

# Análisis de la actividad sincronizada en el cerebro y estudio crítico de las limitaciones de los métodos en uso.

MSc Luis García Domínguez

Tutores: DrC Martha Pérez Álvarez y DrC José Luis Hernández Cáceres

Asesor: José Luis Pérez Velázquez

The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada  
Facultad de Biología, Universidad de la Habana, Cuba

Tesis para optar por el Grado Científico de  
Doctor en Ciencias Biológicas

**Ciudad de La Habana**

**2008**

# Agradecimientos

---

Agradezco a muchas personas por su importante participación durante las muchas etapas que lleva “armar” una tesis.

La influencia que han tenido los dos José Luis (Hernández Cáceres y Pérez Velázquez) en mi formación ha sido decisiva. Sin el increíble apoyo, los conocimientos, y capacidad científica de Pérez Velázquez, no hubiese podido acumular el número de resultados que aquí presento.

Cáceres es mi socio y el más humilde de los científicos. He discutido y aprendido mucho más de él que de cualquier otra persona en el “giro” de la ciencia. Sabe orientarme en cómo escribir los “materiales y métodos” y cuál es la novia más apropiada para mí. Cáceres metió en mi cabeza, sin medir consecuencias, un espíritu de escepticismo hacia los resultados científicos con el que ni siquiera él está contento a estas alturas,...ni yo. Esta tesis tiene bastante de eso.

Ramón Guevara, mi amigo, quien a pesar de fantasear de una manera difícil de encaminar está presente en varios de los artículos aquí y ha sido una fuente ilimitada de nuevas ideas para mí, y de un gran apoyo intelectual en los momentos donde necesitábamos movernos entre razonamientos áridos.

Quiero agradecer también al profesor Richard Wennberg (¡quizás el mejor epileptólogo de Canadá!) por su colaboración en la mayoría de nuestros resultados, y por todo lo que he aprendido de él en materia de electroencefalografía.

Agradezco a muchos en la facultad, en especial a mi tutora Martha Pérez quien me ha dado todo su apoyo, cariño y sabiduría en la integración de esta tesis y en hacerla lógica, dentro de lo imposible. Martha ha examinado tan minuciosamente esta tesis que sabría recitarla de memoria.

También al profesor Sergio González quien ayudó muchísimo a que esta tesis fuese posible desde el comienzo. Sin la ayuda de Sergio, Martha, Fabiola y Alicia, no estaría aquí hoy defendiendo esta tesis.

Muchas otras personas han tenido un gran impacto en mi desarrollo como investigador pero no quiero hacer esto muy largo, ellos los saben. No ha sido sencillo llegar a este punto, sin ustedes no lo hubiese hecho, o no de esta manera.

Gracias

En este trabajo se estudian diversas aplicaciones de los métodos de análisis de sincronización de la actividad cerebral. La temática ha ganado un creciente interés dentro de las neurociencias debido a las conceptualizaciones actuales de la función cerebral, en particular en lo referente a la actividad cognitiva, que subrayan el rol de la actividad coordinada y transitoria de conjuntos neuronales, ya sean localizados en una pequeña vecindad, o abarcando diferentes áreas cerebrales. Dentro de esta línea se presenta aquí un estudio de la sincronización de la actividad cerebral durante la realización de una actividad cognitiva específica, el reconocimiento de imágenes y se describen algunos correlatos fisiológicos que se corresponden con los momentos de reconocimiento subjetivo.

El estudio de los patrones de la actividad coordinada no solo es relevante en la descripción del funcionamiento normal del cerebro sino que también puede ofrecer una valiosa comprensión de los procesos anómalos, como por ejemplo, la epilepsia. Tal caso ocupa la mayor parte de nuestros resultados. En la presente tesis se analizan y describen las epilepsias de tipo generalizado y en particular las crisis de ausencia. Se modela el sistema talamocortical durante la actividad paroxística, como un sistema de dos osciladores acoplados utilizando el formalismo de Kuramoto. Se estudia además la distribución de la actividad sincronizada durante diferentes estadios de paroxismo usando, en un caso, electrodos profundos en diferentes estructuras, y en el otro, registros extracorticales de campo magnético (MEG). En estos estudios se encuentra, desde un marcado aumento en la sincronía local, entre áreas corticales vecinas en epilepsias generalizadas, hasta la aparición de actividad sincronizada en estructuras más profundas aparentemente no involucradas en el paroxismo.

Los dos últimos estudios que se presentan están dedicados a discutir las limitaciones de los métodos de análisis de la actividad sincronizada cuando estos se aplican a registros extracerebrales. En particular, se demuestra la distorsión que se produce sobre las medidas de sincronización como consecuencia de la presencia de montajes de referencia en el electroencefalograma (EEG) y de la superposición de campos en los casos del EEG y el MEG.

Introducción	1
Revisión Bibliográfica	8
1. Sobre la actividad coordinada y su importancia	8
2. Sincronización de fase, una nueva perspectiva y base para nuevos paradigmas acerca de la función de cerebral.	13
3. El método de estimar sincronía	15
4. Acerca de la teoría de los osciladores acoplados y la posibilidad de que la sincronización cerebral se corresponda con la definición clásica	16
5. La sincronía en los estudios del cerebro epiléptico	22
6. Los riesgos del análisis	24
Resultados	27
<i>Las fluctuaciones en la sincronización de la actividad cerebral se correlacionan de con la experiencia subjetiva del reconocimiento visual</i>	28
<i>Curvas de respuestas de fase en la caracterización de la actividad epileptiforme</i>	41
<i>Ausencias Típicas vs. Atípicas. Mecanismos de redes en la propagación de paroxismos</i>	51
<i>¿Sincronía aumentada durante la actividad epiléptica? Sincronización de fases local vs. distante en ataques generalizados</i>	62
<i>Aumento de la sincronización medida de fuentes desincronizadas: Inspeccionando la significación fisiológica del análisis de sincronización en registros macroscópicos de todo el cerebro</i>	72
<i>Medidas de sincronización de fases usando registros electroencefalográficos ¿Qué podemos decir realmente acerca de la sincronización neural?</i>	87
Discusión General	101
Conclusiones	108
Recomendaciones	109
Bibliografía	110
Autobibliografía en la Tesis	117
Autobibliografía Relacionada	117

Si existiera alguna hipótesis común a todo estudio dentro de las neurociencias sería la presencia de alguna correlación entre el cerebro y la mente. Expresado de otra forma, algo que es posible medir físicamente se corresponde temporalmente con algo que es mucho más elusivo pero no menos real, la mente. Comprender, imaginar, crear, calcular, sentir, todos esos estados deben, en principio, tener una manifestación física si es cierta la tesis monista de que el cerebro produce la mente. Sin embargo, encontrar dichas correlaciones no resulta sencillo. No solo el cerebro es un órgano extremadamente complejo, sino que, además, no está “diseñado” para ser comprendido. No obstante, algo se ha avanzado (pues el cerebro tampoco está diseñado para resistirse al arresto). Como señalan Nunez y Srinivasan (2006), los neurocientíficos de hoy están tan acostumbrados a observar correlaciones entre la actividad cerebral que muestra un electroencefalograma y ciertos estados mentales (como el sueño, cálculos mentales, ataques epilépticos, etc.), que tienden a olvidar cuán fascinante es. El sistema nervioso, en lo que respecta a la función sensorial está mucho mejor comprendido que en lo que respecta a los procesos cognitivos, ya que el carácter básicamente subjetivo de estos procesos y su complejidad inherente, los hace de difícil acceso al método científico. La actividad cognitiva es necesariamente muy compleja ya que involucra la actividad en paralelo de muchas redes dispersamente distribuidas. Sin embargo, es esta última parte la que para muchos constituye el objetivo final de las neurociencias y la razón fundamental de su atractivo.

Para comprender el cerebro es necesario observarlo haciendo su trabajo. Para esto existen muchas técnicas de imagenología cerebral. Pero eso no es suficiente, pues se requiere de maneras de explorar dichos datos, de extraer lo que hay de significativo en ellos. El número de herramientas matemáticas que se han desarrollado para esto es muy grande y está en continuo crecimiento. El escoger uno u otro método de análisis es incluso más importante que la técnica de registro. Cada tipo de análisis o herramienta matemática, se sustenta por un modelo teórico, que permite interpretar los resultados experimentales. En esta tesis, se discutirá el fenómeno de la sincronización de fases entre la actividad de diferentes áreas del cerebro. Este análisis de sincronización permite descubrir cierto tipo de relaciones entre “ondas cerebrales” lo cual resulta particularmente apropiado para investigar los modernos paradigmas de la función cerebral que ven, en la actividad coordinada, la base de los procesos cognitivos.

El análisis de la actividad sincronizada que se ha venido desarrollando durante los últimos 15 años ofrece una nueva ventana a la exploración del funcionamiento del cerebro. En el empeño de buscar evidencias físicas de procesos mentales es posible interesarse por

diferentes medidas de la actividad cerebral. Podemos identificar las áreas donde se percibe mayor actividad eléctrica o metabólica durante cierto proceso cognitivo, o podemos interesarnos más bien por el curso dinámico de la actividad en diferentes regiones. El análisis de la sincronización dirige su atención, a diferencia de los casos citados, hacia las áreas cerebrales que comparten cierto tipo de información sin considerar la amplitud o significación de la actividad en cada una de estas regiones independientemente. Se captura otra dimensión, otra faceta, aquella que nos descubre interrelaciones en lugar de la actividad de regiones aisladas. El uso de los métodos de sincronización puede, en principio, resultar muy útil para develar los correlatos cerebrales de momentos cognitivos y para explorar también la operación anómala, como por ejemplo, el mecanismo del ataque epiléptico. Sin embargo, se considera que existen limitaciones en estos métodos cuando se aplican a registros extracraneales de la actividad electromagnética (Zaveri *et al.*, 2000, Nunez y Srinivasan 2006).

Es importante precisar qué significamos por “sincronización entre áreas o regiones del cerebro”. En este documento utilizaremos siempre el término sincronización en el sentido de sincronía de fases, siendo una medida de la persistencia en el tiempo de las diferencia de fases entre dos señales. Dicha medida no pretende develar el mecanismo por el cual el cerebro se sincroniza, sino únicamente determinar las regiones que muestran actividad sincronizada durante momentos específicos. Esta medida no es más que un algoritmo matemático que se aplica a pares de registros de la actividad electromagnética del cerebro. Un sensor eléctrico o magnético colocado sobre el cuero cabelludo registra campos originados principalmente por la actividad electromagnética que producen las poblaciones de neuronas en su vecindad, inmediatamente debajo. Estos campos decaen, aproximadamente, de forma inversamente proporcional al cuadrado de la distancia, por lo cual, el aporte de células lejanas al campo de un sitio específico es despreciable en condiciones de actividad normal. La sincronía entre dos áreas cerebrales no es más que lo que se calcula, a través del algoritmo citado, a partir de las series temporales del campo magnético o eléctrico registrado por sensores colocados cerca de dichas áreas.

La simple existencia de ondas cerebrales en registros extra-craneales nos dice algo acerca de la naturaleza de la actividad neural. Sólo cuando la actividad de un grupo grande de las células cercanas ocurre al unísono es que es posible tener un campo medible. Consecuentemente, puede afirmarse que la actividad nerviosa, en lo que respecta a la secuencia temporal de espigas, no ocurre al azar, debe compartirse (y repetirse) información al menos localmente; de otro modo, tanto el Electroencefalograma (EEG) como el Magnetoencefalograma (MEG) serían sencillamente planos ¿Sería esto también cierto para la actividad sobre distancias mayores?

Existen teorías sobre la función cerebral basadas en la idea de que la actividad coordinada debe ocurrir también entre áreas lejanas. Este hecho se manifiesta en el conocido “problema de la asociación” (Binding Problem), el problema de cómo la unidad de la percepción consciente es producida por la actividad de grupos neuronales aislados en el sistema nervioso central (Singer, 1994, 2006; Farmer, 1998). De algún modo, la actividad de conjuntos especializados de neuronas que procesan diferentes aspectos de la percepción (color, forma, tamaño, sensaciones táctiles, etc.) debe ser combinada para formar una percepción unificada. Un concepto básico que se va elaborando en las neurociencias de nuestros días plantea que *la función cerebral es producida por la actividad coordinada y transitoria o efímera de conjuntos neuronales, ya sean localizados en una pequeña vecindad, o abarcando varias redes neuronales cubriendo un área extensa* (Friston, 2001; Bressler y Kelso, 2001; Singer, 2006). Es por esto que quizás las aplicaciones más importantes de los métodos de sincronía son en el estudio de los correlatos neurológicos de los procesos cognitivos. En particular, según las mencionadas teorías (que refuerzan la importancia de los estados coordinados transitorios de congregaciones neuronales) se estudian los patrones de actividad coordinada que se correlacionan con un número de tareas cognitivas como la identificación o percepción consciente de imágenes, en especial, rostros (Rodríguez *et al.*, 1999, Varela *et al.*, 2001).

Otras evidencias acerca de la importancia de la actividad sincronizada se pueden encontrar en estudios del cerebro patológico, como por ejemplo, la epilepsia, donde la anomalía se asocia frecuentemente con una interrupción de los patrones regulares de sincronización en el cerebro (Cohn y Leader, 1967; Le van Quyen *et al.*, 2001; Netoff y Schiff, 2002; Spencer *et al.*, 2003).

La actividad en forma de punta-onda (spike-and-wave) que es característica de los episodios epilépticos de ausencia ha recibido especial atención en las neurociencias por su carácter robusto. Y ha sido estudiada a través de numerosas herramientas matemáticas derivadas de la teoría de los sistemas dinámicos. En este sentido, por su carácter bien regular, puede describirse como un ciclo límite estable perturbado por ruido (Hernández Cáceres *et al.*, 1996). Se conoce que, dicha actividad, es básicamente producida por interacciones recíprocas tálamo-corticales (Snead 1995). Dado esto, ¿podría en principio modelarse como el resultado de la interacción de un sistema de dos osciladores acoplados? Esta es una hipótesis, y de ser posible, este tipo de sistema podría reducirse a un modelo de relaciones entre fases. Este modelo de fases contendría parámetros que representan la interacción entre osciladores, funciones que pueden describirse como “curvas de restablecimiento de fases” (phase resetting curves). La forma de estas curvas puede determinarse por medio de un ajuste a datos experimentales obtenidos al evaluar la respuesta de la corteza y el tálamo a perturbaciones

eléctricas sobre el tálamo y la corteza, respectivamente. Posteriormente, con esta información, ya incorporada en el modelo, sería posible discernir aspectos importantes de la dinámica del sistema talamocortical.

Los episodios de ausencia se clasifican en “típicos” o “atípicos” (el caso atípico es mucho menos común) Si bien ambos desarrollan actividad de tipo punta-onda, un grupo de características los distinguen, entre ellas la frecuencia de la actividad paroxística y, lo que es más relevante, el circuito neural involucrado en dicha actividad. En el caso típico la actividad paroxística está confinada al sistema talamocortical. El atípico, por otra parte, presenta una actividad más extendida donde se involucra también el sistema límbico (Snead 1995). Respecto a esto nos planteamos dos interrogantes fundamentales, 1) Si estructuras cerebrales que no muestran la dinámica paroxística, en particular el hipocampo, pueden estar afectadas durante los ataques, en términos de actividad sincronizada, y si 2) el hecho de que la actividad paroxística se extienda más allá del circuito talamocortical en el caso atípico podría correlacionarse con la alteración de procesos inhibitorios del hipocampo.

Los episodios de ausencia son ejemplos de crisis generalizadas, una clase mucho mayor que agrupa a todas las crisis epilépticas donde no existe una región pequeña o foco discernible que de origen a la actividad. Se considera tradicionalmente que la actividad epiléptica generalizada se traduce en una hipersincronía que se registra sobre toda la corteza. Esta hipótesis se deriva básicamente de la experiencia clínica de observación de registros de EEG y MEG. No obstante, como se ilustra en Quiroga *et al.*, (2002) este procedimiento de visualización no es efectivo para descubrir relaciones reales de sincronización que, sin embargo, son evidentes si se aplica una variedad de métodos de análisis de señales. La presunta hipersincronía, ampliamente aceptada en la literatura científica, no ha sido sometida, hasta el presente a rigurosas pruebas numéricas, y es posible que al hacerlo se obtenga nuevo conocimiento acerca de la naturaleza de esta patología.

El uso de técnicas de registro no invasivas que cubren todo el cerebro, y además tienen una alta resolución temporal, facilita el análisis de la actividad sincronizada del cerebro. Tal es el caso del EEG y el MEG. Es de esperar que dichos procedimientos, contengan la información más directamente relacionada con los procesos cognitivos que involucran asociaciones entre numerosas áreas (Nunez y Srinivasan 2006). Información esta que no es posible obtener directamente de registros intracorticales. Sin embargo, existen numerosos artefactos de origen no fisiológico que podrían enmascarar o distorsionar la sincronía real entre áreas corticales.

Considérese en particular, la superposición de campos ya sean magnéticos o eléctricos. La superposición es la contribución de muchas fuentes relativamente dispersas sobre el campo que registra un sensor dado. Este efecto es mayor, mientras más lejos de las fuentes se



encuentre el sensor, ya que en este caso las distancias del sensor a las fuentes se hacen similares y por lo tanto sus influencias son más parejas. Este es el caso del MEG, donde las distancias de cada sensor al punto más próximo de la corteza son usualmente de más de 2 cm. Se ha mencionado en varios estudios (Nolte *et al.*, 2004, Meinecke *et al.*, 2005, Nunez y Srinivasan 2006) que la superposición o mezcla de campos debe afectar la sincronía, sin embargo, no existe un estudio más sistemático de cuales serian los efectos. La literatura al respecto está más orientada hacia buscar soluciones que a comprender la naturaleza del efecto.

Si bien este fenómeno afecta también al EEG, aunque en una ligera menor medida, existe una segunda fuente de posibles artefactos para dicho caso: El EEG se obtiene a menudo usando los llamados montajes de referencia fija o los bipolares donde cada medida es el resultado de la diferencia (diferencia de potencial) entre dos señales (el potencial en el sitio que se quiere medir y el potencial de la referencia) en dos sitios distintos, usualmente del cuero cabelludo. Ya que esa contaminación con la señal de referencia puede considerarse como un caso particular de superposición, parece pertinente dilucidar si esta introduce o no alguna distorsión en los valores estimados de sincronización.

A partir de estos antecedentes nos propusimos la siguiente **hipótesis** general de trabajo:

*La sincronía de fases es una medida sensible para explorar la interacción entre diferentes áreas del cerebro, tanto durante la ejecución de tareas cognitivas como en estados donde el cerebro exhibe patrones anormales de actividad, como es la epilepsia.*

En este sentido nos planteamos los siguientes objetivos:

### **Objetivo general**

Explorar la distribución espacial de las redes de neuronas involucradas en procesos cognitivos normales y en la actividad epiléptica, a través del análisis de sincronía de fases, y examinar las limitaciones de esta metodología cuando se aplica directamente a registros extracorticales.

### **Objetivos específicos**

- i. Relacionar la variabilidad de los procesos de sincronización en diferentes áreas de la corteza y ciertas tareas cognitivas a partir de registros de MEG.
- ii. Modelar las características del acoplamiento tálamo-cortical durante episodios de punta-onda aplicando el modelo de Kuramoto a los registros intracerebrales de potenciales de campo.

- iii. Comprobar, mediante el análisis de registros intracerebrales en modelos experimentales de epilepsia, si se observa actividad sincronizada entre regiones que no están aparentemente involucradas en el episodio paroxístico. Esto es, comprobar si la extensión de la actividad sincronizada coincide con la extensión de la actividad paroxística.
- iv. Describir los patrones espaciales y temporales de la actividad sincronizada durante episodios paroxísticos generalizados en registros de magnetoencefalografía de toda la corteza.
- v. Evaluar las limitaciones de los métodos de análisis asociadas con las medidas de sincronización en registros extracorticales, en particular, el efecto de la superposición de campos.
- vi. Demostrar la relación que existe entre las medidas clásicas de sincronización a través de la señal analítica y los montajes de referencia fija, ya sean de un solo canal o de una promediación de canales, en el EEG.

La **novedad científica** de esta Tesis radica en los siguientes elementos:

- El uso del modelo de Kuramoto para describir dinámicamente el sistema talamocortical durante crisis epilépticas. Es la primera vez en la literatura científica que ese modelo se usa para el caso de poblaciones enteras acopladas en el cerebro intacto (*in vivo*), y en el que se obtienen experimentalmente las curvas de restablecimiento de fases para dicho caso.
- Se ofrece una explicación del reclutamiento de áreas cerebrales en el paroxismo epiléptico a través de una combinación de sincronización aumentada e inhibición disminuida. Particularmente, esto se mostró en el caso del hipocampo durante crisis de ausencia atípicas.
- El uso de una medida de fluctuación de diferencias de fases para investigar correlatos funcionales a experiencias subjetivas, en concordancia con las teorías que predicen la sincronización rápida y transitoria de conjuntos neuronales durante tareas cognitivas. Esta es la primera vez que se documenta la correlación entre fluctuaciones en sincronía neuronal con el estado puramente subjetivo de reconocimiento de una imagen.
- La documentación de tres tipos de crisis epilépticas generalizadas en cuanto a sus patrones temporales y espaciales de sincronización en registros de MEG, mostrando en particular, que la idea de una sincronización generalizada prevaleciente en la comunidad científica no se sustenta por estudios de sincronía macroscópica.
- A pesar de haber sido objeto de discusión por varias décadas, nuestro estudio es el primero que muestra tanto analíticamente como numéricamente, el efecto de la presencia de un electrodo de referencia fijo, ya sea un canal o una promediación de canales, en las medidas de

sincronización de fases. Se muestra, en particular, la dependencia exacta de las amplitudes de las señales involucradas.

- Se desarrolla un modelo de fuentes en forma de dipolos magnéticos aleatorios para explicar la distorsión específica que se produciría en las medidas de sincronización a consecuencia de la superposición de campos. Así, es el primer estudio de este tipo que demuestra que los resultados de los análisis de sincronía derivados de registros de MEG pueden no representar una sincronía "real".

La **importancia teórica** de nuestros trabajos radica en la contribución al conocimiento de los mecanismos de las crisis epilépticas generalizadas a través del análisis de diferentes técnicas de coordinación de fases. Una combinación de técnicas sobre diferentes modelos ha arrojado un conocimiento más general de la dinámica espacio-temporal de dichas crisis. Hemos observado intra- y extracerebralmente la actividad neuronal durante los ataques epilépticos y se han utilizado herramientas novedosas, no solo en el análisis de la actividad coordinada, sino también, en su modelación, para describir dichos episodios.

En el orden **práctico** podemos señalar una muy importante contribución que se deriva de los últimos dos trabajos que serán presentados. En estos se ha mostrado la vulnerabilidad de los registros extracerebrales de EEG y MEG para arribar a conclusiones confiables en el análisis de sincronía, explorando y describiendo en cada caso las características típicas de los artefactos presentes. Esto tiene una gran importancia práctica debido a la amplia difusión de estas técnicas por su carácter no invasivo y de excelente resolución temporal. Cualquier trabajo futuro que decida explorar cuestiones relacionadas con la actividad coordinada desde registros extracerebrales, deberá considerar el número de objeciones que se han presentado aquí a este tipo de análisis.

La presente tesis entra dentro de la modalidad por artículos y está estructurada de la siguiente manera: Introducción, Revisión Bibliográfica, Resultados (descritos a través de seis artículos que suman 63 páginas), Discusión General, Conclusiones, Recomendaciones, Bibliografía y Autobiografía relacionada con la tesis. Los resultados se han presentado en ocho eventos científicos. La tesis fue predefendida frente al Consejo Científico de la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana.

## 1. Sobre la actividad coordinada y su importancia.

El desarrollo de los sistemas nerviosos a lo largo de la filogenia ha tenido como resultado una modificación progresiva del procesamiento de la información desde relaciones estímulo-respuesta sencillas y automáticas, en sistemas muy simples, a etapas más complejas de procesamiento donde la dinámica interna genera información condicionando o contextualizando la información que se recibe. Dicho de otra manera, las relaciones estímulo-respuesta de sistemas complejos, mamíferos sobre todo, dependen no sólo de la naturaleza del estímulo sino también de la información internamente generada. De ahí, se concibe actualmente, que los procesos cognoscitivos implican etapas de procesamiento en serie de la señal sensorial, y procesamiento masivo y en paralelo de la información. Por lo tanto, es necesariamente cierto tipo de actividad coordinada de poblaciones neuronales lo que posibilita la actividad cognitiva en general (Kelso, 1995; Bressler y Kelso, 2001; Varela *et al.*, 2001; Friston, 2001; Fries, 2005; Dehaene *et al.*, 2006; Singer, 2006). Una dificultad en la comprensión de cómo el cerebro procesa información se debe a la necesidad de que produzcan al mismo tiempo integración en la actividad de redes neuronales y, por otra parte, separación o segregación de la información para que se puedan mantener interacciones cooperativas entre distintas áreas del cerebro (Tononi *et al.*, 1998).

Una mirada breve a algunos estudios sobre la cognición, en los cuales se obtienen registros de actividad eléctrica durante el desempeño de comportamientos específicos, revela que los circuitos neuronales tienen una dinámica interna rica, que procesa información sensorial, y además produce información, respuestas novedosas que no están directamente determinadas por los estímulos sensoriales. Los sueños, un ejemplo conocido por todos, pueden ser considerados como resultado de la generación de información, o por lo menos la generación de un nuevo arreglo de la información almacenada. En todo caso, estos aspectos cognoscitivos son difíciles de explicar sobre la base de paradigmas lineales de estímulo-respuesta. Por esto, la consideración del contexto en el cual se desarrolla la actividad cognitiva está recibiendo últimamente un mayor reconocimiento e interés (Lutz *et al.*, 2002; McIntosh, 2004).

El célebre y debatido modelo de Freeman del procesamiento de información olfatoria en el conejo y la dinámica cerebral asociada (Skarda y Freeman, 1987) es una demostración de dinámica internamente engendrada. A otros niveles encontramos ejemplos dramáticos como el

de extremidades fantasmas en niños nacidos sin un miembro específico (Melzack, 1990). En estos casos nunca hubo una entrada sensorial (porque nunca hubo un miembro), y sin embargo el cerebro elabora uno. Esta es una ilustración muy interesante de la respuesta sensorial independiente de los sentidos.

Existen varias otras evidencias sobre este procesamiento dinámico interno de información. Un ejemplo sencillo es el que se observa en registros unicelulares de células corticales en primates, donde aparece una actividad sostenida de espigas durante el período en el cual cierta información específica tiene que ser retenida para realizar una actividad motora, como sucede durante la tarea de demorar una correspondencia con la muestra (delayed match-to-sample task) (Miyashita *et al.*, 1988; Fuster, 1995). En estos experimentos, la frecuencia de espigas de determinadas neuronas durante la presentación del estímulo fue diferente de la del tiempo de espera que mediaba entre presentación y la respuesta. En realidad muchas de estas células se silenciaron mientras al mono se le presentó el estímulo (Fuster, 1995). Esta variabilidad de los patrones de actividad es difícil de conciliar con un mecanismo sencillo de entrada-salida. Más bien, sugiere, que una actividad recurrente de algún tipo (Wang, 2001), implicando un conjunto neuronal, se produce cuando la información tiene que ser retenida en la memoria. Es importante notar que nos referimos aquí a la actividad de una red de células conectadas, cuya dinámica se refleja en la neurona particular que nos toca la suerte de registrar, ya que es imposible registrar a todas las neuronas simultáneamente.

Sin embargo, sin cubrir necesariamente el funcionamiento del todo, estudios con múltiples electrodos implantados han revelado interesantes aspectos del funcionamiento de grupos neuronales durante la actividad cognitiva. En 1986, usando múltiples electrodos sobre la corteza visual del gato se encontró que un grupo de neuronas espacialmente dispersas se encontraban bajo un régimen oscilatorio y sincrónico cuando se activaban por ciertos estímulos visuales. La frecuencia de dichas oscilaciones difería de las frecuencias implícitas en el estímulo y por lo tanto, se sugirió que dichas oscilaciones y su sincronización se debían a interacciones internas (Mioche y Singer, 1989). Otros estudios, en otras áreas corticales, que siguieron a este, revelaron que dichas sincronizaciones de la actividad oscilatoria era un fenómeno extenso y dependía del tipo de estímulo (Engel *et al.*, 1991). Se observó que la sincronización de largo alcance de estas oscilaciones estaba mediada por conexiones corticales recíprocas.

Otros resultados mostraron que los estímulos que son percibidos conscientemente se asocian con una fuerte sincronización de la actividad oscilatoria en la corteza visual del gato, mientras que los estímulos que son excluidos de la percepción conducían a respuestas mucho menos sincronizadas (Fries *et al.*, 1997; 2002). A partir de estas evidencias y muchas otras que

le apoyan, se ha propuesto un número de roles o mecanismos que hacen la actividad sincrónica relevante. Por ejemplo, que el patrón oscilatorio de la actividad neuronal es un posible mecanismo para ajustar el tiempo de las descargas y convertir el código de frecuencia de potenciales de acción en un código temporal (Fries *et al.*, 2007). Las oscilaciones sincronizadas también pueden usarse para dirigir la actividad a ciertos sitios selectivamente. Si se envían paquetes de información entre dos grupos neuronales que están en sincronización y en fase (esto es, si el potencial de membrana se despolariza e hiperpolariza a la vez o casi, entre las dos poblaciones) entonces el grupo que recibe podría integrar fácilmente la información. Por otra parte, los grupos celulares que reciben dicha información también en sincronía pero con anti-fase o desincronizados no serían capaces de recibir dicha información con igual capacidad (Womelsdorf *et al.*, 2007). Es como si diferentes poblaciones celulares se entendieran solamente cuando hablan el mismo lenguaje (sincronización a fases específicas) con la interesante capacidad adicional de que los lenguajes pueden ir variando en el tiempo para cada población (al presentarse variaciones de la frecuencia instantánea).

Considérese un análisis muy simple. El cerebro debe representar, o lo que es lo mismo, codificar información. Hay dos formas fundamentales de hacer esto, o cada neurona puede encargarse de codificar cada contenido o estos contenidos pueden estar representados por la activación de una constelación específica de neuronas. En el primer caso N neuronas podrían representar N contenidos o estados distintos, en el segundo N neuronas serían capaces de representar  $2^N$  estados distintos, un número mucho mayor. Esto sin explotar otras capacidades extras, como la respuesta graduada. Un posible mecanismo de realizar este agrupamiento es a través de la sincronización (Singer, 1999).

En registros de conjuntos neuronales más globales, específicamente EEG en humanos, se han revelado sucesiones complejas de "sincronización" y "desincronización" entre varias áreas del cerebro durante tareas de percepción y cognitivas (Rodríguez *et al.*, 1999, Varela *et al.*, 2001), muchas veces dependiendo del estado cognitivo interno del sujeto (Lutz *et al.*, 2002). En tareas de reconocimiento de caras, algunas poblaciones de neuronas se sincronizan no sólo localmente, sino también a largas distancias. Estas sincronizaciones de larga escala se disuelven en nuevas configuraciones al tiempo en que el patrón visual ha sido reconocido y el sujeto se prepara para la ejecución de la respuesta motora (Rodríguez *et al.*, 1999). Sin embargo, muchos de estos resultados en humanos, deben interpretarse con mucha cautela, ya que fueron obtenidos en registros de EEG con montajes de referencia fija, una técnica que, como ya ha sido demostrado para medidas de coherencia (Fein *et al.*, 1988, Zaveri *et al.*, 2000 y Nunez y Srinivasan 2006), no está exenta de numerosos artefactos.

En general, en el análisis de la actividad coordinada o sincronizada en relación con la actividad cognitiva se ha usado reiteradamente como modelo el procesamiento visual. Mori y Kai (2002) describen además el estudio de otro fenómeno asociado a dicho procesamiento, la resonancia estocástica. Un fenómeno que subraya el carácter constructivo del ruido y que ha sido objeto de estudio desde hace varios años en varios sistemas sensoriales de invertebrados y mamíferos. El fenómeno de resonancia estocástica es la percepción de un estímulo sub-umbral (que no debería percibirse) como resultado de la contaminación de dicha señal con ruido. Dicho fenómeno se asocia con curvas características donde la percepción es máxima para cierto valor de ruido intermedio y se degrada hacia mayor y menor nivel de ruido. En este sentido cabría preguntarse si las relaciones de fases pueden considerarse como una medida significativa dentro del marco de la resonancia estocástica. Y si la sincronización, o su fluctuación, se pueden correlacionar con aquellos instantes donde el reconocimiento visual depende del enmascaramiento a través de varios niveles de ruido.

Una idea, parece prevalecer entre toda la vasta literatura que resume numerosos estudios sobre el cerebro: la función cerebral resulta de la actividad coordinada y transitoria de conjuntos neuronales en regiones diversas de cerebro (Kelso, 1995; Eckhorn, 2000; Varela, 2001; Bressler y Kelso, 2001; Friston, 2001; Pérez Velázquez y Wennberg, 2004). Se considera en general que esta "coordinación" de la actividad toma forma de actividad sincronizada, la cual puede explorarse a través de medidas de sincronía entre registros neurofisiológicos. Además de la sincronía, concepto que será introducido más adelante de un modo más riguroso, en la literatura también se utilizan los conceptos de sincronización generalizada y la interdependencia dinámica. De hecho se trata de conceptos íntimamente relacionados (Schiff *et al.*, 1996; Breakspear y Terry, 2002).

En otras conceptualizaciones, por ejemplo, en el lenguaje de la sinérgica (Haken, 1983), las propiedades emergentes (Ablowitz, 1939), es decir, *la emergencia de dinámicas en conjuntos funcionales de células que no pueden ser identificadas con estados de neuronas individuales*, o lo que también podría traducirse como, *estados cognoscitivos que no son explicadas por el comportamiento de células individuales o pequeñas redes*, surgen de estos patrones dinámicos y transitorios de coordinación. Una revisión amplia sobre la temática aparece en Varela *et al.*, (1991) y Scott, (1995).

Las razones expuestas ilustran la algidez de observar experimentalmente evidencias de procesos donde la información es compartida entre áreas distribuidas del cerebro y el esclarecimiento de la naturaleza de estas correlaciones en las investigaciones actuales del cerebro. Para progresar en este sentido se requiere, al menos, de técnicas de análisis bivariado, herramientas matemáticas para evaluar el grado de correspondencia entre dos

señales. Tradicionalmente, para determinar cómo un estado particular, de percepción o cognoscitivo, es codificado en el cerebro, se han dirigido esfuerzos a averiguar las regiones implicadas en la tarea o la estructura temporal particular de variación del campo electromagnético en sensores individuales considerados independientemente (Haynes y Rees, 2006). En contraste con este análisis tradicional y en vista del aspecto integrador y masivo de la función cerebral, mucha más información puede ser expuesta teniendo en cuenta el patrón espacial completo de la actividad de cerebro medida simultáneamente en muchos sitios. Esta información puede, a su vez, ser manejada en dos maneras principales: no-interactiva o interactiva, dependiendo de la dimensión pertinente utilizada en cada caso: el espacio o el tiempo. Dentro del enfoque no interactivo se consideran básicamente dos direcciones: el llamado problema inverso, buscando las localizaciones de las fuentes que producen una distribución particular de campo y el caso del estudio de imágenes funcionales de resonancia magnética (fMRI), donde el análisis multivariado es utilizado cada vez con más frecuencia para analizar la distribución de la activación del voxel como un solo vector (Edelman *et al.*, 1998; Spiridon y Kanwisher, 2002). Ya que el interés principal en nuestros estudios es la naturaleza de la actividad coordinada y transitoria de conjuntos neuronales dispersos, no se considerará en detalle el enfoque no interactivo. Para evaluar esta actividad coordinada son de utilidad las técnicas de análisis bivariado que se enfocan en la evaluación de algún tipo de interrelación variable entre pares de registros de la actividad cerebral sobre diferentes sitios. Los métodos y marcos conceptuales que se usan para determinar estas interacciones o conectividad funcional entre redes han sido desarrollados durante las décadas pasadas, comenzando por el análisis clásico de la correlación cruzada hasta medidas más generales de interdependencia como la información mutua, la correlación no-lineal (Schiff, 1996; Breakspear y Terry, 2002; Quiroga *et al.*, 2002) y la sincronización de fases (Schild 1984; Gotman, 1981; Pikovsky, 2001; Quiroga *et al.*, 2002). Entre estos procedimientos, la sincronización de fase parece ser el más recomendable debido a su generalidad. Esta medida se relaciona con casi toda otra y es suficientemente general para que la mayoría de las relaciones funcionales puedan ser discernidas. La medida más general de interdependencia es la *información mutua*, que se deriva del concepto de información de Shannon, pero su aplicabilidad es pobre cuando la actividad coordinada es breve, esto es, cuando el proceso estudiado no es estacionario (Quiroga *et al.*, 2002). En las secciones siguientes se considera en detalle el concepto de sincronización de fase.



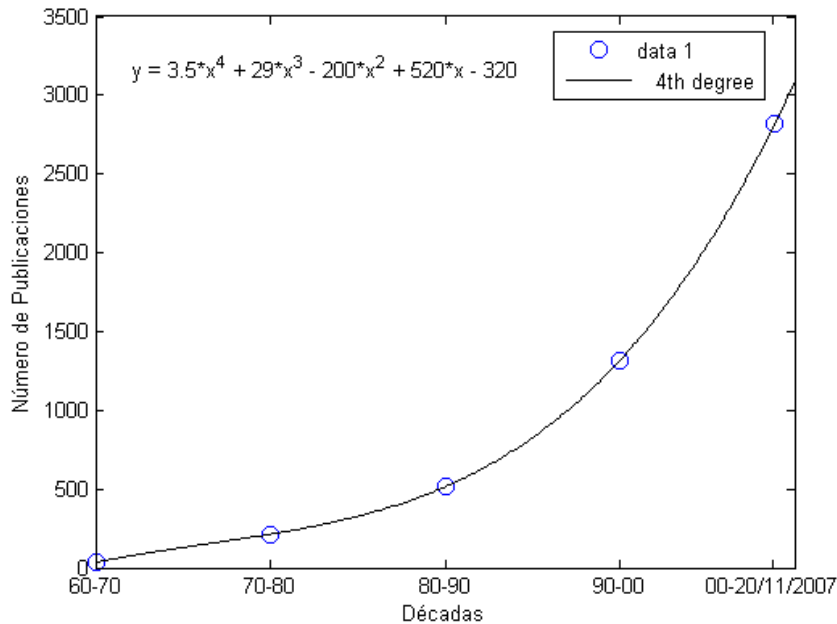
## 2. Sincronización de fase, una nueva perspectiva y base para nuevos paradigmas acerca de la función de cerebral.

En 1665, Christiaan Huygens, convaleciente en cama luego de una enfermedad breve, mitigó su aburrimiento con cierta observación interesante. Dos relojes grandes de péndulo que colgaban, en su cuarto, de una barra de madera, golpeaban al unísono, y siempre volvían a esta pauta sincronizada aun cuando se les pusiera en marcha con diferentes condiciones iniciales. Él llamó a este fenómeno "simpatía". Y vio, en esta simpatía, una aplicación práctica para relojes marítimos, si un reloj se detiene (o necesita ser limpiado) entonces el otro podría ser utilizado para proporcionar la puntualidad. Su observación de la simpatía de relojes fue explorada y desarrollada aún más por él mismo y muchos otros<sup>1</sup>. Esta simpatía es llamada hoy "sincronización de fase" y constituye un asunto importante con muchas aplicaciones en la dinámica y ciencias no lineales. La sincronización se define hoy como el "el ajuste de los ritmos de osciladores autónomos debido a una interacción débil" (Pikovsky *et al.*, 2001). En la próxima sesión se mostrará que esta definición no limita necesariamente el uso del análisis de sincronización en estudios de cerebro de la manera en que su aplicación ha sido concebida.

En 1996, Roseblum *et al.*, presentaron un resultado muy interesante en el cual se estudió el fenómeno de sincronización de fase en sistemas caóticos autónomos y débilmente acoplados. Esos autores descubrieron que en el régimen sincronizado las fases de los osciladores se ajustaban mientras las amplitudes de las oscilaciones no mostraban correlación ninguna. Este resultado trajo consecuencias importantes para el desarrollo de esta temática. En síntesis, mostró que el análisis más tradicional de la correlación cruzada puede fallar al no discriminar la presencia de ciertas clases de acoplamientos, mientras el análisis más sofisticado de relaciones de fase lo revelaría. El análisis de sincronización de fase ha llegado a ser, durante los últimos 10-15 años, uno de los instrumentos más útiles para investigar cualquier actividad coordinada en la naturaleza. Especialmente, en el estudio de la dinámica de coordinación de cerebro, el interés en la exploración de la actividad "sincronizada" entre neuronas o poblaciones neurales ha ido en aumento. Para ilustrar este punto en el siguiente gráfico se muestra el número de publicaciones acerca de sincronización en el cerebro relacionadas en PUBMED por décadas:

---

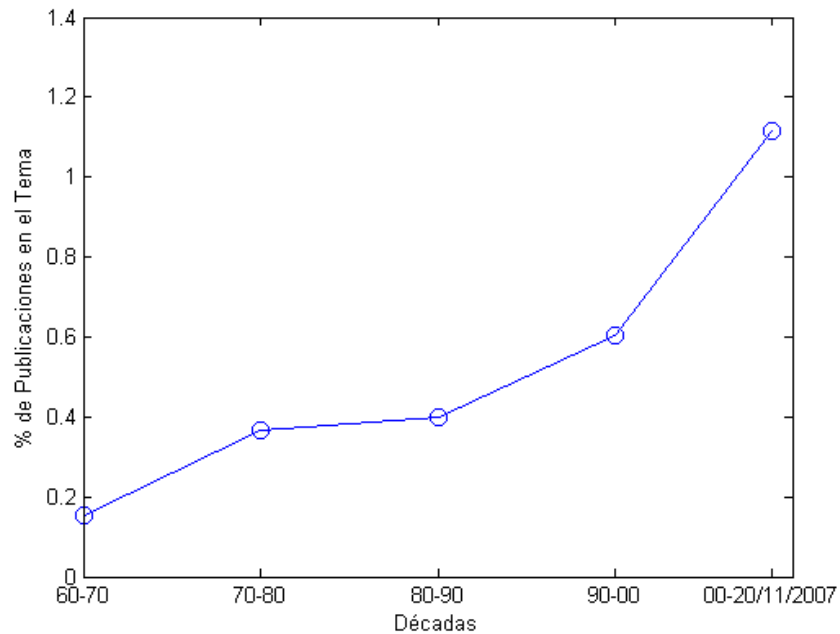
<sup>1</sup> La barra de madera actuaba como un acoplamiento débil entre los dos sistemas, era rígida pero no lo suficientemente rígida como para evitar se propagara información sobre el estado de un péndulo al otro.



**Figure 1. Número de publicaciones por décadas relacionadas a la sincronización en estudios de cerebro. El ajuste a una ecuación de 4<sup>to</sup> orden es tan notable que decidimos mostrar la ecuación en caso alguien le interese por estimar cuántos estudios habrán sobre el tema en unos años.**

Pudiera pensarse que esta curva aumenta sólo porque el número de publicaciones en la neurociencias va en aumento, cada año se crean nuevas revistas y por lo tanto debe publicarse más de lo mismo. Para comprobar esta hipótesis podemos dividir el número de publicaciones acerca de sincronización en el cerebro sobre el número de publicaciones acerca del cerebro. Una manera sencilla de hacerlo es utilizar los mismos criterios de búsqueda que se usaron en la figura 1 eliminando solamente la parte que se refiere a la "sincronización" y usar estos valores como el divisor de las cantidades de la figura 1. El resultado de este análisis (figura 2) muestra que este aumento acelerado durante los últimos 15 años no puede explicarse por el aumento en las publicaciones sino que representa un crecimiento en importancia del tema dentro de las neurociencias. De esta manera, un porcentaje cada vez mayor de neurocientíficos se interesa por la sincronización de los procesos cerebrales.

Es importante resaltar que este interés sobre la sincronización en el cerebro no se debe solamente al desarrollo reciente de nuevas técnicas matemáticas de análisis bivariado sino también, a las conceptualizaciones actuales sobre el procesamiento de información de cerebro y cognición en general que subrayan el rol de la actividad coordinada.



**Figure 2. % de publicaciones sobre sincronización dentro del número total de publicaciones sobre el cerebro.**

En los siguientes epígrafes, se describirá el algoritmo general del análisis de la actividad sincronizada y posteriormente se discutirán algunas de las suposiciones principales acerca de la anatomía y la fisiología neuronales que, en principio, deberían considerarse para aplicar las medidas de sincronización.

### 3. El método de estimar sincronía

Si se considera la sincronización en el sentido estrecho: “el fenómeno de coordinación que ocurre en presencia de un acoplamiento débil”, entonces, existen dos términos cuyo sentido no debe confundirse: la sincronización como medida y la sincronización como fenómeno físico. Si bien un fenómeno físico de sincronización es develado a través de la medida sobre las señales que genera, no toda detección de sincronización (a través de la medida) se corresponde con un proceso físico de sincronización subyacente. En otras palabras, la sincronización que se mide no distingue entre acoplamientos débiles y fuertes.

Describiremos brevemente el algoritmo que típicamente se usa en el análisis (Rosenblum *et al.*, 1996; Mormann *et al.*, 2000; Pikosky *et al.*, 2001; Allefeld y Kurths, 2004). Sintéticamente, la sincronización es una medida de la constancia de la diferencia instantánea de fases entre dos señales durante una ventana temporal dada. De aquí se deriva que la primera tarea es definir el concepto de fase de una señal. Existen varios procedimientos cuyo

uso depende de la naturaleza de la señal. Si se tiene una señal que, al proyectarla en un plano, mantiene una rotación bien definida alrededor de un punto es posible usar el ángulo del vector cuyo origen está en el punto como la medida de la fase instantánea. Sin embargo, en muchos casos (como el nuestro mayormente) las señales oscilan de un modo más estocástico y no es posible encontrar de forma natural un centro de oscilación. Para esto se recurre a filtrar la señal usando filtros pasa-banda relativamente estrechos y de este modo se convierte a la señal en otra de apariencia más sinusoidal. El elegir cuales frecuencias se filtran es un problema que depende del estudio. Luego, necesitamos aun definir la fase de la oscilación y hay varias maneras de hacer esto. La manera más usual, y la que empleamos en nuestros estudios, es convirtiendo la señal filtrada (la cual se encuentra en el dominio de los reales), a una forma compleja (en el dominio de los complejos) para poder definir su fase. Esto se logra a través de la transformación de Hilbert que produce lo que se conoce como la señal analítica (fórmula 3 en Guevara R *et al.*, 2005 – último artículo). La señal analítica no es más que una señal compleja donde su parte real es la señal original y la parte imaginaria es la transformada de Hilbert de la señal original. En esta nueva señal la fase queda automáticamente definida como la arcotangente del cociente entre la parte imaginaria sobre la real (fórmula 5 en Guevara R *et al.*, 2005). Haciendo esto mismo con dos señales y restando sus fases punto a punto nos quedamos con una señal de diferencias de fases en el tiempo. El próximo paso es usar una medida de la constancia de esta diferencia de fases en una ventana dada.

La elección del tamaño de la ventana puede ser crítica en ciertos estudios, pero en otros casos el resultado fundamental debe ser independiente de esto, siempre que se usen elecciones racionales. La racionalidad aquí está dada por un balance entre la sensibilidad con la cual deseamos medir una variación (recuérdese que queremos observar, en muchos casos, variaciones transitorias de la sincronización) y el disponer de un número suficiente de puntos como para que la medida tenga potencia estadística. Existe más de un modo de medir la constancia de una diferencia de fases, pero todos ellos son equivalentes en la práctica. El de uso más común es el “índice de sincronización” también llamado “coherencia media de fases” que se describe en Mormann *et al.* 2000 (fórmula 2 en Guevara R *et al.*, 2005).

#### 4. Acerca de la teoría de los osciladores acoplados y la posibilidad de que la sincronización cerebral se corresponda con la definición clásica.

Varios paradigmas de osciladores acoplados se han utilizado ampliamente en las neurociencias (Hoppensteadt y Izhikevich, 1997; Frank *et al.*, 2000; Goel y Ermentrout, 2002). La mayoría de esos resultados se han fundamentado a partir del modelo clásico de Kuramoto

(1984). Una excelente recopilación de los avances en este campo puede encontrarse en Strogatz (2000). El modelo de Kumamoto se caracteriza por su simpleza y su capacidad de captar aspectos posiblemente esenciales de las interacciones entre fases. Este ha sido aplicado para caracterizar una amplia variedad de fenómenos, desde radiación laser hasta estudios de dinámica de coordinación cerebral. Específicamente, dicho modelo ha encontrado interesantes aplicaciones en la descripción de las propiedades dinámicas de neuronas y grupos neuronales. Son de destacar en este sentido los trabajos de Goel y Ermentrout, (2002) y Galán *et al.*, (2005).

En general, las medidas de sincronización que se aplican a la actividad neuronal se han desarrollado para el estudio de osciladores débilmente acoplados, y se asienta en tres características fundamentales: *Osciladores intrínsecos* que se acoplan de manera *débil* y *global*. Por otra parte, la definición de sincronización introducida por Pikovsky *et al.*, 2001 solo necesita que los osciladores sean intrínsecos (o auto-mantenidos), y que estén débilmente acoplados. En simulaciones computacionales es relativamente fácil cumplir estos requerimientos, pues las “células” que se modelan pueden mostrar actividad rítmica por todo el tiempo que se desee y el acoplamiento se trata como un parámetro de la simulación.

La pregunta en este caso es si realmente esas tres propiedades están presentes en las células y circuitos cerebrales reales (incluyendo los componentes gliales).

Aparentemente el acoplamiento débil se cumple, pues las neuronas se acoplan por sinapsis eléctricas y químicas. Estas últimas se apoyan en un número elevadísimo de neurotransmisores y sus receptores correspondientes, que operan sobre canales iónicos cuya apertura o cierre conduce a cambios en el potencial de la membrana celular (Ferreira y Marshall, 1985). Las sinapsis eléctricas se corresponde con las conexiones directas entre dos citoplasmas celulares mediante complejos proteicos denominadas conexones, uniones comunicantes o “gap junctions” (Pérez Velázquez y Carlen, 2000). Tanto los potenciales asociados a la actividad de las sinapsis químicas o potenciales post-sinápticos (PSP), como los acoplamientos por uniones comunicantes son muy pequeños: un PSP normal tiene una amplitud de 0.1-2 mV (Ferreira y Marshall, 1985), lo cual significa que se necesitan varias neuronas con una salida relativamente sincronizada para que una célula diana sea capaz de sobrepasar el umbral de voltaje para la generación de un potencial de acción. En este sentido, es que el acoplamiento en el sistema nervioso pudiera clasificarse como débil.

Sin embargo, la situación es siempre más compleja al considerar un cerebro real: existen ocasiones cuando las neuronas se han despolarizado lo suficiente como para desencadenar potenciales de acción. En esos casos, a la par de que el PSP que llega sigue siendo “débil”, su influencia puede ser grande, y esto pudiera considerarse como una situación

en la cual la célula está cercana a un punto de bifurcación (Hoppensteadt y Izhikevich, 1997). La avalancha continua de impulsos sinápticos en el cerebro intacto resulta en fluctuaciones del potencial de membrana de las células, lo cual hace que algunas células se acerquen al umbral de excitación (Destexhe *et al.*, 2001), y esto pudiera conducir a que entradas altamente sincronizadas no sean tan relevantes.

Ahora, ¿son las neuronas osciladores intrínsecos auto-mantenidos? En realidad, son muy pocas las neuronas del sistema nervioso central que pueden ser consideradas como osciladores auto-mantenidos o “marcapasos”, como se les conoce en neurobiología.

Probablemente uno de los ejemplos más claros de células marcapaso son las neuronas del núcleo de la oliva inferior, que constituyen la principal entrada a las células de Purkinje del cerebelo (Llinas *et al.*, 1974; Manor *et al.*, 1997). Otro grupo de células que se aproxima al concepto de marcapaso es el núcleo reticular del tálamo. Se ha mostrado que el núcleo reticular del tálamo aislado (deafferentado), cuyas entradas sinápticas desde otras áreas del cerebro se han seccionado, continúa siendo capaz de generar actividad rítmica en el rango de frecuencias de 8-14 Hz (Steriade *et al.*, 1987); Estas oscilaciones se denominan husos (“spindles”) y se corresponden con estados de somnolencia y sueño. Por otra parte, también las neuronas septales tienen la capacidad de descargar rítmicamente (Serafin *et al.*, 1996), lo cual reviste importancia por ser el septum un determinante importante del ritmo theta (5-8 Hz) de apariencia sinusoidal en el hipocampo (Stewart y Fox, 1990), el cual parece estar implicado en la formación de la memoria y la orientación (Caplan *et al.*, 2003). Asimismo, se han descrito generadores de patrones centrales en el tallo cerebral y la médula espinal (Arshavsky *et al.*, 1997), que son responsables de la conducta motora rítmica (por ejemplo la respiración). Sin embargo, la gran mayoría de las neuronas no manifiestan ciclos límites estables, y por lo tanto no constituyen osciladores ni periódicos ni auto-mantenidos. La neurona piramidal típica, que es el principal componente de los circuitos corticales (Fuster, 1995; Abeles, 1991), por ejemplo, debe responder a una entrada despolarizante constante con patrones de descarga irregulares (aperiódicos) mientras que si la entrada se mantiene por un tiempo relativamente prolongado (lo que en la escala temporal de una neurona se corresponde con unos cuantos cientos de milisegundos) la descarga de las células incluso se detiene, en un fenómeno conocido como adaptación espiga-frecuencia (Fuhrmann *et al.*, 2002). De esta manera, se observa, con mucha frecuencia, la variabilidad, la transitoriedad y la no estacionaridad en los trenes de impulsos neuronales, características estas muy comunes en la actividad del cerebro, que limitan la aplicabilidad de los formalismos de osciladores acoplados. Esta variabilidad puede atribuirse, en parte, a la naturaleza estocástica del funcionamiento de los canales iónicos operados por voltaje en la membrana celular (Schneidman *et al.*, 1998), así como a la naturaleza azarosa de

la transmisión sináptica (Abeles, 1991). En general, las neuronas presentan diferentes patrones de descarga en dependencia del estado conductual o cognitivo del sujeto. Así por ejemplo, es posible concebir que se adscriba una frecuencia “intrínseca” para las descargas de las células talámicas durante el sueño de ondas lentas, cuando esas células presentan patrones de descarga en ráfaga cercanos a la periodicidad. Sin embargo, las células talámicas descargan fundamentalmente en un modo de no ráfagas durante los estados de vigilia. De esta manera acaso sea posible usar frecuencias intrínsecas “funcionales” considerando los estados intrínsecos del cerebro, aun cuando las oscilaciones no son completamente intrínsecas, sino que dependen de la interacción de las entradas sinápticas y las propiedades intrínsecas biofísicas de la membrana (Abeles, 1991; Ferreira y Marshall, 1985; Byrne y Berry, 1989).

En última instancia, surge la interrogante de si las redes del cerebro realmente están acopladas. El acoplamiento global es otra asunción muy común en los modelos de actividad cerebral (Frank *et al.*, 2000; Rosenblum y Pikovsky, 2004;). Las áreas del cerebro tienden a estar conectadas recíprocamente mediante sinapsis químicas, lo cual es un hecho anatómico bien conocido, pero las redes normalmente no están acopladas *globalmente*. Sin embargo, deben considerarse algunas redes acopladas *quasi-globalmente*. Las más notables son las redes de células gliales, donde los astrocitos se acoplan mediante uniones comunicantes de modo tan completo que llegan a conformar un sincitio, y pueden, por tanto, ser consideradas como un medio continuo (un citoplasma continuo). Este medio quasi-homogéneo puede conformar una sustrato para aplicar aquellos formalismos que son óptimos para los medios continuos: las ecuaciones de Wilson y Cowan (1973), frentes de ondas viajeras (Nunez, 2000), y, en general, aquellos paradigmas que tratan al tejido nervioso como un medio homogéneo.

No obstante, las células gliales no generan potenciales de acción y por lo tanto no pueden tratarse como osciladores intrínsecos, si se asume a los potenciales de acción como inherentes a esta propiedad. Esta consideración también puede imponer límites a la aplicabilidad de los formalismos de Wilson y Cowan para el caso de redes gliales, y esos modelos son más apropiados para eventos rápidos como es el caso de los potenciales de acción.

Una aplicación reciente de esos modelos al estudio de ondas espirales en rebanadas de corteza cerebral (“slices”) ha sido presentada por Huang *et al* (2004). No obstante, si se es menos restrictivo en cuanto al concepto de “actividad rápida” y se incluyen no solamente los potenciales de acción, sino también las oscilaciones en el potencial de membrana, entonces las células gliales exhiben oscilaciones el potencial de membrana que son, en algunos casos, periódicas, particularmente en estados patológicos como las descargas paroxísticas epileptiformes (Amzica y Steriade, 2000), o durante la depresión propagada, que ocurre como

resultado de un trauma cerebral o una isquemia, y que constituye una real onda viajera que se propaga tanto por neuronas como por astrocitos y que se asocia con daño tisular si simultáneamente hay condiciones de hipoxia (Martins-Ferreira *et al.*, 2000; Somjen, 2004). Es también de interés considerar ensambles neuronales acoplados quasi-globalmente, y esas redes, llamativamente, tienden a exhibir ritmos periódicos. Para encontrar esas redes, es necesario buscar acoplamiento mediante uniones comunicantes, pues son estas las que proporcionan el acoplamiento global más notorio. Es posible encontrar unos pocos ejemplos: las neuronas de la oliva inferior, una de las primeras entidades en el sistema nervioso central donde se ha encontrado un extenso acoplamiento mediante uniones comunicantes (Llinas *et al.*, 1974); el anteriormente mencionado núcleo reticular del tálamo y otras neuronas talámicas (Hughes *et al.*, 2002; Landisman *et al.*, 2002); y las redes compuestas por neuronas inhibitorias (Galarreta y Hestrin, 2001). Esas tres áreas (en realidad se trata de ensambles, pues las interneuronas no se restringen a áreas localizadas específicas) presentan una alta densidad de interconexiones mediante uniones comunicantes y, en algunos casos, como ocurre en las redes interneuronales, también están presentes conexiones mediante sinapsis químicas recíprocas. Muchos esfuerzos computacionales se han dedicado a la modelación de esas áreas, intentando simular las oscilaciones periódicas características de esos ensambles: los husos y otras oscilaciones periódicas del núcleo reticular del tálamo (Wang, 1994), la sincronización de ráfagas entre las interneuronas (Skinner *et al.*, 1999), y las oscilaciones del potencial de membrana en las células de la oliva inferior (Manor *et al.*, 1997). No debe ser pura coincidencia que esas redes acopladas quasi-globalmente sean propensas a generar actividad periódica sincronizada, lo cual pudiera ser considerado como una manifestación de los fenómenos propios de osciladores acoplados (Pérez Velázquez, 2003).

La conectividad recíproca entre circuitos cerebrales es también algo muy a tomar en cuenta por el especialista en modelación neuronal, y tiene que ver con escalas y jerarquías anatómicas. La bidireccionalidad de la conectividad sináptica es cierta solamente si se consideran las redes apropiadas: así, por ejemplo, el tálamo y la neocorteza se consideran como acoplados recíprocamente, pero esto es cierto solamente si ambas regiones se toman como un todo. La manera en que esto ocurre es dirigiendo su entrada principal hacia la capa IV de la neocorteza, conformada por células estrelladas (Fuster, 1995), mientras que la retroalimentación neocortical hacia el tálamo parte fundamentalmente desde las capas corticales profundas V o VI.

De esta manera, si consideramos a las capas corticales como las redes sobre las que se basa la modelación de interés, el tálamo y la corteza no están conectados recíprocamente (por ejemplo la capa I prácticamente no tiene ninguna conexión directa con el tálamo). Sin



embargo, si se les considera como un todo, la neocorteza y el tálamo pueden considerarse como bidireccionalmente conectados. El procesamiento de información que ocurre después de que la entrada talámica entra a la capa IV y finalmente es enviada a otras áreas del cerebro, plantea algunas interrogantes agudas sobre cómo derivar modelos, o sobre cómo analizar o interpretar los registros neuronales, que toman en cuenta esas transformaciones o procesamientos de información “internos”. La anatomía cerebral abunda en ejemplos en este sentido. Para mencionar solo un ejemplo más al respecto, la fuerte entrada desde el septum hacia el hipocampo que resulta en el ritmo theta (Stewart y Fox, 1990; Serafin *et al.*, 1996), y en la retroalimentación un tanto limitada de cierta población de neuronas (inhibitorias) del hipocampo hacia un conjunto específico de neuronas septales (también inhibitorias Gulyas *et al.*, 2003). Ya sea directa o indirectamente, todas las áreas del cerebro están interconectadas. El retardo sináptico en las conexiones de largo rango añaden complicaciones adicionales a los intentos de modelar, pues la introducción del factor de retraso temporal en las ecuaciones resulta en un problema de reconstrucción de un espacio de fase de dimensión infinita (Shahverdiev *et al.*, 2002; Breakspear, 2004; Jirsa, 2004).

Proponemos que, en general, es posible expandir la temática del análisis de sincronización considerando no solamente la clase de sistemas que sincronizan como resultado de un acoplamiento débil entre osciladores periódicos auto-mantenidos (según la definición clásica presentada en este documento), sino también el caso de “sincronización forzada” (lo cual evidentemente no es la sincronización a la cual Pikovsky *et al.*, 2001 hace referencia) por fuerzas externas donde el acoplamiento no es necesariamente débil. Parece más plausible, para los estudios del cerebro, admitir que este último es el principal operante, mientras que la sincronización mutua entre osciladores periódicos auto-mantenidos es más escaso y pudiera estar presente en los ejemplos antes señalados del núcleo reticular del tálamo y la oliva inferior, donde las neuronas exhiben un tipo de actividad marcapasos intrínseca y están acopladas extensamente. Por otra parte, existen numerosos ejemplos de oscilaciones forzadas: en el septum conduciendo al hipocampo a un ritmo theta (5-8 Hz), o más propiamente, cuando las neuronas del septum fuerzan a las células inhibitorias del hipocampo produciéndose un ritmo coherente que se registra en forma de potenciales de campo locales; en la interacción talamocortical; en las áreas corticales occipitales conduciendo otras regiones vecinas a un ritmo alfa coherente (Lopes da Silva *et al.*, 1980); y en general en cualquier parte del cerebro conduciendo a otras redes de modo periódico o aperiódico.

El formalismo matemático que se usa para identificar actividad sincronizada (ver la siguiente sección) no distingue entre los casos de sincronización de osciladores auto-mantenidos y la sincronización forzada. Como consecuencia, independientemente de las

propiedades del sistema físico que se haya considerado, no hay necesidad de suponer de antemano un modelo físico estricto para redes neurales reales. Aun cuando este hecho raramente se afirma de manera explícita, y no necesariamente es entendido por todos, ha propiciado el amplio uso del análisis de sincronización en estudios del cerebro.

## 5. La sincronía en los estudios del cerebro epiléptico

Los estudios de sincronización en el cerebro epiléptico han tenido una historia larga (Petsche y Brazier, 1972) y se han utilizado una variedad de métodos para estimar la actividad neuronal correlacionada, desde correlaciones cruzadas hasta la sincronización de fases (Cohn y Leader, 1967; Gotman, 1981; Mormann *et al.*, 2000; le van Quyen *et al.*, 2001; Netoff y Schiff, 2002; Mormann *et al.*, 2003; Chavez *et al.*, 2003; Chavez *et al.*, 2005). Existen además algunos resultados que discuten las ventajas de un método sobre otro (Lachaux *et al.*, 1999; Quiroga *et al.*, 2002). Podemos decir que la actividad epiléptica ha sido estudiada en su mayor parte, en lo que respecta a la actividad coordinada, a través de su evolución temporal (Jouny *et al.*, 2005), más que por su organización espacial, lo cual sería un análisis mucho más complejo debido a la gran variedad de patrones espaciales fluctuantes. Algunos estudios, sin embargo, han empezado a analizar los aspectos espaciales de sincronización en la actividad de cerebro, de los cuales podemos ver ejemplos representativos en el estudio del temblor de la enfermedad de Parkinson (Tass *et al.*, 1998), los ritmos del sueño (Sejnowski y Destexhe, 2000), y tareas de conducta específicas (Wallenstein *et al.*, 1995; Anokhin *et al.*, 1999; Fuchs *et al.*, 2000; Tass *et al.*, 2003). En el caso particular de la epilepsia, la inferencia general que surge de una variedad de estudios de sincronización durante esta patología es que, mientras los registros electrofisiológicos crudos (obtenidos generalmente como EEG, o con menor frecuencia MEG) parecen mostrar "hipersincronía" a través de toda la neocorteza (a los ojos del clínico), en la realidad la sincronía no ocupa tanto espacio. La sincronía local, en vecindades corticales relativamente pequeñas aumenta claramente durante los ataques (los periodos ictales), pero la sincronía de largo alcance, ha sido raramente encontrada. Estudios iniciales en ataques evocados con penicilina en la corteza de conejo, revelaron que los ataques empiezan localmente y que la coherencia en la frecuencia de la oscilación es inversamente proporcional al área del tejido cortical implicado (Petsche *et al.*, 1984). La sincronización local aumentada durante los ataques fue documentada en EEG (van Putten, 2003), así como en registros intracerebrales (Mormann *et al.*, 2000; 2003). Claramente, el hecho de que potenciales electromagnéticos de gran amplitud sean registrados durante los ataques es una demostración de una sincronización local anormalmente fuerte. Esto puede deberse a que células cercanas

están respondiendo con potenciales de acción de manera sincronizada en fase o porque el área debajo del electrodo está mostrando una fuerte actividad sináptica de entrada que llega de otras áreas más distantes, lo cual, de nuevo, indica sincronía de algún tipo. Vale decir que la interpretación fisiológica de la sincronización que se mide de potenciales extracerebrales (EEG, MEG) no es trivial. Una razón es que estos potenciales representan una superposición de entradas sinápticas al área donde el electrodo se localiza que además se suma a los trenes de espigas generados por dichas células. Otra complicación tiene que ver la relación entre los métodos de sincronización y el tipo de montajes de referencia que comúnmente es utilizado en registros de EEG, los cuales tienden a producir medidas de coherencia artificiales (Fein *et al.*, 1988; Zaveri *et al.*, 2000; Trujillo *et al.*, 2005). Una pregunta queda todavía en pie: ¿qué sucede con la sincronización que se mide a través del método de la señal analítica (Gabor, 1946) cuando se usan montajes referenciales?

Las escalas de tiempo en las cuales ocurre la sincronización durante los eventos epilépticos debe también ser considerada, porque es concebible que podría haber desincronización entre los potenciales de acción de neuronas individuales (esto ocurriría en escalas de tiempo cortas) y sincronización en escalas temporales más lentas relacionadas con la actividad en ráfaga o salvas “burst” y las entradas sinápticas. Algunos estudios han investigado estas consideraciones (Netoff y Schiff, 2002; Chávez *et al.*, 2005). Las conclusiones, de momento, indican que hay períodos transitorios de sincronización en escalas de tiempo diferentes: la sincronía en frecuencias más altas fue observada comúnmente en vecindades locales durante el comienzo del ataque (Chávez *et al.*, 2005). Una dimensión adicional se incorpora si nos interesamos por sincronías en frecuencias donde una es un múltiplo racional de la otra ( $n:m$  frequency locking), lo cual es una generalización de la clásica medida donde la relación de frecuencias es 1:1. Respecto a esto, Pérez Velázquez *et al.*, 2007 encuentran evidencias de complejos patrones de coordinación de frecuencias durante crisis generalizadas.

Un problema de gran interés dentro del campo de epilepsia consiste en la predicción de los ataques. No sorprendentemente, existe una buena cantidad de estudios sobre la anticipación del ataque, algunos usando medidas de sincronización de fase como indicadores o predictores de posibles ataques. En este marco, algunos estudios han descrito una disminución en la sincronización durante el período pre-ictal, poco antes del ataque (Mormann *et al.*, 2000; 2003; Chávez *et al.*, 2003; le van Quyen *et al.*, 2001; 2003) mientras otros estudios informaron un aumento en la sincronía local (van Putten, 2003), y otros donde no se encontró ninguna tendencia (Jouny *et al.*, 2005). Debido a que las frecuencias y las escalas temporales a las cuales se ha investigado la sincronía pueden diferir entre los estudios, y debido también a que

se han empleado diferentes métodos de registro (EEG extracraneal, MEG, registros de rejillas subdurales, electrodos intracerebrales profundos) estos resultados no pueden ser comparables y se requiere por tanto una interpretación cuidadosa. Es necesario distinguir además el tipo de epilepsia ya que los mecanismos pueden diferir notablemente. Quizás la expresión más clara de sincronización neuronal sería registrar simultáneamente de muchas neuronas individuales, y observar la sincronía entre potenciales de acción. Sin embargo, estos registros múltiples no son fáciles de realizar. Los registros duales, *in vitro* especialmente, son más factibles de alcanzar. Un reciente estudio de sincronización *in vitro* entre dos células piramidales del hipocampo registradas simultáneamente durante una actividad de tipo epileptiforme, mostró desincronización en escalas temporales cortas y falló en discernir un período del pre-ataque en términos de cambios en la sincronización (Netoff y Schiff, 2002).

Debido a que durante la actividad epileptiforme se desarrollan patrones espacio-temporales particulares de sincronía, es lógico pensar que, probablemente, se deberían dar cambios en estos patrones a medida que el ataque se aproxima. Sin embargo, el uso práctico de la determinación de sincronización como un medio para anticipar cuándo ocurrirán los ataques necesita todavía de refinamientos adicionales, sobre todo cuando se trata de estudiar la actividad epiléptica, que se caracteriza por grandes oscilaciones del campo electromagnético.

## 6. Los riesgos del análisis

Casi todos los resultados en el campo de la sincronización aplicada a registros cerebrales han asumido tácitamente que la sincronización entre sensores es un mapa de la sincronización entre fuentes ¿Podemos garantizar que esta simple ecuación es cierta? ¿Estamos listos para interpretar fisiológicamente cualquier sincronización que se mide de ondas cerebrales?

Tradicionalmente se ha considerado que el análisis de series sustitutas (surrogate analysis) es muy apropiado para producir medidas de significación estadística en el análisis de series de tiempo. Este análisis es una corrección que fue introducida por Theiler *et al.*, (1992) al estudio de las propiedades no lineales de las señales de EEG. Es un test de hipótesis que debe ser específicamente diseñado antes de sacar conclusiones derivadas de la aplicación de determinado procedimiento a datos reales. Para explicar la lógica del análisis de series sustitutas considérese por ejemplo, que se han encontrado altos valores de sincronización entre dos series específicas ¿Cuán alta es realmente esta sincronización? ¿Podemos considerarla significativa? Antes de responder esto debemos comparar nuestros valores de

sincronía con aquellos que se obtendrían de una población de señales similares donde solamente la sincronización ha sido eliminada. Estas nuevas series en dicha población se denominan series sustitutas. Lo que debamos entender por “similar” es clave en el análisis. Hay muchas causas que pueden afectar el valor de una medida de sincronización. Por ejemplo, la presencia de un espectro de potencias similar puede aumentar la sincronización en dos señales que no tienen en realidad ninguna interdependencia. Si existe sospecha de que el espectro de potencias está alterando el análisis esto pudiera aclararse construyendo un conjunto de  $N$  señales independientes con el mismo espectro de potencias que el de las series originales y posteriormente calcular los valores de sincronización entre pares de estas series construidas. Luego, la sincronización media de esta población de valores de sincronización podría ser usada en la hipótesis nula para validar la significación de nuestro resultado original. Los valores de sincronización podrían reportarse como valores de  $t$ , o alternativamente, en desviaciones estándar de la hipótesis nula, la media de la población. Debido a su gran rigor, esta metodología ha resultado de inmensa ayuda en el marco general del análisis matemático de señales de origen biológico. Siempre que exista la sospecha que algún elemento no deseado está afectando alguna medida debemos construir el modelo apropiado y comprar sus resultados con la medida original. En este caso, deberíamos construir señales donde estas características no deseadas están presentes, cualquiera que sean, mientras que las buscadas no lo están. Si el cálculo sobre este nuevo conjunto de series sustitutas produce resultados similares al original, entonces no podemos concluir que la característica buscada está presente.

En la práctica, aunque casi siempre se utiliza algún tipo de datos sustituidos en publicaciones relacionadas con el análisis bivariado de datos del cerebro, siempre existe la posibilidad de que podría no haberse considerado el conjunto completo de características no deseadas que se hubiese querido excluir. Por ello es válida la interrogante de si las series sustituidas son lo suficientemente completas como para excluir cualquier característica que pueda afectar. Típicamente el análisis de datos sustituidos está basado en propiedades de las señales que pueden especificarse independientemente. Nosotros consideramos que este puede no ser el tratamiento más justo cuando en realidad, y sobre todo en el caso de las medidas extracraneales, las señales son generadas de un sistema en el que se espera ocurra algún tipo de superposición o interdependencia espacial. Interrogantes similares han sido elaboradas en los notables trabajos de Paul Nunez (Nunez y Srinivasan 2006) en el caso del EEG y las medidas de coherencia. En estos trabajos, se estima la distorsión causada a partir de los generadores primarios de corrientes y las corrientes secundarias (conducción de volumen) sobre las medidas de coherencia. En registros extracraneales debido a la distancia entre la capa de sensores y la corteza cerebral, donde se originan los campos, es posible que el problema de la superposición directa (sin necesidad de incluir el efecto de las corrientes

secundarias) juegue un papel importante. En otras palabras, si consideramos que los registros de la actividad cerebral son producidos por un conjunto de generadores (pequeños grupos neuronales), el campo producido por dichos generadores puede sumarse a nivel de la capa de sensores de un modo no despreciable produciendo correlaciones artificiales cuando en realidad dichos generadores no están necesariamente correlacionados. Este efecto puede mejorarse al acercar los sensores a la corteza. En el mejor de los casos, con el EEG, donde los sensores están colocados directamente sobre el cuero cabelludo podría darse una distorsión adicional causada por la presencia de un electrodo de referencia, o sea otra fuente de contaminación. Ya que la mayoría de los estudios que se han hecho sobre sincronización de la corteza en su totalidad se origina de este tipo de registros se necesita de un análisis exhaustivo del impacto real de estos artefactos en el análisis. Esto nos lleva a la siguiente pregunta: ¿Es la sincronización que se estima a partir de ondas cerebrales registradas extracranealmente fisiológicamente realista? Nótese, que la intención de la pregunta no es conocer si existe un mecanismo de sincronización con alguna función cognitiva o cualquier otra relevante. El interés se ha centrado, más bien, en revelar si esta sincronización que se mide es la consecuencia directa de un proceso fisiológico (o sea, mediado por sinapsis) de información compartida entre grupos de células. Solo se desea dilucidar si la sencilla ecuación: “la sincronización entre señales implica la sincronización entre fuentes” es cierta.



## Las fluctuaciones en la sincronización de la actividad cerebral se correlacionan con la experiencia subjetiva del reconocimiento visual

Fluctuations in Neuronal Synchronization in brain activity correlate with the subjective experience of visual recognition.

José L. Pérez Velázquez, Luis García Domínguez, Ramón Guevara Erra. (2007) *Journal of Biological Physics* 33:49-59.

**Introducción:** El estudio de los correlatos neurológicos de los fenómenos subjetivos es un tema de mucho interés en las neurociencias actuales. En particular, según las modernas teorías que refuerzan la importancia de los estados coordinados transitorios de congregaciones neuronales, se estudian los patrones de actividad coordinada para responder numerosas preguntas relacionadas con la conducta y la cognición. En este trabajo se informa la correlación de un fenómeno biofísico con una experiencia subjetiva. Varios sujetos visualizan figuras con diferentes niveles de ruido e indican el momento (a determinado nivel de ruido) en el que reconocen la figura. La actividad cerebral es paralelamente registrada a través de un magnetoencefalograma. Posteriormente, las señales se cuantifican usando una medida de variabilidad o fluctuación de la sincronización.

**Materiales y Métodos.** A diez sujetos se les muestran 23 imágenes contaminadas con 20 diferentes niveles de ruido que se suceden gradualmente. Paralelamente la actividad cerebral era registrada a través de un MEG. Existe un nivel de ruido al cual la imagen puede ser reconocida y los participantes presionan un botón cuando esto sucede. A determinado nivel de ruido, que ocurre después del reconocimiento, la imagen es percibida con la mayor nitidez, sin embargo, este momento es el mismo para todos, y por lo tanto no tiene carácter subjetivo. Se mostraron, además, imágenes de ruido sin figura y estáticas, una superficie blanca o negra. Los registros de MEG son luego analizados usando una medida de variabilidad de diferencias de fase llamada coeficiente de difusión efectivo ( $D_{\text{eff}}$ ) Para obtener validez estadística se aplicó un análisis de datos sustituidos usando series que han sido desplazadas en el tiempo una con relación a la otra. De esta manera todas las propiedades de las series se mantienen (son las mismas series) pero eliminamos cualquier correlación temporal causal entre ellas.

**Resultados:** El  $D_{\text{eff}}$  resultó ser significativamente mayor cuando el sujeto visualizaba ruido únicamente que cuando observaba las superficies blanca o negra. El  $D_{\text{eff}}$  fue menor en los canales occipitales cuando el sujeto reconocía la figura, este efecto no se repitió en otros canales tomados al azar. En la corteza prefrontal se observaron valores mantenidos más bajos



del  $D_{\text{eff}}$  desde el momento del reconocimiento hasta el momento (o nivel de ruido) en el cual la imagen era mejor percibida.

**Conclusiones:** Estos resultados evidencian que la fluctuación de la sincronización en diferentes aéreas corticales está asociada con la percepción. Según lo observado parece haber un momento en el cual la percepción consciente se origina de una menor fluctuación de dicha actividad coordinada (valores más bajos de  $D_{\text{eff}}$ ).

## Curvas de respuestas de fase en la caracterización de la actividad epileptiforme

Phase response curves in the characterization of epileptiform activity.

J.L Pérez Velázquez, R. F. Galán, Luis García Domínguez, Y. Leshchenko, S. Lo, J. Belkas, E. Guevara Erra. (2007). *Physical Review E* 76,1.

**Introducción:** La actividad en forma de punta-onda (“spike and wave”) que es característica de los episodios epilépticos de ausencia ha recibido especial atención en las neurociencias por su carácter robusto y ha sido estudiada a través de numerosas herramientas matemáticas derivadas de la teoría de los sistemas dinámicos. En este contexto, por su carácter bien regular, puede describirse como un ciclo límite estable perturbado por ruido (Hernández Cáceres *et al.*, 1996). Esta actividad es producida por interacciones tálamo-corticales. Por tanto, podría en principio modelarse como la interacción de un sistema de dos osciladores acoplados. Este tipo de sistema puede ser a su vez reducido a un modelo de fases (Kuramoto 1984). Dicho modelo contiene términos que representan la interacción entre osciladores, las cuales toman la forma de funciones llamadas “curvas de restablecimiento de fases” (phase resetting curves). Por medio de perturbaciones eléctricas apropiadas, sobre el tálamo y la corteza, se hace posible indagar experimentalmente las formas de estas curvas para luego incorporarlas en el modelo y discernir aspectos importantes de la dinámica del sistema talamocortical.

**Materiales y Métodos.** Se usaron dos modelos de episodios de ausencia en ratas que representan los patrones típicos y atípicos de dicha actividad en humanos. El primer modelo producto de la inyección intraperitoneal de gamma-butirolactona (GBL) produce descargas de punta-onda solamente durante unas pocas horas luego del tratamiento mientras que el segundo, inducido por el tratamiento con el inhibidor de la síntesis del colesterol AY9944 (Cortez *et al.*, 2001), desarrolla esta actividad de manera crónica. Ambas actividades son muy similares excepto por su frecuencia media (~4 y ~8 Hz, respectivamente). Dos electrodos bipolares son implantados en ambos hemisferios de la corteza y un tercero en el tálamo. Estos electrodos se usaron indistintamente para registrar y estimular por medio de descarga eléctrica en forma de pulsos de corta duración.

Se aplicaron estímulos eléctricos débiles al tálamo y a la corteza mientras se registraba paralelamente de la corteza y el tálamo, respectivamente. Esta estimulación se usó para encontrar la forma de las curvas de restablecimiento de fases, las cuales expresan la variación

de la fase que ocurre en un oscilador como consecuencia de una estimulación que tiene lugar a una fase dada en el otro oscilador. La estimulación se efectuó a intervalos aleatorios durante el episodio epiléptico para cubrir todas las posibles fases (de 0 a  $2\pi$  rad). Posteriormente, se calcularon los estados estables de ajuste de fase a través de las ecuaciones de Kuramoto y se compararon las predicciones del modelo con valores obtenidos experimentalmente.

**Resultados:** Se encontraron las curvas de restablecimiento de fases para los sistemas tálamo-corteza y corteza-tálamo por medio de un ajuste de los puntos a una serie de Fourier. Introduciendo estos parámetros en la ecuación se pudo calcular los estados estables de la interacción. Esto es, estados donde la diferencia de fase entre tálamo y corteza no debe variar con el tiempo. Se encontraron dos estados estacionarios estables y dos inestables. Estos estados estables se correspondieron con las relaciones de fase que se observan directamente de los registros.

**Conclusiones:** Los resultados muestran una buena correspondencia entre el modelo teórico (con información experimental), y las observaciones experimentales. Esto señala su utilidad para posibles estudios futuros donde se tengan en cuenta complejidades adicionales. Nuestros resultados apoyan las tesis de otros sobre las propiedades de multiestabilidad del sistema nervioso y puede indicar que la metaestabilidad es una propiedad importante de la dinámica del tejido nervioso. Complementando observaciones empíricas, la teoría de los osciladores acoplados y la dinámica no lineal permiten una comprensión más profunda de las propiedades que puede sustentar la actividad coordinada del cerebro como sistema complejo.

## **Ausencias típicas vs. atípicas. Mecanismos de redes en la propagación de paroxismos**

Typical vs. atypical absence seizures: Network mechanisms of the spread of paroxysms.

José L. Pérez Velázquez, Jeanne Zhen Huo, Luis García Domínguez, Yevgeny Leshchenko, O. Carter Snead III. (2007). *Epilepsia* 48(8):1585-1593.

**Introducción:** Existen dos tipos fundamentales de ataques o episodios de ausencia, llamados “típico” y “atípico”. Entre sus diferencias está el circuito neural involucrado en su dinámica. En los episodios típicos solamente participa el circuito talamocortical mientras que en atípico puede estar involucrado también el sistema límbico. En este estudio se plantearon dos preguntas fundamentalmente, 1) Si estructuras cerebrales que no muestran la dinámica paroxística pueden estar afectadas durante los ataques, en términos de actividad sincronizada, en particular, el hipocampo y 2) si la alteración de procesos inhibitorios del hipocampo puede ser la causa de que la actividad paroxística se extienda más allá del circuito talamocortical en el caso atípico.

**Materiales y Métodos.** Se usaron dos modelos de ausencia en ratas uno del caso típico (tratamiento con GBL) y otro del atípico (tratamiento con AY9944). Tres pares de electrodos fueron implantados en el tálamo, la corteza y el hipocampo (uno a la izquierda y otro a la derecha en cada estructura). Luego se analizó la sincronía entre los potenciales de campo registrados por cada par de electrodos durante el proceso ictal. Además, se obtuvieron rebanadas del hipocampo a las cuales se les aplicó un protocolo de estimulación con pulsos pareados (paired-pulse depression) para medir la depresión relacionada con el segundo estímulo y obtener datos funcionales de inhibición.

**Resultados:** Se observó que, mientras que el hipocampo no muestra actividad paroxística, sus circuitos se hacen más sincronizados a altas frecuencias (>20Hz) en los momentos en que la actividad de punta-onda está ocurriendo en el circuito talamocortical. Ya que el hipocampo estaba sin duda bajo el influjo de la actividad paroxística aunque no la mostrase, nos preguntamos si la razón de que en el caso atípico se desarrollara la actividad paroxística no se debía a que sus mecanismos inhibitorios estuvieran del algún modo disminuidos. Para esto se aplicó una medida funcional de inhibición a rebanadas del hipocampo, la depresión de pulsos pareados. El resultado arrojó que la depresión era significativamente mayor en los controles que en el modelo atípico, lo que corrobora la hipótesis de que existe una afectación de los procesos inhibitorios en el hipocampo durante los episodios atípicos.

**Conclusiones:** Estos resultados conducen a una mejor comprensión de los mecanismos de la difusión de la actividad paroxística en diversas áreas. Se plantea que los circuitos neuronales de áreas que no muestran actividad paroxística pueden desarrollar actividad sincronizada al tiempo que el proceso ictal visible ocurre en otras áreas y que una inhibición debilitada puede conseguir el reclutamiento por el circuito paroxístico de estas otras áreas aparentemente no afectadas. Se propone que este pueda ser el mecanismo responsable del desarrollo de un paroxismo completo en regiones que no estaban afectadas originalmente por la actividad distante.

## ¿Sincronía aumentada durante la actividad epiléptica? Sincronización de fases local vs. distante en ataques generalizados

Enhanced synchrony in epileptiform activity? Local vs. distant phase synchronization in generalized seizures.

Luis García Domínguez, Richard A. Wennberg, William Gaetz, Douglas Cheyne, O. Carter Snead III, José L. Pérez Velázquez. (2005). *The Journal of Neuroscience* 25(35):8077-8084.

**Introducción:** Se considera tradicionalmente que la actividad epiléptica generalizada se traduce en una hipersincronía que abarca grandes áreas del cerebro. Este estudio se encarga de discutir esa tesis. Se analizaron registros de MEG de cuatro pacientes epilépticos durante la actividad epiléptica (generalizada) y se compararon con registros de sujetos sanos. Se analizó la extensión de la sincronización de fases, comparándose la sincronía local con la global. Se estudió un amplio rango de frecuencias de la actividad sincronizada y se compararon los periodos ictales con los interictales en cuanto a la extensión de la sincronía.

**Materiales y Métodos.** Se estudiaron 4 pacientes con alta probabilidad de ocurrencia de un ataque generalizado. De tres de ellos se obtuvo un registro de ~30 min que contenía al menos un episodio paroxístico. Todos estos registros fueron analizados en lo que respecta a la sincronización de fases entre todos los pares de canales posibles y frecuencias entre 3 a 55Hz. Para el procesamiento estadístico se empleó el análisis de series sustituidas, usando las mismas series originales pero desplazándolas en el tiempo una en relación a la otra en cada par.

**Resultados:** Los patrones y la extensión de la sincronización durante el ataque varía en cada paciente pero en general hay siempre un aumento de la sincronización local (en sensores separados por <3cm). No solamente se encontró sincronización en la frecuencia característica del paroxismo sino también en casi todo el espectro. La sincronía local es siempre mayor que la global en todos los pacientes y controles durante todo el tiempo, incluso durante la actividad paroxística. El nivel de sincronización basal fue el mismo entre pacientes y controles. Se observó una estructura en forma de cono bajo cierto mapeo que puede ser indicativo de un proceso de reclutamiento de áreas vecinas en la actividad paroxística. En uno de los pacientes se observó que cuando aparecía la actividad paroxística los patrones de sincronización para varias frecuencias podían diferir. En algunos canales se observó incluso un decremento notable de la sincronización durante el paroxismo en relación a periodos interictales. No se apreció ningún patrón especial o distinto antes de que ocurriera el ataque.

**Conclusiones:** El cerebro epiléptico muestra un nivel de sincronización basal similar al normal. Se propone que en ciertos casos el foco epiléptico puede ser definido localmente para cada área cortical y que cualquier red que comience a sincronizar vecinos puede ser considerado un foco. Esto, al parecer, produciría sincronización local pero no necesariamente global como hemos observado. Si bien el nivel de sincronización total, es algo mayor durante la actividad paroxística no hay evidencias de sincronía “generalizada”, o expresado más claramente, de que la extensión de la sincronización sea paralela a la extensión de la actividad paroxística en estas crisis generalizadas.

## **Aumento de la sincronización medida de fuentes desincronizadas: inspeccionando la significación fisiológica del análisis de sincronización en registros macroscópicos de todo el cerebro**

Enhanced measured synchronization of unsynchronized sources: inspecting the physiological significance of synchronization analysis of whole brain electrophysiological recordings.

Luis García Domínguez, Richard A. Wennberg, José L. Pérez Velázquez, Ramón Guevara. (2007). International Journal of Physical Sciences 2 (11): 305-317

**Introducción:** El uso del análisis de la actividad sincronizada del cerebro es particularmente tentador cuando las técnicas de registro son no invasivas, cubren todo el cerebro, y además tienen una alta resolución temporal. Tal es el caso del EEG y el MEG. Sin embargo, estos registros no están exentos de artefactos, como es el caso de la superposición. Si bien se ha comentado en ocasiones este posible artefacto no existe hasta hoy un estudio completo de las características de la distorsión y las condiciones bajo las cuales se genera. En este trabajo, usamos un modelo de actividad cerebral basado en un número de fuentes de-sincronizadas y estudiamos el efecto que esto producía en la sincronización que era medida desde afuera ¿Podemos obtener sincronización aun bajo estas condiciones?

**Materiales y Métodos.** Se diseñó un modelo de dipolos magnéticos usando la ley de Biot-Savart en un volumen con forma de cráneo. Un número de fuentes se distribuyó aleatoriamente dentro del volumen (y en otro caso en la superficie), y a cada una se le asignó una serie temporal generada aleatoriamente para garantizar que no estuvieran sincronizadas entre sí. Los resultados del análisis se compararon con aquellos obtenidos en condiciones reales. Variando algunos de los parámetros dentro del modelo se exploró un número de efectos y se explicaron algunas observaciones relacionadas con la actividad epiléptica.

**Resultados:** Por cuanto el modelo solo considera la ecuación de Biot-Savart no hay efectos relacionados con corrientes secundarias. Este sería un factor que tendería a crear incluso mayor distorsión en el análisis por eso separamos su efecto. Se ensayaron un número de condiciones y se obtuvo que los patrones de alta sincronización con canales vecinos y las distribuciones de fases medias eran, en ambos casos, muy similares entre el modelo y los datos reales. Se modeló también el caso de unas pocas fuentes con alta intensidad lo cual produjo patrones muy similares a los de un paciente epiléptico durante el paroxismo. Se observó además que si se incluyen dos fuentes sincronizadas en un medio ocupado por otras desincronizadas se obtenían patrones de sincronización complejos donde no era posible determinar con exactitud la naturaleza y posición de dichas fuentes.



**Conclusiones:** Si bien este estudio no explora el caso del EEG los resultados que se derivan son también aplicables a este con algunas variaciones no fundamentales. Lo observado demuestra los riesgos asociados con la interpretación de la sincronización en estudios extracerebrales. Estos riesgos tienen que ver esencialmente con la gran separación entre las fuentes y los sensores lo cual posibilita que la actividad de una región relativamente grande se integre a nivel de cada sensor. En registros intracorticales o rejillas subdurales, este problema no está presente. Observamos también que una actividad desproporcionadamente alta de un número pequeño de fuentes puede producir el patrón de sincronización característica que observamos en algunos paroxismos (véase el artículo precedente) sin que ocurra, necesariamente, actividad sincronizada. Por lo tanto, el aparente fenómeno de reclutamiento de áreas corticales que observamos cuando se estudiaron los patrones de sincronización durante las crisis epilépticas registradas mediante MEG puede ser el resultado del aumento y luego disminución de una o unas pocas fuentes sin que tenga lugar proceso de sincronización alguno.

## **Medidas de sincronización de fases usando registros electroencefalográficos ¿Qué podemos decir realmente acerca de la sincronización neural?**

Phase synchronization measurements using electroencephalographic recordings. What can we really say about neural synchronization?

Ramón Guevara, José L. Pérez Velázquez, Vera Nenadovic, Richard A. Wennberg, Goran Senjanović, Luis García Domínguez. (2005). *Neuroinformatics* 25(35):8077-8084.

**Introducción:** Los registros de EEG sobre el cuero cabelludo son los más usados en el análisis de la actividad cerebral total, y particularmente en el análisis de actividad sincronizada. Como lo que se mide es una diferencia de potencial, estos registros típicamente se obtienen usando un electrodo de referencia ubicado en algún sitio de la cabeza. Nos preguntamos si la presencia de esta señal de referencia afectaba o no la interpretación fisiológica del análisis de sincronización.

**Materiales y Métodos.** El problema del efecto del electrodo de referencia en el EEG de cuero cabelludo es abordado de tres formas diferentes: 1) analíticamente, definiendo inicialmente la fase de cada señal como la que se obtiene de la transformada de Hilbert; 2) geométricamente y 3) numéricamente, recreando la misma situación del EEG al usar registros MEG donde se efectúan substracciones para simular la presencia de señales de referencia.

**Resultados:** Se muestra que, para el caso de un electrodo de referencia único, la sincronía que se mide, no representa, en el caso general, la sincronía real entre grupos neuronales. La sincronía que se mide depende fuertemente de la relación de amplitudes entre las series involucradas. Las múltiples maneras de obtener una referencia promedio no mejoran los resultados suficientemente. Se muestra geométricamente en que radica la principal distorsión y se considera que no existe un modo adecuado de interpretar la sincronía si se mantiene una referencia fija, ya sea promedio o no.

**Conclusiones:** Muchos de los resultados en este campo basados en este tipo de metodología deberían ser reexaminados con más cuidado. Se sugiere que deben buscarse otras variantes a la referencia única, en particular cualquier post-procesamiento que produzca señales libres de referencia puede ser útil, como el caso del montaje Laplaciano.

## Discusión General

---

En esta tesis, se han expuesto un conjunto de trabajos cuyo factor común es el estudio de la actividad sincronizada en el cerebro. Los dos últimos resultados consisten en el análisis crítico de las técnicas para evaluar esta sincronización, en particular, la repercusión de estas en registros extracraneales.

Se ha incluido un resultado referente a la actividad cognitiva, fuera del marco de la patología, porque ayuda a entender mejor las aplicaciones de las medidas de sincronización en su más amplio dominio dentro de las neurociencias. Este trabajo, coincide exactamente con la hipótesis general que esbozamos al inicio de la introducción. Es una búsqueda de los paralelos fisiológicos de instantes cognitivos específicos a través de una medida relacionada con la sincronización, en este caso una medida de las fluctuaciones en las diferencias de fases asociadas con la percepción. Dentro de este contexto nuestro trabajo se centra en el reconocimiento visual de patrones enmascarados por ruido. Tradicionalmente, se ha asumido que, tanto en los sistemas técnicos como en los estudios psicofísicos, el ruido es un elemento perturbador que distorsiona la calidad de la percepción. Sin embargo, desde hace algunos años se viene apreciando el fenómeno denominado "resonancia estocástica", donde paradójicamente, la presencia de ciertos niveles de ruido ha permitido detectar estímulos con energía subumbral tanto en detectores técnicos como en la percepción biológica. En ese sentido se ha llegado a afirmar que el ruido puede jugar un papel "constructivo" en el sistema sensorial de invertebrados y mamíferos.

Nuestra motivación proviene fundamentalmente de dos trabajos precedentes, el primero, Mori y Kai (2002), donde se explora el fenómeno de la resonancia estocástica en el sistema visual humano. Y el segundo, Neiman *et al.*, (1998) donde se emplea una medida de las fluctuaciones de las diferencias de fases en el estudio de la resonancia estocástica en un sistema físico. Aquí se hipotetizó inicialmente que si existen procesos de resonancia estocástica asociados a las relaciones de fases de las señales registradas del área visual durante los instantes de mejor reconocimiento o percepción debería darse un decremento de la medida de fluctuación de fase. Sin embargo, el resultado no fue exactamente este: una menor fluctuación se asociaba más claramente al reconocimiento de la imagen enmascarada por el ruido que al instante de mejor percepción. Esto, no obstante, es aun más interesante ya que la medida física se correlaciona con un instante subjetivo (el reconocimiento o conciencia inicial de la imagen de que se trata) y no con el momento cuando más claramente se identifica el objeto, el cual es de orden mas objetivo, como se pudo comprobar.

En general, resultados como este refuerzan la importancia del análisis de la actividad coordinada en la práctica y apoyan aquellas teorías de la mente que defienden el rol de la coordinación. Considérese que esta actividad coordinada debe ser necesariamente transitoria ya que los procesos cognitivos que, al parecer, son producidos por ella, deben sucederse rápidamente. Es por esto que hemos seleccionado, para este análisis, una medida de la fluctuación de las diferencias de fase. Si bien usualmente se insiste en el rol de la sincronización, esto no significa necesariamente alta sincronización. Se le debe atribuir igual importancia a la desincronización, o baja sincronización: en Rodríguez *et al.*, (1999) se observa como procesos de desincronización forman parte del proceso cognitivo de reconocimiento de caras. En general, cualquier desviación significativa de un patrón basal de sincronización puede señalar nueva información, es decir, puede ser usado por el cerebro como un símbolo más de su lenguaje. Una actividad coordinada sostenida en el tiempo carece de sentido ya que no aportaría nueva información, por lo que, es de esperarse, que en un cerebro sano se exploren un número de asociaciones (y des-asociaciones) entre diferentes regiones en un tiempo relativamente pequeño.

La actividad sincronizada sostenida es, consecuentemente, patológica. Esto es precisamente lo que se obtiene en los trabajos que exploran diferentes facetas de la actividad epiléptica. En dichos estudios, se presenta un grupo de observaciones que escaparían al ojo del clínico. La actividad sincronizada, a diferencia de la actividad paroxística de series individuales, no puede verse a simple vista (un ejemplo notable de esto se discute en Quiroga *et al.*, 2002 asociado también a la epilepsia). Incluso más, una alta sincronización puede darse entre series que no muestran una actividad significativamente alta. Vemos que, midiendo con electrodos intracerebrales durante las crisis de ausencia típica, el hipocampo “siente” el paroxismo a través de su actividad sincronizada, pero no lo desarrolla. Al parecer, se postula, mecanismos inhibitorios lo prohíben. Proponemos, de nuestras observaciones, que los circuitos neuronales de áreas que no muestran actividad paroxística pueden desarrollar actividad sincronizada al tiempo que el proceso ictal visible ocurre en otras áreas y que, dada esta condición, una inhibición debilitada podría conseguir el reclutamiento por el circuito paroxístico de estas otras áreas aparentemente no afectadas. Se propone que este pueda ser un mecanismo general responsable por el desarrollo de un paroxismo completo en regiones que no estaban afectadas originalmente por la actividad distante en crisis, por ejemplo, de origen focal pero secundariamente generalizadas. Estos resultados conducen a una mejor comprensión de los mecanismos de la difusión de la actividad paroxística en diversas áreas y concuerdan con otras observaciones anteriores donde se señala un decremento de la inhibición en eventos epilépticos (Kapur *et al.*, 1989). Asociado a esto, otros resultados han mostrado también que en modelos de epilepsia de ratas hiper-estimuladas (kindled rats) la inhibición del

hipocampo se convierte en facilitación cuando las ratas están completamente hiper-estimuladas (Lopes da Silva *et al.*, 1994). También en estudios *in vitro*, se han mostrado que una pequeña reducción de la inhibición en rebanadas de hipocampo es suficiente para que se desencadene una actividad paroxística (Menéndez de la Prida y Pozo 2002).

El uso de electrodos intracerebrales aquí es bien apropiado (véase las conclusiones del análisis de las crisis generalizadas en MEG), nótese que la actividad del hipocampo no se contamina por la actividad paroxística talamocortical y por esto resulta posible un estudio separado de sus propiedades. El análisis añadido de la electrofisiología de la inhibición en rebanadas de hipocampo de los mismos animales es un ejemplo de cómo una diversidad de técnicas confluyen para ofrecer una respuesta tentativa a la hipótesis inicial.

Se considera también dentro de esta tesis un análisis diferente del acostumbrado cálculo de la sincronización en series de tiempo: la modelación del sistema tálamo-cortical durante los mencionados periodos de crisis de ausencia. Para esto, exploramos activamente los parámetros del sistema por medio de la estimulación eléctrica y redujimos el tálamo y la corteza a dos osciladores cuyas propiedades nos interesa investigar. Esta reducción es drástica, pero no por eso debemos considerarla menos útil. Siempre que, a través de ella podamos predecir otras observaciones, la reducción se justifica. La corteza no es un oscilador sino un “enjambre” de osciladores de diferente índole. Sin embargo, la patología parece disminuir enormemente los grados de libertad, la cantidad de información y consecuentemente el sistema se torna más vulnerable a la modelación a través de esquemas sencillos. Esto ha venido sucediendo con la actividad epiléptica desde hace algún tiempo. Y concuerda con la tesis válida para muchos sistemas de que la patología está íntimamente asociada a la disminución de la complejidad (Tononi *et al.*, 1998, Hernández Cáceres *et al.*, 2005). Dicha modelación a través del formalismo introducido por Kuramoto (1984) ha sido inicialmente propuesta para el estudio de las propiedades de neuronas individuales (Galán *et al.*, 2005), y no ha sido aplicada, de acuerdo a nuestro conocimiento, al estudio de poblaciones de neuronas *in vivo*.

El estudio de los procesos de sincronización que se derivan técnicas no invasivas es, por razones obvias, el más difundido de todos. En este sentido logramos registrar un número de ataques epilépticos, todos de origen generalizado, y nos dimos a la tarea de analizar dichos registros bajo la lupa de la sincronización. Este estudio es poco frecuente en la literatura científica en el sentido de que se analizan periodos de actividad epiléptica registrados en MEG (paralelamente registramos también EEG). No es común registrar esta actividad dentro de esta técnica por su elevado costo y el carácter impredecible de las etapas paroxísticas. Esta fue una primera experiencia en la aplicación de la metodología de la sincronización a señales reales y

en aquel momento carecíamos de un conocimiento claro de las limitaciones de este análisis. A pesar de esto se obtuvo un número de observaciones validas y notables.

El hecho más sobresaliente de nuestro estudio es que la presunta “hipersincronía” con la que a menudo se suelen identificar las crisis generalizadas no resulta clara luego de estos resultados. Nuestras observaciones conducen a reconsiderar dichos postulados ya que la actividad sincronizada de estas crisis en unos casos no pasa de ser local y en otros, aunque llega a involucrar canales distantes, no los incluye a todos. Como se observó, es posible incluso que durante la crisis ciertos canales se desincronicen significativamente por debajo de su patrón basal de sincronización interictal. Esto desde luego, no forma parte de lo esperado y es una observación que pudiera ser mejor inspeccionada en posteriores estudios. La idea de la desincronización asociada al paroxismo ha sido además adelantada en Netoff y Schiff (2002) usando registros duales de patch-clamp, una escala que, aunque totalmente desvinculada de la de la que aquí se analiza, probablemente ofrezca soporte a nuestras observaciones.

Es importante notar que tanto en el análisis de registros intracerebrales en el caso del estudio de las crisis típicas vs. atípicas, como en este último estudio en MEG, el uso de los métodos numéricos de análisis de la actividad sincronizada ha develado aspectos inesperados de dicha actividad. En el primer caso encontrándose sincronía entre series aparentemente desincronizadas y en el segundo caso obteniéndose precisamente el efecto contrario.

Una observación, en particular, llamó nuestra atención en lo referente a la distribución espacio-temporal de la sincronización: durante el paroxismo, y ocurriendo a la vez en casi todo el cerebro, pequeñas vecindades de actividad sincronizada tendían a aumentar en tamaño y luego a reducirse hacia el final de este ¿Señalaría esto la presencia de un fenómeno de reclutamiento? Esta fue una hipótesis preliminar, una observación atractiva pero a la vez difícil de concebir a través de un modelo exacto ¿Cómo explicar que este reclutamiento se diera a un nivel local en casi todo el cerebro pero que, sin embargo, no llegara a ser generalizado? O de un modo más sencillo, ¿cómo explicar que A se sincroniza con B, y B con C pero no se da el caso de que A se sincroniza con C? Como cabría esperar, la transitividad de la sincronización en datos reales sólo falla en muy pocas ocasiones (estudio no publicado). De momento no se encontraba un modelo físico simple que explicase esta observación. Sin embargo, esta aparente paradoja fue la principal razón de que se produjera, como veremos posteriormente, el estudio sobre el efecto de la superposición de campos donde el fenómeno quedo explicado de una manera sencilla.

Un análisis de la actividad sincronizada usando EEG es, en apariencia, igualmente viable. Sin embargo, el EEG resulta de medir diferencias de potencial entre dos sitios del cuero cabelludo utilizándose, a menudo, un sitio único como referencia para todos los demás. Véase

que, aunque el potencial (respecto al infinito) es una propiedad que puede caracterizar la actividad de una región de cerebro, una diferencia de potencial entre dos regiones tiene una interpretación menos clara. Dado esto, nos preguntamos si la interpretación de la actividad sincronizada era afectada de un modo similar. Resultó que lo era, que la actividad sincronizada que se calculaba estaba, en buena medida, determinada por el electrodo de referencia, y más aun, es técnicamente imposible rescatar o estimar la sincronización original. Este resultado se explicó de muchas formas, primero, a través de consideraciones geométricas bien intuitivas y luego recurriendo a las fórmulas que involucraban las relaciones de fases o ángulos con la sincronía. También se produjo un grupo de experimentos numéricos que mostraban el impacto real de la distorsión y su no deseada dependencia de las amplitudes de las señales involucradas. Recuérdese que uno de los méritos que se destacan con más frecuencia en este tipo de análisis es su independencia de la amplitud de la señal (Pikovsky *et al.*, 2001). Si bien en una señal las fases pueden ser independientes de las amplitudes, las fases de señales que son el resultado de una combinación de otras dependen fuertemente de las amplitudes relativas de las señales integrantes. Nótese que son precisamente estas señales las que nos interesa medir.

Nuestro resultado no es único en este sentido, durante el desarrollo de este encontramos al menos otros dos artículos publicados años atrás sobre una crítica similar al análisis de la actividad coherente (Fein *et al.*, 1988; Zaveri *et al.*, 2000). La coherencia es una medida relacionada con la sincronía pero que además considera los efectos producidos por relaciones entre las amplitudes de las señales. A pesar de nuestro resultado y los dos citados, aún siguen apareciendo trabajos en la literatura que ignoran estos problemas y usan montajes referenciales en el análisis de sincronía. Sugerimos una posible solución a esta dificultad, el uso de ciertos tipos de post-procesamientos que producen derivaciones independientes de la referencia, como por ejemplo el Laplaciano. Insistimos en que este tipo de nuevas derivaciones deben tener siempre algún sentido físico para que el resultado de la sincronización sea interpretable.

Este fenómeno de la contaminación con señal de referencia que acabamos de discutir puede considerarse un caso particular de un fenómeno más general: la superposición. La superposición es la contribución de muchas fuentes relativamente dispersas sobre el campo que registra un sensor dado. Nuestro interés aquí fue comprobar, en primer lugar, si la correlación cruzada que se producía entre sensores cercanos, como consecuencia de la superposición de campos, podía producir patrones de sincronización espacial como los observados experimentalmente. Aquí usamos una lógica del mismo tipo de la que sustenta el análisis de series sustituidas. Creamos un modelo de actividad cerebral donde el factor sincronización quedaba eliminado en su construcción. Con esto se podía explorar qué aspectos

del patrón espacial de la sincronización de los datos reales era necesariamente producido por la actividad sincronizada y cuáles eran solamente el reflejo de artefactos de origen no fisiológico. Los resultados de nuestra exploración del modelo arrojaron mucha información. Entre otras cosas, logramos entender el dilema que se presentó en el trabajo de las crisis registradas en MEG en lo que respecta a la aparición de una creciente sincronización local, observación que se muestra también en García Domínguez *et al.*, (2008). Vimos la relación que existe entre sincronización y correlación y explicamos la presencia de fases características durante los periodos sincronizados. Esta última observación está presente también en Mizuharaa y Yamaguchi (2007) donde no se advierte, sin embargo, su posible carácter artificial. A partir de estas evidencias se deben proponer nuevas vías para desarrollar el análisis de la sincronización evitando los artefactos conocidos.

El análisis de la actividad sincronizada ha seguido una ruta ya conocida: es un nuevo marco conceptual y una metodología que se desarrolla inicialmente en la física y la matemática y luego encuentra aplicaciones en el campo biológico. También sucedió con la teoría del caos y los fractales en el pasado. Esto significa la creación de un nicho inexplorado donde se debaten viejos paradigmas, y se exploran nuevas formas de pensar, pero también, en ocasiones se abusa de los formalismos haciendo extrapolaciones de un campo donde se trabaja con modelos sencillos a otro, la biología, mucho más complejo, donde no es posible aislar variables y efectos con facilidad. Es por esto que las conclusiones fisiológicas que se derivan de estos estudios deberían ser cuidadosa y objetivamente consideradas como hemos destacado en estos dos últimos trabajos considerados.

En dos de nuestros resultados se estudia el fenómeno de la sincronización en registros extracorticales (el experimento cognitivo y el análisis de las crisis generalizadas), sin embargo, posteriormente, analizamos críticamente el uso de estas técnicas. Es bien conocida la manera organizada en la que el cerebro se encuentra “cableado”, esto responde a principios de ahorro de recursos (Cherniak *et al.*, 2004) donde se trata de minimizar la longitud total de axones. Esta característica unida al hecho de que se reconoce que los procesos de sincronización están mediados por interacciones recíprocas (Tononi *et al.*, 1998), nos conduce inmediatamente a concebir que el nivel de sincronización local debe ser siempre mayor que el global. Por lo tanto, el hecho de que se observe una sincronía aumentada a nivel local en toda la corteza no se debe traducir necesariamente en la sospecha de la presencia de un artefacto. Consideraciones de este tipo nos llevaron a no desconfiar de inmediato en los resultados del análisis de las crisis generalizadas donde la sincronización local era evidente. Sin embargo, en un trabajo posterior (García Domínguez, *et al.*, 2008) pudimos apreciar el carácter suave de la distribución de la sincronización en el espacio durante los episodios epilépticos y esto si parecía indicar de manera más segura la presencia de algún artefacto físico. Con todo esto, en el análisis crítico



de los registros extracorticales no se concluye, en ningún momento, que la alta sincronía local no es real, sino que no hay forma de comprobar en general si esta ocurre o no por causas fisiológicas, ya que los mismos resultados pueden ser producidos por artefactos físicos. De alguna manera esto, lejos de degradar, refuerza la tesis fundamental del análisis de las crisis generalizadas de que la hipersincronía no es cierta durante estos episodios, ya que el artefacto siempre tendería a crear mayor y no menor sincronización. En el caso del experimento cognitivo, lo que se analiza no es precisamente la sincronía sino la fluctuación de esta, el cual es un parámetro que puede no verse afectado por la superposición de fuentes, es la derivada temporal de una función y no la función misma. Aun así, debe comprobarse si esta consideración final es válida.

Las tendencias modernas de las neurociencias sugieren que el estudio de la dinámica de establecimiento de coordinaciones temporales entre grupos de neuronas es una de las vías más promisorias para explorar la función cognitiva del cerebro. La presente tesis se ha enmarcado dentro de este esfuerzo, y al utilizar una combinación de métodos de análisis de la actividad en sincronía, técnicas de registro y protocolos de estimulación, nos han permitido conocer facetas no descritas con anterioridad en la literatura, como han sido la dinámica de la fluctuación de sincronía durante tareas de reconocimiento de caras, las interacciones entre estructuras cerebrales desde una perspectiva de sincronía de fases y el inesperado resultado de la ausencia de la aparente hipersincronía en las crisis epilépticas (obtenido inicialmente por análisis de registros extracraneales y sustentado posteriormente por estudios de simulación). Considerando que algunas de las técnicas de análisis se han incorporado a las neurociencias procedentes de otras áreas del conocimiento (la ingeniería, las matemáticas numéricas) se impone siempre someter su validez a una rigurosa revisión desde la perspectiva de la realidad del objeto biológico que se está analizando. En algunos casos, como sucedió con el enfoque de Kuramoto aplicado en nuestra tesis, la aplicación de novedosas herramientas procedentes de otras áreas, resulta beneficioso y predictivo, en otros, como sucedió con el análisis de la sincronía entre registros extracerebrales, los resultados deben asumirse con cautela y es necesario incorporar enfoques o métodos adicionales para poder garantizar que lo que sugiere un resultado numérico se corresponde con un fenómeno fisiológico real.

## Conclusiones

---

- 1) El análisis de la fluctuación de la actividad sincronizada se correlaciona con experiencias subjetivas como la percepción y la comprensión.
- 2) El modelo de Kuramoto permite explicar las relaciones de fases que se observan en el sistema talamocortical durante la actividad de punta-onda y predice la presencia de otros estados de equilibrio inestables.
- 3) La actividad sincronizada en el hipocampo durante las crisis paroxísticas típicas, unida al bajo nivel de actividad inhibitoria, podrían contribuir a la propagación de la actividad epiléptica, de manera similar a como ocurre en las crisis atípicas.
- 4) La actividad paroxística de tipo generalizado no implica una sincronía generalizada, sino que es de orden local y existen regiones que tienden a desincronizarse durante el episodio de ausencia.
- 5) El análisis de la sincronización en registros extracraneales presenta limitaciones debido al efecto indeseado de la superposición. Este hecho es particularmente notable en el caso de MEG y conduce, entre otras características, a una marcada sincronización local y a la presencia de fases alrededor de los valores cero y  $\pi$ .
- 6) El análisis de la sincronización en registros extracorticales de EEG presenta una fuente adicional de distorsión, la posible presencia de electrodos de referencia. El análisis de sincronización que resulta en montajes referenciales no representa bajo ninguna relación funcional, la sincronización real de fuentes.

## Recomendaciones

---

1. Aplicar el protocolo utilizado en el experimento de reconocimiento visual al estudio de relaciones de más amplia extensión espacial, por ejemplo entre la región prefrontal y la occipital.
2. Extender el formalismo de Kuramoto a otros sistemas de poblaciones neuronales que muestran oscilaciones robustas, por ejemplo el ritmo alfa y el Parkinson.
3. Realizar el análisis de registros intracraneales y subdurales para eliminar los problemas asociados a la interpretación de la sincronía extracortical.
4. Desarrollar y aplicar un método de análisis inverso antes de realizar el análisis de sincronización.
5. Implementar un test estadístico después del análisis de sincronización para eliminar las medidas de sincronía que presentan fases medias cercanas a los valores cero y  $\pi$ , los valores más influenciados por los artefactos.

- Abeles M. (1991). *Corticonics*. Cambridge University Press.
- Ablowitz R. (1939). The theory of emergence. *Philosophy of Science* 6, 1-16.
- Allefeld C, Kurths J. (2004). Testing for phase synchronization. *Int. J. Bif. Chaos* 14, 405-416.
- Amzica F, Steriade M. (2000). Neuronal and glial membrane potentials during sleep and paroxysmal oscillations in the neocortex. *J. Neurosci.* 20, 6648-6665.
- Anishchenko VS, Astakhov VV, Neiman AB, Vadivasova TE, Schimansky-Geier L. (2002). *Nonlinear Dynamics of Chaotic and Stochastic Systems*. Springer.
- Anokhin AP, Lutzenberger W, Birbaumer N. (1999). Spatiotemporal organization of brain dynamics and intelligence: an EEG study in adolescents. *Int. J. Psychophysiol.* 33. 259-273.
- Arshavsky YI, Deliagina TG, Orlovsky GN. (1997). Pattern generation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7, 781-789.
- Bhattacharya J, Petsche H, Feldman U, Rescher B. (2001). EEG gamma-band phase synchronization between posterior and frontal cortex during mental rotation in humans. *Neurosci Lett* 311, 29-32.
- Boashash B. (1992). Estimating and interpreting the instantaneous frequency of a signal. *Proc. IEEE* 80, 520-538.
- Breakspear M. (2004). "Dynamic" connectivity in neural systems. Theoretical and empirical considerations. *Neuroinformatics* 2, 205-225.
- Breakspear M, Terry JR. (2002). Nonlinear interdependence in neural systems: motivation, theory and relevance. *Intern. J. Neurosci.* 112, 1263-1284.
- Breakspear M, Williams LM, Stam CJ. (2004). A Novel Method for the Topographic Analysis of Neural Activity Reveals Formation and Dissolution of 'Dynamic Cell Assemblies'. *J. Comp. Neurosci.* 16, 49-68.
- Bressler SL, Kelso JAS. (2001). Cortical coordination dynamics and cognition. *Trends Cogn. Sci.* 5, 26-36.
- Burns A. (2004). Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: are they really different approaches? *J. Neurosci. Methods*, 137, 321-332.
- Byrne JH, Berry WO. (1989). *Neural Models of Plasticity: Experimental and Theoretical Approaches*. Academic Press.
- Caplan JB, Madsen JR, Schulze-Bonhage A, Aschenbrenner-Scheibe R, Newman EL, Kahana MJ. (2003). Human theta oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning. *J. Neurosci.* 23, 4726-4736.
- Chavez M, Adam C, Navarro V, Boccaletti S, Martinerie J. (2005). On the intrinsic time scales involved in synchronization: a data-driven approach. *Chaos* 15, 023904.
- Chavez M, Le Van Quyen M, Navarro V, Baulac M, Martinerie J. (2003). Spatio-temporal dynamics prior to neocortical seizures: amplitude versus phase couplings. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 50, 571-83.
- Cohn R, Leader HS. (1967). Synchronization characteristics of paroxysmal EEG activity. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 22, 421-428.

- Cortez MA, McKlerie C, Carter Snead III, O. (2001). A model of atypical absence seizures. EEG, pharmacology, and developmental characterization. *Neurology* 2001;56:341-349
- Dehaene S, Changeux J, Naccachea L, Sackura J, Sergenta C. (2006). Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends Cogn. Sci.* 10, 204-211.
- Destexhe A, Rudolph M, Fellous JM, Sejnowski TJ. (2001). Fluctuating synaptic conductances recreate in vivo-like activity in neocortical neurons. *Neuroscience* 107, 13-24.
- Eckhorn, R. (2000). Cortical processing by fast synchronization: high frequency rhythmic and non-rhythmic signals in the visual cortex point to general principles of spatiotemporal coding. In *Time and the Brain*. Harw6d Academic Publishers.
- Edelman S, Grill-Spector K, Kushnir T, Malach R. (1998). Towards direct visualization of the internal shape space by fMRI. *Psychobiology* 26, 309–321.
- Engel AK, Kreiter AK, K6nig P, Singer W. (1991). Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 88: 6048-6052.
- Engel AK, Fries P, Singer W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Rev. Neurosci.* 2, 704-716.
- Farmer, S. (1998). Rhythmicity, synchronization and binding in human and primate motor systems. *J. Physiology* 509, 3.
- Fein G, Raz J, Brown, FF, Merrin EL. (1988). Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 69, 581-584.
- Ferreira HG, Marshall MW. (1985). *The Biophysical Basis of Excitability*. Cambridge University Press.
- Frank TD, Daffertshofer A, Peper CE, Beek PJ, Haken H. (2000). Towards a comprehensive theory of brain activity: coupled oscillator systems under external forces. *Physica D* 14, 62-86.
- Fries P, Roelfsema PR, Engel AK, K6nig P, Singer W. (1997). Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 94: 12699-12704.
- Fries P, Schr6der JH, Roelfsma PR, Singer W, Engel AK. (2002). Oscillatory neuronal synchronization in primary visual cortex as a correlate of stimulus selection. *J. Neurosci*; 22(9): 3739-3754.
- Fries P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn. Sci.* 9, 474-480.
- Fries P, Nikolic D, Singer W. (2007). The gamma cycle. *Trends Neurosci*; 30(7): 309-316.
- Friston KJ. (2001). Brain Function, Nonlinear Coupling, and Neuronal Transients. *Neuroscientist* 7, 406-418.
- Fuchs A, Mayville JM, Cheyne D, Weinberg H, Deecke L, Kelso JAS. (2000). Spatiotemporal analysis of neuromagnetic events underlying the emergence of coordinative instabilities. *NeuroImage*, 12, 71-84.
- Fuhrmann G, Markram H, Tsodyks M. (2002). Spike frequency adaptation and neocortical rhythms. *J. Neurophysiol.* 88, 761-770.
- Fuster JM. (1995). *Memory in the Cerebral Cortex*. MIT Press.
- Gabor, D. (1946). Theory of Communications. *J. IEE London* 93, 429.

- Galán RF, Ermentrout GB, Urban NN. (2005). Efficient Estimation of Phase-Resetting Curves in Real Neurons and its Significance for Neural-Network Modeling. *Phys. Rev. Lett.* 94, 158101.
- Galarreta M, Hestrin S. (2001). Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. *Nature Reviews Neurosci.* 2, 425-433.
- Goel P, Ermentrout B. (2002). Synchrony, stability, and firing patterns in pulse-coupled oscillators. *Physica D* 163, 191-216.
- Gotman J. (1981). Interhemispheric relations during bilateral spike and wave activity. *Epilepsia* 22, 453-466.
- Gross J, Schmitz F, Schnitzler I, Kessler K, Shapiro K, Hommel B, Schnitzler A. (2004). Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 13050-13055.
- Gulyas AI, Hajos N, Katona I, Freund TF. (2003). Interneurons are the local targets of hippocampal inhibitory cells which project to the medial septum. *Eur. J. Neurosci.* 17, 1861-1872.
- Hagemann D, Naumann E, Thayer JF. (2001). The quest for the EEG reference revisited: a glance from brain asymmetry research. *Psychophysiology* 38, 847-857.
- Haken H., (1983). *Synergetics: An Introduction*. Springer-Verlag.
- Haynes JD, Rees G. (2006). Decoding mental states from brain activity in humans. *Nat Rev Neurosci.*, 7, 523-34.
- Hernández Cáceres JL, Valdez P, Villa P. (1996). *NeuroReport* 7, 2246.
- Hoppensteadt FC, Izhikevich EM. (1997). *Weakly Connected Neural Networks*. Springer.
- Huang X, Troy WC, Yang H, Ma H, Laing CR, Schiff SJ, Wu J-Y. (2004). Spiral waves in disinhibited mammalian neocortex. *J. Neurosci.* 24, 9897-9902.
- Hughes SW, Blethyn KL, Cope DW, Crunelli V. (2002). Properties and origin of spikelets in thalamocortical neurones in vitro. *Neuroscience* 110, 395-401.
- Jirsa VK. (2004). Connectivity and dynamics of neural information processing. *Neuroinformatics* 2, 183-204.
- Jouney CC, Franaszczuk PJ, Bergey GK. (2005). Signal complexity and synchrony of epileptic seizures: is there an identifiable preictal period? *Clin. Neurophysiol.* 116, 552-558.
- Kapur J, Stringer JL, Lothman EW. (1989). Evidence that repetitive seizures in the hippocampus cause a lasting reduction of GABAergic inhibition. *Journal of Neurophysiology* 61: 417-426.
- Kelso, J. (1995). *Dynamic Patterns: the Self-organization of Brain and Behaviour*. MIT Press.
- Klimesch W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29, 169-195.
- Kuramoto Y. (1984). *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence*. Springer.
- Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J., (1999). Measuring Phase Synchrony in Brain Signals. *Human Brain Mapping* 8, 194–208.
- Landisman CE, Long MA, Beierlein M, Deans MR, Paul DL, Connors BW. (2002). Electrical synapses in the thalamic reticular nucleus. *J. Neurosci.* 22, 1002-1009.

- Le Van Quyen M, Foucher J, Lachaux J, Rodríguez E, Lutz A, Martinerie J, Varela FJ. (2001). Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J. Neurosci Methods* 111, 83-98.
- Le van Quyen M, Martinerie J, Navarro V, Baulac M, Varela FJ. (2001). Characterizing neurodynamic changes before seizures. *J. Clin. Neurophysiol* 18, 191-208.
- Le Van Quyen M, Navarro V, Martinerie J, Baulac M, Varela FJ. (2003). Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis. *Epilepsia* 44, 30-43.
- Llinas R, Baker R, Sotelo S. (1974). Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *J. Neurophysiol.* 37, 560-571.
- Lopes da Silva FH, Vos JE, van Rotterdam A. (1980). Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 50, 449-456.
- Lopes da Silva FH, Pijn JP, Wadman WJ.(1994). Dynamics of local neuronal networks: control parameters and state bifurcations in epileptogenesis. *Progress in Brain Research* 102:359-370
- Lutz A, Lachaux JP, Martinerie J, Varela FJ. (2002). Guiding the study of brain dynamics by using first-person data: synchrony patterns correlate with ongoing conscious states during a simple visual task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 1586.
- Mainen ZF, Sejnowski TJ. (1995). Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science* 268, 1503-1506.
- Manor Y, Rinzel J, Segev I, Yarom Y. (1997). Low-amplitude oscillations in the inferior olive: a model based on electrical coupling of neurons with heterogeneous channel densities. *J. Neurophysiol.* 77, 2736-2752.
- Martins-Ferreira H, Nedergaard M, Nicholson C. (2000). Perspectives on spreading depression. *Brain Res. Rev.* 32, 215-234.
- McIntosh AR. (2004). Contexts and catalysts: a resolution of the localization and integration of function in the brain. *Neuroinformatics* 2, 175-182.
- Meinecke FC, Ziehe A, Kurths J, Muller KR. (2005). Measuring phase synchronization of superimposed signals. *Phys Rev Lett* 94, 084102.
- Melzack R,. (1990). Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci.* 13, 88-92.
- Menendez de la Prida L, Pozo MA.(2002). Excitatory and inhibitory control of epileptiform discharges in combined hippocampal / entorhinal cortical slices. *Brain Research* 940: 27-35.
- Mioche L, Singer W. (1989). Chronic recordings from single sites of kitten striate cortex during experience-dependent modifications of receptive field properties. *J. Neurophysiol*; 62: 185-197.
- Miyashita Y, Chang HS. (1988). Neuronal correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortex. *Nature* 331, 68-70.
- Mizuharaa H, Yamaguchi Y. (2007). Human cortical circuits for central executive function emerge by theta phase synchronization. *Neuroimage* 36, 232-244.
- Mori T, Kai S.(2002). Noise-induced entrainment and stochastic resonance in human brainwaves. *Phys.Rev.Lett.* 88, 218101
- Mormann F, Kreuz T, Andrzejak RG, David P, Lehnertz K, Elger CE. (2003). Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy Res.* 53, 173-185.

- Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger CE. (2000). Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D* 144, 358-369.
- Neiman A, Silchenko A, Anishchenko V, Schimansky-Geier L. (1998). Stochastic resonance: noise-induced phase coherence. *Phys. Rev. E* 58,7118–7125
- Netoff TI, Schiff SJ. (2002). Decreased neuronal synchronization during experimental seizures. *J Neurosci* 22, 7297-307.
- Nicolelis MAL. (1999). *Methods for Neural Ensemble Recordings*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. (2004). Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol* 115, 2292-1307.
- Nunez PL. (2000). Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG. *Behav. Brain Sci.* 23, 371-437.
- Nunez PL, Srinivasan R. (2006). *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*. Oxford University Press, USA; 2 edition
- Pérez Velázquez JL. (2003). Mathematics and the gap junctions: in-phase synchronization of identical neurons. *Intern. J. Neurosci.* 113, 1095-1101.
- Pérez Velázquez JL, Carlen PL. (2000). Gap junctions, synchrony and seizures. *Trends Neurosci.* 23, 68-74.
- Pérez Velázquez JL, Wennberg R. (2004). Metastability of brain states and the many routes to seizures: numerous causes, same result. In *Recent Research Developments in Biophysics*, vol. 3. Kerala, India: Transworld Research Network.
- Petsche H, Brazier MAB. (1972). *Synchronization of EEG activity in Epilepsies*. Berlin: Springer-Verlag.
- Petsche H, Pockberger H, Rappelsberger P. (1984). On the search for the sources of the EEG. *Neuroscience* 11, 1-27.
- Pikovsky AS, Rosenblum MG, Kurths J. (2001). *Synchronization. A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge University Press.
- Quiñan Quiroga R, Kraskov A, Kreuz T, Grassberger P. (2002). Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. *Phys Rev E* 65.
- Rodríguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ. (1999). Perception's shadow : long -distance synchronization of human brain activity. *Nature* 397, 430-433.
- Rosenblum MG, Pikovsky AS, Kurths J. (1996). Phase Synchronization of Chaotic Oscillators. *Phys Rev Lett* 76, 1804.
- Rosenblum R, Pikovsky A. (2004). Delayed feedback control of collective synchrony: an approach to suppression of pathological brain rhythms. *Phys. Rev. E* 70, 041904.
- Schiff SJ, So P, Chang T, Burke RE, Sauer T. (1996). Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble. *Physical Rev. E* 54, 6708-6724.
- Schild D. (1984). Córdination of neuronal signals as structures in state space. *Int J Neurosci* 22, 283-297.



- Schneidman E, Freedman B, Segev I. (1998). Ion channel stochasticity may be critical in determining the reliability and precision of spike timing. *Neural Comp.* 10, 1679-1703.
- Scott A. (1995). *Stairway to the Mind*. Springer Verlag.
- Sejnowski TJ, Destexhe A. (2000). Why do we sleep? *Brain Res.*, 886, 208-223.
- Serafin M, Williams S, Khateb A, Fort P, Mühlethaler M. (1996). Rhythmic firing of medial septum non-cholinergic neurons. *Neuroscience* 75, 671-675.
- Shahverdiev EM, Sivaprakasam S, Shore KA. (2002). Lag synchronization in time delayed systems. *Phys. Lett. A* 292, 320-324.
- Shaw JC, Bróks S, Colter N, O'Connor KP. (1979). *Hemisphere asymmetries of function in psychopathology*. Amsterdam: Gruzelier and Flor-Henry, eds., Elsevier/North-Holland Biomedica.
- Singer W. (2006). Phenomenal awareness and consciousness from a neurobiological perspective. *NeuroQuantology*, 4, 134-154.
- Singer, W. (1994). The role of synchrony in neocortical processing and synaptic plasticity. In v. H. Domany E, *Model of Neural Networks II* (p. 141). Berlin: Springer.
- Skarda CA, Freeman WJ,. (1987). Brains make chaos to make sense of the world. *Behav. Brain Sci.* 10, 161-173.
- Skinner FK, Zhang L, Pérez Velázquez JL, Carlen PL,. (1999). Gap junctions are needed to stabilise slow bursting behaviour. *Neurocomputing*, 26-27, 517-523.
- Somjen GG. (2004). *Ions in the Brain*. Oxford University Press.
- Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. (2003). Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J. Neurosci.* 23, 7407-7411.
- Spiridon M, Kanwisher N. (2002). How distributed is visual category information in human occipito-temporal cortex? An fMRI study. *Neuron* 35, 1157–1165.
- Steriade M, Domich L, Dakson G, Deschenes M. (1987). The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J. Neurophysiol.* 57, 260-273.
- Stewart M, Fox SE. (1990). Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends Neurosci.* 13, 163-168.
- Strogatz SH,. (2000). From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D* 143, 1-20.
- Swanson LW. (2000). What is the brain? *Trends Neurosci.* 23, 519-527.
- Tass P, Fieseler T, Dammers J, Dolan K, Morosan P, Majtanik M, Boers F, Muren A, Zilles K, Fink G. (2003). Synchronization tomography: a method for three-dimensional localization of phase synchronized neuronal populations in the human brain using magnetoencephalography. *Phys. Rev. Lett.* 90, 088101.
- Tass P, Rosenblum MG, Weule J, Kurths J, Pikovsky A, Volkmann J, Schnitzler A, Freund JH. (1998). Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography. *Phys Rev Lett* 81, 3291-3294.
- Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B, Farmer JD. (1992). Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D* 58, 77–94.
- Tononi G, Edelman G, Sporns O. (1998). Complexity and coherency: Integrating information in the brain. *Trends Cogn. Sci.* 2, 474-484.

- Tononi G, McIntosh AR, Russell DP, Edelman GM. (1998). Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions. *Neuroimage* 7, 133-149.
- Trujillo LT, Peterson MA, Kaszniak AW, Allen JJ. (2005). EEG phase synchrony differences across visual perception conditions may depend on recording and analysis methods. *Clin. Neurophysiol.* 116, 172-189.
- van Putten MJ. (2003). Nearest neighbor phase synchronization as a measure to detect seizure activity from scalp EEG recordings. *J. Clin. Neurophysiol.*, 5, 320-325.
- Varela FJ, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 229-239.
- Varela FJ, Thompson E, Rosch E. (1991). *The Embodied Mind*. MIT Press.
- Wallenstein GV, Kelso JAS, Bressler SL. (1995). Phase transitions in spatiotemporal patterns of brain activity and behavior. *Physica D* 84, 626-634.
- Wang XJ. (1994). Multiple dynamical modes of thalamic relay neurons: rhythmic bursting and intermittent phase-locking. *Neuroscience* 59, 21-31.
- Wang XJ. (2001). Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends Neurosci.* 24, 455-463.
- Wilson HR, Cowan JD. (1973). A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue. *Kybernetik* 13, 55-80.
- Womelsdorf T, Schoeffelen JM, Oostenveld R, Singer W, Desimone R, Engel AK, Fries P. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science*; 316:1609-1612.
- Zaveri HP, Duckrow RB, Spencer SS. (2000). The effect of a scalp reference signal on coherence measurements of intracranial electroencephalograms. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1293-1299.

## Autobibliografía en la tesis

---

- R. Guevara, JL. Pérez Velázquez, V. Nenadovic, R. Wennberg, G. Senjanovič, L. García Domínguez. (2005) "Phase synchronization measurements using electroencephalographic recordings: what can we really say about neuronal synchrony?" *Neuroinformatics* 3: 301-313.
- L. García Domínguez, R. Wennberg, W. Gaetz, D. Cheyne, O. C. Snead III, JL. Pérez Velázquez. (2005) "Enhanced synchrony in epileptiform activity? Local versus Distant phase synchronization in generalized seizures". *The Journal of Neuroscience* 25(35):8077– 8084
- JL. Pérez Velázquez, JZ. Huo, L. García Domínguez, Y. Leshchenko, O. Carter Snead III. (2007). Typical vs. atypical absence seizures: Network mechanisms of the spread of paroxysms. *Epilepsia* 48(8):1585-1593
- L. García Domínguez, R. Wennberg, J.L. Pérez Velázquez, R. Guevara Erra. (2007). "Enhanced measured synchronization of unsynchronized sources: inspecting the physiological significance of synchronization analysis of whole brain electrophysiological recordings". *International Journal of Physical Sciences* 2 (11): 305-317
- JL. Pérez Velázquez, L. García Domínguez, R. Guevara Erra. (2007). Fluctuations in neuronal synchronization in brain activity correlate with the subjective experience of visual recognition. *Journal of Biological Physics* 33:49-59.
- JL Pérez Velázquez, RF. Galán, L. García Domínguez, Y. Leshchenko, S. Lo, J. Belkas, E. Guevara Erra. (2007). Phase response curves in the characterization of epileptiform activity. *Phys Rev E* 76,1

## Autobibliografía relacionada

---

### Artículos

- Hernández Cáceres JL, Tejera E, Valdés Crespo K, Sautié Castellanos M, Martínez Ortiz C, García Domínguez L. (2005). Encainide Reduces Heart Rate Variability Fractal Dimension among Arrhythmic Patients who suffered acute Myocardial Infarct. *Electron. J. Biomed* 2.
- Pérez Velázquez JL, García Domínguez L, Wennberg R. (2007). Complex phase synchronization in epileptic seizures: Evidence for a devil's staircase. *Physical Review E* 75, 011922  
También compilada en: *Virtual Journal of Biological Physics Research*. Vol. 13, Issue 3 (2007)
- García Domínguez L, Guevara Erra R, Wennberg R, Pérez Velázquez JL. On the spatial organization of epileptiform activity. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. In Press. (January 2007)

## Capítulos de Libro

The fluctuating brain: dynamics of neuronal activity. Pérez Velázquez JL, García Domínguez L, Guevara Erra R, Wennberg R, in *Nonlinear Phenomena Research Perspectives*, Nova Science Publishers, Inc. 2007

## Eventos científicos y conferencias

- The myth of widespread hypersynchrony during seizures: local versus global synchronization. L. García Domínguez, R. A. Wennberg, W. Gaetz, D. Cheyne, Carter Snead III, J. L. Pérez Velázquez. *Brain Research and Integrated Neurophysiology Platform*, University of Toronto, 2004.
- Fluctuations in neuronal activity: clues to brain function. J. L. Pérez Velázquez, R. Guevara, J. Belkas, R. Wennberg, G. Senjanovic, L. García Domínguez. *Proceedings of the International Conference on Noise and Fluctuations*, American Institute of Physics, Salamanca (Spain) 2005
- Fluctuations in phase synchronization in brain activity: physiological interpretations of phase locking patterns. J. L. Pérez Velázquez, L. García Domínguez, W. Gaetz, D. Cheyne, O. C. Snead, R. Wennberg. *International Symposium on Topical Problems of Nonlinear Wave Physics*, *Proceedings of the International Society for Optical Engineering*, vol. 5975, 345-352, (Russia) 2006.
- Variability of Brain Coordination Dynamics in Normal Physiology and Pathology. J. Belkas, R. Guevara Erra, L. García Domínguez, V. Nenadovic, J. Hutchinson, J. L. Pérez Velázquez. *2nd International Nonlinear Science Conference*, Heraclion, (Greece), 2006.
- Enhanced measured synchronization of unsynchronized sources: Inspecting the physiological significance of synchronization analysis of whole brain electrophysiological recordings. L. García Domínguez, R. Wennberg, J. L. Pérez Velázquez, R. Guevara Erra *IMS Scientific Day*, University of Toronto, 2007.
- Enhanced measured synchronization of unsynchronized sources: significance for brain recordings. L. García Domínguez, R. Wennberg, J. L. Pérez Velázquez, R. Guevara Erra. *16th Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS\*2007)*, Toronto, 2007.
- Phase response curves in the characterization of epileptiform activity. José L. Pérez Velázquez, L. García Domínguez, S. Lo, R. F. Galán, R. Guevara Erra. *16th Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS\*2007)*, Toronto, 2007.
- Insights into epileptiform activity using phase resetting curves J. L. Pérez Velázquez, L. García Domínguez, S. Lo, R. F. Galán, R. Guevara Erra. *3rd International Workshop on Epileptic Seizure Prediction*, Freiburg, (Germany), 2007