

11281
6
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

CENTRO DE NEUROBIOLOGÍA
Campus Juriquilla,
Querétaro, Qro.

F.M.

**“EL MAPEO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA
CUANTIFICADO EN EL ESTUDIO DE DIVERSAS
ENTIDADES PATOLÓGICAS INTRACRANEALES.
SU RELACION CON LA TOMOGRAFIA COMPUTADA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS *Biomedicas*
(NEUROBIOLOGIA)

PRESENTA:
ANTONIO FERNANDEZ BOUZAS

Asesor: Dra. Gloria Otero Ojeda

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1998

275540



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
ANTECEDENTES	
1.- El análisis y el mapeo del EEG cuantificado.	8
2.- Masas intracraneales y sus manifestaciones EEG.	9
3.- El cálculo de las fuentes de la actividad eléctrica cerebral.	13
4.- La Tomografía Computada en las masas intracraneales.	15
5.- Edemas citotóxico y vasogénico.	16
OBJETIVOS	18
EXPERIMENTO 1 Evolución del edema cerebral y su relación con la potencia en la banda theta.	
MATERIAL Y METODOS:	19
1.- Sujetos	19
2.- Registro y obtención de las variables electroencefalo-gráficas.	21
3.- Registro y obtención de las variables de la tomografía computada (TC)	22
4.-Análisis estadísticos.	22
RESULTADOS	22
DISCUSION	27
EXPERIMENTO 2: Soluciones inversas distribuidas en lesiones expansivas cerebrales localizadas:	
MATERIAL Y METODOS:	28
1.- Sujetos	28
2.-Análisis del EEG	30
3.-Análisis de la Tomografía Computada	30
RESULTADOS	31
DISCUSION	37

EXPERIMENTO 3: Soluciones inversas distribuidas en infartos cerebrales.

INTRODUCCION	38
MATERIAL Y METODOS	39
RESULTADOS	41
DISCUSION	45
CONCLUSIONES	46
REFERENCIAS	47

AGRADECIMIENTOS

Antes que a nadie debo expresar mi agradecimiento a dos personas: A mi compañera de toda la vida , Thalía Harmony y a mi gran amiga Gloria Otero. No concibo la realización de este trabajo sin ellas. Sin Thalía el trabajo, sencillamente, no hubiera sido posible. Su apoyo ha sido múltiple tanto en el orden intelectual como en el amoroso. Los consejos de Gloria han sido tan importantes que considero el resultado final de este trabajo tan mío como de ella.

A mis hijos, Antonio y Thalía, cuyo entusiasmo porque su padre estaba haciendo un doctorado a una edad avanzada ha sido decisivo.

Agradezco a mi amigo Aurelio Ballesteros su amistad a lo largo de siempre.

A Pedro Valdés Sosa. Dos terceras partes de esta tesis no existirían sin su colaboración. El FD-VARETA fué diseñado para la realización de este trabajo, el cual, a su vez, fué una validación del VARETA en el dominio de las frecuencias.

A mis amigos de Cuba, que colaboraron en la programación del FD-VARETA y de todo lo demás: Jorge Bosch, Eduardo Aubert y Lourdes Díaz-Comas.

A mis compañeros de la ENEP Iztacala: Alicia Cruz, Erzsebet Marosi , Juan Silva, Jorge Bernal y Mario Rodríguez.

A mis sinodales tanto del examen de candidatura como del doctorado: Simón Brailowsky in memoria, Alfonso Cárabez, León Cintra, José Luis Díaz, Jorge Larriva, Erzsébet Marosi, Mario Rodríguez y Mario Shkurovich.

A Sofia Díaz, por su cariñosa paciencia.

A mi amigo Flavio Mena, por haberme impulsado en este trabajo.

RESUMEN

En este trabajo tratamos de confirmar los resultados previamente obtenidos, en varios estudios: en primer lugar, habíamos demostrado que el edema cerebral se caracteriza por el aumento de la Potencia Absoluta (PA) en la banda theta y que las masas expansivas intracraneales producen un incremento en la PA de la banda delta. Para corroborar estos datos, llevamos a cabo un análisis longitudinal en dos grupos de masas expansivas. En ambos, el volumen del edema y el de las masas se modificaba con el tratamiento médico; se observó una alta correlación entre los cambios en el volumen del edema y los cambios en los valores de PA exclusivamente en la banda theta. También se observó una correlación entre los cambios de volumen de la masa expansiva con cambios exclusivos en la banda delta. En segundo lugar corroboramos que el montaje laplaciano era mejor que el de voltaje para detectar la topografía de las masas y del edema, un hecho que habíamos observado en trabajos previos.

El cálculo de las fuentes de la actividad eléctrica cerebral utilizando las soluciones inversas distribuidas (dipolos) había demostrado, previamente, que los ritmos anormales observados en tumores y edemas tenían una fuente de origen cortical. Los resultados de los análisis actuales reafirmaron estos datos y demostraron que la Tomografía Eléctrica Cerebral en el dominio de las Frecuencias (FD-VARETA), tenía una gran precisión en la localización de estas fuentes. Con este método se demostró también que las masas expansivas intracraneales se caracterizan por producir incrementos en el ritmo delta y los edemas cerebrales aumento en la banda theta.

Por último estudiamos infartos cerebrales con el FD-VARETA y observamos que estas lesiones producen también una deaferentación cortical. Debido a dicha deaferentación, los ritmos anormales delta se ubican en la corteza, produciendo un aumento en la PA de la banda delta. En los dos estadios en los cuales hay edema cerebral en la zona de los infartos, también hay un incremento en la banda theta, siendo este el ritmo dominante en la mitad de los casos. Se observó además que los ritmos anormales en los infartos cerebrales tienen valores Z mucho altos que en los tumores estudiados previamente, lo cual sugiere que en los infartos cerebrales hay una mayor alteración fisiopatológica.

Planteamos continuar estos trabajos para completar los datos en el caso de los infartos y, perspectivamente, estudiar con los mapas del EEG y el FD-Vareta pacientes en los cuales la TC e incluso la IRM no aportan datos decisivos en el diagnóstico, por ejemplo demencias y otras psicopatías.

ABSTRACT

In previous studies we observed that the volume of intracranial lesions was correlated with delta absolute power (AP) in the EEG, while the volume of edema showed a significant correlation with theta AP, suggesting independent origins of activity in the delta and theta bands in patients with space-occupying lesions. Our goal in this thesis is to corroborate these findings using different approaches.

In the first approach we analyzed the evolution of 10 patients with space-occupying lesions in whom we measured the volume of the lesion and of the edema before and after treatment that produced changes in these volumes. Rank correlations between the change in the volume of the lesion before and after treatment were significant only in the delta band. However, rank correlations between the change in the volume of the edema and the change in the Z-EEG values were only significant in the theta band. We also observed that the sites of the lesion and of the edema were better represented by Current Source Density or Laplacian maps than by Voltage maps.

In the second approach we use a different technique for the localization of brain sources. Frequency-domain Variable Resolution Electromagnetic Tomography (Fd-VARETA) is a distributed inverse solution, constrained by the Montreal Neurologic Institute probabilistic brain atlas that estimate the spectra of EEG sources. Maximum Z values were found in patients with brain tumors within the delta band; the spatial extent of these sources correspond with gray matter near the location of the lesions, and in patients with small metastasis and large volumes of edema, as well as in a patient showing only edema, maximum Z values were within the theta band.

In another group of patients with brain infarcts, abnormal large Z values in the delta band were observed in the cortex near the zone of the infarct, suggesting a cortical deafferentation. During the periods on which patients with brain infarcts show edema, there was also an increase in theta activity, which was the dominant EEG activity in 50% of the cases.

We may conclude that the electrophysiological methods described are very useful, and in a near future we shall use them in the analysis of patients on whom the CT or the MRI do not give any information, as in patients with dementia and another psychopathologies.

ANTECEDENTES

1.-El Análisis y el Mapeo del EEG Cuantificado.

Para el análisis del Electroencefalograma (EEG) tanto en el dominio del tiempo, como en el dominio de las frecuencias es importante tener un gran número de canales registrados simultáneamente. En el momento actual se considera que el mínimo aceptable es de 19 canales registrando en todas las derivaciones del sistema 10-20 (Jasper, 1958) y existen aparatos para registrar en 128 y hasta 254 canales. Aunque parezca exagerado, con estos equipos es con los que se puede obtener una "alta resolución espacial" en la elaboración de los mapas del EEG (Gevins, 1993).

Hay dos factores que deben tomarse en cuenta para el registro y análisis adecuados del EEG:

- 1) Todos los estudios deben hacerse en condiciones experimentales similares, particularmente en el mismo horario, pues es conocido el hecho de que el EEG varía espontáneamente en el tiempo, sobre todo si ocurren cambios en el nivel de vigilia.
- 2) Además del análisis automático, el EEG debe ser analizado por un experto, pues es el único capaz de decidir cuando existen artefactos tales como movimientos oculares, movimientos musculares, y puede detectar grafoelementos significativos.

Para realizar mapas útiles del EEG, hay que establecer claramente lo que deseamos mapear para decidir que tipo de análisis se va a llevar a cabo. En general hay dos grupos de procedimientos de análisis: los que se basan en el dominio del tiempo y los que se realizan en el dominio de las frecuencias. Nos vamos a referir a estos últimos porque fueron los que utilizamos.

En el análisis en el dominio de la frecuencia, se calcula para cada derivación la transformada de Fourier en cada uno de los segmentos del EEG que se seleccionaron. Por medio de este análisis se descompone la señal original del EEG en una serie de ondas sinusoidales de distinta frecuencia. La primera onda sinusoidal va a tener una duración o período igual a la duración del segmento del EEG. Es decir, si se han seleccionado segmentos de 2 segundos de duración la primera onda sinusoidal va a tener un período de 2 segundos. En el análisis de frecuencias no se emplea el período sino la frecuencia, que es el inverso del período; por lo tanto un período de 2 segundos equivale a $1/2=0.5$ ciclos por segundo o 0.5 Hertz (Hz). Las siguientes frecuencias serán múltiplos de esta, o sea: 1, 1.5, 2, 2.5, 3, etc

Una vez que se ha descompuesto la señal en las ondas sinusoidales descritas, que van a tener una amplitud y una fase característica de acuerdo a las peculiaridades de la señal original, se calcula el espectro de potencia, que es la amplitud al cuadrado de la senoide en cada frecuencia. En el ejemplo que vimos habría un valor de potencia cada 0.5 Hz. Como estos son demasiado valores, se procede a agruparlos por las bandas tradicionales de frecuencia. Así, las potencias entre 1.5 y 3.5 Hz se agrupan en la banda delta, las que están entre 3.5 y 7.5 se agrupan en la banda theta, entre 7.5 y 12.5 Hz están en la banda alfa y entre 12.5 y 25 Hz en la beta. Al análisis realizado de esta forma se le denomina análisis de banda ancha. Estos intervalos se

definieron de acuerdo a la relación que se observó entre ellos y ciertos aspectos funcionales (Harmony, 1984). De acuerdo a lo dicho, hay un espectro de frecuencias para cada uno de los electrodos. La potencia absoluta (PA) de una banda en una región es la integral de la potencia con respecto a la frecuencia en la región, definida en el intervalo de la banda correspondiente.

Existen otros parámetros de banda ancha que son muy utilizados, a los que se denomina potencia relativa (PR), que representan el porcentaje de actividad en una banda y se calculan como el valor de la PA en una banda en particular, dividido entre la suma de los valores de PA en todas las bandas:

$$PR \text{ alfa} = PA \text{ alfa} / (PA \text{ delta} + PA \text{ theta} + PA \text{ alfa} + PA \text{ beta}).$$

De acuerdo a lo referido, hasta ese momento hemos trabajado con los valores que podemos llamar "crudos" de la señal, pero tanto la PA como la PR varían normalmente con la edad (Matousek y Petersen, 1973; John et al., 1980; Harmony et al., 1990). Por esta razón es muy difícil hacer un juicio de la "normalidad" o "anormalidad" de un mapa si no se hace una corrección en función de la edad. Para obtener esta información, los valores de PA y PR en cada banda se transforman en valores Z (John et al., 1977). Estos mapas Z indican en que grado el sujeto en estudio se desvía o no de la media de los sujetos normales de su edad. El valor Z se calcula de la siguiente manera:

$$ZPA \text{ delta} = (PA \text{ delta del sujeto} - PA \text{ delta del promedio}) / (\text{desviación estándar de la PA delta del promedio})$$

El uso de los mapas utilizando el EEG cuantitativo ha creado un gran interés en los últimos años (Duffy et al 1981, 1990; Duffy 1985; John et al., 1988; Maurer y Dierks, 1991). Estos mapas se caracterizan por la presentación compacta de los datos del EEG, como un mapa topográfico sobre el cuero cabelludo.

2.- Masas Intracraneales y sus Manifestaciones en el EEG.

La característica mas importante de las masas expansivas intracraneales en electroencefalografía clínica es la presencia de una actividad delta polimórfica o actividad delta continua y localizada en el sitio de la lesión (Fisher Williams, 1987). La completa depresión de la actividad EEG es un signo focal raro (2% de los tumores intracraneales, (Hess, 1976) y ocurre cuando el crecimiento del tumor es muy rápido (Fisher-Williams et al, 1962). Hess (1976) señaló tres aspectos importantes en electroencefalografía clínica: 1) un foco de ondas lentas corresponde a la presencia de un ritmo mas lento que el dominante de acuerdo a la edad del sujeto; 2) cuanto mas lento es el ritmo mas severa es la alteración y 3) el límite entre las bandas de frecuencia es arbitrario y no tiene el significado de diferencias biológicas fundamentales. Estas afirmaciones, asumen un origen comun para la actividad delta y theta, por lo tanto, es importante determinar si la

actividad delta y theta representan grados de alteración de un mismo proceso o corresponden a diferentes mecanismos de producción en las distintas alteraciones observadas. Existen trabajos previos con el análisis visual del EEG, utilizando la Tomografía Computada (TC) como elemento anatómico de comparación, que en términos generales son poco alentadores. Gastaut et al. (1979), trataron de ver si la severidad y las dimensiones del edema cerebral visualizado en la TC, eran proporcionales a las alteraciones del EEG y si el edema en sí producía cambios electroencefalográficos. Estos autores clasificaron los EEG en 2 grupos: aquellos "no sugestivos" de origen tumoral debido a que eran normales o tenían ligeras alteraciones, como por ejemplo asimetrías en la actividad o actividad theta difusa o focal, y los que eran "sugestivos" de origen tumoral, con un foco de actividad delta polimórfica. Los pacientes con y sin edema fueron distribuidos aleatoriamente en los dos grupos y los autores concluyeron que el grado de anormalidad no era proporcional a la extensión del edema. Los mismos resultados fueron obtenidos por Passerini et al. (1983) los cuales mencionaron que la anormalidad del EEG era sugestiva de tumor en el 82% de los casos que tenían edema y en el 73% de los pacientes sin edema. Sin embargo en estos trabajos no hubo la intención de correlacionar la severidad del edema con la severidad de la anormalidad en el EEG y no se midieron por separado los volúmenes del edema y de la masa expansiva.

Newmark et al. (1983) correlacionaron los hallazgos de la inspección visual del EEG y de la Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F fluorodeoxiglucosa en 23 pacientes con gliomas. Observaron que el metabolismo cortical estaba suprimido en los enfermos con y sin actividad focal. En 9 de 14 pacientes en los cuales estaba involucrada la sustancia blanca y la gris y en 5 de 8 con lesiones solamente en sustancia blanca había actividad delta focal. Estos resultados están acordes con los obtenidos por Gloor et al. (1977) que mostraron la presencia de actividad delta polimórfica en las lesiones de la sustancia blanca de los gatos. En el trabajo de Newmark (1983), en ambos grupos de pacientes la sustancia blanca estaba involucrada por las lesiones. Desde el punto de vista experimental, el artículo clásico de Gloor et al. (1977) demostró decisivamente que "la actividad delta polimórfica es el resultado de algún tipo de deafferentación cortical en la cual estas ondas lentas son generadas por neuronas relativamente normales. El sistema o sistemas cortico-petales que quizá esté interrumpido para producir la actividad lenta en el EEG aun no está determinado" (p 333). En la revisión de Steriade et al. (1990) sobre el origen de los ritmos electroencefalográficos se propone que quizá este sistema sea el sistema mesencefálico ascendente que se proyecta sobre el sistema colinérgico cortical.

Sin embargo, el origen de la actividad theta localizada en presencia de lesiones cerebrales permanece oscuro, sobre todo si se considera, como se ha hecho en términos generales, que esta actividad representa una forma moderada de la actividad delta polimórfica.

La introducción del EEG cuantitativo (EEGc) aportó mejores procedimientos de localización que el EEG visual de rutina (Gotman et al, 1975; Harner, 1977; Harmony 1984) y el uso de la transformación Z (John et

al., 1977) utilizando normas basadas en grupos de individuos normales, de acuerdo a la edad, añadió mejores probabilidades de diagnóstico topográfico de las lesiones intracraneales. Con los mapas topográficos del EEG estos procedimientos mejoraron aún más (Matzuoka et al 1979; Duffy 1985; Nagata et al. 1985; Prier et al. 1986; Jerret y Corsak, 1988; Jackel y Harner, 1989; Dolisi et al. 1990).

Usando los parámetros espectrales de los potenciales electroencefalográficos se ha observado que una región de cambios focales localizada por el mapeo del EEG puede diferir de la localización específica de la lesión visualizada en la TC. En este caso, la capacidad de localización del mapeo del EEG es inferior al de la TC (Nuwer 1988; Logar y Boswell 1991).

En trabajos previos, hemos referido que los parámetros espectrales del EEG usando el montaje de densidades de corriente (Laplaciano) era superior al tradicional de voltaje para la localización de las lesiones (Fernández-Bouzas et al. 1993, Harmony et al. 1993). Nuestros resultados confirmaban las proposiciones teóricas de que el Laplaciano es mejor para localizar las lesiones que el montaje de voltaje (Nunez 1981, Nunez 1989, Nunez et al. 1991) pues el Laplaciano es un filtro espacial que acentúa la actividad próxima al electrodo, en detrimento de la actividad mas lejana. Al estudiar lesiones expansivas intracraneales, en los citados trabajos (Fernández-Bouzas et al., 1993; Harmony et al. 1993), observamos que la imagen del edema cerebral visualizado en la TC correlacionaba mejor con el poder absoluto (PA) theta y con el PA alfa, en los mapas de densidad de corrientes (Laplaciano). También se observaron correlaciones negativas altas entre la densidad del edema y el PA delta y theta en el Laplaciano. Este dato también tiene significación, pues la menor densidad del edema traduce mayor contenido de agua en esa zona.

Las altas correlaciones observadas entre el colapso ventricular y el desplazamiento de la línea media -medidos cuantitativamente- y los poderes absoluto y relativo, delta y theta, nos estaban hablando de la importancia que tiene "el efecto de masa" como tal, sobre el EEGc.

Nuestros resultados eran sugestivos de que el edema no estaba relacionado con la actividad delta sino con las actividades theta y alfa y por lo tanto estos resultados apoyaban la tesis del distinto origen de los ritmos delta y theta patológicos.

La correlación entre el PA delta y el volumen de la masa, apoya la tesis de Gloor et al.(1977), corroborada por Goldensohn (1979): la actividad delta polimórfica probablemente sea el resultado de una *deafferentación cortical total o parcial*. En nuestros pacientes hay también una lesión subcortical o cortical. Aún en los meningiomas -tumores intracraneales pero extracerebrales- se ha descrito atrofia cortical, secundaria a isquemia, por la compresión directa del tumor (Gwan-Go et al., 1988; Hino et al., 1990). En estos meningiomas, invocamos otra tesis alternativa (Harmony et al, 1993): la probabilidad, remota, de que un gran volumen de líquido o de tejido eléctricamente inactivo, ubicado entre los electrodos y la corteza cerebral actuaran como un filtro espacial de la actividad EEG en el cerebro. Las propiedades espaciales y temporales del EEG están relacionadas, en el sentido de que la aplicación de un filtro espacial puede

cambiar las propiedades temporales (Nunez, 1989). La comparación entre los registros sobre la corteza cerebral y sobre el cuero cabelludo muestran que en el EEG cortical, los ritmos tienen mucha más potencia sobre los 15 Hz que los realizados sobre el cuero cabelludo (Cooper et al., 1965; Pfurtscheller y Cooper, 1975).

La interpretación clínica de los mapas EEG es sencilla con el uso de la transformación Z. Este método aporta datos probabilísticos de la desviación de un individuo problema, con respecto a un grupo de individuos normales. Sin embargo, Galan et al., (1994) plantearon que los mapas obtenidos usando la transformación Z tenían dos problemas básicos: (1) incrementaban la probabilidad de falsos positivos debido a que se realizaban múltiples comparaciones estadísticas (tantas como el número de derivaciones) y (2) los mapas Z no tomaban en cuenta las interrelaciones entre las derivaciones y entre las bandas del EEG. Debido a esto introdujeron escalas multivariadas de significación para detectar anomalías en todo el mapa, usando la información obtenida de todas las bandas y sus interrelaciones (Distancia de Mahalanobis y de una cola), o la información de todas las derivaciones y sus interrelaciones en una banda (decorrelacionado y residual). A estos mapas se les denominó Mapas Electromagnéticos Multivariados (MEM). Con esta nueva metodología, usando la información obtenida de la TC, comparamos los mapas obtenidos por transformación Z y los MEM en 64 pacientes (Fernández-Bouzas et al., 1995). En cada paciente se compararon todos los mapas, tanto en los montajes de voltaje como en el Laplaciano, en todas las bandas de frecuencia. La precisión de la evaluación se realizó por medio de las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), en las cuales se grafica la probabilidad de los verdaderos positivos contra la probabilidad de los falsos positivos como una función del umbral de decisión y por la generalización de estas curvas (DL-ROC) desarrollada por Biscay et al. (1992) para la localización de las áreas anormales.

El mapa con el máximo valor bajo el área de la curva DL-ROC fue considerado "el mejor mapa". Los mapas Z en Laplaciano fueron los "mejores" en 24 de los pacientes y en general los mapas Z en Laplaciano fueron mejores que los multivariados, sin embargo en los montajes de voltaje, los MEM añaden información no contenida en los mapas de transformación Z en un 30% de los casos. Un hecho muy consistente fue la observación de que las masas expansivas eran mejor detectadas por los mapas de la banda delta y el edema se vio mejor representado en los mapas en el rango theta (Fernández Bouzas et al. 1995).

El montaje Laplaciano fue superior al tradicional de voltaje en la localización topográfica de las masas expansivas intracraneales (Fernández-Bouzas et al., 1995), a excepción de un escaso número de hematomas intracerebrales ubicados profundamente. En estas entidades localizaba mejor el voltaje y suponemos ahora, que esto se debía a la localización profunda de las lesiones.

3.-Cálculo de las Fuentes de la Actividad Eléctrica Cerebral.

Una conclusión frecuente en los estudios de mapeo, cuando se observa un mayor voltaje en un electrodo, es que la región inmediatamente subyacente es la causante de esa actividad. Sin embargo, esto no es necesariamente cierto pues puede suceder que debido a la complejidad anatómica del cerebro, la fuente de origen esté en un lugar distante del electrodo en donde se registró. Con el objetivo de tratar de conocer el sitio donde se origina la actividad eléctrica que se registra en el cuero cabelludo, se han desarrollado diversos métodos matemáticos. Estos métodos tratan de resolver lo que se denomina "el problema inverso". Cuando se conoce el lugar donde se origina una fuente de corriente el problema directo consiste en saber como se va a distribuir el voltaje en diferentes puntos, en ocasiones distantes del lugar de origen; en el problema inverso no se conoce el lugar de origen de la fuente y a partir de los valores de voltaje registrados en los diferentes puntos, se calcula el origen de la fuente de corriente. El problema inverso tiene múltiples soluciones pues son múltiples las configuraciones que pueden explicar la misma distribución de voltaje. Esto se debe a que existen las denominadas "fuentes silentes", que producen corrientes que no se detectan en el cuero cabelludo, como las corrientes tangenciales en el EEG o las radiales en el MEG. La obtención, por lo tanto, de una solución depende de las restricciones que se impongan matemáticamente para optimizar la solución. Se pueden poner múltiples restricciones, por ejemplo: en cuanto al número de fuentes, en cuanto a que la solución tenga como norma un valor mínimo, o a que la solución solamente pueda estar ubicada en la sustancia gris, o solo en la corteza cerebral, etc.

Los modelos matemáticos que se usan para describir las fuentes son muy variados. En un principio se utilizaron los modelos de "dipolos"; en el momento actual se han propuesto modelos de "fuentes distribuidas".

Una fuente puede considerarse como un dipolo, que tiene una carga positiva y una negativa, produciéndose una corriente que va del polo positivo al negativo. El vector resultante entre positivo y negativo es el dipolo. Los dipolos se pueden calcular, para la distribución del voltaje, en un instante en el tiempo o para una frecuencia determinada del EEG. Para describir un dipolo se requiere de 6 valores o parámetros: tres que van a localizar el punto de origen y otros tres de acuerdo a la orientación y a la dimensión del dipolo. Como lo que se va a resolver es una serie de ecuaciones simultáneas, para calcular 6 parámetros se necesitan por lo menos 7 electrodos (6+1). En el estudio de las ondas de los potenciales relacionados con eventos (PRE) se ha utilizado éste método. Sin embargo el método que mas se ha utilizado para calcular las fuentes de los PRE es el método "BESA (Brain Electrical Source Analysis) (Scherg y Von Cramon, 1986; Scherg, 1990; Scherg, 1992). Este método considera que los dipolos varían suavemente en el tiempo y asume que los generadores de corriente tienen una posición y orientación fijas; es decir, lo único que se calcula es su variación de amplitud respecto al tiempo. Trabaja con un modelo de tres esferas concéntricas de diferente conductividad; se ha utilizado en el estudio de los generadores de varios PRE

como por ejemplo los potenciales auditivos de latencia media, los componentes auditivos negativos de comparación (MMN) y la onda P300.

En el estudio de la atención selectiva auditiva y visual se ha empleado un método de localización de fuentes, el cual considera que estas solo pueden observarse en la corteza cerebral. Con éste método se ha demostrado que la onda N100 auditiva se genera en la corteza auditiva primaria.

Actualmente, el interés existente sobre los dipolos, ha derivado hacia las "soluciones inversas distribuidas", que estiman las corrientes primarias como una densa rejilla de puntos sobre el cerebro, en vez de utilizar un elemento puntual. La Tomografía Electromagnética cerebral de Baja Resolución (LORETA por las siglas en inglés, Low Resolution Electromagnetic Tomography, Pascual-Marqui, 1994, 1995) es una variante de las soluciones distribuidas. La Tomografía Eléctrica cerebral de Resolución Variable (VARETA) es una técnica recientemente desarrollada para estimar los generadores del EEG (Valdes et al, 1996a). LORETA imprime una máxima suavización espacial y estima las soluciones, suavizadas, con un mínimo error, pero los puntos de la solución son borrosos. VARETA difiere de LORETA en tres aspectos importantes: 1) Los generadores de corriente están restringidos a la sustancia gris por el uso de una máscara probabilística que prohíbe soluciones en otras zonas: sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo; 2) La cantidad de suavidad requerida en la solución se puede hacer variar punto a punto en la sustancia gris; 3) VARETA se ha extendido al dominio de las frecuencias FD-VARETA (Casanova et al., 1996; Bosch et al., en prensa) para extender los conceptos de EEG cuantificado al análisis de las soluciones distribuidas del EEG (Valdés et al., 1997; Bosch et al., en prensa).

Después de corroborar que el edema se explicaba mejor por cambios en la banda theta y la masa en sí por cambios en la banda delta (Fernández-Bouzas et al., 1993; Harmony et al., 1993), lo cual sugería un origen distinto de las actividades en estas dos bandas de frecuencia, se realizó un análisis del origen de las fuentes en el dominio de la frecuencia basado en el test de máxima verosimilitud (MV), para rechazar la isotropía en el EEG (Valdes et al., 1992). Para esto, se llevó a cabo un estudio de banda estrecha en 36 pacientes en los cuales se incluyó un adenoma hipofisiario extendido extraselar, un linfoma intraselar originado en la rinofaringe y una pequeña metástasis supraselar prequiasmática, casos que no daban información en estudios convencionales. El test de MV rechazó la isotropía a frecuencias por debajo de 1 Hz y en la banda delta en 31 de los 34 pacientes. En las frecuencias en las que se rechazó la isotropía se hizo el cálculo del dipolo equivalente, un dipolo para cada frecuencia. El origen de los dipolos equivalentes en estas frecuencias coincidió con la topografía del volumen de la lesión en 27 pacientes. Por lo tanto el volumen de las masas no sólo correlacionaba con delta, sino, también, con el ritmo lento (por debajo de 1 Hz). En 15 pacientes - de 19 que tenían edema- el test de MV fué rechazado en frecuencias de la banda theta. Los dipolos equivalentes a estas frecuencias estaban en el territorio del edema (Harmony et al., 1995). Las pequeñas

masas próximas a la región selar, se localizaron adecuadamente con los dipolos en el dominio de la banda theta. Estos resultados apoyaron firmemente la tesis de que la actividad EEG en las bandas lenta y delta se asociaba a la presencia de la lesión, mientras que la actividad en la banda theta se relacionaba con el edema. El hecho de que los tumores profundos, como los citados de las regiones selar y paraselar se explicaran mejor por dipolos en la banda theta, apoyaba la hipótesis de que la actividad delta era producida por una deaferentación cortical, pues estos tumores no deaferentaban la corteza.

4.-La TC en el Análisis de las Masas Intracraneales.

Uno de los factores de importancia que nos permitió separar la lesión expansiva del edema y evaluar en éste la cantidad de agua fué el análisis cuantitativo de la Tomografía Computada (TC). Desde el punto de vista de la TC, se realizaron mediciones volumétricas muy precisas, con cursores de estadística "irregular", separando las masas en sí de las áreas de edema que estas masas pueden producir, con lo cual se podía señalar el volumen de la masa y del edema independientemente relacionarlos con los electrodos ubicados en el cuero cabelludo. Previamente habíamos colocado en el lugar de los electrodos, en voluntarios sanos, pasta de bentonita, que es ligeramente opaca a los rayos X, para conocer la ubicación de dichos electrodos con respecto a las distintas estructuras anatómicas. Esto permite ubicar aquellos electrodos próximos al edema y a la lesión.

Brott et al.,(1989) habían medido áreas patológicas, en infartos cerebrales no hemorrágicos, demostrando una alta correlación entre el cuadro clínico y el área -en realidad volumen- del infarto. Sin embargo, la medición de densidades por medio de la TC no es utilizada con frecuencia, partiendo del criterio de que la densidad de una zona -normal o patológica- está en dependencia de la calibración del aparato de TC (el agua destilada mide 0 Unidades Hounsfield y se calibra respecto al agua destilada). Si la calibración no es la adecuada, las densidades medidas no son correctas. Para realizar las mediciones de densidad y que estas tuvieran valor, partimos del principio de que aun con equipos que no estén perfectamente calibrados, si se compara al individuo contra él mismo, el error de medición no tiene importancia. De ésta forma, medir densidades de un area de edema vasogénico y compararlas con la densidad de la sustancia blanca del otro hemisferio cerebral (el normal), nos permitió catalogar a los edemas de acuerdo a su densidad con respecto a la densidad de las áreas normales. Anteriormente habíamos utilizado las mediciones de densidad en razón del tiempo, para separar lesiones intra-axiales y extra-axiales de acuerdo al comportamiento de la densidad del medio de contraste en razón del tiempo, en estudios a dos horas, con buenos resultados (Fernández-Bouzas et al., 1993b).

5.- Edemas Citotóxico y Vasogénico.

El edema cerebral se define como una acumulación anormal de agua en el parénquima cerebral, que produce un aumento volumétrico en el tejido afectado. Klatzo (1967) clasificó los edemas cerebrales en dos tipos: el citotóxico y el vasogénico, edemas que se ven en diferentes patologías y que corresponden a distintos mecanismos fisiopatológicos, aun cuando, el mismo autor (Klatzo , 1987) plantea que no se puede aplicar rigidamente la separación entre estos dos tipos de edema.

En los estados hipóxicos cerebrales la evaluación del volumen del edema es muy difícil, pues tanto en la TC como en la IRM el edema se confunde con la lesión porque edema y lesión tienen densidades o intensidades similares. En las masas expansivas intracraneales ya vimos que esta separación es posible pues el edema siempre es vasogénico y ocupa la sustancia blanca próxima a la lesión, existiendo entre ambos una perfecta separación.

En el edema citotóxico el hecho fundamental desde el punto de vista anatomopatológico es el incremento del agua en las células del parénquima cerebral. En este tipo de edema no hay daño de la barrera hematoencefálica (BHE) y en el edema citotóxico puro la permeabilidad a las proteínas séricas permanece intacta (Klatzo, 1987) . En esta variedad de edema, según refieren Betz et al. (1990) y otros autores (Gotoh et al, 1985; Schuier et al.,1980) hay un paso anormal de sodio hacia el cerebro y disminución del potasio en el parénquima cerebral. Betz et al (1990) afirman que este edema es el resultado de la acumulación de sodio y agua que son "secretados" activamente por los capilares cerebrales, en la isquemia. Hatashita et al., (1990) refieren que existe un gradiente de presión osmótica que contribuye a la formación del edema, solamente durante el estadio más temprano de la isquemia cerebral, y que este gradiente osmolar no está en relación con cambios electrolíticos ni con daño de la BHE. La albúmina tiene otro curso evolutivo: durante 6 horas no se observan ni rastros de albúmina en el área isquémica y posteriormente se acumula, con un pico a los 3 días, retornando a la normalidad semanas después. La albúmina aparece en la zona central del infarto, que está rodeada por áreas menos isquémicas.

Este tipo de edema se observa cuando existen agentes nocivos que afectan las membranas celulares; por ejemplo, el ácido cianhídrico afecta predominantemente los axones (Hirano et al, 1967) y el hexaclorofenol afecta varias estructuras celulares (Aleu et al, 1963); pero las entidades patológicas que con más frecuencia producen edema citotóxico son la isquemia y los estados hipóxicos cerebrales (Klatzo, 1987). En un inicio, en los infartos cerebrales se observa edema citotóxico puro, antes de que existan alteraciones necróticas en el cerebro, por lo tanto en un inicio , lo que domina el cuadro anatomopatológico es el aumento de agua en las áreas isquémicas.

En el edema vasogénico hay daño de la BHE y la característica de este edema es que ocupa principalmente el intersticio del cerebro, sin comprometer a las células del parénquima. En esta variedad de edema hay paso hacia el extravascular de elementos de alto peso molecular, como proteínas (Kuroiwa et al.,

1985 a; Kuroiwa et al., 1985 b) y también hay paso, a través de las juntas del endotelio capilar, abiertas, de sustancias de bajo peso molecular. El daño de la BHE, experimentalmente se puede estudiar inyectando azul de Evans antes de sacrificar a los animales; en el humano, se ha estudiado con el uso de distintos contrastes intravenosos que, cuando hay daño de la BHE, salen hacia el parénquima cerebral. Estos contrastes en la TC son contrastes yodados y en la RM son quelatos del Gadolinio. Desde etapas muy precoces de la Tomografía Computada (TC), se observó la salida del medio de contraste al extravascular en múltiples entidades patológicas: tumores cerebrales, abscesos, infartos y en general en todas aquellas entidades patológicas donde hay daño de la barrera hematoencefálica. En los infartos cerebrales hay extravasación del contraste a veces en grandes cantidades, produciendo imágenes que fueron denominadas "circulación de lujo", pero que en realidad corresponden a contraste extravasado en las circunvoluciones cerebrales dando imágenes serpigiformes. El edema vasogénico se observa en los infartos cerebrales más tardíamente que el edema de tipo citotóxico. Suele aparecer entre 6 y 10 días después de las oclusiones vasculares, tanto en la rata (Hatashita et al 1990) como en el ser humano (Inoue et al, 1980) y durar algo más de un mes, en ocasiones.

En este punto creí que hacía falta un experimento para dejar sentado que masa expansiva y edema se comportan de distinta forma fisiopatológicamente y, además, con la aparición de los métodos matemáticos para la búsqueda del origen de las fuentes distribuidas teníamos nuevos elementos para abordar el problema. Por otra parte era necesario saber si el LORETA, y aún más el FD-VARETA, eran útiles en la localización topográfica de las masas. Por otra parte, habíamos estudiado un grupo de infartos cerebrales sobre todo en estadios agudo y subagudo y nos interesaba conocer si en estas entidades patológicas se veían los cambios similares a los observados en las masas expansivas intracraneales. Con estas ideas, y con nuevos instrumentos de análisis no utilizados previamente, decidimos realizar los tres experimentos que constituyen la tesis en sí.

OBJETIVOS.

Este trabajo de tesis tiene tres objetivos fundamentales:

- 1) Demostrar que el edema vasogénico está en relación con la actividad theta, lo cual haremos a través de un estudio longitudinal de edemas vasogénicos que tienen diferente comportamiento con el paso del tiempo.
- 2) La localización de las fuentes de origen del Electroencefalograma (EEG) en la banda delta coincide con la localización de las masas expansivas intracraneales y el origen de la actividad theta coincide con la localización del edema en las masas expansivas intracraneales.
- 3) En el infarto cerebral, el origen de las fuentes de las bajas frecuencias del EEG coincide con la topografía del infarto, excepto en aquellos infartos que involucran corteza, en los cuales la fuente de cualquier ritmo estará ubicada en la corteza, pero por delante o por detrás de la zona del infarto.

Estos objetivos se van a abordar por tres experimentos:

- 1) Evolución del edema cerebral y su relación con la potencia en la banda theta.
- 2) Soluciones inversas distribuidas en lesiones expansivas intracraneales localizadas.
- 3) Soluciones inversas distribuidas en infartos cerebrales en diferentes estadios evolutivos.

Las soluciones inversas distribuidas en el dominio de las frecuencias no se han utilizado previamente en el estudio de lesiones intracraneales.

EVOLUCIÓN DEL EDEMA CEREBRAL Y SU RELACIÓN CON LA POTENCIA EN LA BANDA THETA.

El objetivo de este experimento era correlacionar la evolución del edema y del volumen de las masas con la evolución de la PA delta y theta para demostrar que el edema se correlacionaba directamente con la banda theta y las masas con la banda delta. Nuestra hipótesis era que el aumento o disminución del volumen de las masas tendría una correlación con el aumento o disminución de la PA delta y el aumento o disminución del edema estaría correlacionado con la PA theta. También partimos de la hipótesis de que el montaje Laplaciano era superior al de voltaje para localizar la topografía de las masas y los edemas que habíamos observado en la TC. Como es lógico en los estudios longitudinales que se llevaron a cabo, solo se practicaron tratamientos médicos. No hubo intervención de la cirugía ni de métodos como la radioterapia, que pueden provocar por si mismos grandes alteraciones electrofisiológicas.

Material y Métodos

1.-Sujetos.

De acuerdo a lo referido en la *introducción*, se llevó a cabo un estudio longitudinal de edemas y masas expansivas intracraneales en dos grupos de pacientes:

En un grupo de tres sujetos, masas y edemas disminuyeron de tamaño con el Tratamiento médico (Albendazol), pues se trataba de cisticercosis, con quistes, y en el otro grupo las masas aumentaron de tamaño a pesar del tratamiento. Este grupo estaba constituido principalmente por metástasis cerebrales y tumores primarios; en este grupo el edema, en algunos casos, también aumento de volumen con el paso del tiempo. En la tabla 1 se muestran la edad, el sexo, el diagnóstico, así como el tratamiento, en cada paciente. En un tercer grupo, incluimos dos casos de edema puro.

TABLA 1.1**Características de la muestra**

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Tratamiento
1	33	F	Cisticercosis	Albendazol, Carbamazepina, Esteroides
127	43	F	Cisticercosis	Albendazol, Carbamazepina, Esteroides
136	46	F	Cisticercosis	Albendazol, Carbamazepina, Esteroides
25	41	M	Astrocitoma	Esteroides
130	50	F	Metástasis	Esteroides
131	51	M	Metástasis	Esteroides
133	45	F	Metástasis	Esteroides
118	57	M	Meningioma	Esteroides
141	68	F	Edema después de la resección de meningioma	Esteroides
132	70	M	Edema 5 meses después de un trauma	Esteroides

2.- Registro y obtención de las variables electroencefalográficas:

a) Registro del EEG: los sujetos estudiados fueron registrados despiertos, en reposo, con los ojos cerrados, en un cuarto sin aislamiento acústico. El registro se practicó con el montaje 10-20 de electrodos. Fueron registrados: Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz y Tz. Se usaron los lóbulos de las orejas cortocircuitados como referencia. Se han hecho múltiples críticas a esta referencia (Nunez, 1981; Fein et al. 1988), sin embargo se necesita la misma referencia para todos los canales para computar el Laplaciano. González-Andino et al., 1990 han demostrado que en el caso de lesiones ocupativas no hay diferencias topográficas cuando se usan los lóbulos de las orejas cortocircuitados y por esta razón, se decidió utilizar esta referencia. Por otra parte, los datos normativos habían sido registrados con esta referencia, por lo cual se tenía que utilizar dicha referencia para que las comparaciones fueran válidas. Fuimos particularmente cautelosos para tener resistencias similares en A1 y A2. Las resistencias estaban entre 3 y 5 Komhs.

Se utilizó una amplitud de la banda de frecuencias entre 0.5 y 30 Hz. El EEG fué muestreado cada 10 ms y editado fuera de línea por inspección visual. Venticuatro segmentos de 2.56 seg., libres de artefactos, fueron seleccionados para el análisis.

b) Análisis del EEG.

El análisis se realizó fuera de línea. Se computó la transformada rápida de Fourier y se utilizaron las siguientes medidas para cada registro referencial: Poder absoluto (PA) en cada una de las cuatro bandas de frecuencia: delta (1.5-3.5 Hz), theta (3.5-7.5 Hz), alfa (7.5-12.5 Hz) y beta (12.5-19.0 Hz). Estos rangos de banda fueron seleccionados de acuerdo a estudios previos (John et al., 1980; Alvarez et al., 1987; Harmony et al., 1990; Harmony et al., 1993).

El cálculo del Laplaciano se basó en la expansión de los armónicos esféricos descrito por Pascual-Marquí et al., (1989) que se había utilizado en trabajos previos (Harmony et al., 1993; Fernández-Bouzas et al., 1995). Los registros y los análisis se realizaron en un sistema MEDICID 3E.

La transformación logarítmica para la PA, (John et al, 1980) fué utilizada para el cálculo de los valores Z en la PA en cada banda, para el voltaje y para el Laplaciano (Fernández-Bouzas et al., 1995). Los valores logarítmicos fueron transformados a la "escala Z" por medio de: $Z=(y-u)/o$, siendo u y o respectivamente el valor medio y la desviación standad de la población de sujetos normales de la misma edad que el sujeto en estudio (y) . Los parámetros de esta población fueron proporcionados por el MEDICID 3E, basados en una función de regresión dependiente de la edad de los valores de media y desviación standard obtenidos en 211 sujetos normales de 5 a 91 años de edad, en Cuba (Valdés et al., 1992 a). Esta es una comparación válida pues previamente se había establecido la validez transcultural de las ecuaciones (Harmony et al, 1988; Harmony et al., 1990).

3.- Registro y obtención de las variables de la Tomografía Computada (TC).

Las tomografías computadas se obtuvieron en diferentes días de la evolución de los pacientes, para comparar, en razón del tiempo la evolución del volumen del edema y de las masas expansivas. Las tomografías se realizaron con cortes de 5 mm de espesor, contiguos, tomando como referencia la línea cantomeatal. Siempre se usó el mismo nivel en todos los casos y en la evolución de cada caso. Todas las TC se practicaron sin y con medio de contraste (equivalente a 42 gr de Iodo). En ambas condiciones se midieron: el volumen de la lesión y el volumen del edema; la densidad del edema (en Unidades Housfield) se comparó con la densidad de la sustancia blanca del hemisferio normal. Se midió también el por ciento de colapso ventricular, tomando como 100% el volumen del ventrículo lateral del hemisferio no afectado. Así mismo se midió el desplazamiento de la línea media (desplazamiento del tabique interventricular). El siguiente procedimiento se llevó a cabo para medir el volumen de la lesión o del edema: En todos los cortes donde se visualizaban las lesiones o el edema, se practicaron las medidas con el cursor para regiones de interés irregulares. El valor del área obtenido, se multiplicó por el espesor del corte, para obtener el volumen de lesión o edema en cada corte en particular. Los valores de estos volúmenes se sumaron, de acuerdo a los cortes en los cuales aparecían lesiones y/o edema, para obtener el volumen total.

Para evaluar la posición de los electrodos en relación con la TC seguimos el procedimiento descrito en publicaciones previas (Harmony et al., 1993; Fernández-Bouzas et al, 1995).

4.- Análisis estadísticos.

Para correlacionar los cambios en la TC con los cambios en el EEG se practicaron estos estudios con 24 horas o menos de diferencia entre uno y otro, y se hicieron estudios por lo menos en dos periodos evolutivos. El volumen de las lesiones y del edema fueron los parámetros que tuvieron cambios claros en razón del tiempo y fueron los parámetros utilizados para el análisis estadístico. Como había grandes diferencias en las edades de los pacientes usamos los registros Z para la medición de los parámetros del EEG que fueron correlacionados con los parámetros de la TC.

Se utilizó la correlación de rangos de Spearman entre los cambios en el volumen de la lesión medida como la diferencia en ml. entre el primero y el segundo estudios en la TC y el cambio en los parámetros del EEG medidos como los cambios Z entre el primero y el segundo estudios; lo mismo se hizo para el edema.

RESULTADOS

En la tabla 2 se muestran los valores del volumen de las masas y del edema en dos días diferentes para cada paciente, así como los valores Z en las bandas delta y theta en la derivación mas próxima a la lesión y al edema, que coincidieron con los valores mas anormales en estas bandas

TABLA 1.2

Medidas en la TC y valores Z del EEG

Caso	Diagnóstico	Fechas	Volumen lesión	Volumen edema	Z delta Volt.	Z delta Lapla.	Z theta Volt.	Z theta Lapla.
1	Cisticerc	30/5/91	0.5	16	0.32	0.18	2.62	0.49
		20/8/91	0	0	-1.03	-0.32	-0.16	-0.22
127	Cisticerc	9/12/93	8.87	11.33	3.51	1.73	3.83	3.09
		11/1/94	5.66	1.98	1.99	0.36	1.59	0.79
136	Cisticerc	21/6/94	33.09	0	2.49	1.55	2.14	-0.11
		4/7/94	20.0	9.64	0.93	-0.23	1.89	1.04
25	Astrocito	28/10/91	28.80	32.05	1.62	1.42	0.60	1.30
		4/11/91	30.80	33.05	1.24	1.92	0.01	1.30
130	Metástas	18/4/94	12.30	52.60	3.89	3.32	2.35	3.13
		30/4/94	13.20	50.20	3.59	3.33	1.95	2.89
131	Metástas	18/4/94	2.26	74.90	0.67	1.38	-0.18	0.94
		4/5/94	3.42	58.60	0.25	0.64	0.22	0.36
133	Metástas	9/5/94	4.93	46.11	0.28	1.03	0.62	1.03
		31/5/94	10.72	65.82	2.04	2.38	1.53	2.49
118	Meningio	21/5/93	72.23	111.75	4.51	3.46	2.80	3.63
		31/5/93	70.28	110.70	4.67	3.04	1.89	2.87
141	Edema puro resec. meningio	24/8/94		43.42	1.11	1.42	1.68	2.89
		19/9/94		56.90	1.22	1.55	2.31	3.34
132	Edema 5 meses postraum	25/4/94		19.49	4.89	3.29	1.36	2.05
		10/5/94		19.00	3.98	1.94	2.17	2.23

En la figura 1.1a se observan los cambios en la TC y en la 1.1b los cambios en el EEG en un caso de cisticercosis, donde el edema rodeaba a una lesión ubicada en la región frontocentral. Con el tratamiento el edema disminuyó notablemente de volumen. También la lesión presentaba disminución de volumen, en menor grado, como se puede observar tanto en la TC como en los cambios del EEG. En las cisticercosis, en general este fue el cuadro evolutivo: en el caso 1 hubo desaparición de lesión y edema con el tratamiento, como se expone en la tabla 2, y en el 127 tanto la lesión y aún más el edema, disminuyeron notablemente con el tratamiento.

Sin embargo en las lesiones tumorales el cuadro fue totalmente diferente: en general las lesiones aumentaron de tamaño con el tiempo, a pesar del tratamiento con corticoides. El edema se mantuvo igual o aumento, en la TC y los cambios en el EEG mostraron anomalías más severas después del tratamiento. El ejemplo de esto último es el caso 133 (Fig 1.2a y 1.2b).

El Laplaciano localizó mejor las lesiones y el edema. Los estudios de la correlación de rangos en cada paciente mostraron correlaciones significativas exclusivamente en la banda theta para el edema y en la banda delta para las lesiones, como está expuesto en la tabla 1.3.

TABLA 1.3

Correlación de rangos entre el cambio de volumen después del tratamiento de las lesiones y el edema y el cambio en los mapas Z

Diferencia del volumen después-antes del tratamiento	Diferencias en los valores Z después-antes del tratamiento			
	Delta		Theta	
	V	L	V	L
Volumen lesión	0.59*	0.73*	0.50	0.36
Volumen edema	0.42	0.56	0.58*	0.84**

*p<0.05. **p<0.01

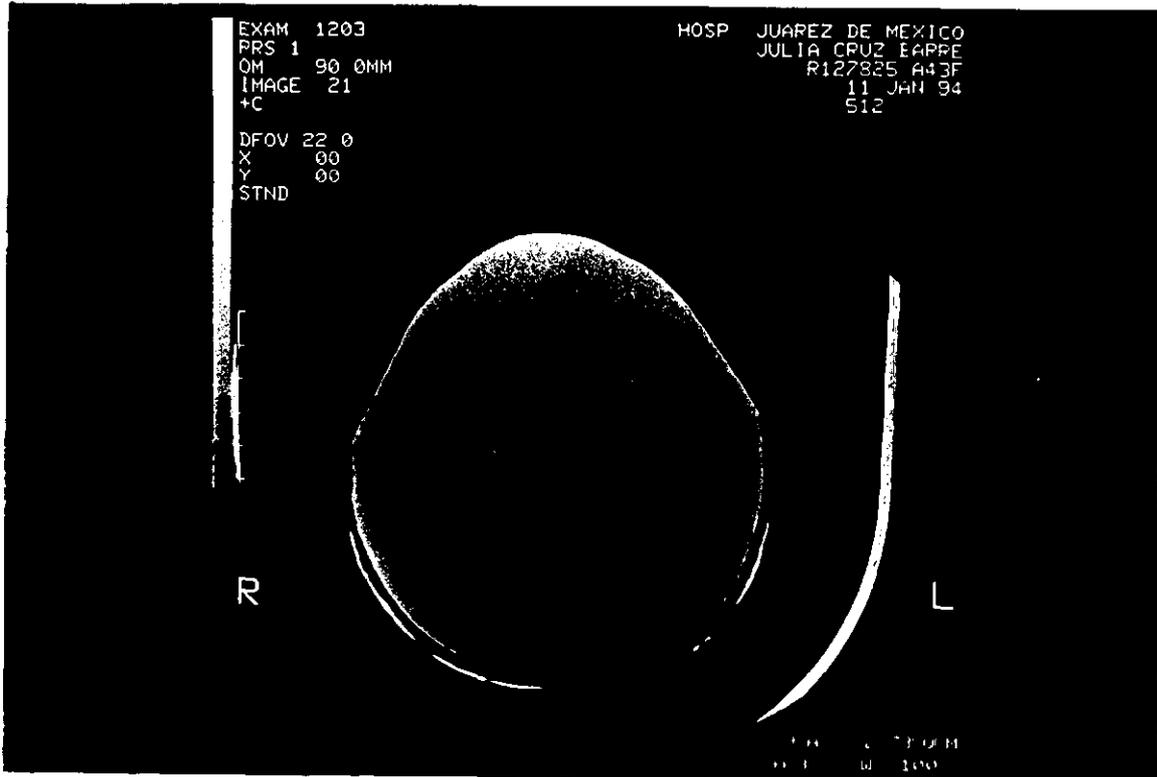
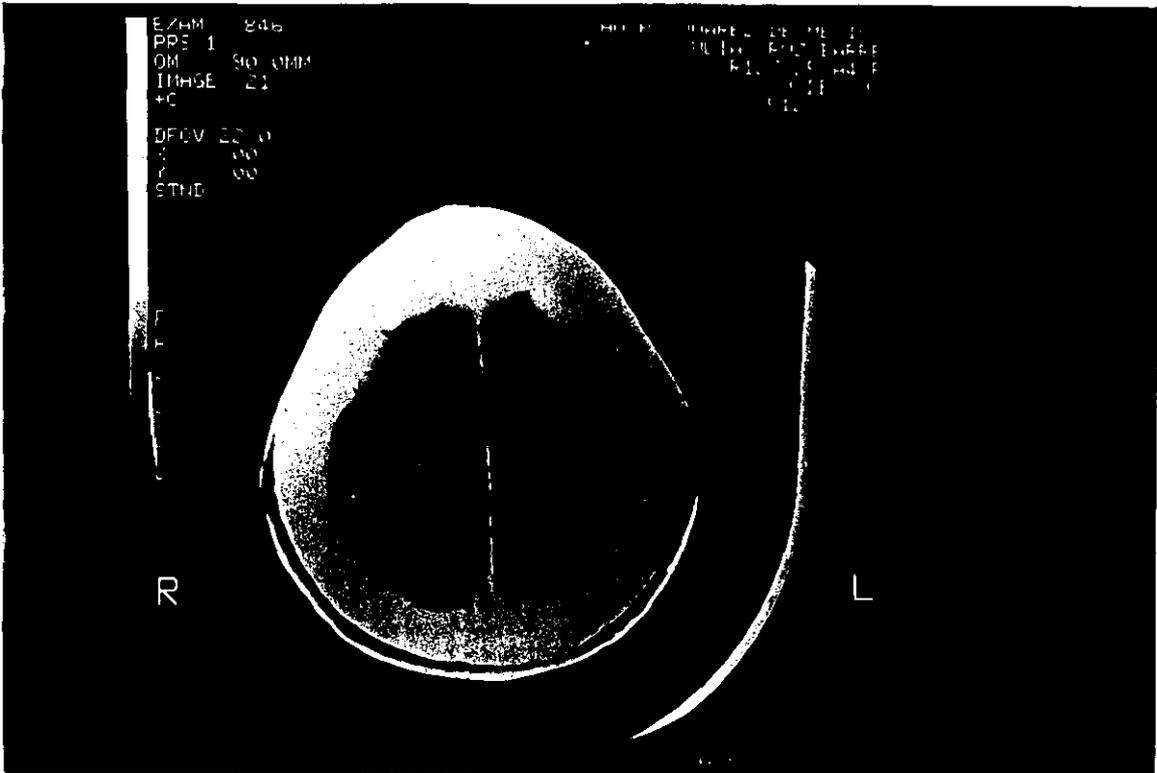


Figura 1.1a.- Tomografías computadas de la paciente HJ 127, con dos cisticercos, uno de ellos en región frontal derecha, parasagital. Antes del tratamiento con Albendazol se puede observar reforzamiento perilesional y un área de edema rodeando la zona de reforzamiento. Después del tratamiento, tanto la lesión como el edema, principalmente este último, disminuyeron de volumen.

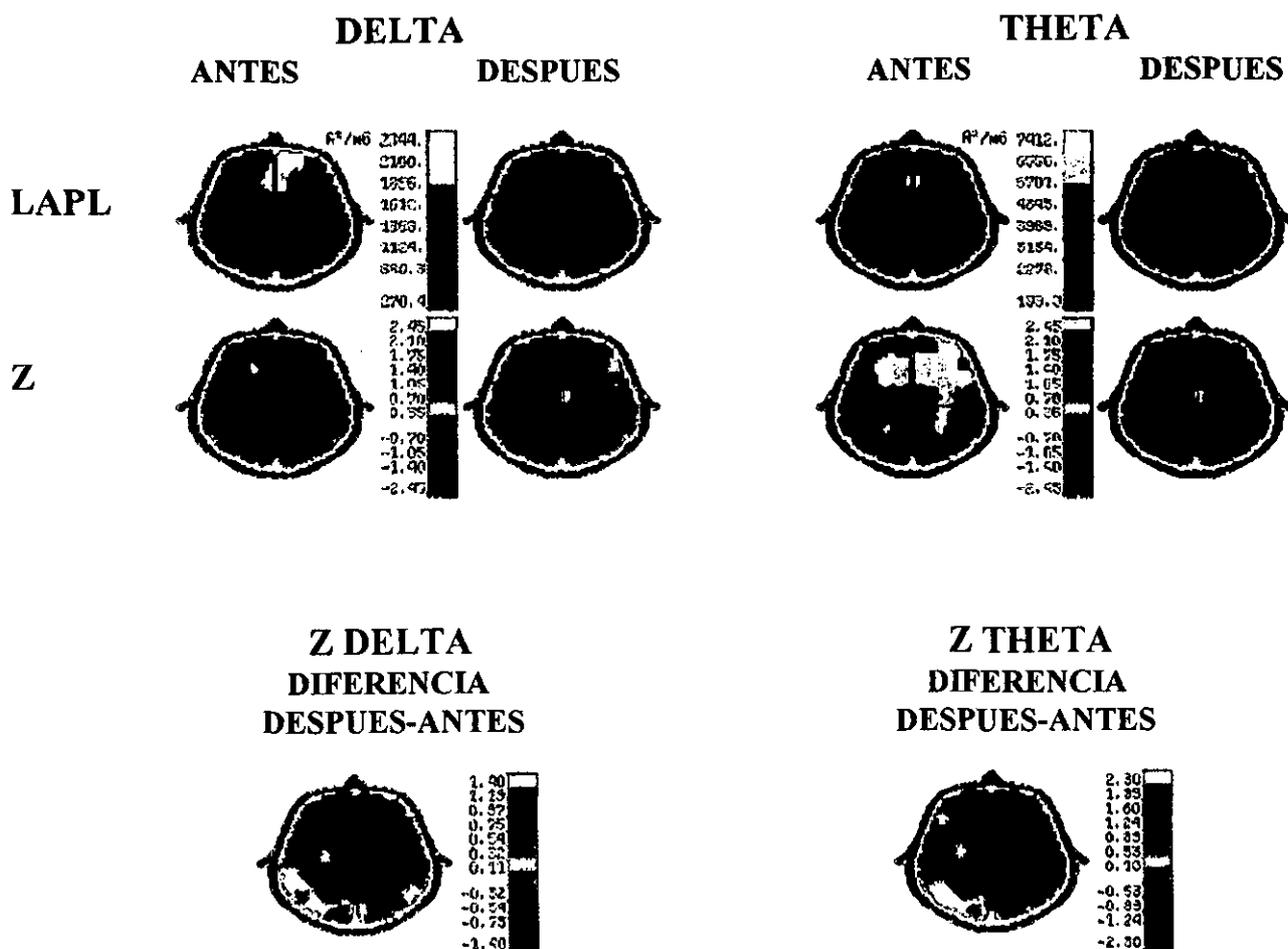


Figura 1.1b.- Los mapas Laplaciano (LAPL) y Z Laplaciano (Z) del EEG corresponden a la misma paciente, antes y después del tratamiento. Hay valores Z anormales, sobre todo en la banda theta, antes del tratamiento (parte alta de la figura). En la parte baja de la figura se muestran los mapas de la diferencia Z (después-antes) del tratamiento en las bandas delta y theta. Se observaron disminuciones significativas en la región frontal derecha en las bandas delta y theta.

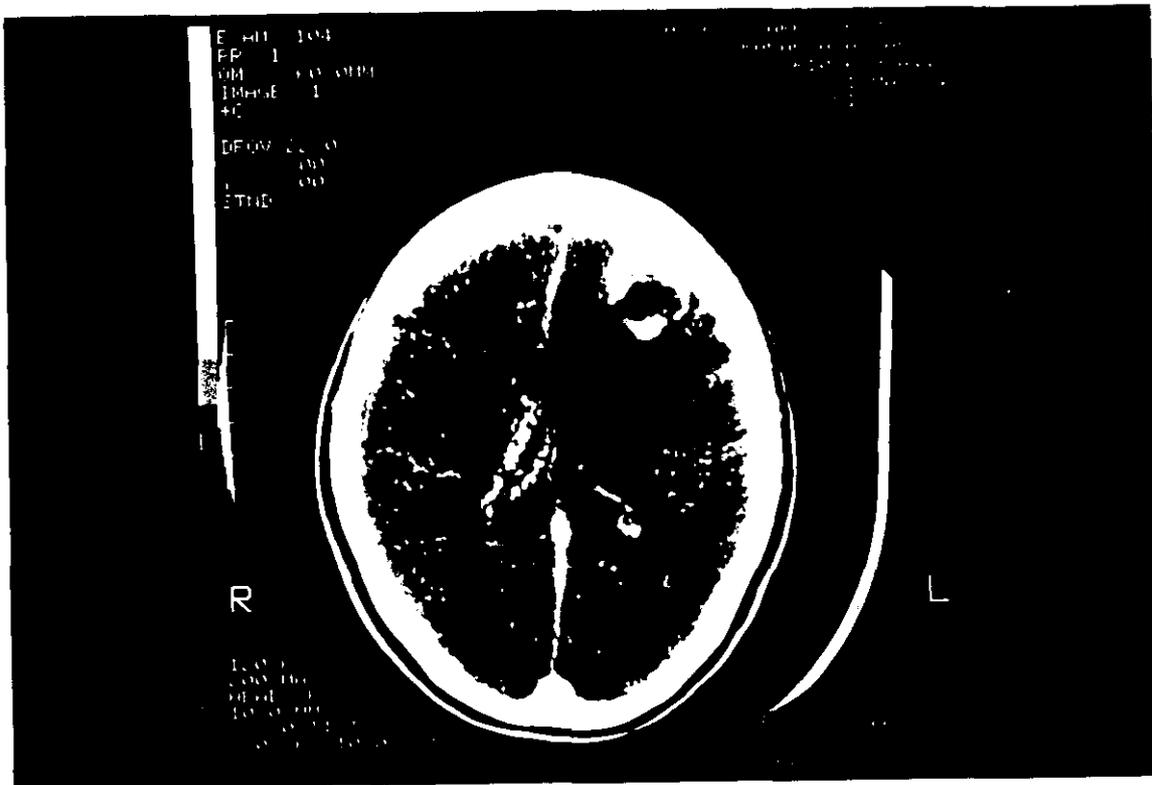
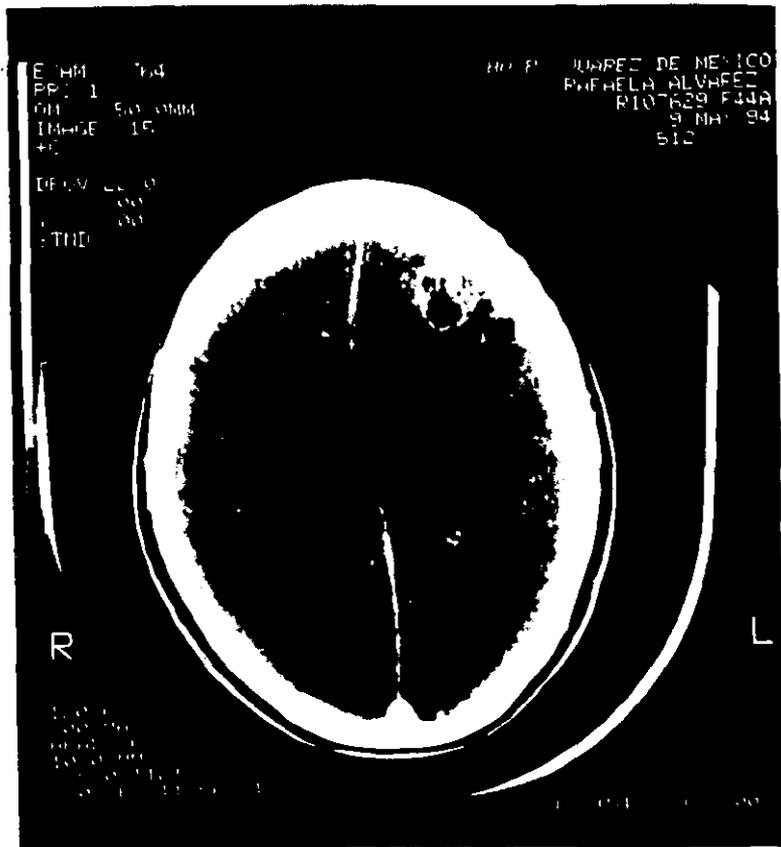


Figura 1.2a.- Tomografías computadas de la paciente HJ133. Tiene una metástasis de pequeño volumen en la región frontal izquierda. Después de administrarle corticoides durante 30 días tanto el volumen del edema como el del tumor han aumentado.

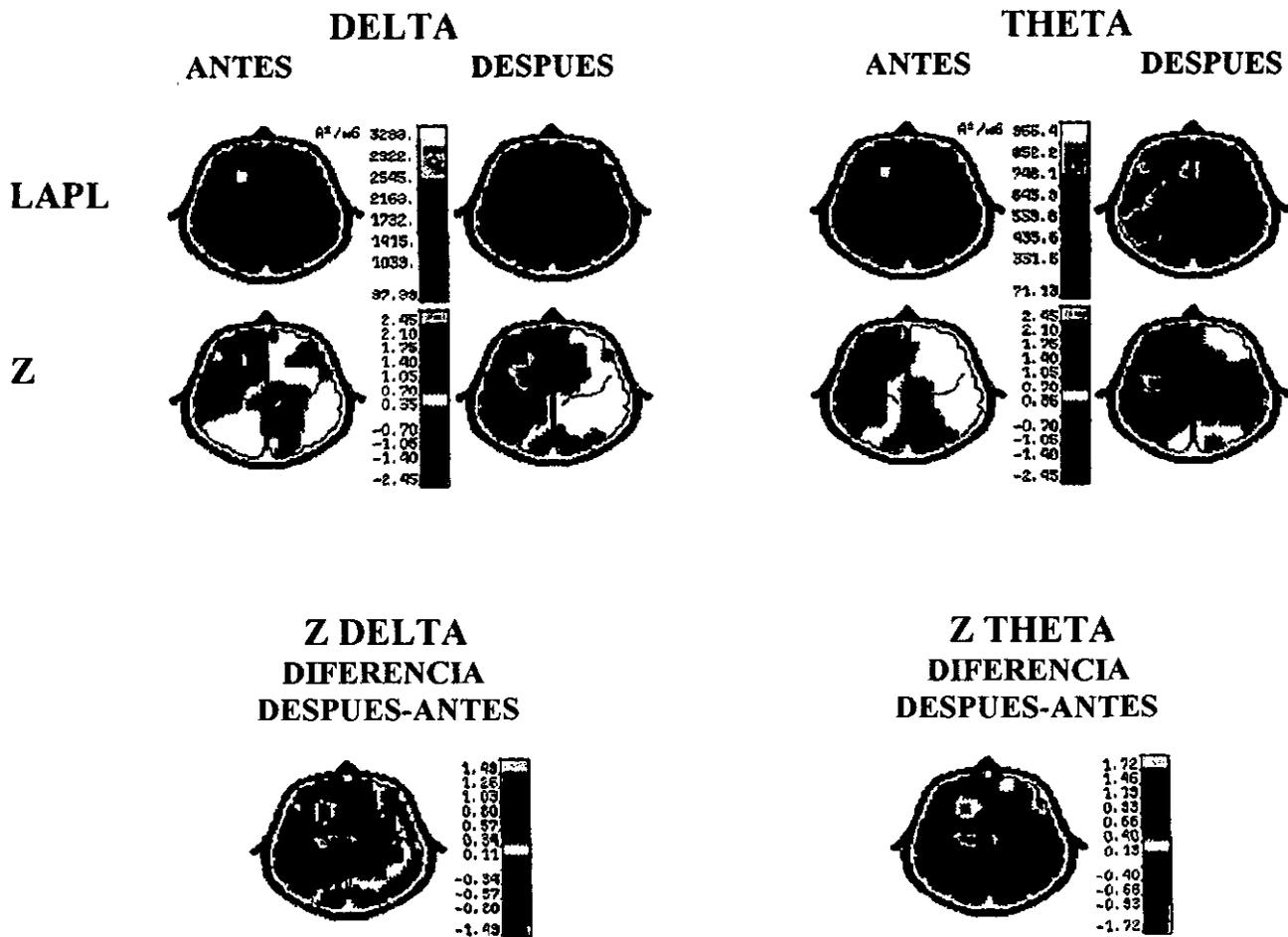


Figura 1.2b.- En esta paciente 133, se muestran los mapas Laplaciano (LAPL) en las bandas delta y theta antes y después del tratamiento. En ambas bandas de frecuencia hay aumento de los valores Z después del tratamiento. Los mapas de la diferencia de las Z (después-antes) del tratamiento muestran valores más altos en el lóbulo frontal izquierdo (parte baja de la figura).

DISCUSION

Un punto de vista generalizado en electroencefalografía clínica es que en presencia de lesiones cerebrales los límites entre las bandas delta y theta son arbitrarios y no corresponden a diferencias biológicas fundamentales. Por lo tanto, ante lesiones cerebrales, se asume que hay un origen común para las actividades delta y theta. Desde luego, nuestro interés principal no es incorporar una nueva técnica de imagen en el diagnóstico de las lesiones intracraneales, pues estas son mejor diagnosticadas por la TC o la Resonancia Magnética. Nuestro interés primordial se centra en profundizar en el conocimiento de las condiciones fisiopatológicas que producen los ritmos anormales del EEG.

Los resultados de la correlación de rangos entre los cambios en el volumen de las lesiones y del edema y los cambios en los valores Z antes y después del tratamiento le dan peso a nuestra hipótesis de orígenes independientes de la actividad en las bandas delta y theta. La potencia delta está principalmente asociada con el volumen de las lesiones y la potencia theta con el volumen del edema. De acuerdo con Gloor et al. (1977) la actividad delta polimórfica es el resultado de una deaferentación cortical parcial o total. Probablemente éste sea el caso de nuestros pacientes.

Diferentes factores se han propuesto para la generación del edema vasogénico (Harmony et al., 1993). En este y en trabajos previos hemos estudiado pacientes con diferentes patologías, sin embargo en casi todos los enfermos hay una clara relación entre los cambios en el volumen del edema y los cambios en la potencia theta del EEG. Para este hecho se pueden invocar dos posibles explicaciones: los factores que producen el edema son los mismos en las diferentes patologías o la generación de la actividad EEG no está relacionada con un factor en particular y la presencia del edema per se modifica la electrogénesis neuronal en el sentido de producir actividad theta.

Las correlaciones de rangos fueron mayores para el Laplaciano que para el voltaje. También se observó que las topografías de lesiones y edema eran mejor representadas por los mapas Laplaciano que por los de Voltaje, resultados acordes con trabajos previos (Harmony et al., 1993, Fernández-Bouzas et al, 1995).

Se puede concluir que, en general, los pacientes con neurocisticercosis tratados con Albendazol y esteroides muestran una disminución en el volumen de la lesión y una reducción en el volumen del edema. Los mapas Z, tanto en la banda delta como en theta muestran disminución de los valores después del tratamiento.

Los pacientes con metástasis y gliomas, tratados con esteroides pueden tener una reducción en el volumen del edema, pero en general ambos, tumor y edema, aumentan sus dimensiones, con un incremento de la actividad delta y theta.

Los experimentos 2 y 3 están relacionados entre si, pues en ambos se ha realizado un cálculo de las fuentes de la actividad eléctrica cerebral anormal, utilizando un método distinto al que usamos en el análisis de los dipolos, referido en la introducción.

SOLUCIONES INVERSAS DISTRIBUIDAS EN LESIONES EXPANSIVAS CEREBRALES LOCALIZADAS.

El presente trabajo describe los resultados obtenidos con FD-VARETA en un grupo de enfermos con masas expansivas intracraneales. El interés del trabajo se centra en dos aspectos: 1) Evaluar la precisión y la calidad del FD-VARETA para la localización de las lesiones intracraneales y 2) Demostrar por distintas técnicas que la lesiones expansivas se caracterizan por producir incremento del ritmo delta y el edema cerebral por incremento en el theta. Para esto último, seleccionamos tres tipos de casos: uno de ellos, constituido por metástasis cerebrales, fué seleccionado porque estas entidades patológicas son las que tienen un edema vasogénico mas importante; en el segundo grupo incluimos un caso con edema puro, sin masa expansiva acompañante, pues le había sido resecada meses antes y en el tercer grupo incluimos dos quistes de cisticercos sin edema.

Material y métodos:

Se estudiaron 13 sujetos. Diez tenían metástasis cerebrales con extensas áreas de edema cerebral, uno de ellos presentaba edema puro 7 meses después de haberle resecado un meningioma y los otros dos presentaban quistes de cisticercos voluminosos, sin edema. Los registros del EEG y las mediciones de las TC se llevaron a cabo como se describió en el experimento 1. En todos los casos la Tomografía computada (TC) y el EEG cuantitativo fueron realizados con un máximo de 24 horas entre uno y otro. Las características de la muestra se pueden ver en la tabla 2.1.

TABLA 2.1
METASTASIS

Caso	Localización de lesiones	Tamaño (ml)	Frec. EEG	Localización del edema	Tamaño (ml)	Frec. EEG
17	1 front, 1 par d	3.6	1.95Hz*	Frontoparit.	111	6.66Hz
40	3 parietal der.	3.5	1.56Hz	Hemisfer. der	140	4.29Hz*
106	1 front, 1 par izq	18.5	3.12Hz*	Frontoparietal	101	4.68Hz
113	1 frontal izq.	17.4	2.73Hz	Frontocentral	106	5.21H*z
114	1 central der.	57.0	1.95Hz*	Frontoparietal	122	4.29Hz
121	1 parietal der, 1 transcallosa	38.3	1.56Hz*	Ambos hemisfer.	177	4.29Hz
130	1 parietal izq.	13.0	2.73Hz*	Parietocentral	50	5.46Hz
133	1 frontal izq.	10.7	2.73Hz*	Frontocentral	65	4.29Hz
134	1 occipito-parietal izquierda	76.2	2.73Hz*	Hemisferio izq.	105	4.29Hz
142	1 parietal izq.	14.4	1.95Hz*	Parietofrontal	37	5.07

EDEMA PURO

141				Parietal izq.	57	4.68Hz*
-----	--	--	--	---------------	----	---------

TUMORES PUROS (quistes de cisticerco)

110	1 Silv. izq.	90.0	1.17Hz*			
138	1 frontotemp. izquierdo	90.8	1.95Hz*			

Análisis del EEG.

1.- A partir de 24 segmentos del EEG de 2.56 segundos se calculó la matriz de los espectros cruzados entre todas las derivaciones cada 0.39 Hz. Estos valores del espectro cruzado se llevaron a transformación Z utilizando la base normativa obtenida por Bosch et al. (En prensa).

La Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA) es una técnica desarrollada recientemente (Valdés et al., 1996 a, b)¹, de acuerdo a la técnica descrita por Bosch et al., (En prensa). En esta técnica se utiliza el atlas probabilístico cerebral desarrollado en el Instituto Neurológico de Montreal (Evans et al., 1993, 1994; Collins et al., 1994; Mazziotta et al., 1995). En este atlas cada voxel tiene un valor de probabilidad de ser sustancia gris, dato que se obtuvo a partir del análisis de 305 RM de sujetos normales. Las RM se ajustaron por métodos no lineales para que coincidieran en 50 puntos marcados en cada uno de los estudios. En dicho trabajo los valores de probabilidad se consideraron como sustancia gris si tenían una probabilidad mayor de 0.7 y 0 era el valor por abajo de esa cifra.

Para calcular el VARETA, el modelo que se utiliza es el de tres esferas concéntricas. Por medio de un algoritmo de mínimos cuadrados estas tres esferas se ajustaron a la cabeza promedio. Se proyectó la posición de cada electrodo sobre la piel utilizando las coordenadas del programa BESA (Scherg and von Cramen, 1986). Para el modelo de volumen conductor de la cabeza se consideraron las siguientes tres conductividades: 1 para la piel, 0.125 para el cráneo y 1 para el cerebro. Los radios de las esferas se estandarizaron a 1 para la piel, 0.94 para el cráneo y 0.86 para el cerebro. La rejilla utilizada en este trabajo tiene 3623 puntos. Para el cálculo del VARETA se utiliza la referencia promedio. Para saber si los valores se desvían de la normalidad, es necesario corregir por edades y hallar los valores Z, como dijimos. En este caso, Bosch et al. (en prensa), introdujeron las normas de la transformación Z del logaritmo del espectro cruzado fuente, calculando las ecuaciones de regresión con la edad para cada voxel y cada frecuencia en un grupo de 306 sujetos normales. Con estas normas es posible obtener los valores Z, que se pueden graficar como espectros de frecuencia para cada derivación (ver figura 2.1a), o como imagen Z para cada frecuencia (figura 2.2a).

Análisis de las imágenes de la Tomografía Computada.

Cada corte tomográfico se convirtió en una matriz de valores discretos por medio de un scanner Hewlett-Packard 4P+. Se hizo un programa especial para poner en correspondencia cada corte con un corte del cerebro promedio de Evans, que a su vez correspondía con un corte de la rejilla para calcular la solución. Se hicieron también programas interactivos para marcar la región de interés en los cortes de la TC, marcando en ella los volúmenes de la lesión y del edema. Así, en cada punto de la rejilla se podía tener la solución y la

¹ 1) Los artículos describiendo el VARETA se pueden encontrar en <http://geocities.com/CapeCanaveral/Lab/8084/>.

información de si correspondía con la lesión o con el edema.

En este trabajo, se tomó el método de Worsley et al. (1995 a,b) y el código de colores fue seleccionado sólo cuando indicaba un exceso o defecto de la actividad espectral en un nivel apropiado de probabilidad.

Resultados

Como se vió en la tabla 2.1, 10 pacientes tenían metástasis con edema, 2 presentaban cisticercos, sin edema y uno tenía solamente edema, 7 meses después de haberle resecado un meningioma. En esta tabla los valores Z máximos y la frecuencia a la cual fueron encontrados, están señalados con un asterisco. Estas frecuencias se consideraron como las frecuencias de la solución mas importante. En todos los pacientes el máximo valor Z se observó en las bandas delta (1.17-3.51 Hz) o theta (3.90-7.41 Hz). Por esta razón si el valor máximo de Z se observó en la banda delta, se consideró también el máximo valor Z en la banda theta y cuando el máximo valor Z se observó en la banda theta, también se buscó el máximo valor en la banda delta.

La distribución de frecuencias en las cuales se observó el máximo valor Z en 8 de los 10 pacientes con metástasis y edema y en los dos casos con grandes quistes de cisticerco fue entre 1.56 y 3.12 Hz y la topografía del origen de esas fuentes estaba en la zona del volumen del tumor o muy próxima a ella. En estos pacientes se observó que el incremento de las frecuencias modificaba la posición espacial de las fuentes ubicándolas sobre el edema o muy próximas a él, en frecuencias entre 3.51 y 6.24 Hz.

La figura 2.1a ilustra el caso 114, que tenía una metástasis en el área sensoriomotora derecha. Rodeando al tumor había una zona extensa de edema, frontoparietal, como se observa en la TC. La Figura 2.1b muestra la solución para 1.56 Hz ($Z=6.36$). La fuente se superpone al tumor y a parte del edema de la región posterior. La solución a 4.29 Hz ($Z=3.68$), se localiza no solo en la región posterior sino también en la anterior del hemisferio derecho, regiones donde había edema. Tales cambios en la localización de las fuentes dependiendo de la frecuencia se observaron en todos los casos.

La figura 2.2b muestra las fuentes para 1.95 y 5.07 Hz en el caso 142. Este paciente tenía una metástasis en el lóbulo parietal izquierdo y edema en el mismo hemisferio, desde la región parietal hasta la frontal, como se puede ver en la TC (Figura 2.2a). El máximo valor Z fue observado a 1.95 Hz y la fuente a esta frecuencia tiene una ubicación espacial similar a la del tumor. La distribución espacial de la fuente a 5.07 Hz semeja a la del edema y es más extensa que la fuente del tumor, al cual rodea.

Máximos valores Z fueron observados entre 4.29 y 5.12 Hz en dos pacientes con pequeñas metástasis y grandes volúmenes de edema y en la enferma que presentaba exclusivamente edema (tabla 1). En esta última no se observaron valores Z anormales en la banda delta. En la figura 2.3 a y b se muestran la TC y la solución a 4.68 Hz ($Z=2.50$) en esta enferma.

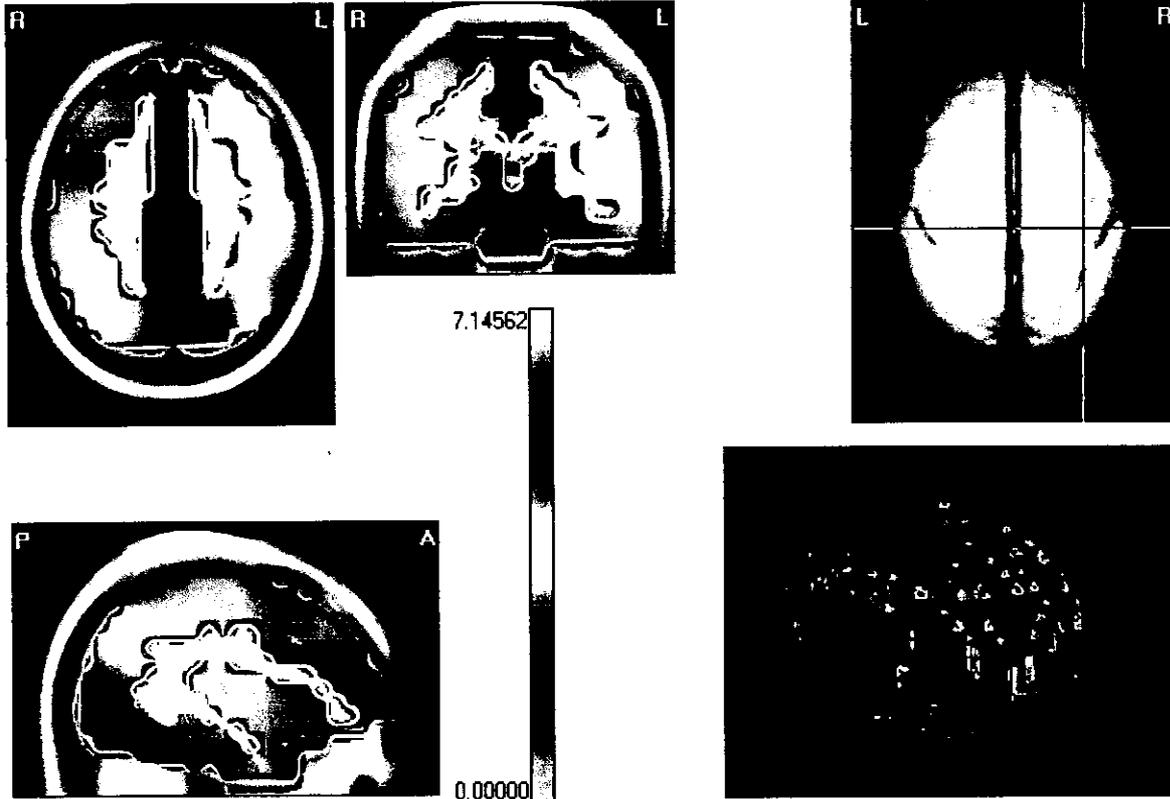


Figura 2.1a. Caso HJ 114, con una metástasis en región parietal derecha (1) y una gran zona de edema (2) que lo rodea sobre todo frontal. Existe un efecto de masa que modifica la línea media. En esta figura el hemisferio derecho se ve en la parte izquierda debido a que en Radiología siempre se considera al enfermo colocado enfrente del que lo explora.

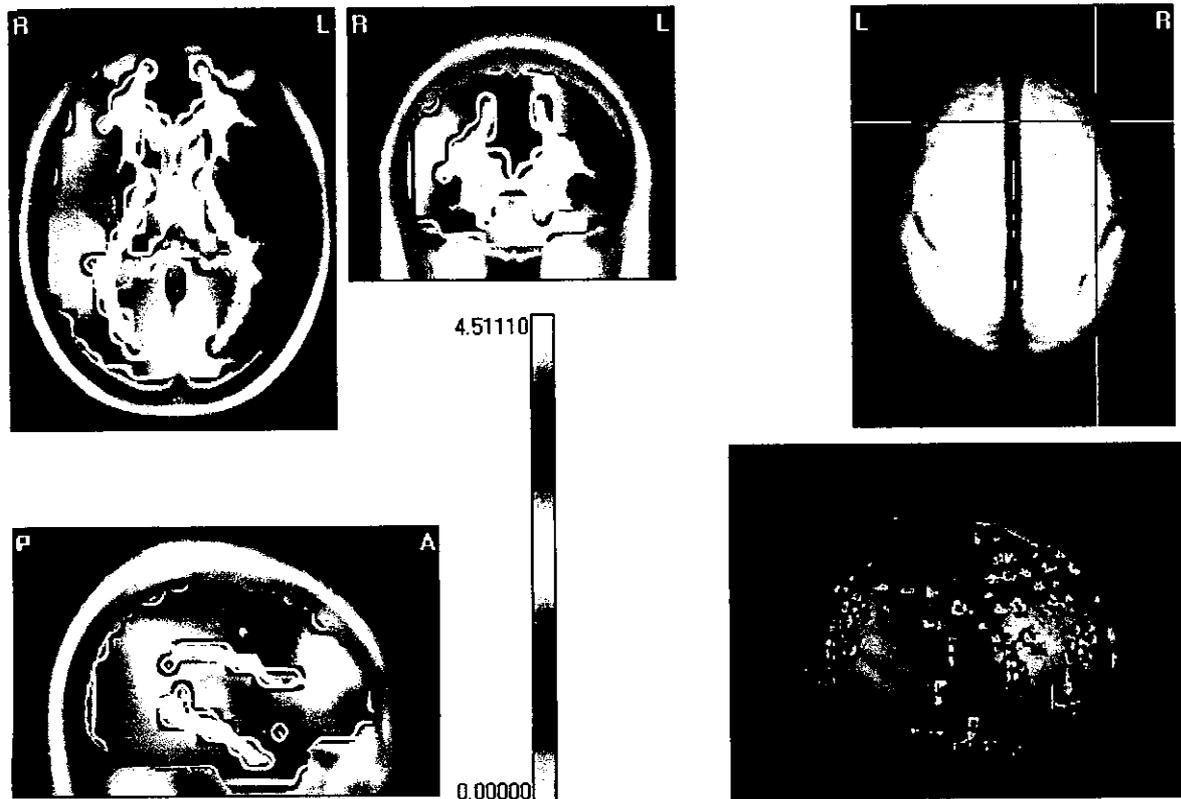
Figura 2.1b (siguiente página).-Muestra las fuentes a 1.56 y a 4.29 Hz del caso HJ114. El máximo valor Z se observó a 1.56 Hz ($Z=7.14$) coincidiendo con una localización parietal derecha, en donde se encuentran ubicados los cursores. Dentro de la banda theta el valor máximo de Z se observó a los 4.29 Hz ($Z=4.51$). Se puede observar que la fuente a esta frecuencia tiene su máximo sobre la región frontal derecha, donde se encuentran ubicados los cursores.

PACIENTE HJ114
Metastasis Cerebral

Fuente a 1.56 Hz



Fuente a 4.29 Hz



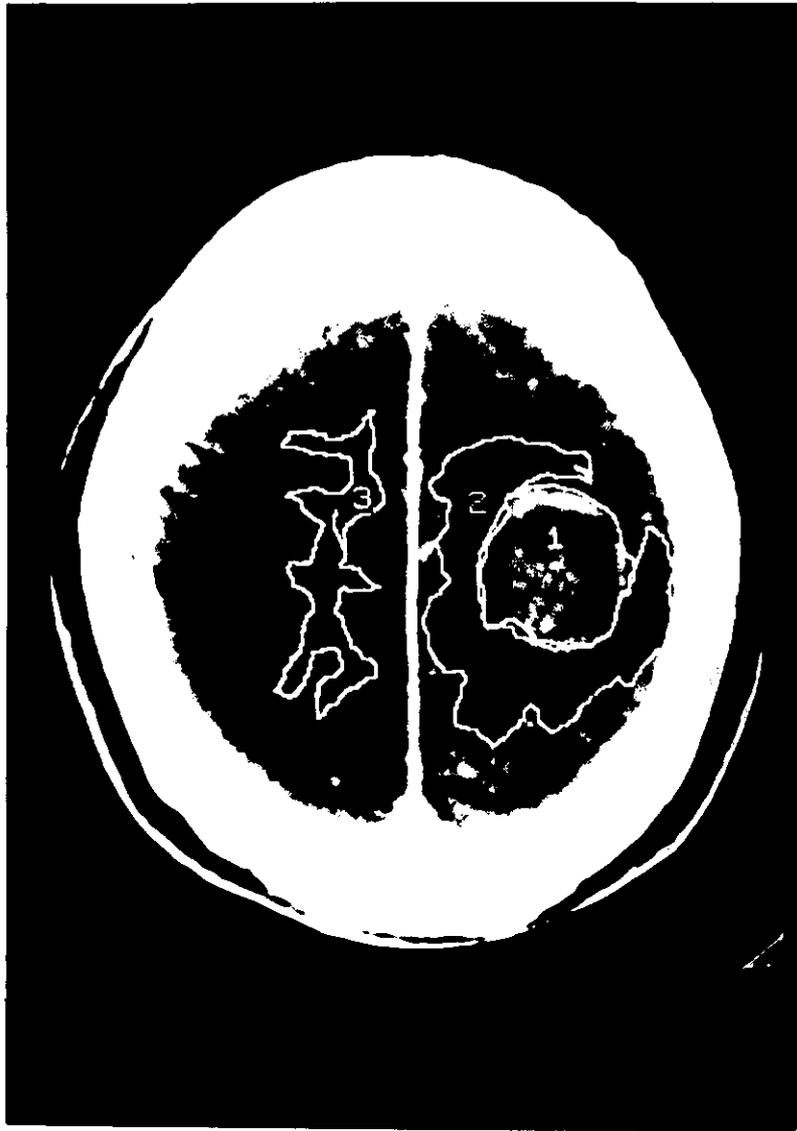
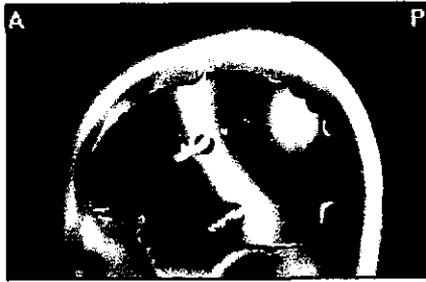
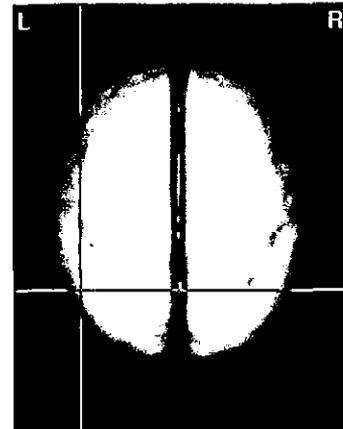
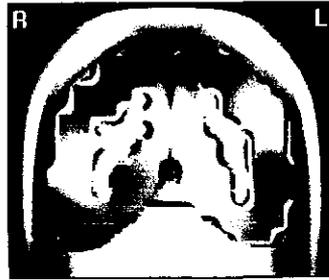


Figura 2.2a.- Tomografía computada del paciente HJ142 con una metástasis parietal izquierda, rodeada de una zona de edema.

Figura 2.2b (siguiente página).- Fuentes a 1.95 y 5.07 Hz correspondientes al paciente HJ142. El valor máximo de Z ($Z=4.51$) se observó a la frecuencia 1.95 Hz, coincidiendo o muy próximo a la región del tumor. La fuente a 5.07 Hz es más extensa y ocupa una topografía similar, lo mismo que hace el edema.

PACIENTE HJ142
Metástasis Cerebral

Fuente a 1.95 Hz



Fuente a 5.07 Hz



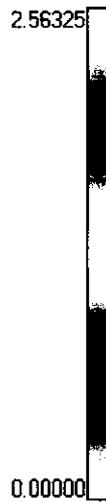
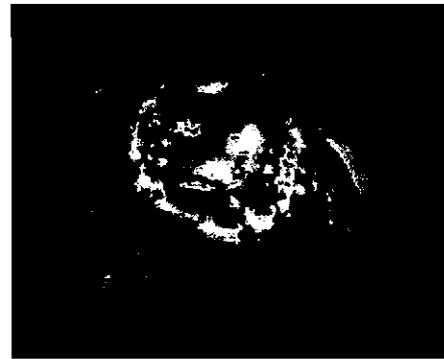
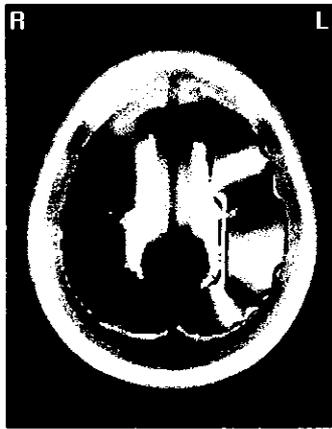


Figura 2.3a.- Tomografía Computada de la paciente HJ141, con un importante edema en región témporo-parietal izquierda. En la figura se puede observar un clip met lico que quedó después de la resección del meningioma.

Figura 2.3b (siguiente página).- El valor máximo de Z se observó a 4.68 Hz. ($Z=2.56$). En esta figura se muestra la fuente a esta frecuencia, cuya localización corresponde con la región del edema.

PACIENTE HJ141
Edema Puro

Fuente a 4.68 Hz



Discusión.

La utilidad de los mapas Z para la localización de las lesiones ha sido demostrada previamente (Harmony et al., 1993; Szava et al, 1994; Fernández-Bouzas et al, 1995). Este trabajo muestra que el uso de las imágenes Z tridimensionales puede aportar información adicional sobre la correspondencia del contenido del espectro del EEG y la topografía de las lesiones y del edema asociado a ellas. Estos resultados están de acuerdo con nuestras expectativas. El origen de la actividad del delta anormal se ha propuesto que corresponde a una deaferentación parcial de la corteza (Gloor et al., 1977; Goldensohn, 1979). La actividad delta del sueño clásicamente se ha considerado como un ritmo originado en la corteza (Ball et al., 1977; Petsche et al., 1984); sin embargo Steriade et al. (1993) ha propuesto que la actividad delta recogida en el cuero cabelludo durante el sueño de ondas lentas quizá tenga un origen talámico y sea transferido a las neuronas corticales en diferentes capas. Dentro de la corteza, procesos postsinápticos activos, excitatorio-inhbitorios, y corrientes intrínsecas de larga duración producen las ondas delta, como se refleja en la superficie cortical.

Por otra parte , en la paciente con "edema puro la frecuencia de la fuente a un máximo valor Z fué a 4.68 Hz que es consistente con nuestros resultados previos, relacionando el edema vasogénico y la banda theta. En dos casos con metástasis cerebrales la frecuencia de la fuente al máximo valor Z fué también en la banda theta. Estos pacientes tenían pequeños tumores y grandes volúmenes de edema lo cual explica por que la fuente principal estaba en la banda theta.

En conclusión, los resultados obtenidos con el FD-VARETA fueron similares o los referidos previamente: los tumores cerebrales se expresan sobre la banda delta y el edema correlaciona con fuentes en la banda theta. En contraste con los dipolos estudiados previamente, el FD-VARETA proyecta soluciones volumétricas produciendo imágenes similares a las de la TC o de la IRM. Otro hecho de interés fué la posibilidad de utilizar el "cerebro probabilístico de Evans" para proyectar sobre el las soluciones inversas. Los resultados indican que puede ser usado cuando la IRM individual no exista.

SOLUCIONES INVERSAS DISTRIBUIDAS EN INFARTOS CEREBRALES.

Inicialmente seleccionamos a las masas expansivas para el análisis electrofisiológico por medio de los mapas del EEGc y para el análisis de las soluciones inversas y dejamos a los infartos cerebrales para un estudio posterior, debido a que en esta última patología las actividades anormales (exceso de ritmos lentos y reducción de ritmos alfa y beta) cambian mucho con el tiempo (Jonkman et al., 1985). Sin embargo, el EEG cuantitativo da información útil sobre los efectos de la isquemia cerebral (Cohen et al., 1976; Jonkman et al., 1985; Jonkman et al., 1992; Nuwer et al., 1987). De acuerdo a Capon (1996) es útil incluso en el pronóstico de estas lesiones. Nagata (1988) usando EEG y Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en infartos cerebrales, comparó las medidas del EEG con el flujo cerebral (FC) y con el metabolismo hemisférico promedio del Oxígeno MHP0₂, encontrando que la actividad delta correlaciona con la disminución de ambas medidas metabólicas y la actividad theta también correlaciona negativamente con ambas medidas, pero en menor grado, en cambio el alfa tiene una correlación positiva con ellas.

Decidimos estudiar los infartos cerebrales separando los estadios: por una parte se consideró como estadio subagudo, aquel en el cual se observó daño de la barrera hematoencefálica (BHE) y por otro lado los infartos en estadios agudos o crónicos no tenían daño de la BHE. El estadio subagudo se ubica alrededor de 7-8 días después del inicio del cuadro clínico y puede durar hasta 1 mes (Hornig et al., 1985; Inoue et al., 1980; Wing et al.). Al haber daño de la BHE, hay edema de tipo vasogénico, que rodea el área del infarto y también la ocupa (Klatzo, 1987). Los infartos agudos están ubicados en el período comprendido entre el inicio del cuadro clínico y una semana después. En esta etapa no hay daño de la BHE, por lo menos al medio de contraste yodado, aun cuando existe edema de tipo citotóxico en ocasiones tan importante que causa la muerte de los pacientes. Los infartos crónicos son aquellos que tienen más de un mes de evolución. En estos, no hay edema.

Como se ha referido, en el infarto cerebral no hay reforzamiento por el medio de contraste antes de la semana de evolución (Inoue et al., 1980; Hornig et al., 1985; Wing et al., 1976). En animales experimentales, Hatashita et al. (1990) y Betz et al. (1990), no observaron paso de los colorantes (Azul de Evans) al cerebro antes de ese tiempo. En el presente estudio en ningún paciente con menos de 7 días de evolución se observó reforzamiento por el medio de contraste, lo cual quiere decir que la etapa de daño de la BHE al medio de contraste se inicia a partir de ese momento. Sin embargo, previo a eso, se observaron signos de efecto de masa, leves en nuestros casos, producidos por el edema citotóxico. En ninguno de los casos, el colapso ventricular fue mayor del 45% ni la línea media presentó desplazamientos mayores de 5 mm. En los infartos crónicos (después de un mes del inicio del cuadro clínico) hay una zona necrosada, sin edema de ningún tipo.

Material y métodos.

Se estudiaron 13 pacientes con infartos cerebrales que se pudieron visualizar claramente por medio de la TC. Todos ellos se estudiaron después de 48 horas de establecido el cuadro clínico, que, por otra parte, fué el tiempo mínimo de llegada al hospital de los enfermos con infartos cerebrales. Las características de la muestra se pueden ver en la tabla 3.1. Se excluyeron los infartos lacunares, pues los que observamos en ese período eran putaminales muy pequeños y no producían cambios significativos en el EEG ni alteraciones clínicas.

El registro del EEG y el Análisis de las Fuentes del EEG fueron idénticos a los realizados en el experimento previo. Se utilizó el FD-VARETA y el Cerebro Probabilístico de Evans, igual que en el experimento anterior.

El análisis de las imágenes de la TC fué similar al realizado en el estudio anterior. En todos los pacientes se llevaron a cabo estudios simples y con medio de contraste intravenoso para observar si existía o no reforzamiento con el medio de contraste y definir de esa forma si había daño de la Barrera Hemato Encefálica (BHE) y por lo tanto edema vasogénico. En todos los infartos recientes había efecto de masa, por lo tanto debía existir edema citotóxico o mezclas de edema citotóxico y vasogénico (Klatzo et al, 1987). En ninguno de los casos había reforzamiento por el medio de contraste. El efecto de masa se ha referido como la causa mas frecuente de muerte (Derouesne et al, 1993) y en general este efecto de masa es máximo en los 4 primeros días de evolución.

TABLA 3-1

Caso	Edad	Sexo	Localización lesión	Volumen (ml)	Frec. EEG	Máx. Z	Tiempo de evol.	Frec. Z EEG
06	56	M	Pariet-occip y tálamo izq.	49.44 1.59	4.68Hz*	9.40	2 días	
14	59	M	Pariet izq. y occip. der.	38.50 21.30	4.68Hz*	10	3 días 2 años	1.95 Hz
50	73	M	Front. par. sagital izq.	34.77	1.95Hz*	8.19	5 días	3.51 5.1
23	33	F	Pariet.izq.	46.30	1.56Hz*	3.60	5 días	
37	45	M	Frontal y temp-occip. derechos	48	1.95Hz*	7.92	6 días	4.68 5.4
24 +	40	F	Pariet.izq.	25.60	3.51Hz*	8.70	10 días	4.29 7.3
26 +	40	F	Pariet.izq.	23.60	1.95Hz*	6.09	30 días	5.46 3.3
28 +	20	F	Temp.Pariet izquierdo	45.67	6.24Hz*	2.46	10 días	
22 +	66	M	Frontal der	17.97	5.07Hz*	4.12	15 días	
31 +	66	F	Centr.par izq	30.40	1.56Hz*	6.09	10 días	4.68 5.3
					0			
39 +	50	F	Centr.par.izq	68.78	1.95Hz*	4.44	8 días	5.07 3.9
111 +	62	M	Front.par izq	24.63	1.95Hz*	4.70	12 días	4.68 3.7
09	32	F	Temp.par izq	30.50	3.12Hz*	4.16	1 año	

+ Reforzaron con el medio de contraste.

* Frecuencia en donde se encontró el valor máximo de Z

Resultados:

En la tabla 3.2 se muestran las topografías del infarto en la TC y la topografía de las fuentes anormales a las distintas frecuencias, No se observaron ritmos alfa y beta anormalmente disminuidos con respecto a la norma.

TABLA 3.2

Caso	localización de la lesión	localización de la fuente delta	localización de la fuente theta
06	Temp-occ y tálamo izq.		C3, F3, T3, P3
09	Temp-par.izq.	C3, P3, T3	
14	Pariet Izq. Occ. der.	-----	F3, C3, Fz, -----
22	Fronto-cent D.		C4, P4, T4
23	Parietal Izq.	C3, P3, T3	C3, F3, P3
24	Temp-par Izq subcortical	C3, P3, F3	C3, P3, F3, T3, T5
26	Subcortical Izq. muy extenso	P3, C3, T3, F3, T5	
28	Temp-pariet Izq.		C3, F3
31	Temp-pariet Izq.	T3,C3,P3	C3, F3
37	Frontal y par- temp-occ. der.	F4, C4	F4, C4
39	Centr-pariet Izq.	bilateral	bilateral
50	Territorio de cer. ant. izq.	Fp1 F3, C3, P3	F3, Fp1, C3
111	Parie-front. Izq.	Sagital, mas der.	sagital, mas izq.

El orden de las derivaciones en la Tabla 3.2 está dado por los valores Z, de mayor a menor. Todos son significativos.

En términos generales los valores Z,- como desviación de la normalidad- fueron mucho mayores en los infartos cerebrales que en las masas expansivas intracraneales y en los 7 casos con daño de la BHE (demostrada por reforzamiento con el medio de contraste), hubo fuentes en la banda theta, que en cinco ocasiones se acompañaron con fuentes en la banda delta. En cuatro de los casos la frecuencia dominante fué la delta, como está señalado por el asterisco en la tabla 1, aunque en uno de estos casos solo hubo correlación en la localización de la lesión con la fuente a 4.68 Hz. Este fué el caso 111, que tenía una Z a mayor grado de significación en la banda delta, sin correlación con la topografía de la lesión y en cambio a 4.68 Hz presentaba una alta correlación topográfica entre la lesión y la fuente del EEG a esa frecuencia.

Por otra parte la extensión de la fuente distribuida, fué mayor en los infartos, que en las masas expansivas, estudiadas previamente. Aquí cabe aclarar que la mayor parte de las masas estudiadas eran de pequeño tamaño y aunque los infartos cerebrales también lo eran, tenían mayores dimensiones que la mayor parte de las metástasis.

El caso 22, perteneciente también al grupo de infartos con reforzamiento (subagudos), solamente presento valores aumentados a 5.07 Hz, correlacionando muy bien la lesión reforzada con la fuente theta (Figura 3.1 a y b). El caso 09 (Figura 3.2 a y b), el único infarto crónico que estudiamos, muestra que existe una correlación muy alta entre la fuente en delta y la topografía de la lesión observada en la TC. No había valores significativos de Z en la banda theta.

Sólo hubo una correlación topográfica muy próxima entre la fuente y la lesión visible en la TC en uno de los infartos subcorticales. La mayor parte de los infartos corticales presentaron fuentes en el mismo hemisferio, pero ubicadas por delante o por detras de la zona patológica en la TC.



Figura 3.1a.- Tomografía computada del caso Hj22,. Hay una imagen de reforzamiento por el medio de contraste en área sensoromotora derecha, que corresponde al área del infarto (estudio realizado 15 días después del inicio del cuadro clínico).

Figura 3.1b (siguiente página).- El valor máximo de Z se encontró a 5.07 Hz ($Z=3.80$). La fuente a esta frecuencia tiene una topografía frontal y parietal derecha, pues en el área del infarto, que es muy cortical, no puede existir actividad eléctrica.

PACIENTE HJ22
Infarto Cerebral

Fuente a 5.07 Hz

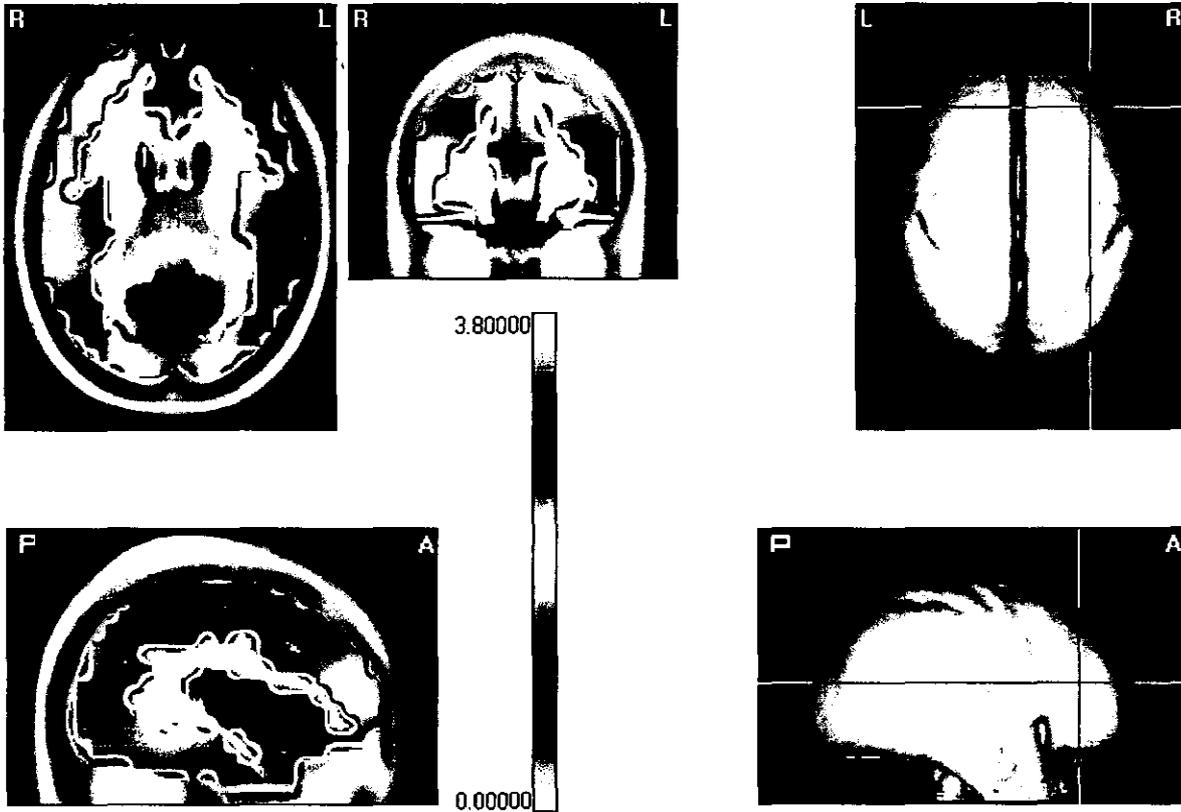


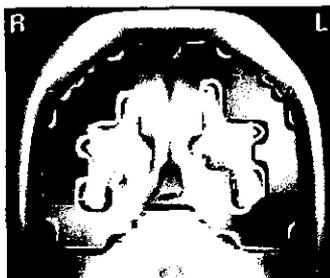


Figura 3.2a.- Tomografía Computada del caso HJ09, con una zona de infarto en la corteza parieto-temporal izquierda. Se observa una dilatación porencefálica del ventrículo lateral izquierdo. En blanco se mide el área del ventrículo lateral derecho. Este es el único caso crónico estudiado.

Figura 3.2b (siguiente página).-El máximo valor Z correspondió con la frecuencia de 3.12 Hz ($Z=4.16$). La fuente en esta frecuencia está ubicada en la región parieto-temporal izquierda, ligeramente por detrás del área de infarto.

PACIENTE HJ09
Infarto Cerebral

Fuente a 3.12 Hz



Discusión

Los valores Z tan altos y la gran extensión de las fuentes en los infartos están indicando una gran alteración fisiopatológica en estas lesiones, mucho mayor que la observada en lesiones expansivas con grandes edemas, como la que se ve en casi todas las metástasis cerebrales que estudiamos previamente.

Por otra parte, en todos los infartos en la fase subaguda, con permeabilidad de la BHE al medio de contraste, (comprobada en los 7 casos) se observaron fuentes theta, que constituyeron el ritmo dominante en 3 de los 7 pacientes, y en otro más (111), sólo el ritmo theta se correlacionó topográficamente con la lesión. Sin embargo, en los 5 enfermos en la etapa aguda, con edema citotóxico, sin daño de la BHE demostrable por la infusión del medio de contraste, en 4 había una fuente theta, con alto grado de significación y en dos de los casos era el ritmo dominante. De acuerdo a estos datos, el edema citotóxico en el infarto cerebral tiene un comportamiento electrofisiológico similar al del edema vasogénico. Desde luego, faltaría comprobar este dato con un mayor número de casos. De hecho, el presente trabajo aporta mas que nada el uso de una nueva técnica: las fuentes inversas distribuidas, en el estudio de los infartos cerebrales.

La diferente ubicación topográfica entre la fuente y la imagen del infarto en la TC, suponemos que se explica por la ubicación de los infartos, que solamente en dos casos eran subcorticales; en el resto involucraban la corteza y es obvio que en una corteza con lesiones necróticas más o menos extensas no se puede ubicar una fuente del EEG. Partimos, desde luego, del principio enunciado en las lesiones expansivas de que el ritmo delta corresponde a un ritmo ubicado en la corteza deaferentada (Gloor et al, 1977; Goldensohn 1977) y que los infartos que involucran sustancia blanca deben deaferentar la corteza de alguna forma.

CONCLUSIONES

1. El estudio longitudinal de masas expansivas y edemas mostró una alta correlación entre las modificaciones del volumen de la lesión y las modificaciones en la banda delta exclusivamente. Por otra parte, las modificaciones en el volumen del edema tuvieron correlación sólo con las modificaciones en la banda theta. De esto se puede concluir que en patología las bandas delta y theta corresponden a mecanismos fisiopatológicos distintos.
2. El estudio por medio del VARETA en el dominio de las frecuencias en lesiones expansivas intracraneales sin edema, demostró que las fuentes de origen de la actividad con mayor anormalidad se encontraron dentro de la banda delta. Sin embargo, en el edema puro y en enfermos con masas pequeñas y gran edema, la máxima anormalidad se observó en la banda theta. Estos resultados apoyan la conclusión anterior.
- 3.- El estudio por medio del VARETA en el dominio de la frecuencia en los infartos cerebrales mostró que las fuentes de origen de la actividad delta o theta se localizaban en regiones próximas al infarto, pero no exactamente en la zona necrosada de la corteza.
- 4.- El VARETA en el dominio de la frecuencia demostró una gran precisión en la localización de la actividad anormal en presencia de lesiones cerebrales.

REFERENCIAS

- Aleu FP., Katzman R., Terry RD. Fine structure and electrolyte analysis of cerebral edema induced by alkytin intoxication. *J. Neurophatol. Exp. Neurol.*, 1963, 22: 403-414.
- Alvarez A., Valdés P and Pascual R. EEG developmental equations confirmed for cuban schoolchildren. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1987, 67:330-332
- Ball, G. and Schaul, N. The cortical microphysiology of pathological delta waves in the electroencephalogram of cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1977; 43: 341-361.
- Betz AL., Ennis SR., Scielke GP., and Hoff T. Blood-to-Brain sodium transport in ischemic brain edema. *Advances Neurol.* 1990; 52: 73-80.
- Biscay, R., Galán, L., Virués, T., Valdés, P. and Figueredo, P. Localization error in biomedical imaging. *Comput. Biol. Med.*, 1992; 22: 227-286.
- Bosch, J., Virués T., Aubert, E., Riera, J., Morales, F. and Valdés-Sosa P. Statistical Parametric Mapping of EEG Source Spectra. *Electroenceph alogr clin Neurophysiol.* (en Prensa).
- Brott T., Marler JR., Olinger CP., Adams HP., Tomsick T., Barsan WG., Biller J. Eberle R., Herzberg V. and Walker M. Measurement of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke*, 1989; 20: 871-8755.
- Capon AP. Quantitative EEG with brain mapping in strokes: is it useful for prognosis. *Brain Topogr.* 1996; 9: 77-82
- Casanova, R., Valdés-Sosa, P., García, F.M., Aubert, E., Riera, J., Korin, W and Lins, O. Frequency domain distributed inverse solutions. In C. Wood (Ed.). *Proceedings of Tenth International Conference on Biomagnetism, BIOMAG'96*, Santa Fe, New Mexico.
- Cohen BA., Bravo-Fernández EJ. and Sances A.jr. Quantification of computer analyzed serial EEGs from stroke patients. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1976, 41:379-386.
- Collins, D.L., Neelin, P., Peter, T.M., Evans, A.C. Automatic 3D registration of MR volumetric data in standardized Tailarach space *J. Computed Assist. Tomogr.*, 1994; 18: 192-205.
- Cooper R., Winter AL. and Walter WG. Comparison of subcortical and scalp activity using cronicly indwelling electrodes in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1965, 18:217-228.
- Derouesné C., Cambon H., Yelnik A., Duyckaerst C. and Hauw JJ. Infarcts in the middle cerebral artery territory. Phatological study of the mechanisms of death. *Acta Neurol. Scand.* 1993; 87: 361-366.
- Dolisi C., Suisse G., Delpont E. Quantitative EEG abnormalities and asymmetries in patients with intracranial tumors. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1990; 76:13-18.
- Duffy FH. The BEAM method for neurophysiological diagnosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1985; 457:19-34.
- Duffy FH., Bartels PH and Burtchfield JL. Significance probability mapping: an aid in the topographic analysis of brain electrical activity. *Electroneceph. Clin. Neurophysiol.* 1981, 51: 455-462.

- Duffy FH., Jones K., Bartels Ph., Albert M., McAnulty GB. and Als H. Quantified neurophysiology with mapping: statistical inference, exploratory and confirmatory data analysis. *Brain Topogr.* 1990, 3: 3-13, 1990.
- Evans, A.C., Collins, D.L., Neelin, P., MacDonald, D., Amber, M. and Marret, T.S. Three dimensional correlative imaging. Applications in human brain mapping. In R. Thatcher, M. Hallet, T. Zeffiro, E.R. John and Huerta (Eds.) *Functional Neuroimaging*, Academic Press, New York, pp. 145-162, 1993.
- Evans, A.C., Collins, D.L., Mills, S.R., Brown, E.D., Kelly, R.L., Peters, T.M. 3d Statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*: 1813-1817.
- Fein G., Raz J., Brown F., and Merrin E. Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalogr clin Neurophysiol.* 1988; 69:581-584.
- Fernández-Bouzas A., Harmony T., Marosi E., Fernández T., Alonso M., Rodríguez M., Bernal J., and Reyes A. A comparison of voltage reference vs Laplacian topographic maps in brain lesions. In: *Proc 3rd Int. Congr. of Brain Electromagnetic Topography*, Amsterdam, June 9-12, 1993 a, 15.
- Fernández-Bouzas A., Harmony T., Mendieta S., Salmón F. Differences in contrast enhancement between intra-and extra-axial lesions after two hours of iodine injection. *Internat. J. Neuroscience* 1993 b; 68:195-204.
- Fernández-Bouzas A., Harmony T., Galán L., Marosi E., Fernández T., Reyes A., Silva J., Rodríguez M., Bernal J. and Alonso M. Comparison of Z and multivariate statistical brain electromagnetic maps for the localization of brain lesions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1995; 95:372-380.
- Fernández-Bouzas, A., Harmony T., Marosi E., Fernández T., Silva J., Rodríguez M., Bernal J., Reyes A., and Casian G. Evolution of cerebral edema and its relationship with power in the theta band. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1997, 102:279-285
- Fisher-Williams M. Brain tumors and other space-occupying lesions. In: E. Niedenmeyer and F. Lopes da Silva (Eds). *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*. Urban and Schwartzemberger, Baltimore, MD, 1987: 229-258.
- Fischer-Williams M., Last S.L., Lyberi G., and Northfield D.W.C. Clinico-EEG study of 128 gliomas and 50 intracranial metastatic tumors. *Brain* 1962; 85:1-46.
- Galán L., Biscay R., Valdes P., Neira L., and Virues T. Multivariate statistical brain electromagnetic mapping. *Brain Topogr.* 1994; 7: 17-28.
- Gastaut J.L., Michel B., Sabet Hasan S., Cerda M., Bianchi L., and Gastaut H. Electroencephalography in brain edema (127 cases of brain tumor investigated by cranial computed tomography). *Electroenceph clin Neurophysio.* 1979; 46:239-255.
- Gevens A. High resolution EEG. *Brain Topogr.* , 1993; 5: 321-325.

- Gloor P, Ball G., and Schaul N. Brain lesion that produced delta waves in EEG. *Neurology*; 1977;326-333.
- Goldensohn E.S. Use of the EEG for evaluation of focal intracranial lesions. In; D.W. Class and D.D. Daly (Eds). *Current practice of electroencephalography*. Raven Press, New York, 1979:307-341.
- González-Andino, S.L., Pascual, R., Valdés, P., Lirio, R.B, Machado, C., DiazG., Rodríguez, P. F. and Torres, C.C. Brain electrical field measurements unaffected by linked earlobes as reference. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1990; 75: 155-160.
- Gotman J., Gloor P., Ray W.F. A quantitative comparison of traditional reading and interpretation of computed extracted features in patients with supratentorial brain lesions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1975; 38:623-639.
- Gotoh O., Asano T., Koide T., Takakura K. Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I. The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to 125I-albumin. *Stroke*, 1985, 16: 101-109.
- Gwan-Go K., Wilmsink JT. and Molenaar Wm. Peritumoral brain edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 1988, 23: 175-179.
- Harmony T. *Neurometric assesment of brain disfunction* Lawrence Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1984.
- Harmony, T., Alvarez A., Pascual, R., Ramos, A., Marosi E., Diaz de León A.E. Valdés P. and Becker, J. EEG maturation in children with different economic and psychosocial characteristics. *Int. J. Neurosci.* 1988, 41: 103-113.
- Harmony T., Marosi E., Diaz de León A.E., Becker J. and Fernández T. Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroencephal. clin. Neurophysiol.* 1990; 75:482-491.
- Harmony T., Fernández-Bouzas A., Marosi E., Fernández T., Bernal J., Rodríguez M., Reyes A., Silva J., Alonso M., and Casian G. Correlation between computed tomography and voltage and current source density spectral EEG parameters in patients with brain lesions *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1993; 87:196-205.
- Harmony T., Fernández-Bouzas A., Marosi E., Fernández T., Valdés P., Bosch J., Riera J., Bernal J., Rodríguez M., Reyes A., Silva J., Alonso M., Sánchez Cabrera J.M. Frequency source analysis in patients with brain lesions. *Brain Topography.* 1995; 8:109-117.
- Harner R.N. EEG analysis in the time domain. In Rémond (Ed). *EEG informatics. A didactic review of methods and applications of EEG data processing.* Elsevier, Amsterdam, 1977; 57-82.
- Hatashita S., Hoff JT., Salamat SM. An osmotic gradient in ischemic brain edema. *Advances Neurol.* 1990; 5285-92.
- Hernández, J.L., Valdés, P., Biscay, R., Virués, T., Szava, S., Bosch J., Riquenes, A., and Clark, Y. A global scale factor in brain topography. *Internat. J. Neurosciences*, 1995; 76: 267-278.

- Hess R. Localized abnormalities. In W.A. Cobb (Ed.), *Handbook of EEG and Clinical Neurophysiology*, Vol. II. Elsevier, Amsterdam, 1976:88-116.
- Hino A., Imatiori I., Tenjin H, Mizukawa N., Ueda S., Hirakawa K and Nakahashi H. Metabolic and hemodynamic aspects of peritumoral low density areas in human brain tumors. *Neurosurgery* 1990, 26: 615-621.
- Hirano A., Levine S., Zimmerman HM. Experimental cyanide encephalopathy: electron microscopic observations of early lesions in the white matter. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1967, 27: 571-580. Hornig C.R., Busse O., Buettner T., Dorndorf , Agnoli A., And Akengin Z. Contrast enhancement on brain scans and Blood-CSF Barrier disturbance in cerebral ischemic infarction. *Stroke* 1985; 16: 268-273.
- Inoue Y., Takemoto K., Miyamoto T., Yoshikawa N., Tanigushi S., Sequential computed tomography scans in cerebral infarction. *Radiology* 1980; 135: 655-662.
- Jackel RA. and Harner RN. Computed EEG tomography in acute stroke *Neurophysiol Clin.* 1989, 19:185-193.
- Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph, clin. Neurophysiol.* 1958, 10: 371-375.
- Jerret SA. and Corsack J. Clinical utility of topographic EEG brain mapping. *Clinical EEG.* 1988; 19: 134-143.
- John ER., Karmel BZ., Corning WC., Easton P., Brown D., Ahn H., John M., Harmony Y., Prichep L., Toro A., Gerson I., Bartlett F., Thatcher RW., Kaye H. Valdés P. and Schwartz E. *Neurometrics.* Science, 1977, 196: 1393-1410.
- John E.R., Ahn H., Prichep L., Trepetin M., Brown D., and Kaye H. Developmental equations for the EEG. *Science* 1980; 210:1255-1258.
- John E.R., Prichep L., Friedman J., and Easton P. *Neurometrics: computed-assisted differential diagnosis of brain disfunctions.* Science 1988; 239:162-169.
- Jonkman E.J., Poortvliet DCJ, Veering MM, de Werd AW. and John ER. The use of neurometrics in the study of patients with cerebral ischemia. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1985; 61:333-341.
- Jonkman EJ, De Werd AW., Poortvliet DC., Verdhuizen RJ., Van Duijn H., Rozeman CA. and Laman M., 1992; *Brain Topogr.* 4:277-284.
- Klatzo I. Presidential address: Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1967, 26: 1-14.
- Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neurophatologica*, 1987; 72:236-239.
- Kuroiwa T., Cahn R., Juhler M., Goping G., Campbell G., Klatzo I. Role of extracellular proteins in the dynamics of vasogenic edema . *Acta Neurophatol. (Berlin)* 1985 a, 66: 3-11.

- Kuroiwa T., Ting P., Martinez H., Klatzo I. The biphasic opening of the blood-brain barrier to proteins following temporary middle cerebral artery occlusion. *Acta Neurophatol (Berlin)*, 1985 b, 68: 122-129.
- Logar C., and Boswell M. The value of EEG mapping in focal cerebral lesions. *Brain Topography*. 1991; 3:442-446.
- Mardia, K.V. Kent, J.T. and Bibby, J.M. *Multivariate Analysis*. Academic Press, London.
- Matousek M. and Petersen I. Automatic evaluation of the EEG background activity by means of age dependent quotients. *Electroenceph. Clin Neurophysiol*, 1973, 35:603-613.
- Maurer K. and Dierks. *Atlas of brain mapping. Topographic mapping of the EEG and Evoked Potentials*, Springer, New York, 1991.
- Matzuoka S., Arakaki Y., Numaguchi K., and Ueno S. The effect of dexamethasone on electroencephalograms in patients with brain tumors with specific reference to topographic computer display of delta activity. *J. Neurosurg*. 1979; 48:601-608.
- Mazziotta, J.C. Toga, A., Evans, A.C., Fox, P. and Lancaster, J. A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. *Neuroimage*, 1995; 2:89-101.
- Nagata K., Gross C., Kindt G., Geier J., and Aday G. Topographic electroencephalographic study with power ratio index mapping in patients with malignant brain tumors. *Neurosurgery*. 1985;17:613-619.
- Nagata K. Topographic EEG in brain ischemia. Correlation with blood flow and metabolism. *Brain Topogr.*, 1988; 1:97-106.
- Newmark M.E., Theodore W.H., Sato S., de la Paz R., Patronas N., Brooks R., Jabbari B., and Di Chiro G. EEG, Transmission Computed tomography and positron emission tomography with ¹⁸F Fluoro-deoxyglucose. *Arch. Neurol*. 1983; 40:607-610.
- Nunez P.L. *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*. Oxford University Press, New York. 1981
- Nunez P.L. Generation of human EEG by a combination of long and short range neocortical interactions. *Brain Topogr*. 1989; 1:199-215.
- Nunez P.L., Pilgreen K.L., Westdorp A.F., Law S.K., and Nelson A.V. A visual study of surface potentials and Laplacians due to distributed neocortical sources. Computer simulations and evoked potentials. *Brain Topogr*. 1991; 4:151-158.
- Nuwer, M.R. *Quantitative EEG. II. Frequency analysis and topographic mapping in clinical settings*. *J. Clin Neurophysiol*. 1988; 5:45-85.
- Nuwer MR., Jordan SE. and Ahn SS. Evaluation of stroke using EEG frequency analysis and topographic mapping. *Neurology*, 1987, 37: 1153-1159.
- Pascual-Marqui, R.D., González A.S.L., Valdés P., and Valdés M. Current source density estimation and interpolation based on the spherical harmonic expansion. *Int. J. Neuroscience*. 1988; 43:237-250.

- Pascual-Marqui, R.D. Low Resolution Electromagnetic Tomography. *Brain Topography*, 7:180 (Proceedings of the International Seventh Swiss Brain Mapping Meeting, March 1994, Zurich).
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C. M. and Lehmann, D. Low Resolution Electromagnetic Tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Intern. J. Psychophysiol.*, 18: 49-65.
- Pascual-Marqui, R.D. LORETA in 3D solution space. *ISBET Newsletter*, Issue No. 6, pp 22-24.
- Passerini D., Ferini Strambi L., Sbacchi M., and Pezzoli G. EEG patterns in cerebral tumors with and without edema. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1983; 23:117-122.
- Petsche, H., Pockberger, H. and Rappelsberger, P. On the search for the sources of the electroencephalogram. *Neuroscience*, 11: 1-27.
- Pfurtscheller G, and Cooper R. Frequency dependence of the transmission of the EEG from cortex to scalp. *Electroenceph. clin Neurophysiol.*, 1975; 38: 93-96.
- Prier S., Benoit C., and Redondo A. Résultat de la cartographie EEG au cours des tumeurs cérébrales. Confrontation aux méthodes d'imagerie. *Rev. EEG Neurophysiol. Clin.* 1986; 16:257-267.
- Scherg M. and Von Cramen D. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1986; 65: 344-360.
- Scherg M. Fundamentals of dipole source potential analysis. In: F. Grandori, M. Hoke and GL. Romani (Eds), *Auditory evoked magnetic fields and potentials. Adv. Audiol.* vol 6, Basel, Karger, 1990: 40-69.
- Scherg M. Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity. *Brain Topogr.* 1992; 5: 103-111.
- Schüier EB. and Hossman KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke*, 11: 593-601.
- Steriade M., Gloor P., Llinás R.R., Lopes da Silva F.H. and Mesulam M.M. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1990; 76:481-508.
- Steriade, M., Nunez, A. and Amzica F. Intracellular analysis of relations between the slow neocortical oscillations and the other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J. Neurosci.*, 1993, 13: 3266-3283.
- Szava, S., Valdés P., Biscay, R., Galán L., Bosch, J., Clark, Y. and Jiménez, J.C. High resolution quantitative EEG analysis. *Brain Topography*, 1994, 6: 211-220. 93 ó 94
- Valdes P., Biscay R., Galán L., Bosch, J., Szava, S. and Virués, T. High resolution spectral EEG norms for topography. *Brain Topography*, 1990, 3: 281-282.
- Valdés, P., Valdés, M., Carballo, J.A., Ivarez, A., Diaz, A. F. Biscay R., Pérez M.C., Szava S., Virués T. and Quesada, M.E. QEEG in public health system. *Brain Topogr.*, 1992 a; 4: 259-266.
- Valdes P. Bosch J, Grave R, Hernández J, Riera J, Pascual R, and Biscay R. Frequency domain models of the EEG. *Brain Topography*. 1992 b; 4:309-319.

Valdés, P., Martí, F., García, F. and Casanova, R. Variable resolution electromagnetic tomography. In C. Wood (Ed.) Proceedings of the Tenth International Congress on Biomagnetism, BIOMAG'96, Santa Fe, New Mexico.

Valdés-Sosa, P., Riera, and Casanova, R. Spatio temporal distributed inverse solutions. In Wood (Ed.) Proceedings of the Tenth International Conference on Biomagnetism, BIOMAG'96, Santa Fe, New Mexico.

Valdés-Sosa, P. Quantitative Electroencephalographic Tomography. Abstracts of the 14th International Congress of EEG and Clinical Neurophysiology, Florence, Italy, August 24-29. *Electroenceph clin. Neurophysiol.*, 103: 19.

Wing, S.D., Norman D., Pollock J. A. and Newton T.H. Contrast enhancement of cerebral infarcts in computed tomography. *Radiology*, 121:89-92.

Worsley, K.J., Marret, S., Neelin, P. and Evans, A.C. A unified statistical approach for determining significant signals in location and scale space images of cerebral activation. Quantification of brain function using PET. R. Myers, V.J., Cunningham, D.L., Bayley and Jones T. (Eds.). Academic Press, San Diego. 1995 a, pp. 327-333

Worsley, K.J., Marret, S., Neelin, P., Vandal, A.C., Friston, K.J., and Evans, A.C. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping* 1995 b, 4:58-73.

Zapulla R.A. Fundamentals and applications of quantified electrophysiology. *Ann. New York Acad. Sciences.* 1991; 620:1-