L) y las corrientes intracerebrales representadas por el vector j . En el caso más general, la matriz L está determinada por un campo vectorial que nos indica cómo una fuente de corriente unitaria, situada en un punto del cerebro, contribuye o afecta a la medición realizada por un sensor.

Igual que un simple producto de números, esta ecuación matricial refleja el carácter lineal de la relación; es decir:

- *Es aditiva.* Dadas dos corrientes cualesquiera, j_1 y j_2 , que producen mediciones, m_1 y m_2 , respectivamente, las medi-

ciones producida por la suma de corrientes ($j_1 + j_2$) es igual a la suma de las mediciones producidas por cada una por separado, o sea, $L \times (j_1 + j_2) = L \times j_1 + L \times j_2 = m_1 + m_2$. Esta propiedad se llama, a veces, principio de superposición.

- *Es homogénea.* Multiplicar la corriente por un factor arbitrario k equivale a multiplicar la medición por el mismo factor; es decir: $L \times (k \times j) = k \times (L \times j) = k \times m$.

Dos problemas matemáticos se asocian a la ecuación I:

- *El problema directo.* Conocidas las características del medio y las corrientes j , determinar las mediciones que se obtendrían en los sensores m . Aunque por su interpretación física este problema se llama 'directo', su resolución matemática implica el cálculo de la matriz del campo vectorial L correspondiente a la inversión de un operador lineal con solución única (para más detalles, véase el apartado siguiente). Para el cálculo de L se utiliza la información sobre las características del medio, como son la forma geométrica, la conductividad y la permeabilidad. Esto se conoce matemáticamente como el cálculo de la función de Green. Una vez conocida L , sólo nos resta multiplicar por j para obtener las mediciones.
- *El problema inverso.* Conocidas las características del medio L y las mediciones m , determinar las corrientes j que produjeron dichas mediciones. La dificultad fundamental de este problema es la falta de unicidad debido a la existencia de corrientes que no producen mediciones, llamadas corrientes silentes. Por ejemplo, si los datos m los generó una corriente j , cualquier otra corriente de la forma $j + h$, donde h no produce mediciones, es otra solución al problema inverso. Como corolario de esto, dos corrientes diferentes, como son j y $j + h$, producen el mismo mapa de potencial. Luego, decir que el problema tiene múltiples soluciones o decir que existen fuentes silentes es equivalente.

Los dos siguientes apartados describen algunas de las alternativas usadas para la solución de estos problemas y hacen hincapié en técnicas modernas y/o simples.

EL PROBLEMA DIRECTO, EL CÁLCULO DEL CAMPO VECTORIAL Y LOS MODELOS DE LA CABEZA

El problema directo, es decir, el cálculo de las mediciones producidas en los sensores dado que se conocen las características del medio L , se está íntimamente ligado al cálculo de la matriz del campo vectorial (L).

Formalmente hablando, si todas las componentes del vector de corriente j fueran 0, excepto la componente i -ésima, que fuera 1, entonces el vector de mediciones m sería numéricamente igual a la columna i -ésima de la matriz del campo vectorial. De esto se deriva que la determinación de la matriz del campo vectorial es matemáticamente equivalente a la solución del problema directo, lo que, a su vez, se liga íntimamente al modelo de la cabeza seleccionado. En esta sección, vamos a describir brevemente algunas de las estrategias usadas para calcular la matriz del campo vectorial (L) basadas en diferentes modelos de cabeza.

Modelos realistas de la cabeza

Puesto que pretenden representar la cabeza con la mayor preci-

sión posible, estos modelos exigen grandes recursos de cálculo y complejos algoritmos matemáticos para su solución. Pruis et al [6] presentaron una comparación entre algunas de estas alternativas. Como se basan en imágenes anatómicas de la cabeza –p. ej., resonancia magnética (RM)–, siempre necesitan algún tipo de preprocesamiento de dichas imágenes, como son la detección de superficies o regiones del cerebro, la piel, el hueso, etc. Obviamente, la calidad de los métodos usados en esta etapa influye también en la calidad del modelo de la cabeza resultante.

Algunas de las alternativas de modelos realistas más usadas son:

- *Método de elementos finitos.* Describe detalladamente todos los compartimentos, incluyendo los cambios de geometría o conductividades dentro de éstos, y permite incluso describir las anisotropías del medio o cualquier otro cambio local. La complejidad del modelo resulta en grandes sistemas de ecuaciones que requieren grandes recursos de cómputo [7].
- *Método de elementos de frontera.* Asumiendo menos detalles que el anterior y, por tanto, con menor complejidad, este modelo asume que las conductividades son constantes e isotrópicas dentro de cada compartimento (cerebro, fluido espinal, hueso, piel, etc.). La modelación se reduce entonces a describir las superficies que separan dichos compartimentos [8].
- *Métodos proyectivos.* El uso de descriptores (matemáticos) de superficies, como son los descriptores de Fourier, así como la caracterización del espacio que contiene los campos buscados, permite reducir drásticamente –en comparación con los métodos anteriores– la complejidad del problema matemático resultante [9].
- *Método de diferencias finitas.* Similar al primer método apuntado, puede describir detalles en todo el volumen, pero sin necesidad de dividir el espacio en elementos de volumen. La descripción detallada del volumen resulta en complejos sistemas de ecuaciones [10].

Modelos esferoideales de la cabeza

A pesar de las diferencias entre la cabeza humana y la esfera, el modelo esférico, por su simplicidad, es uno de los preferidos para representar la cabeza. Se han propuesto muchas alternativas con diferentes niveles de complejidad y precisión. Aunque pueden producir resultados razonables, la falta de flexibilidad para representar las superficies reales de la cabeza (p. ej., las regiones temporales), limita mucho su precisión. Seguidamente, describiremos de forma breve algunos de ellos:

- *Modelo de esfera simple.* Compuesto por una esfera de conductividad homogénea y conductividad cero en el exterior; después del modelo del medio infinito y homogéneo, es el modelo más sencillo de la cabeza. La simplicidad de su cálculo ha llevado a proponer el uso de correcciones de profundidad con tal de evitar el uso de modelos multiesféricos más complejos [11].
- *Modelos esféricos de múltiples capas.* Considera diferentes compartimentos representados por esferas concéntricas. Cada compartimento tiene una conductividad diferente y representa una región cefálica (cerebro, hueso, piel...). Aunque no existen fórmulas cerradas para su cálculo, la evaluación de sumatorias (suma de infinitos términos) de convergencia lenta [12] no resulta jamás tan compleja como algunos de los modelos realistas.

Se han propuesto muchas alternativas para mejorar la precisión o reducir la complejidad de cálculo de estos modelos. Por ejemplo: Berg y Scherg [13] y de Munck [14] propusieron alternativas para acelerar el cálculo de potenciales con modelos esféricos manteniendo la precisión original. La posibilidad de incluir anisotropías la consideró también de Munck [15]. Otras propuestas para mejorar la eficiencia de estos métodos fueron descritas por Zhang [16].

Una de las alternativas para lidiar con las diferencias entre la cabeza real y el modelo esférico es la alineación –del inglés, *coregistration*– (computarizada) de ambos modelos. Sin embargo, ni siquiera de esta forma se puede garantizar una perfecta superposición de los dos espacios. Como consecuencia de esto, no es posible garantizar que el modelo de cálculo haya hecho uso de todo el volumen cefálico ni que excluya regiones inadmisibles para las fuentes (p. ej., materia blanca, líquido encefálico, ventrículos, etc.). Por ejemplo, algunos programas de cálculo de soluciones inversas disponibles en el mercado muestran imágenes de dipolos superpuestos en imágenes anatómicas de alta resolución, sugiriendo una alta precisión en la localización. Si estas imágenes se han obtenido con el modelo esférico, entonces la precisión real es significativamente menor que la sugerida.

Modelos realistas con complejidad esférica

La idea de desarrollar modelos capaces de describir en detalle la geometría realista, pero con la simplicidad de los modelos esféricos ha sido considerado por diferentes autores. A continuación, describimos dos propuestas de la literatura.

- *Modelo de esferas solapadas.* Propuesto por Huang et al [17], permite una mejor aproximación de la geometría realista. Para esto, utiliza diferentes esferas que se adaptan mejor a la forma de la cabeza en la vecindad de los sensores. Mientras que la precisión es comparable a la del método de elementos de frontera, el tiempo de cálculo se reduce en varios órdenes de magnitud. El mismo método lo han aplicado al EEG Ermer et al [18].
- *Modelo esférico con restricciones anatómicas.* Este modelo, propuesto por Spinelli et al [19], propone transformar la imagen anatómica en una imagen esférica por deformaciones radiales, a partir de un centro definido por la esfera de mejor ajuste. De esta forma, el campo vectorial se calcula empleando el modelo (multi) esférico en la imagen anatómica ‘esferizada’. El algoritmo resultante es muy parecido al anterior, ya que puede verse como un conjunto de modelos esféricos solapados que se usan de forma independiente para los cálculos. Es decir, para cada posición del cerebro se selecciona un modelo esférico según la superficie externa del modelo anatómico real. Los análisis presentados en el siguiente apartado se calcularon con una variante de este algoritmo.

EL PROBLEMA INVERSO: DE LOS DIPOLOS A LAS SOLUCIONES DISTRIBUIDAS

Como se describió antes, la dificultad fundamental del problema inverso es la falta de unicidad, que se origina por el desequilibrio entre el número relativamente bajo de mediciones y el alto número de sitios en el cerebro que deseáramos estudiar. Por ejemplo, una configuración típica (en nuestro laboratorio) corresponde a 111 electrodos y 4.024 puntos de resolución (píxels) en la materia gris. Resulta claro que con sólo 111 mediciones no podemos definir el valor de la corriente en los 4.024 pí-

xels. Es decir, dado un conjunto de mediciones m de EEG o MEG, existen infinitas distribuciones de corrientes j capaces de explicar o satisfacer la ecuación I en la igualdad. Esta falta de unicidad es el reflejo de la falta de información de los datos. En otras palabras, los datos no son suficientes para determinar de forma unívoca la distribución de corriente dentro de la cabeza. La única solución posible es seleccionar, entre las infinitas distribuciones de corriente disponibles, la que más concuerda con cierta información *a priori* del problema. Esta información adicional describe o representa alguna característica o restricción de las corrientes que no sea posible determinar directamente a partir de los datos disponibles. La veracidad de esta información adicional es fundamental para la confiabilidad de la solución. Por ejemplo, ciertas distribuciones de potenciales (EEG) en el cuero cabelludo pueden explicarse igualmente bien por una corriente distribuida sobre toda la superficie del cerebro o una fuente concentrada y profunda. Ambas informaciones, *a priori* son suficientes para determinar inequívocamente –inequívocamente quiere decir aquí, que siempre obtendremos una solución dentro de la clase seleccionada; no quiere esto decir que es la solución que buscábamos o la que esperábamos, sino sólo que es la solución que cumple la restricción de concentrarse o distribuirse– la distribución de corriente. Sin embargo, sólo el conocimiento *a priori* del origen de los datos nos permitirá tomar la decisión definitiva. Probablemente, el modelo profundo y concentrado sea más acertado para una espiga epiléptica, mientras que el modelo superficial distribuido es más razonable para potenciales evocados sensoriales. Imaginemos el resultado si el dato proviene realmente de una epilepsia focal profunda y usamos el modelo superficial distribuido. De esto resulta que el verdadero valor de una solución se da por la concordancia entre la información *a priori* utilizada y la corriente que generó los datos, y no por su comportamiento con un tipo determinado de fuentes; por ejemplo, una solución que trabaje bien para fuentes simples (dipolos) no tiene que trabajar bien (¡y no lo hace!) para combinaciones arbitrarias de dipolos o datos reales [20].

En este apartado describiremos tres grupos fundamentales de soluciones que se han obtenido con diferentes informaciones *a priori*. En particular, discutiremos los siguientes modelos:

- Modelos dipolares obtenidos por la restricción del número de fuentes activas.
- Modelos distribuidos basados en restricciones matemáticas generales.
- Modelos distribuidos basados en restricciones biofísicas.

Para una discusión detallada de los métodos de solución del problema inverso ver González et al [2], que describe la contribución de diferentes grupos europeos que trabajan en estos temas.

Modelos dipolares

La hipótesis básica de estos modelos es que los datos se han generado por unas pocas fuentes concentradas denominadas dipolos. Teniendo en cuenta que cada dipolo está determinado por seis parámetros (tres de posición y tres de momento dipolar), el máximo número de fuentes para cada instante de tiempo no puede exceder el número de sensores (referencia no incluida) dividido por seis. Debido a la relación entre el número de incógnitas (parámetros de los dipolos) y el número de datos (cantidad de sensores), estos modelos reciben también el nombre de modelos sobredeterminados.

Los parámetros del dipolo se determinan mediante un pro-

ceso de optimización no lineal basado en la comparación entre los mapas observados (EEG o MEG) y los mapas teóricos generados por los dipolos seleccionados. El proceso se detiene cuando las diferencias entre ambos mapas se reduce un mínimo aceptable. Este proceso de optimización no lineal, conocido como método de los mínimos cuadrados, depende mucho de los parámetros iniciales, y puede quedar atrapado en los llamados mínimos locales, que no representan verdaderas soluciones al problema [21]. Estas dificultades se acentúan con el aumento del número de fuentes [22-24] y, por tanto, el número de dipolos que puede estimarse razonablemente en la práctica resulta menor que lo predicho por la teoría.

Se han propuesto diferentes estrategias para lidiar con las dificultades numéricas de estos modelos. Desde la separación de variables en lineales y no lineales [25] para mejorar el proceso de optimización, a la inclusión de la información temporal para aumentar el número de dipolos posibles [26]. Este último, conocido como modelo espaciotemporal e incluido en el programa BESA, permite fijar la posición de los dipolos y ajustar la actividad temporal óptima para cada una de las fuentes dipolares o el ajuste con diferente número de dipolos hasta alcanzar una semejanza notable (varianza explicada) con las mediciones.

Otra alternativa utilizada para ajustar varios dipolos es el método MUSIC, que examina todo el espacio de solución para determinar, a la vez, el número y la posición de las fuentes. Este método se ha utilizado para localizar generadores en el dominio de tiempo [25] y el dominio de la frecuencia [27], así como para el caso de fuentes correlacionadas [28].

Probablemente, la principal limitación de estos modelos es la determinación correcta del número de fuentes. Como toda información *a priori*, la determinación del número de fuentes es un aspecto crucial que, incorrectamente asignado, puede arrojar resultados impredecibles. Aunque se han propuesto diferentes estrategias inspiradas en las matemáticas (componentes principales, componentes independientes, teoría de la información, etc.) o en la fisiología (epilepsia, RMf, tomografía por emisión de positrones, etc.), la falta de un vínculo real y objetivo entre los datos registrados y los modelos matemáticos o las imágenes que proporcionan otras técnicas, hacen que la determinación exacta del número de fuentes sea todavía un problema abierto.

Si consideramos, además, que el uso de un número limitado de dipolos (¡mucho menor que el número de sensores!) no es suficiente para explicar algunos tipos de actividades generadas por fuentes de cierta extensión espacial [29,30], la necesidad de otro tipo de modelo, como los descritos en las próximas secciones, resulta obvia.

Modelos distribuidos basados en restricciones matemáticas

Como alternativa a los modelos dipolares sobredeterminados surgieron, hace ya algunos años, los modelos de fuentes distribuidas, que por su relación entre el gran número de incógnitas y el pequeño número de datos, reciben también el nombre de modelos indeterminados.

Como sugiere su nombre, los modelos de fuentes distribuidas o, simplemente, modelos distribuidos, consideran que todas y cada una de las regiones del cerebro pueden activarse en cualquier momento. Mientras el modelo resultante es lineal y no especula acerca de la posible posición de las fuentes, la indeterminación de la solución, sin ninguna duda, es su talón de Aquiles.

En este apartado describiremos brevemente algunos de los enfoques matemáticos utilizados para obtener una solución única [31,32].

Solución mínima norma

Teniendo en cuenta lo explicado anteriormente, todas las soluciones del problema I pueden escribirse de la forma $j + h$, donde j es una solución cualquiera y h es una distribución de corriente silente, es decir, que no produce mediciones. La solución mínima norma corresponde a seleccionar la j con suma total de intensidades más pequeña posible, o, lo que es equivalente, a seleccionar la solución que no tenga parte silente ($h = 0$). Por esta razón, a veces se llama, incorrectamente, la solución sin información *a priori* (¡sin información *a priori*, no se puede calcular ninguna solución!). Su característica principal es que penaliza las fuentes lejanas a los sensores y, por eso, se dice que favorece las distribuciones de fuentes cercanas a la superficie de medición, resultando en una pobre capacidad de localización para fuentes profundas. Por sus propiedades matemáticas, también se conoce con el nombre de mínima norma L2 [33].

Mínima norma ponderada

La tendencia de la mínima norma a producir soluciones cercanas a los sensores puede modificarse mediante la introducción de pesos espaciales que aseguran una distribución de la actividad en todo el volumen del cerebro. En la literatura se han propuesto diferentes estrategias para el cálculo de los pesos. La mayoría de ellas se basan en consideraciones matemáticas y se justifican difícilmente en términos fisiológicos. Entre ellas tenemos:

- Pesos calculados a partir de las columnas de la matriz del campo vectorial L [34].
- Pesos extraídos de la matriz de varianzas y covarianzas de los datos [35].
- Cálculo de los pesos según la posición del punto y la regularización [36].
- Basados en restricciones físicas. Las corrientes se limitan al cerebro [30].

Mínima norma del laplaciano ponderado

Además de los pesos sugeridos antes, se pueden añadir otras restricciones al tipo de solución buscada. La minimización de la norma del laplaciano ponderado, propuesta desde hace muchos años por diversos autores [37-39] e implementada recientemente en el programa denominado LORETA, permite calcular soluciones distribuidas con un grado elevado de suavidad espacial. La hipótesis matemática subyacente en el operador laplaciano es que puntos cercanos deben activarse de forma similar. Sin embargo, otros autores consideran que, dada la distancia entre puntos del cerebro utilizada en esta implementación, la escala de suavidad del programa LORETA es realmente muy diferente de la verdadera escala neural [36], lo que hace que la hipótesis de suavidad usada sea, desde el punto de vista práctico y de los resultados, bastante irrelevante [40,41].

Métodos basados en la teoría de Backus-Gilbert

Propuestos originalmente en el campo de la geofísica y rebautizados con muchos otros términos (p. ej., Beamformer), estos métodos han sido propuestos por diferentes autores para la solución del problema inverso [27,42,43]. Un caso particular de éstos es el método no lineal llamado SAM [44] que, como otras técnicas de filtrado lineales propuestas [45], pue-

den considerarse técnicas de filtrado espacial para detectar la señal proveniente de un punto del espacio (región del cerebro) y separarla de aquellas que provienen de otras regiones. También se han interpretado como técnicas para inspeccionar el espacio con el objetivo de detectar los cambios temporales de actividad de una región específica del cerebro. Con base en estas interpretaciones, se ha sugerido [46,47] que los métodos del tipo Beamformer no comparten las mismas limitaciones descritas para todos los métodos lineales en Grave y González [31]. Una observación detallada de estos métodos, y en particular del método SAM, nos revela que esta afirmación no es cierta. Esta técnica se compone de dos pasos. En el primero, se realiza una estimación de las fuentes, exactamente como en las técnicas lineales conocidas. En el segundo paso, este estimador se corrige con base en una estimación de la energía del ruido. Como todo estimador lineal, el propuesto en el primer paso tiene una función de resolución [48] que indica la influencia de todas las otras posibles fuentes sobre el estimador buscado. Por ello, queda claro que este método sufre todos los inconvenientes conocidos de las soluciones lineales. Se nota que el segundo paso no es un atributo único de los métodos tipo Backus-Gilbert, sino un posprocesamiento que puede aplicarse a cualquiera de las soluciones descritas en este apartado.

Modelos distribuidos basados en restricciones biofísicas

Los métodos descritos en la sección anterior se basan en restricciones matemáticas derivadas de la teoría general desarrollada para la solución de problemas inversos indeterminados. En su gran mayoría, son métodos importados de otros campos de aplicación, como la geofísica, el análisis de señales e imágenes, etc. Sin embargo, la introducción o el uso de información *a priori* basada en la fisiología, la anatomía o los estudios funcionales del cerebro despierta cada vez más interés [49-53]. En esta sección queremos presentar brevemente algunas de las estrategias empleadas para seleccionar una solución única basada en restricciones biofísicas.

Soluciones basadas en el método de Bayes

Otra alternativa para incorporar información en la solución del problema inverso es el método estadístico basado en la fórmula de Bayes. Esta fórmula relaciona las funciones de probabilidad de las corrientes y de los datos para seleccionar una distribución de corriente altamente probable (en el sentido estadístico). Según la complejidad de la distribución asumida, puede resultar en algoritmos lineales o no lineales. Estos últimos son probablemente los más interesantes, ya que permiten la inclusión de información *a priori* más elaborada. En las aplicaciones descritas en la literatura se consideran aspectos particulares de las corrientes neurales [54], como el número y la concentración espacial [55] o la combinación de restricciones espaciales y temporales [56].

Promedios autorregresivos locales (LAURA)

Como se apreció anteriormente, las corrientes primarias macroscópicas son esencialmente óhmicas y, por tanto, irrotacionales. Esta restricción se puede incorporar en la solución matemática del problema inverso de dos maneras: cambiando el modelo de fuentes como se hace en ELECTRA [57] o incluyéndolo en el algoritmo matemático de la solución [2]. En particular, se logra mediante la estimación de promedios locales que

imitan los patrones espaciales de las fuentes irrotacionales. Los promedios utilizados se inspiran en los modelos autorregresivos propuestos hace muchos años ya por Ripley [58] y la solución promediada descrita en Grave y González [31]. Mientras que los promedios autorregresivos de Ripley son fijos, los promedios autorregresivos locales usados en LAURA concuerdan con la forma de variación espacial de los campos electromagnéticos en tejidos vivos, según lo describe la teoría biofísica. De esta manera, para estimar potenciales intracraneales (campo escalar) se usan promedios que dependen del inverso de la distancia al cuadrado, y para distribuciones de corrientes (campo vectorial), del inverso del cubo de las distancias [59].

EPIFOCUS

Este método asume que los datos han sido generados por una fuente simple dominante concentrada, pero no dipolar, en alguna región del cerebro. Aunque restrictiva, esta hipótesis resulta razonable en muchos casos de epilepsias, o para datos preprocesados con las técnicas no estacionarias de aislamiento de fuentes [60]. Aunque asume un modelo distribuido lineal, la estrategia se basa en transformar el espacio de las corrientes en un nuevo espacio donde los proyectores espaciales tienen una alta capacidad de localización [61]. Las propiedades fundamentales de este método son:

1. Alta precisión en la localización de fuentes concentradas.
2. Implementación simple y rápida para modelos realistas basados en la RM de los sujetos.
3. Cálculo en línea de los mapas de corriente a partir de datos de EEG (producto matriz por vector).

APLICACIÓN CLÍNICA

Aparte de su valor teórico abstracto en el marco de las aplicaciones biomédicas de la física y la matemática, estos métodos pueden producir imágenes de alto valor clínico comparables, en cuanto al contenido de información, a otras técnicas hemodinámicas conocidas por su alto costo (RM funcional) o su invasividad –tomografías por emisión, como PET o SPECT–.

Además de las conocidas ventajas de las imágenes tomográficas funcionales derivadas del EEG o el MEG, es decir, su alta resolución temporal y una resolución espacial comparable a la de las tomografías por emisión (PET o SPECT), varias publicaciones recientes muestran que las imágenes producidas por algunos de estos métodos pueden brindar ventajas adicionales.

Por ejemplo, las evaluaciones del método EPIFOCUS con mediciones simultáneas en el cuero cabelludo y 10 electrodos intracraneales [62], muestran por primera vez un método lineal distribuido capaz de diferenciar entre la actividad epiléptica generada por diferentes posiciones del lóbulo temporal utilizando, únicamente, 22 electrodos de EEG. Estudios adicionales [63] muestran que EPIFOCUS es el único método lineal con un 100% de localización de fuentes dipolares simples para configuraciones de 100 o más electrodos, y que, seguido de LAURA, con un 50%, es el mejor localizador lineal de actividad dipolar [64]. Estudios más extensos que evalúan las imágenes funcionales de EPIFOCUS [65] muestran una efectividad comparable o superior a las demás técnicas tomográficas. Considerando el nivel de eficacia obtenido y el bajo costo de estas imágenes, resulta claro que las imágenes funcionales tomográficas derivadas del EEG tienen un gran futuro por delante.

En este apartado vamos a mostrar su aplicación al estudio prequirúrgico de la epilepsia para el caso de epilepsias focales farmacorresistentes, como se hace en nuestro laboratorio. En particular, vamos a describir los pasos fundamentales necesarios para obtener imágenes funcionales comparables a las que proporcionan las otras técnicas tomográficas. Consideraremos modelos realistas de la cabeza derivados de la RM de los sujetos empleando una variación del método descrito por Spinelli et al [19]. Como método de localización usaremos el EPIFOCUS anteriormente descrito.

Como punto de partida asumimos que en el marco del estudio clínico del sujeto se han generado y están disponibles los siguientes datos:

- Un registro de EEG del cual se han seleccionado y promediado un conjunto de espigas epilépticas.
- Una imagen de RM que describe la anatomía de la cabeza del sujeto.

De forma general, la elaboración de una imagen funcional como las que se muestran en la figura 2 para EPIFOCUS, comprende los siguientes pasos:

1. Cálculo del modelo realista de la cabeza o, lo que es equivalente, cálculo de la matriz del campo vectorial (L). Este paso se ilustra en la figura 1, que nos muestra la superficie externa obtenida (Fig. 1a), la superficie del cerebro (Fig. 1b), la identificación de materia blanca y materia gris (Fig. 1c) y la posición de los puntos de solución, es decir, los puntos dentro de la materia gris donde se calculará la actividad eléctrica del cerebro (Fig. 1d). Se nota que, como la imagen es tridimensional, parece que hay puntos de solución en la materia blanca; pero, realmente no es así, es la proyección sobre el plano la que coincide con la materia blanca. Finalizada la segmentación, se calcula el centro y el radio de la esfera de mejor ajuste a la superficie externa de la cabeza para transformar la imagen anatómica en una imagen esférica (Figs. 1e y 1f). A partir de este momento, se colocan los electrodos sobre la esfera empleando las posiciones teóricas o datos de algún indicador de posición tridimensional y se calcula el campo vectorial con el modelo (multi) esférico de preferencia. Se nota que esto corresponde al uso de un modelo esférico diferente para cada posición, ya que cada píxel o punto de solución se transformó de acuerdo al radio que tenía en la imagen anatómica original. Contrariamente a lo que pasa con los modelos (multi) esféricos ajustados localmente o alineados con la RM, esta transformación describe adecuadamente las variaciones de curvatura de la cabeza en las regiones temporales e impone una correspondencia exacta entre la anatomía real del sujeto y el modelo esférico usado para el cálculo.
2. Dada la matriz del campo vectorial, cálculo de la matriz inversa empleando el algoritmo descrito por Grave et al [61] o Grave y González [64].
3. Aplicación de la matriz inversa a los datos de EEG para obtener la estimación de la actividad en los puntos de solución seleccionados y representarlos en la imagen anatómica original.

Todo el proceso de los pasos 1 a 3 anteriores, que describe la obtención de la matriz inversa de EPIFOCUS para una imagen anatómica de RM dada, puede realizarse en apenas 2 horas en un ordenador personal estándar (Pentium 4 con 2 GHz).

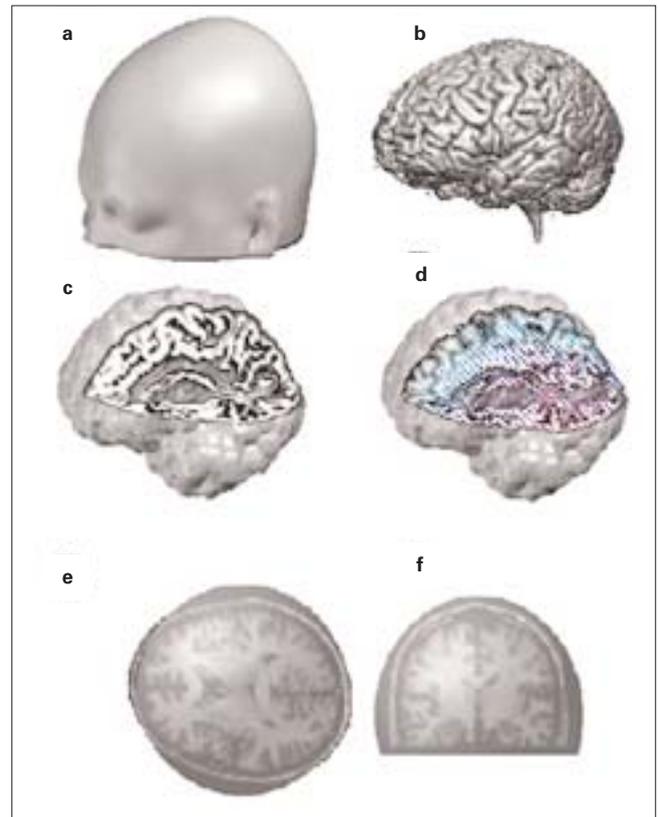


Figura 1. Pasos principales del cálculo de la matriz del campo vectorial (L). Segmentación de la imagen anatómica para determinar la superficie externa (a), el cerebro (b) y sus componentes, es decir, la materia gris y la materia blanca (c). Designación de los puntos de solución (d). Transformación de la resonancia magnética del sujeto en un modelo esférico basado en la esfera de mejor ajuste (e, f).

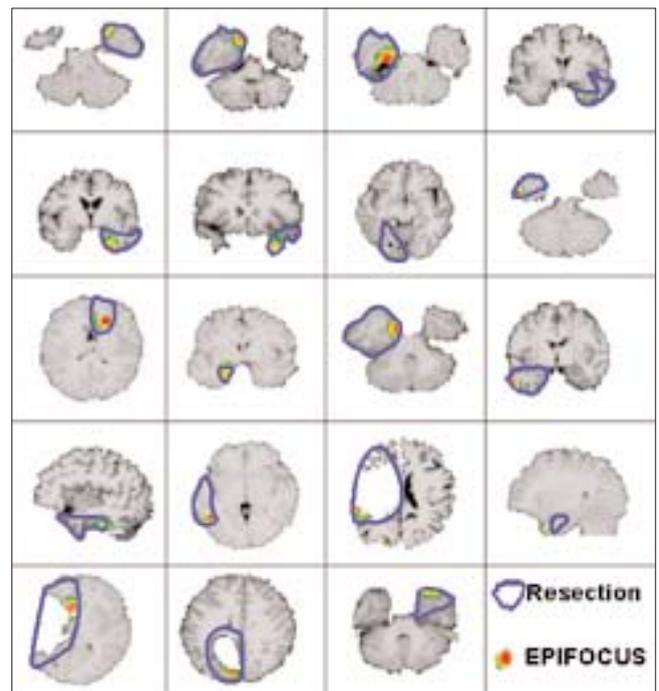


Figura 2. Comparación de la localización de focos epilépticos obtenidos con EPIFOCUS con el empleo de espigas epilépticas promediadas (desde datos de EEG). La línea representa el área cerebral extirpada para 19 pacientes epilépticos y que actualmente están libres de crisis epilépticas.

La figura 2 muestra el grado de concordancia entre la zona localizada por EPIFOCUS y la región extraída para 19 pacientes epilépticos que resultaron libres de crisis después de la operación. Esta evaluación *a posteriori*, es decir, realizada después de que se conoce la región extraída y el resultado de la operación, demuestra que las imágenes funcionales derivadas del EEG pueden ser altamente informativas a la hora de definir la posición de focos epileptógenos, con vistas a su extirpación o la implantación de electrodos intracraneales para su estudio prequirúrgico [65].

Creemos que no está lejos el día en que, con base en las modernas técnicas de exploración y análisis, como las descritas en este artículo y otros trabajos recientes [66], podamos susti-

tuir la clásica resección en bloque por un procedimiento mejor adaptado a la anatomía y funcionamiento de cada sujeto.

CONCLUSIONES

Los modelos de solución distribuida del problema inverso para la resolución de las fuentes cerebrales de actividad electrofisiológica pueden ser de ayuda, en combinación con otras técnicas –p. ej., el MEG [67]–, para la determinación del origen y la dinámica temporal de las zonas cerebrales activas durante el procesamiento de la información y en situaciones patológicas, tales como la actividad epiléptica.

BIBLIOGRAFÍA

- Pastor J. Fundamentos biofísicos de la actividad neuronal. *Rev Neurol* 2000; 30: 741-55.
- Lorente de Nó R. A study of nerve physiology. *Studies from the Rockefeller Institute*. Vol 132. Ch 16. New York: Rockefeller Institute; 1947.
- Delgado-García JM, Vidal PP, Gómez CM, Berthoz A. A neurophysiological study of prepositus hypoglossi neurons projecting to oculomotor and precolomotor nuclei in the alert cat. *Neurosci* 1989; 29: 291-307.
- Plonsey R. The nature of the sources of bioelectric and biomagnetic fields. *Biophys J* 1982; 39: 309-12.
- Hamalainen M, Hari R, Ilmoniemi J, Knuutila J, Lounasmaa OV. MEG: Theory, instrumentation and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Review Modern Physics* 1993; 65: 413-97.
- Pruis GW, Gilding BH, Peters MJ. A comparison of different numerical methods for solving the forward problem in EEG and MEG. *Physiol Meas* 1993; 14: 1-9.
- Miller CE, Henriquez CS. Finite element analysis of bioelectric phenomena. *Crit Rev Biomed Eng* 1990; 18: 207-33.
- Barnard ACL, Duck IM, Lynn MS, Timplake WT. The application of electromagnetic theory to electrocardiology II. Numerical solution to integral equations. *Biophys J* 1966; 7: 463-91.
- González SL, Grave de Peralta-Menéndez R, Biscay R, Jiménez JC, Pascual RD, Lemagne J. Projective methods for the magnetic direct problem. *Advances in Biomagnetism*. New York: Plenum Press; 1989.
- Vanrumste B, Van Hoey G, Van de Walle R, D'Havé MI, Lemahieu P, Boon P. The validation of the finite difference method and reciprocity for solving the inverse problem in EEG dipole source analysis. *Brain Topogr* 2001; 14: 83-92.
- Ary JP, Klein SA, Fender DH. Location of sources of evoked scalp potentials: corrections for skull and scalp thickness. *IEEE Trans Biomed Eng* 1981; 28: 447-52.
- Zhang Z, Jewett DL. Insidious errors in dipole localization parameters at a single time-point due to model misspecification of number of shells. *EEG Clin Neurophysiol* 1993; 88: 1-11.
- Berg P, Scherg M. A fast method for forward computation of multiple-shell spherical head models. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90: 58-64.
- de Munck JC, Peters MJ. A fast method to compute the potential in the multisphere model. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993; 40: 1166-74.
- de Munck JC. The potential distribution in a layered anisotropic spheroidal volume conductor. *J Appl Phys* 1988; 64: 461-70.
- Zhang Z. A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multilayer anisotropic spheres. *Phys Med Biol* 1995; 40: 335-49.
- Huang MX, Mosher JC, Leahy RM. A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG. *Phys Med Biol* 1999; 44: 423-40.
- Ermer JJ, Mosher JC, Baillet S, Leahy RM. Rapidly recomputable EEG forward models for realistic head shapes. *Phys Med Biol* 2001; 46: 1265-81.
- Spinelli L, González-Andino S, Lantz G, Seeck M, Michel CM. Electromagnetic inverse solutions in anatomically constrained spherical head models. *Brain Topogr* 2000; 13: 115-25.
- Michel CM, Grave de Peralta-Menéndez R, Lantz G, González S, Spinelli L, Blanke O, et al. Spatio-temporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 239-66.
- Grave de Peralta-Menéndez R, González SL. Single dipole localization: Some numerical aspects and a practical rejection criterion for the fitted parameters. *Brain Topogr* 1994; 6: 277-82.
- Achim A, Richer F, Saint-Hilaire JM. Methodological considerations for the evaluation of spatio-temporal source models. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 227-40.
- Miltner W, Braun C, Johnson R Jr, Simpson GV, Ruchkin DS. A test of brain electrical source analysis (BESA): a simulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 295-310.
- Cabrera-Fernández D, Grave de Peralta-Menéndez R, González-Andino SL. Some limitations of spatio-temporal source models. *Brain Topogr* 1995; 7: 87-93.
- Mosher JC, Lewis PS, Leahy RM. Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Trans Biomed Eng* 1992; 39: 541-57.
- Scherg M, Von Cramon D. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *EEG Clin Neurophysiol* 1986; 65: 344-60.
- Sekihara K, Nagarajan S, Poeppel D, Miyashita Y. Time-frequency MEG-MUSIC algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 1999; 18: 92-7.
- Mosher JC, Leahy RM. Recursive MUSIC: a framework for EEG and MEG source localization. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998; 45: 1342-54.
- Snyder AZ. Dipole source localization in the study of EP generators: a critique. *EEG Clin Neurophysiol* 1991; 80: 321-5.
- Alarcón G, Guy CN, Binnie CD, Walker SR, Elwes RD, Polkey CE. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 435-49.
- Grave de Peralta-Menéndez R, González-Andino SL. A critical analysis of linear inverse solutions. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998; 45: 440-8.
- He B, Lian J. High-resolution spatio-temporal functional neuroimaging of brain activity. *Crit Rev Biomed Eng* 2002; 30: 283-306.
- Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain—minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* 1994; 32: 35-42.
- Lawson CL, Hanson RJ. Solving least squares problems. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1974.
- Greenblatt RE. Probabilistic reconstruction of multiple sources in the neuroelectromagnetic inverse problem. *Inverse Problems* 1993; 9: 271-84.
- Fuchs M, Wischmann HA, Wagner M. Generalized minimum norm least squares reconstruction algorithms. *ISBET Newsletter* 1994; 5: 8-11.
- Golberg MA. Solution methods for integral equations. New York: Plenum Press; 1978.
- Groetch CW. The theory of Tikhonov regularization for Fredholm equations of the first kind. Boston: Pitman; 1984.
- Parker RL. Geophysical inverse theory. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1994.
- Hämäläinen M. Discrete and distributed source estimates. *ISBET Newsletter* 1995; 6: 9-12.
- Grave de Peralta-Menéndez R, González SL. Discussing the capabilities of laplacian minimization. *Brain Topogr* 2000; 13: 97-104.
- Van Veen BD, van Dronglen W, Yuchtman M, Suzuki A. Localization of brain electric activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng* 1997; 44: 867-80.
- Gross J, Kujala J, Hämäläinen M, Timmermann L, Schnitzler A, Salmelin R. Dynamic imaging of coherent sources: studying neural interactions in the human brain. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2001; 98: 694-9.
- Robinson SE, Vrba J. Functional neuroimaging by synthetic aperture magnetometry (SAM). In Yoshimoto T, Kotani M, Kuriki S, Karibe H, Nakasoto N, eds. recent advances in biomagnetism. Senai: Tohoku University Press; 1999. p. 302-5.
- Hauk O, Keil A, Elbert T, Müller MM. Comparison of data transformation procedures to enhance topographical accuracy in time-series analysis of the human EEG. *J Neurosci Methods* 2002; 113: 111-22.
- Vrba J, Robinson SE. Signal processing in magnetoencephalography. *Methods* 2001; 25: 249-71.

47. Barnes GR, Hillebrand A. Statistical flattening of MEG beamformer images. *Hum Brain Mapp* 2003; 18: 1-12.
48. Lütkenhöner B, Grave de Peralta-Menéndez R. The resolution field concept. *EEG Clin Neurophysiol* 1997; 102: 326-34.
49. Dale AM, Sereno MI. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *J Cogn Neurosci* 1993; 5:162-76.
50. Fuchs M, Wagner M, Köhler T, Wischmann HA. Linear and nonlinear current density reconstructions. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 267-95.
51. Phillips C, Rugg MD, Friston KJ. Anatomically informed basis functions for EEG source localization: combining functional and anatomical constraints. *NeuroImage* 2002; 16: 678-95.
52. Babiloni F, Babiloni C, Carducci C, Romani GL, Rossini PM, Angelone LM, et al. Multimodal integration of high-resolution EEG and functional magnetic resonance imaging data: a simulation study. *Neuroimage* 2003; 19: 1-15.
53. Liu AK, Dale AM, Belliveau JW. Monte Carlo simulation studies of EEG and MEG localization accuracy. *Hum Brain Mapp* 2002; 16: 47-62.
54. Schmidt DM, George JS, Wood CC. Bayesian inference applied to the electromagnetic inverse problem. *Hum Brain Mapp* 1999; 7: 195-212.
55. Phillips JW, Leahy RM, Mosher JC. MEG-based imaging of focal neuronal current sources. *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16: 338-48.
56. Baillet S, Garnero L. A Bayesian approach to introducing anatomofunctional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Trans Biomed Eng* 1997; 44: 374-85.
57. Grave de Peralta-Menéndez R, González-Andino SL, Morand S, Michel CM, Landis T. Imaging the electrical activity of the brain: ELECTRA. *Hum Brain Mapp* 2000; 9: 1-12.
58. Ripley BD. *Spatial statistics*. New York: Wiley; 1981.
59. Grave de Peralta-Menéndez R, Murray MM, Michel CM, Martuzzi R, González-Andino SL. Electrical neuroimaging based on biophysical constraints. *Neuroimage* 2004; 21: 527-39.
60. González-Andino SL, Grave de Peralta-Menéndez R, Lantz CM, Blank O, Michel CM, Landis T. Non-stationary distributed source approximation: an alternative to improve localization procedures. *Hum Brain Mapp* 2001; 14: 81-95.
61. Grave de Peralta-Menéndez R, González SL, Lantz G, Michel CM, Landis T. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain Topogr* 2001; 14: 131-7.
62. Lantz G, Grave de Peralta-Menéndez R, González S, Michel CM. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. II. Demonstration of sublobar accuracy in patients with simultaneous surface and depth recordings. *Brain Topogr* 2001; 14: 139-47.
63. Lantz G, Grave de Peralta-Menéndez R, Spinelli L, Seeck M, Michel CM. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 63-9.
64. Grave de Peralta-Menéndez R, González-Andino S. Comparison of algorithms for the localization of focal sources: Evaluation with simulated data and analysis of experimental data. *International Journal of Bioelectromagnetism* 2002. URL: <http://www.ijbem.org/volume4/number1/Articles/Menendez/index.htm>.
65. Michel CM, Lantz G, Spinelli L, Grave de Peralta R, Landis T, Seeck M. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 71-83.
66. Menéndez-de la Prida L, Sola RG, Pozo MA. Aspectos neurofisiológicos *in vivo* e *in vitro* de la epilepsia. *Rev Neurol* 2002; 34: 430-7.
67. Pastor JR, García-Sola R. Fundamentos biofísicos de la magnetoencefalografía. *Rev Neurol* 2002; 34: 843-50.

BASES BIOFÍSICAS DE LA LOCALIZACIÓN DE LOS GENERADORES CEREBRALES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA. APLICACIÓN DE UN MODELO DE TIPO DISTRIBUIDO A LA LOCALIZACIÓN DE FOCOS EPILÉPTICOS

Resumen. Introducción. La actividad eléctrica del cerebro, medida como señal de electroencefalograma (EEG) es todavía una herramienta valiosa para la comprensión del funcionamiento cerebral en situación normal y patológica. El EEG presenta una alta resolución temporal y una relativamente baja resolución espacial. Esta última puede mejorarse notablemente a partir de una solución al problema inverso con la inclusión de información a priori de origen anatómico y fisiológico. Desarrollo. El presente artículo de revisión presenta las bases biofísicas que permiten la localización de fuentes cerebrales basadas en modelos realistas de la cabeza, así como la descripción de los dos modelos de fuentes usados: modelos dipolares y modelos de soluciones distribuidas. Finalmente, se presenta un ejemplo de la aplicación de la técnica de solución distribuida denominada EPIFOCUS a la localización de focos epilépticos. [REV NEUROL 2004; 39: 748-56]

Palabras clave. EEG. EPIFOCUS. LAURA. Localización de focos epilépticos. Localización de fuentes cerebrales. Modelos dipolares. Modelos de soluciones distribuidas. Problema inverso.

BASES BIOFÍSICAS DA LOCALIZAÇÃO DOS GERADORES CEREBRAIS DO ELECTROENCEFALOGRAMA. APLICAÇÃO DE UM MODELO DE TIPO DISTRIBUÍDO À LOCALIZAÇÃO DE FOCOS EPILÉPTICOS

Resumo. Introdução. A actividade eléctrica do cérebro medida como sinal de electroencefalograma (EEG) é uma ferramenta valiosa para a compreensão do funcionamento cerebral em situação normal e patológica. O EEG apresenta uma alta resolução temporal e uma relativamente baixa resolução espacial. Esta última pode melhorar consideravelmente a partir da solução do problema inverso com inclusão de informação a priori de origem anatómica e fisiológica. Desenvolvimento. O presente artigo de revisão apresenta as bases biofísicas que permitem a localização de fontes cerebrais baseadas em modelos realistas da cabeça, assim como a descrição dos dois modelos de fontes utilizados: modelos bipolares e modelos de soluções distribuídas. Finalmente, apresenta-se um exemplo da aplicação da técnica de solução distribuída denominada EPIFOCUS à localização dos focos epilépticos. [REV NEUROL 2004; 39: 748-56]

Palavras chave. EEG. EPIFOCUS. LAURA. Localização de focos epilépticos. Localização de fontes cerebrais. Modelos bipolares. Modelos de soluções distribuídas. Problema inverso.