

Actualidad en la investigación de electroencefalograma - resonancia magnética funcional simultáneos en el estudio de epilepsia y dolor

Current Status of simultaneous EEG-fMRI research applied to epilepsy and pain study

César Augusto Aldana Ramirez, Elías Buitrago Bolivar

Centro de Investigaciones, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Los recientes avances en las técnicas de neuroimagen han contribuido en la comprensión de la dinámica funcional del cerebro. Especialmente, los estudios simultáneos de EEG-fMRI han aportado valiosa información estudiando dicha dinámica desde dos frentes, la actividad eléctrica y la hemodinámica. En el siguiente artículo se realiza una revisión de la técnica, el hardware requerido, las formas de análisis, sus principales inconvenientes y los logros obtenidos en el estudio de la epilepsia y el dolor.

Palabras clave: Epilepsia, neuroimagen, EEG-fMRI, Dolor.

ABSTRACT

Recent advances in neuroimaging techniques have contributed in functional dynamics comprehension of the brain. Specially, the simultaneous studies of EEG-fMRI have provided valuable information, by studying that brain dynamics from two points of view: bioelectricity and hemodynamics. In this paper, we review the technique, the required hardware and the methods of analysis. The main drawbacks and achievements obtained in the study of epilepsy and pain are presented, as well.

Keywords: Epilepsy, neuroimaging, EEG-fMRI, pain.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, diversos desarrollos tecnológicos han permitido estudiar el cerebro anatómicamente y fisiológicamente de manera muy detallada. Sin embargo, aún existen numerosos interrogantes sobre la respuesta cerebral durante estadios normales y patológicos, reflejados en los ritmos espontáneos y evocados. Una técnica prometedora al respecto es el estudio simultáneo de electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética funcional (fMRI), el cual busca esencialmente aprovechar la excelente resolución temporal de la primera y la gran resolución espacial de la segunda. Esto con el fin de analizar la dinámica neuronal cortical, a través de dos principios diferentes que son la actividad eléctrica y la respuesta hemodinámica (fMRI).

En primer lugar, el EEG es una técnica que permite medir la sumatoria de potenciales postsinápticos inhibitorios y excitatorios neuronales, propagados desde la corteza cerebral hasta el cráneo,¹ mediante electrodos de superficie posicionados sobre el cuero cabelludo de acuerdo con un estándar internacional.² No obstante, también es posible medir directamente en el interior de la corteza cerebral (EEG intracortical). Desde su desarrollo en 1929 por Hans Berger, ha sido objetivo de constante investigación llevando al surgimiento de la electroencefalografía como área de gran interés clínico. Gracias a esto, el EEG es hoy en día una herramienta indispensable en neurología para, entre otras, apoyar el diagnóstico de epilepsia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes con el EEG es su baja resolución espacial, por lo que en diversas patologías, como por ejemplo epilepsias focales, debe ser complementado por técnicas de neuroimagen.

Por su parte, la fMRI es una técnica no invasiva con la que se obtienen imágenes detalladas a partir de la utilización de campos magnéticos, para el mapeo de la función del cerebro a través de la medición de cambios locales en el flujo sanguíneo. Se puede obtener mediante: (1) el llamado efecto de dependencia del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD) asociado a las características de la hemoglobina (paramagnética cuando se encuentra desoxigenada y diamagnética en la oxihemoglobina), las cuales causan una alteración en el T2 y (2) la medición de la perfusión a través del *arterial spin labeling* (ASL), el cual marca magnéticamente las moléculas de agua para obtener un trazador endógeno del flujo de sangre. Es importante destacar que mediante la fMRI no se busca medir la actividad neuronal por sí misma, sino la actividad metabólica desencadenada por esta última,³ aprovechando que la actividad neuronal lleva a un aumento en la tasa de metabolismo cerebral del oxígeno (CMRO₂) y el suministro de oxígeno a través del flujo sanguíneo cerebral (CBF).⁴

Es importante señalar que desde su primera utilización en 1993⁵ y su primera aplicación clínica en 1996,⁶ los estudios simultáneos de EEG-fMRI se han convertido en una poderosa herramienta en la investigación de actividad espontánea y evocada en el cerebro. Sin embargo, abundantes problemas técnicos han surgido, como la aparición de artefactos inducidos por los campos producidos por el resonador, la seguridad del paciente, los problemas generados por los materiales en el ambiente de los campos magnéticos así como la escogencia de la estrategia más adecuada para el análisis de los datos obtenidos.⁷ En la actualidad, se busca solucionar definitivamente estos problemas de manera tal que se obtengan los mejores resultados posibles, que conduzcan a nuevas posibilidades en la aplicabilidad clínica de EEG-fMRI simultáneos.

El objetivo de este trabajo consiste en establecer el estado del arte de la investigación de EEG-fMRI simultáneos, partiendo de una revisión de la literatura más relevante. Se hace énfasis en los problemas técnicos y científicos involucrados en el desarrollo de la

técnica, así como en su promisoría aplicabilidad en la investigación clínica de epilepsia y dolor. El artículo está organizado como sigue. En primer lugar se describe el hardware necesario para llevar a cabo este tipo de estudio y los métodos de adquisición. Posteriormente, se exponen los artefactos comúnmente observados, se ilustran los métodos más utilizados en el análisis de los datos obtenidos y finalmente se muestran algunas de las aplicaciones más relevantes en la actualidad. Se espera que este escrito proporcione las bases suficientes que permitan el incremento de los estudios clínicos que involucren EEG-fMRI aplicados por grupos en Latinoamérica.

ADQUISICIÓN

En esta sección se aborda la adquisición de EEG-fMRI iniciando por el hardware involucrado, posteriormente se mencionan las modalidades de ésta que actualmente se usan en la práctica clínica. En lo referente a hardware, se hace énfasis en la seguridad para el paciente, que sumada a la necesidad de disminuir las contaminaciones por artefactos tanto en el EEG como en la fMRI, ha desencadenado importantes innovaciones. En este contexto, se destacan las notorias modificaciones que ha requerido el equipo para registrar el EEG dentro del escáner de resonancia magnética, garantizando que en la actualidad los niveles de contaminación por artefactos sean bajos; pudiéndose complementar por una etapa de acondicionamiento de las señales para eliminar los artefactos remanentes.

Hardware

El principal problema de hardware para la adquisición de EEG-fMRI está relacionado con el uso del electroencefalógrafo dentro del escáner de resonancia magnética. Al ser usado dentro del escáner, un electroencefalógrafo convencional queda expuesto ante los gradientes de campo magnético y los pulsos de radiofrecuencia (RF), que inducen voltajes en los cables de los electrodos, oscureciendo el registro electroencefalográfico.⁸ Adicionalmente, esta situación lleva a que, tanto en los electrodos de superficie como en los cables que los conectan al amplificador y conversor análogo/digital, se induzcan fuerzas electromotrices (EMF) que pueden ocasionarles lesiones a los pacientes.⁹ En razón a lo mencionado anteriormente, a continuación se exponen algunas de las más notorias modificaciones, que han tenido como objetivo obtener un registro simultáneo de EEG-fMRI de alta calidad (ver figura 1).

Modificaciones para el registro de EEG. La etapa de amplificación y digitalización ha requerido, entre otras, el desarrollo de equipos sin componentes ferromagnéticos, con el fin de minimizar el efecto de los fuertes campos magnéticos.¹⁰ Además, para disminuir el efecto del artefacto de gradiente, actualmente se usan conversores análogo-digitales que permiten frecuencias de muestreo de hasta 1000Hz. Trabajos adicionales se han enfocado tanto en la localización del amplificador como en los materiales de los electrodos y cables. *Allen* y otros¹¹ proponen que tanto la amplificación como digitalización del EEG no se hagan dentro del escáner, sino afuera de éste. Luego, mediante cables de fibra óptica se efectúa la transmisión de las señales digitales hacia un computador ubicado afuera de la habitación (ver figura 1). *Goldman* y otros,⁸ introducen cables trenzados para conectar los electrodos al amplificador en configuración bipolar, anulando de ésta manera los efectos de la inducción electromagnética. *Salek-Haddadi* y otros¹² sugieren el uso de electrodos de oro. *Vasios* y otros¹³ presentan un arreglo de electrodos probado en un estudio en humanos con un resonador de 7 Teslas.

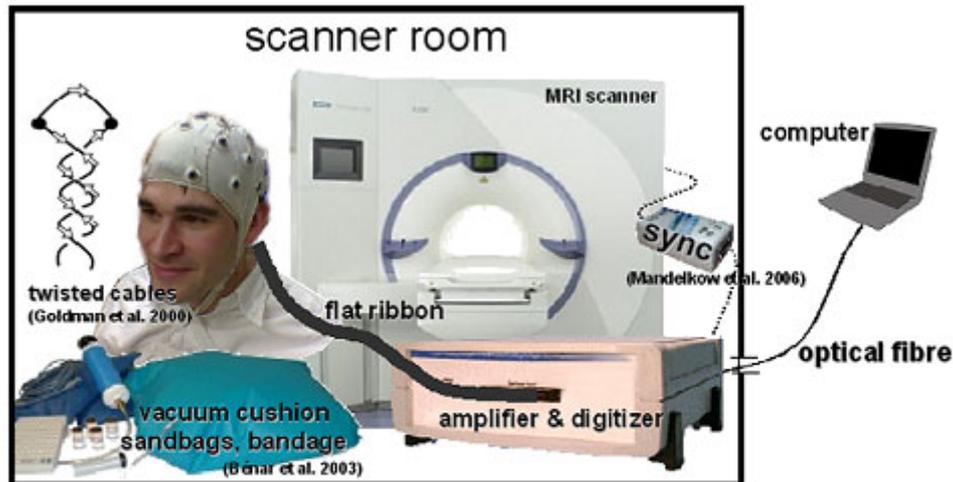


Fig. 1. Estado actual del hardware necesario para la adquisición simultánea de EEG-fMRI. Tomada de Laufs H, Daunizeau J, Carmichael D. W, Kleinschmidt A. Recent advances in recording electrophysiological data simultaneously with magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 2008; 40:515-528.

Modalidades

Las modalidades para la adquisición de EEG-fMRI se agrupan en simultáneos (C-fMRI) y no simultáneos, éstos últimos divididos en fMRI disparada por EEG (S-fMRI) e intermitente.^{14,15}

La primera en usarse, principalmente en estudios de epilepsia, fue S-MRI. Consiste en hacer el registro de fMRI entre 3 y 5 segundos después de que una punta epileptiforme o descarga epileptiforme interictal (IED) es detectada, de ahí que se le llame "spike-triggered" (ver figura 2).¹⁶ Entre sus desventajas están que el registro debe ser realizado por un electroencefalografista experto en epilepsia, alta contaminación del EEG por artefactos provenientes del escáner de resonancia magnética que pueden distorsionar las IEDs, y la corta duración de la señal BOLD registrada (< 10s).

Dados estos inconvenientes, aparece el C-fMRI, que consiste en el registro simultáneo del EEG y fMRI. En este caso el registro del EEG se hace dentro del escáner de resonancia magnética, usando un cable de fibra óptica para conectar los electrodos al amplificador. No obstante, la principal dificultad aquí está relacionada con el manejo de los artefactos inducidos al EEG por el escáner de resonancia magnética tal como se mencionó en la sección de hardware.¹⁷ Por lo tanto, posterior a la adquisición se requiere una etapa de procesamiento para disminuir los posibles artefactos presentes tanto en el EEG como en la fMRI; el acondicionamiento de las señales es tratado con mayor profundidad en la siguiente sección.

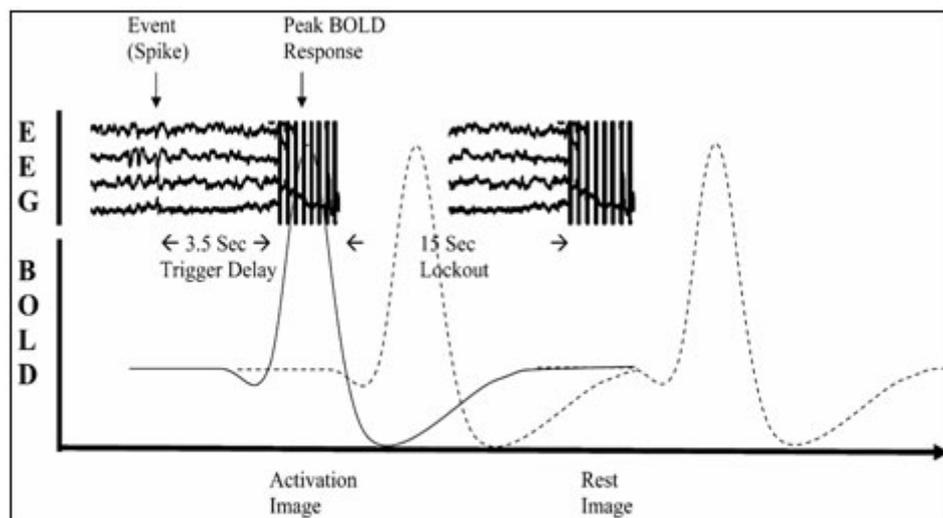


Fig. 2. Salek-Haddadi A, Friston KJ, Lemieux L, Fish DR. Studying spontaneous EEG activity with fMRI. *Brain Research Reviews* 2003; 43:110-133.

La modalidad intermitente consiste básicamente en una grabación continua del EEG, mientras que la fMRI es obtenida de manera intermitente. Al aplicar un estímulo, se graban unos pocos segundos de EEG (1 o 2s) sin el escaneo de fMRI, en seguida se realiza una adquisición de fMRI de unos pocos segundos. La ventaja de este método es que se obtienen muchos momentos del registro (relacionado con el estímulo) libres del ruido producido por el escáner sin embargo, el artefacto de balistocardiograma debe ser eliminado posteriormente. Otra desventaja de esta modalidad es que se prolonga el tiempo del experimento.¹⁵

ACONDICIONAMIENTO DE LAS SEÑALES

Como se mencionó en la sección anterior, las características del medio en el cual se realizan los estudios simultáneos de EEG-fMRI y el equipo requerido, facilitan la manifestación de artefactos tanto en el registro del EEG como en las imágenes de la fMRI. Por lo tanto, a continuación se exponen algunas consideraciones en relación con los artefactos que se presentan con mayor frecuencia, así como una descripción de los métodos de preprocesamiento más eficientes que han sido reportados en la literatura.

Entre los generados en el registro del EEG se destacan dos: el artefacto de pulso (PA) o balistocardiograma (BCG) y el artefacto de gradiente o de imagen.^{18,19} El primero, es producido por el flujo pulsante de la sangre y acentuado dentro del campo magnético, lo que lleva a pequeños movimientos de los cables que se observan en el registro de EEG. El segundo, es provocado por los campos magnéticos variables del resonador y la señal de RF que oscurecen completamente el registro de EEG. Entre los que se generan en las imágenes de fMRI, aparecen el artefacto de susceptibilidad magnética originado por los cables y electrodos de registro del EEG sobre la imagen de fMRI y el producido por el movimiento del paciente. Estos últimos pueden ser solucionados a partir de la utilización de elementos descritos en la sección de hardware.²⁰

Técnicas de eliminación de artefactos

Técnicas de eliminación del BCG. El balistocardiograma es un artefacto que presenta una amplia variabilidad entre individuos y canales. Suele tener mayor amplitud en la zona frontal y sus características son impredecibles.¹⁸

*Allen y otros*¹⁸ presentan un método de sustracción basado en la identificación de los complejos QRS de la señal de electrocardiograma (ECG); este algoritmo se aplica en una base de segundo a segundo. En primer lugar, se identifican los QRS en intervalos de tiempo de 10 segundos, entonces se calcula una onda promedio para cada canal del EEG con base en los tiempos en los que estos complejos se presentan en el ECG en cada intervalo. Esta onda promedio es finalmente sustraída en el tiempo que corresponden a los picos de ECG (más o menos un intervalo de tiempo, el cual es necesario pues el PA en los canales de EEG ocurre un corto tiempo después del complejo QRS) en los últimos 3 segundos, con el fin de asegurar que todas las formas de PA que afectan el penúltimo segundo sean eliminadas; este segundo es entonces mostrado. Su problema fundamental radica en que al final del proceso algunos componentes aún permanecen debido a la variabilidad del ritmo cardiaco. *Goldman y otros*⁸ realizan un procedimiento muy similar al anterior, sin embargo difiere de los pesos aplicados a los datos utilizados como información previa (antes de aplicar el promediado) los cuales varían inversamente con el desplazamiento temporal de la muestra actual para compensar los cambios del artefacto.¹⁵

Por su parte, *Kim y otros*²¹ presentan un método con dos segmentos. El primero consiste en una sustracción del promedio del artefacto, tal y como se explicó en el párrafo anterior,¹⁸ añadiendo una eliminación selectiva utilizando coeficientes wavelet. El segundo utiliza filtrado adaptativo de mínimo cuadrado recursivo (RLS); este último empleado solamente cuando el primero no presenta resultados satisfactorios.

Diversos trabajos han empleado los métodos de análisis de componentes independientes (ICA) y análisis de componentes principales (PCA) con el objetivo de caracterizar y eliminar de manera más efectiva el artefacto BCG. Se destacan la construcción de filtros espaciales a partir análisis de ICA y PCA,¹⁷ emplear únicamente un algoritmo de ICA²² o la utilización de PCA para identificar una serie de bases que describen las variaciones temporales del artefacto y de esta manera poder eliminarlo.²³ En este contexto, el modelo de PCA es propuesto para aislar modelos funcionales en imágenes de resonancia magnética, a partir de la medición de la tendencia de cualquier señal de covariar en todos los posibles pares de vóxeles. De esta manera, se captura la mayor varianza de los datos para encontrar los modelos espaciales ortogonales o *eigenimages*.²⁴

Técnicas de eliminación del artefacto de gradiente. Hay que decir que este es el artefacto de mayor amplitud y el más estable en el tiempo, característica que es muy bien aprovechada para su eliminación.⁹ *Allen y otros*¹¹ realizan un filtrado pasa bajo que elimina el artefacto producido por la señal de RF (debido a su alta frecuencia), seguido por un método de promediado del ruido en cada canal y finalmente una etapa de cancelación adaptativa del ruido para eliminar cualquier elemento residual. Por su parte, *Hoffman y otros*²⁵ llevan a cabo la eliminación a partir de un banco de filtros en frecuencia con los que se suprimen los armónicos producidos por la señal de RF y los gradientes fuera de la ventana del EEG (entre 0.1Hz y 40 Hz); mientras que los que se encontraron dentro de esta ventana son eliminados a través de filtros rechaza banda.

Así mismo, otras estrategias implican modificar la secuencia de obtención de la imagen de la fMRI (la secuencia EPI, *echo planar imaging*, es la más comúnmente utilizada) a través del cambio en la programación del tiempo de subida o bajada de

los pulsos de RF y gradiente.²⁶ Logrando de esta manera, que el muestreo de EEG y el escaneo de la fMRI estén completamente sincronizados, con lo que se obtienen segmentos en el EEG con una relación señal a ruido alta. Finalmente, los componentes remanentes son eliminados a través del promediado del artefacto. Por otro lado, también se ha estudiado la eliminación del artefacto de gradiente, mediante el modelado del artefacto en cada canal del EEG por cada corte del escaneo, que luego es sustraído a través de PCA.²³

Hasta ahora, los métodos presentados efectúan la eliminación de los artefactos después de la adquisición. Sin embargo, *Garrefa* y otros²⁷ desarrollaron un sistema de reducción de artefactos en línea muestra por muestra, basado en descriptores de las características más relevantes de los artefactos, tales como la forma y los parámetros más significativos que se relacionan con la secuencia EPI. De esta manera, es posible crear y calibrar el modelo del artefacto evitando la pérdida de información relevante.

ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS

Actualmente, existen dos aproximaciones principales a la integración de los datos de EEG y fMRI. La primera, utiliza la fMRI para determinar la fuente de la señal eléctrica del EEG promediando la respuesta del EEG usada con las activaciones derivadas de la fMRI para limitar las fuentes de localización. La segunda, trata de encontrar una fuente común del origen de ambas señales. Es decir, asociar las características del EEG con la señal BOLD en la forma de un modelo lineal general (GLM), a partir de la localización de un estado funcional del cerebro.⁹ A continuación se describen algunos de los modelos más empleados a la hora de combinar las dos técnicas.

Mapas paramétricos estadísticos (SPM)

El mapeo paramétrico estadístico se refiere a la construcción de procesos estadísticos extendidos espacialmente, para probar hipótesis sobre efectos espaciales específicos. Los mapas paramétricos estadísticos son métodos de procesamiento de imágenes con valores de vóxel, tales que tienen una aproximación de distribución conocida (que generalmente es gaussiana) bajo la hipótesis nula.²⁸ Esta última es usualmente aquella donde no hay activaciones o correlaciones significativas entre parámetros motosensoriales y fisiología central.²⁹ Su amplia utilización se debe a que es posible analizar cada vóxel empleando cualquier test paramétrico estadístico, el resultado del análisis es montado sobre una imagen que es interpretada como un proceso estadístico espacialmente extendido.²⁸ Todos los análisis estadísticos realizados con SPM están basados en el GLM que, en el contexto del estudio de imágenes funcionales, se usa para hacer inferencias estadísticas usando pruebas invariadas en todos y cada uno de los vóxeles.³⁰ Usualmente los SPM se aproximan al modelo lineal general que se presenta en la ecuación 1:

$$X = G\beta + e \quad (1)$$

Donde X es una matriz de variables de la respuesta, con elementos x_{ij} ; X tiene una columna para cada vóxel j y una fila para cada escaneo i . La matriz G es la llamada matriz de diseño la cual tiene una fila para cada escaneo y una columna para cada efecto en el modelo; \hat{a} son parámetros desconocidos para cada vóxel j , mientras que e es una matriz de términos de error normalmente distribuida.

Las estimaciones de los mínimos cuadrados de \hat{a} (aquí b), satisfacen las ecuaciones normales:

$$G^T G b = G^T X \quad (2)$$

Si G tiene rango completo entonces $G^T G$ se puede invertir y los estimados de los mínimos cuadrados están únicamente dados por:

$$b = (G^T G)^{-1} G^T X \quad (3)$$

Donde,

$$E\{b_j\} = \beta_j \text{ y } Var\{b_j\} = \sigma_j^2 (G^T G)^{-1} \quad (4)$$

Con estas ecuaciones se pueden ejecutar un amplio rango de análisis estadísticos.

El modelo estándar del GLM requiere dos aspectos fundamentales para la construcción de la matriz de diseño. El primero, es el tiempo de estimulación (o la tarea). El segundo, la especificación de la función de respuesta hemodinámica (HRF) por su convolución con el inicio de los eventos. En esta última, cada vóxel es tratado como un sistema linealmente independiente invariante en el tiempo, con lo cual se obtiene la forma esperada de la respuesta.³¹

Básicamente, una HRF describe la respuesta característica BOLD a un breve evento neuronal y de esta manera caracteriza el comportamiento de la entrada-salida (excitación neuronal-contenido de desoxihemoglobina en el drenaje venoso) en cualquier vóxel. La forma de la HRF presenta gran variación entre zonas del cerebro y entre sujetos sin embargo, mantiene un pico de respuesta dentro de los primeros 3s a 5s seguido por un rebote y un decrecimiento de la señal alrededor de los 8s a 10s.³¹ Además, la HRF puede ser concebida como una función extendida de punto temporal (*temporal point spread function*) que no sólo suaviza la entrada sino que también le aplica un corrimiento en el tiempo.³²

Las aproximaciones más comunes usadas como HRF estándar son: la función de Poisson, la función gamma, función gaussiana, función *spline-like*, la diferencia de 2 funciones gamma o una combinación con su derivada (ver figura 3). También es posible utilizar una serie de bases como series de senos y cosenos de Fourier, respuesta de impulso finito (FIR), SPM canónicos más dispersión derivativa-temporal (*temporal/dispersion derivative*);³³ aunque también es posible utilizar un modelo más flexible, como formas de respuesta no canónicas a partir de un conjunto de bases de Fourier, cuando las formas canónicas no revelan respuestas significativas.³¹

Análisis de ICA

ICA es un método estadístico para estimar fuentes o características de un grupo de mediciones o datos observados, tales que las fuentes sean máximamente independientes. Comúnmente se asume un modelo general en el cual las observaciones son una mezcla lineal de fuentes independientes. El modelo típico de ICA asume que las fuentes no son observables, son estadísticamente independientes y no gaussianas con un proceso de mezcla desconocido pero lineal.³⁴

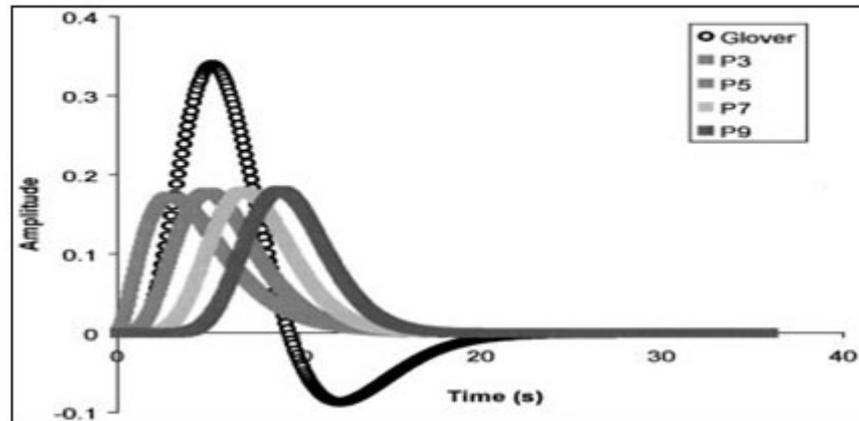


Fig. 3. Función de la respuesta hemodinámica (HRF) estándar y cuatro funciones gamma con picos a los 3, 5, 7 y 9 segundos. Tomada de Aghakhani Y, Bagshaw A. P, Bénar C. G, Hawco C, Andermann F, Dubeau F Gotman J. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. Brain 2004; 127: 1127-1144.

Considerando un vector M-dimensional con observaciones aleatorias denotado por $x=[x_1, x_2, \dots, x_M]^T$, generado por el modelo ICA que se muestra en la ecuación (5),

$$x = As \quad (5)$$

Donde s es un vector de N dimensiones cuyos elementos son variables aleatorias que se refieren a fuentes independientes y $A_{M \times N}$ es una matriz desconocida de mezcla. La meta de ICA es estimar una matriz de separación W de acuerdo con la ecuación (6).

$$y = Wx \quad (6)$$

Entonces, la ecuación (6) es una aproximación correcta a las verdaderas fuentes.

Formaggio y otros,³⁵ utilizan ICA para detectar actividad IED para ser usado como modulador paramétrico en el análisis de fMRI. En primer lugar, hacen uso de la descomposición por ICA para encontrar la actividad IED, luego reconstruyen la señal de EEG basada solamente en los picos de mayor amplitud de la actividad EEG. Posteriormente, seleccionan el canal a utilizar para construir el regresor encontrando la mayor correlación entre la señal EEG reconstruida y la original a través del análisis de *wavelet*. Finalmente, convolucionan el canal obtenido con una función canónica de HRF (2 funciones gama) para emplearla en el GLM.

Otros modelos

Existen otros modelos que no cuentan con numerosos reportes en la literatura, sin embargo parecen tener buenas expectativas. Entre ellos, se puede mencionar el reporte de un modelo de fusión de información a partir de una estructura variacional de Bayes, el cual está dedicado a identificar respuestas bioeléctricas y hemodinámicas relacionadas con eventos. El objetivo de esta aproximación es encontrar el sustrato espacial común que pueda explicar algunas características de la unión de los datos. Con este modelo dan cuenta de la aparente relación de acople/desacople de las actividades bioeléctricas y hemodinámicas locales. Asimismo, su característica más

valiosa es que no aplica limitaciones observando un eventual acople entre dinámica temporal de los procesos fisiológicos y las mediciones de EEG y fMRI.³⁶

Por otra parte, se describe un método que utiliza una extensión de la técnica de mínimos cuadrados parciales (PLS) para tratar con datos multidimensionales (denominada N-PLS o mínimos cuadrados parciales de múltiple vía). La idea fundamental es descomponer los datos dependientes e independientes en modelos multilineales tales que los vectores marcadores de esos modelos tengan máxima covarianza por pares.³⁷ Es decir, se estima la combinación lineal de señales EEG que se correlacionen de manera óptima con la señal BOLD y viceversa.¹⁹

APLICACIONES

Es un hecho que la aplicación simultánea de EEG y fMRI en la clínica, ha sido motivada en gran medida por el estudio de la epilepsia. Sin embargo, recientemente también ha despertado gran interés la extensión de esta promisorio técnica, al estudio de los mecanismos corticales asociados al dolor.

Epilepsia

Los estudios de epilepsia mediante EEG-fMRI siguen siendo difíciles de llevar a cabo por varias razones. La primera, la selección de pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión. Particularmente, porque no todos los pacientes presentan descargas ictales (durante una crisis epiléptica) o interictales (IEDs) durante un registro electroencefalográfico. La segunda es que los estudios de actividad espontánea del EEG no son tan robustos como los que poseen un paradigma y la tercera, hay apenas un pequeño consenso en cómo los datos deben ser analizados. No obstante, diversos autores han mostrado que los estudios simultáneos de EEG-fMRI proveen valiosa información sobre las regiones corticales generadoras de actividad epiléptica, tanto generalizada como focal.³⁸

Epilepsias generalizadas. Lemieux y otros³⁹ reportan sus hallazgos iniciales en un estudio con un paciente de 50 años con encefalitis crónica del hemisferio izquierdo y ataques generalizados parciales intratables y secundarios. Los resultados de activación de la señal BOLD derivados de los datos fueron concordantes con hallazgos previos de EEG intracraneales y superficie, así como con estudios anteriores realizados utilizando S-fMRI. En particular, la respuesta observada es consistente con un pico entre 5s y 9s después de las descargas epileptiformes. Además, reportaron una concordancia satisfactoria entre localización de fuentes y los resultados BOLD.

*Aghakhani y otros*⁴⁰ estudiaron la respuesta hemodinámica del tálamo y la corteza cerebral en 15 pacientes con epilepsia idiopática generalizada (IGE) durante puntas y ondas (GSW). En primer lugar, de estos 15 pacientes 12 mostraron actividad en el tálamo y en 8 de estos casos la respuesta fue bilateral. Por su parte, la respuesta cortical encontrada fue ampliamente simétrica bilateral. Es de destacar que, la activación en el tálamo fue predominante sobre la desactivación mientras que, en la corteza cerebral ocurrió lo contrario. Además, la distribución espacial de la respuesta BOLD durante GSW envolvió regiones del cerebro tanto posteriores como anteriores, contrario a la usual predominancia fronto-central vista en el EEG. *Hamandi y otros*⁴¹ plantearon un estudio del mismo tipo pero esta vez con 46 pacientes de los cuales 30 presentaban IGE y los 16 restantes epilepsia generalizada secundaria (SGE). Una respuesta BOLD fue vista en 25 de los pacientes en el tálamo, las cortezas frontal y la parietal posterior así como en la corteza cingulada posterior (PCC) /precúneo. Cabe aclarar que los cambios en la señal del tálamo fueron vistos en menos de la mitad de los pacientes con IGE y en casi todos los pacientes con SGE, tal vez debido a la gran cantidad de GSW que se presentan en la SGE en comparación con la IGE. Finalmente,

la correlación entre GSW y la señal BOLD fue consistente en amplias zonas de desactivación cortical asociadas con actividad del cerebro normal en estado de reposo; este decrecimiento es consecuencia probablemente de sincronización o de inhibición de actividad cortical debido a las interacciones tálamo-corticales, lo cual es de conformidad con características clínicas de crisis de ausencia.

Para evaluar la respuesta negativa en áreas de la corteza durante GSW, *Hamandi* y otros⁴² utilizan ASL para medir la respuesta BOLD y la del CBF en 4 pacientes, 2 con SGE y 2 con IGE. Se encontró en primer lugar, una fuerte correlación positiva entre BOLD y CBF en regiones que mostraron la respuesta BOLD negativa. Con lo anterior, se observa que las respuestas BOLD negativas corresponden a decrecimiento en la perfusión cerebral. Además, esta relación (BOLD-CBF) fue más fuerte durante GWS que en reposo, lo cual podría indicar cambios regionales en el acople neurovascular entre diferentes estados o una no linealidad en dicho acople. Por su parte, *Carmichael* y otros⁴³ indagan en el mismo propósito utilizando las mismas secuencias BOLD y ASL y 4 pacientes. Se destaca que no se observaron diferencias significativas entre los registros de reposo y durante GSW, además se sugiere que el acople neurovascular se mantiene generalmente entre dichos estados y dentro de las áreas que presentan respuesta BOLD negativa.

Epilepsias focales. *Bénar* y otros⁴⁴ realizaron un estudio de las relaciones entre IEDs y la respuesta BOLD en 4 pacientes que presentaban IEDs frecuentes y focales, utilizando como HRF la unión de dos funciones gama. En 2 pacientes se observaron incrementos de la señal BOLD, posteriores a la ocurrencia de muchas de las IEDs individuales. Asimismo, se presentó una alta variabilidad en la amplitud y forma de la respuesta BOLD en los pacientes, sin embargo fueron similares en forma entre áreas para pacientes que presentaron múltiples zonas de activación. Además, al establecer los coeficientes de correlación entre la amplitud de la respuesta BOLD y la punta correspondiente resultaron bajos. Los autores concluyen que la alta variabilidad en amplitud y duración de las respuestas BOLD, concuerda con la variabilidad en la morfología de las diversas puntas epilépticas incluidas en el estudio. Es decir, que no todas las puntas epilépticas presentan respuestas hemodinámicas similares.

Al-Asmi y otros¹⁴, intentaron encontrar fuentes metabólicas de las puntas epilépticas en 38 pacientes con epilepsias focales de varias etiologías, utilizando C-fMRI, S-fMRI o ambos. Adicionalmente, en 8 pacientes registraron EEGs intracraneales. Algunas regiones de activación fueron encontradas en pacientes sin lesiones visibles en resonancia magnética anatómica (MRI), lo que puede ser útil en la exploración de regiones epileptogénicas sin lesiones aparentes. Asimismo, en alrededor del 40% de los casos en los que se observó actividad de IED hubo activación, ya sea en una o múltiples áreas. Por otra parte, la localización con EEG fue concordante en la mayoría de los casos y confirmado en 4 de ellos a través de EEG intracraneal; con un porcentaje más alto en los registros de C-fMRI que los que utilizaron S-fMRI.

Por su parte, *Bénar* y otros⁴⁵, cuantifican la concordancia entre los resultados obtenidos con EEG-fMRI y EEG intracraneal en 5 pacientes con epilepsia parcial quienes previamente habían experimentado registros electroencefalográficos invasivos. Entre sus hallazgos se puede destacar que la respuesta negativa puede ser tan importante para entender la imagen completa como la positiva. Asimismo, las mediciones intracraneales validan ampliamente los resultados de EEG y fMRI. Finalmente, la medición de concordancia fue realizada en un rango entre 10mm y 80mm, obteniendo buenos resultados en el rango de 20mm a 40mm.

Salek-Haddadi y otros³⁸, investigaron la correlación entre BOLD y IEDs en 63 pacientes con epilepsia focal, entre los cuales incluyeron aquellos sin un foco epileptogénico bien definido, con el fin de observar concordancia anatómica entre la

activación de la fMRI y dicho foco. Lo primero que hay que decir es que se logró un amplio rango de modelos de activación unidos a IEDs. Se encontraron cambios en la señal BOLD en 67% de los pacientes en los cuales IEDs fueron detectadas durante el escaneo. Estos cambios fueron usualmente mucho más extensos que la naturaleza focal de los hallazgos electroclínicos y usualmente incluyeron áreas discordantes. Por su parte los modelos de desactivación fueron comunes con las epilepsias de lóbulo temporal. Adicionalmente, en pacientes cuyos datos electroclínicos ya permiten estimar un generador, EEG-fMRI provee algún grado de confirmación.

Por otro lado, *Zijlmans* y otros⁴⁶ evalúan la utilidad que puedan tener los estudios de EEG-fMRI en la evaluación prequirúrgica de pacientes, cuya localización del foco epileptogénico con métodos tradicionales de neuroimagen no ha sido posible. El estudio se realizó con 46 grupos de datos de IEDs de 29 pacientes. Se encontró que la respuesta BOLD positiva fue topológicamente incongruente con el EEG en regiones occipitales o en estructuras mesiales, mientras que la respuesta negativa fue vista en 4 áreas: región occipital, difusa con una respuesta positiva en el ganglio basal, en la región parietal izquierda y el lóbulo frontal (derecho). Analizando los resultados obtenidos a la luz de la localización de fuentes se encontró: para 4 de 6 focos sin una clara localización con el EEG, EEG-fMRI mostró un foco circunscrito; en 4 de 5 con aparente multifocalidad, EEG-fMRI mostró lo mismo, aunque en un caso favoreció claramente una fuente. Para finalizar, se proponen pautas para el uso de EEG-fMRI en aplicaciones clínicas con base en sus resultados.

Dolor

El dolor es una experiencia consciente, altamente subjetiva, que interpreta una entrada nociceptiva influenciada por la experiencia, la memoria, las emociones, factores patológicos, genéticos incluso cognitivos. Por lo anterior, el dolor es tan difícil de evaluar, investigar, manejar y tratar. El propósito de la discusión del dolor, está encaminada a la identificación de los mecanismos relacionados con cómo la percepción del dolor es mediada y modulada, buscando con ello alcanzar dos objetivos. El primero de ellos, es entender los mecanismos que originan dolor y el segundo, idear tratamientos efectivos contra éste especialmente cuando es crónico. Para ello, los recientes métodos de neuroimagen han contribuido a un mayor entendimiento de los mecanismos de generación y persistencia del estado del dolor crónico entre ellos, los estudios de EEG-fMRI.⁴⁷

En la actualidad, se ha podido establecer una red cerebral de regiones que se encuentran involucradas en la percepción del dolor (comúnmente referida como "matriz de dolor"). Se piensa que esta red posee dos componentes neuroanatómicos, uno lateral (sensorial-discriminativo) y uno medial (afectivo-cognitivo-evaluativo); sin embargo, aun no se encuentran completamente definidos los elementos que componen dicha matriz debido a que diferentes regiones del cerebro juegan un rol más o menos activo dependiendo de los factores que influyen la percepción del dolor (cognición, disposición, daño). A través de estudios de neuroimagen se ha podido determinar las regiones que se activan durante experiencias de dolor agudo. Entre ellas se incluyen las cortezas somatosensoriales primaria (S1) y secundaria (S2), la cíngulada anterior (ACC), la insular y la prefrontal, así como el tálamo⁴⁷⁻⁴⁹. No obstante, otras zonas pueden ser activadas dependiendo de las circunstancias de cada individuo, entre ellas el ganglio basal, el cerebelo, la amígdala, el hipocampo e incluso zonas dentro de las cortezas parietal y temporal.⁴⁷ Por otro lado, vista en el registro del EEG, la experiencia del dolor puede ser asociada a relativas bajas amplitudes de ondas lentas (delta, teta, alfa) y relativamente altas amplitudes de la onda más rápida (beta).⁵⁰

En la actualidad, se han estudiado diversos modelos relacionados a diferentes tipos de estimulación, estos incluyen daño cutáneo por frío, estimulación muscular o cutánea por descargas eléctricas, ácido ascórbico, calor inducido por láser, isquemia, distensión gástrica o una ilusión de dolor evocado por una combinación de temperaturas inocuas.⁴⁹ Este artículo se centra en investigaciones relacionadas a estimulación cutánea por descargas eléctricas o por calor inducido por láser.

Iannetti y otros⁵¹ investigaron la confiabilidad de registrar potenciales evocados relacionados con dolor, mediante el uso de un láser que genera calor sobre dos tipos diferentes de nociceptores periféricos de la piel (Ad y C) en dos sesiones una dentro del escáner y otra fuera de éste, esta última usada como sesión de control. Obtuvieron respuestas a estimulación con láser consistentes con modelos comunes de actividad cerebral en respuesta a estimulación nociceptiva. De esta manera, se demostró la confiabilidad de la grabación de potenciales evocados con láser (LEP) dentro del escáner de fMRI más allá de la pérdida dada por los campos magnéticos, lo cual es verdaderamente valioso en estudios como *single-trial* (el cual permite la evaluación de respuesta a ejecuciones de tareas únicas analizando cada evento en una sesión de fMRI-BOLD por separado), aprendizaje o estudios farmacológicos.

Christmann y otros⁵² estudiaron la representación de estimulación del pulgar derecho en la corteza somatosensorial, en 6 sujetos sanos a través de estimulación eléctrica. Esto con el objetivo de desarrollar una estimulación eficiente, que permitiera la medición de los potenciales evocados así como la detección de la actividad BOLD desencadenada por estos. Se observaron los complejos correspondientes a la estimulación del nervio mediano. Además, la respuesta BOLD fue prominente en el hemisferio contralateral derecho, lo que representa activación en S1 y S2. Continuando con su investigación, en un trabajo posterior *Christmann* y otros⁵³ encontraron correspondencia a complejos N20-P30-P60 para todos los pacientes, típicamente encontrados después de la estimulación del nervio mediano. Igualmente, identificaron en Cz el componente P200, el cual es relacionado a estimulación por dolor. Asimismo, revelaron efectos significativos en la señal BOLD en el giro postcentral contralateral (relacionado al área de la mano en S1) y bilateralmente en el opérculo parietal (relacionado a S2). Además de las áreas arriba definidas como involucradas en la percepción del dolor, al mismo tiempo que en el vermis cerebelar.

Mobascher y otros⁵⁴ realizan un estudio con el fin de investigar las áreas del cerebro asociadas a actividad simpática (que puede ser obtenida midiendo la actividad electrodérmica o EDA) cuando se experimenta dolor. Este estudio se realizó en 12 sujetos sanos quienes fueron estimulados con un láser en la mano izquierda utilizando análisis de *single-trial*. La respuesta BOLD indicó activación en áreas S1, S2, ínsula bilateral, ACC, precúneo, cerebelo y tronco cerebral. Se observó que las fluctuaciones de la EDA en respuesta a la estimulación del láser, están asociados a variaciones en las respuestas del EEG y la señal BOLD entre regiones involucradas en la sensación de dolor, especialmente en la ínsula y las áreas sensoriales del sistema lateral de dolor.

En otro trabajo, *Mobascher* y otros⁵⁵ presentan un estudio de 20 pacientes quienes fueron sometidos a estimulación láser, utilizando potenciales evocados de *single-trial* para modelar la respuesta BOLD. El análisis de las imágenes relevó activación ante la estimulación del láser en zonas consideradas pertenecientes a la matriz de dolor, entre ellas S1, S2, ínsula bilateral, ACC, tálamo, cerebelo y el tronco cerebral, además de otras áreas que participan el procesamiento del dolor como la corteza prefrontal, precúneo y la amígdala. Igualmente, se utilizaron los potenciales N2 y P2 como regresores del modelo BOLD. Usando N2 no se obtuvo información adicional para el modelos BOLD, sin embargo, con P2 un modelo de activación se hizo aparente el cual fue dominado por la parte media y posterior de la ACC; lo cual es consistente con la actividad del generador de P2 en esa región. Finalmente, es de destacar la sugerencia del trabajo conjunto de la ACC y la amígdala en la evaluación cognitivo-

emocional del dolor. Así como el estudio de regiones profundas como la amígdala y el tálamo, las cuales no son de fácil acceso ante estudios de EEG de superficie.

DISCUSIÓN

La aplicación clínica de EEG-fMRI, podría favorecer notablemente a pacientes, en su diagnóstico y tratamiento, y a médicos al brindar nueva información sobre los procesos fisiológicos asociados a la patología. Las investigaciones presentadas en este artículo, demuestran lo mucho que se ha avanzado en la técnica, pero también permiten delinear los interrogantes que aún están por resolver.

Uno de los aspectos claves de la técnica, está relacionado con la HRF. Según lo presentado en la sección de estrategias de análisis, existen múltiples métodos estadísticos que abarcan desde los mapas paramétricos hasta los más recientes basados en ICA. Tal diversidad de métodos ha buscado evitar el principal problema que los SPM presentan, la elección de la HRF. Dado que la forma de esta última varía entre sujetos y zonas del cerebro, así como el tiempo en el cual su pico máximo se presenta (con base en la actividad del EEG), pueden generarse como consecuencia posibles imprecisiones en la interpretación de los resultados de activación. Por consiguiente, dependiendo del análisis estadístico, la forma canónica o no canónica de la HRF y los tiempos que se utilicen para modelarla (antes o después de la actividad de EEG), la sensibilidad del método puede cambiar, y de esta manera su confiabilidad. Es por ello que, el método a escoger varía en función de la aplicación que se pretende estudiar. Por ejemplo, en el caso de epilepsia, el trabajo de Formaggio y otros³⁵ debe ser tomado como referencia.

Como se ha expuesto a lo largo del artículo, se ha generado un consenso sobre la existencia de cambios hemodinámicos corticales, como respuesta a un evento bioeléctrico neuronal. Sin embargo, evidencia reciente ha mostrado que los cambios en la señal BOLD pueden ocurrir antes del inicio de la actividad epiléptica, y no con un retraso de aproximadamente entre 3 y 5s después del registro de la punta epiléptica, como se tenía establecido. En este sentido, *Hawco* y otros,⁵⁶ estudiaron la respuesta hemodinámica usando un modelo compuesto por 7 funciones gama con picos en -3, -1, 1, 3, 5, 7, 9 segundos en relación al inicio de la actividad epiléptica. Los resultados obtenidos mostraron HRFs con picos en 1s antes o después del evento, lo que sugiere que el cambio en la respuesta BOLD comenzó antes de la punta epiléptica registrada. Con base en esta investigación, *Jacobs* y otros,⁵⁷ estudiaron 13 tipos de puntas epilépticas en 11 pacientes (divididos en 2 grupos: epilepsia focal idiopática y sintomática). En contraste con el trabajo de *Hawco* y otros, su análisis estadístico fue realizado con modelos de HRF entre -9 y 9 segundos con respecto al evento. El destacable resultado de esta investigación fue que en 6 de los estudios se encontraron respuestas BOLD entre -9s y -5s. Asimismo, en 9 de los 11 estudios, se observaron cambios BOLD entre -3s y +1s con respecto al evento.

Una de las explicaciones más probables sobre los hallazgos descritos de las anteriores investigaciones es que estas respuestas BOLD "tempranas" podrían deberse a que algunas descargas epilépticas son precedidas de un fenómeno de consumo de energía que dura varios segundos.⁵⁶ Otra explicaciones, sugieren que estas respuestas tempranas podrían ser el resultado de descargas focales precediendo sistemáticamente una descarga más general, así como la posible influencia que la actividad astrocítica tendría en la respuesta BOLD.⁵⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olejniczak P. Neurophysiological Basis of EEG, *Clinical Neurophysiology*, 2006; 23: 186-189.
2. Jasper HH, The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371-375.
3. Caicedo O, Aldana C. Resonancia magnética funcional: evolución y avances en clínica. *Tecnura* 2010; 13(25): 91-106.
4. Lindquist M, Zhang C-H, Glover G, Shepp L. Rapid three-dimensional functional magnetic resonance imaging of the initial negative BOLD response. *Journal of magnetic resonance imaging* 2008; 191: 100-111.
5. Ives JR, Warach S, Schmitt F, Edelman RR, Schomer DL. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1993; 87(6): 417-420.
6. Warach S, Ives JR, Schlaug G, Patel MR, Darby DG, Thangaraj V, Edelman R.R, Schomer D.L. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 89_93.
7. Garreffa G, Bianciardi M, Hagberg G, Macaluso E, Marciani M, Maraviglia B, Abbafati M, Carní M, Bruni I and Bianchi L. Simultaneous EEG_fMRI acquisition: how far is it from being a standardized technique? *Magnetic Resonance Imaging* 2004; 22: 1445-1455.
8. Goldman, R.I., Stern, J.M., Engel Jr., J., Cohen, M.S. Acquiring simultaneous EEG and functional MRI. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111: 1974-1980.
9. Laufs H, Daunizeau J, Carmichael D. W, Kleinschmidt A. Recent advances in recording electrophysiological data simultaneously with magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 2008; 40: 515-528.
10. Herrmann CS, Debener S. Simultaneous recording of EEG and BOLD responses: A historical perspective. *International Journal of Psychophysiology* 2008; 67: 161-168.
11. Allen P, Josephs O and Turner R. A Method for Removing Imaging Artifact from Continuous EEG Recorded during Functional MRI. *NeuroImage* 2000; 12: 230-239.
12. Salek-Haddadi A, Friston KJ, Lemieux L, Fish DR. Studying spontaneous EEG activity with fMRI. *Brain Research Reviews* 2003; 43: 110-133.
13. Vasios CE, Angelone LM, Purdon PL, Ahveninen J, Belliveau JW, Bonmassar G. EEG/(f)MRI measurements at 7 Tesla using a new EEG cap ("InkCap"). *NeuroImage* 2006; 33: 1082-1092.
14. Al-Asmi A, Bénar C-G, Gross DW, Khani YA, Adermann F, Pike B, Bubeau F, Gotman J. fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia* 2003; 44(10): 1328-1339.

15. Menon V, Crottaz-Herbette S. Combined EEG and fMRI studies of human brain function. *International review of neurobiology*, 2005; 6:291-321.
16. Krakow K, Woermann FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, Duncan JS, Fish DR. EEG triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 1999; 122:1679-1688. Disponible en: <http://brain.oxfordjournals.org/content/122/9/1679.full.pdf+html>
17. Bénar C-G, Aghakhani Y, Wang Y, Izenberg A, Al-Asmi A, Dubeau F, Gotman J. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114: 569-580.
18. Allen P, Polizzi G, Krakow K, Fish D, Lemieux L. Identification of EEG Events in the MR Scanner: The Problem of Pulse Artifact and a Method for Its Subtraction. *NeuroImage* 1998; 12:230-239.
19. Ritter P, Villringer A. Simultaneous EEG-fMRI. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2006; 30:823-838.
20. Stern J. Simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging applied to epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8:683-692.
21. Kim K. H, Yoon H. W, Park H. W. Improved ballistocardiac artifact removal from the electroencephalogram recorded in fMRI. *Journal of Neuroscience Methods* 2004; 135:193-203.
22. Srivastava G, Crottaz-Herbette S, Lau K.M, Glover G.H, Menon V. ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *NeuroImage* 2005; 24:50-60.
23. Niazy R.K, Beckmann C.F, Iannetti G.D, Brady J.M, Smith S.M. Removal of FMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. *NeuroImage* 2005; 28:720-737.
24. McKeown M, Makeig S, Brown G, Jung T-P, Kindermann S, Bell A, and Sejnowski T. Analysis of fMRI Data by Blind Separation Into Independent Spatial Components. *Human Brain Mapping* 1998; 6:160-188.
25. Hoffmann A, Jäger L., Werhahn K.J, Jaschke M., Noachtar S, Reiser M.. Electroencephalography During Functional Echo-Planar Imaging: Detection of Epileptic Spikes Using Post-processing Methods. *Magnetic Resonance in Medicine* 2000; 44:791-798.
26. Anami K, Mori T, Tanaka F, Kawagoe Y, Okamoto J, Yarita M, Ohnishi T, Yumoto M, Matsuda H, and Saitoh O. Stepping stone sampling for retrieving artifact-free electroencephalogram during functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2003; 19:281-295.
27. Garreffa G, Carní M, Gualniera G, Ricci G.B, Bozzao L, Carli D de. Morasso P, Pantano P, Colonnese C, Roma V, Maraviglia B. Real-time MR artifacts filtering during continuous EEG/fMRI acquisition. *Magnetic Resonance Imaging* 2003; 21:1175-118.

28. Friston K.J, Holmes A.P, Worsley K.J, J.-P. Poline, C.D. Frith, and R.S.J. Frackowiak. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210.
29. Friston K.J, Jezzard P, and Turner R, Analysis of Functional MRI Time-Series. *Human Brain Mapping* 1994; 1:153:171.
30. Friston K. J, Holmes A. P, Poline J-B, Grasby P. J, Williams S C R, R. Frackowiak S. J and Turner R. Analysis of fMRI Time Series Revisited. *NeuroImage* 1995; 2: 45-53.
31. Lemieux L, Laufs H, Carmichael D, Paul J S, Walker M and Duncan J. Noncanonical Spike-Related BOLD Responses in Focal Epilepsy. *Human Brain Mapping* 2008; 29:329-345.
32. Worsley K. J., Liao C. H, Aston J, Petre V, Duncan G. H, Morales F and Evans A. C. A General Statistical Analysis for fMRI Data. *NeuroImage* 2002; 15: 1-15.
33. Lu Y, Grova C, Kobayashi E, Dubeau F, and Gotman J. Using voxel-specific hemodynamic response function in EEG-fMRI data analysis: An estimation and detection model. *NeuroImage* 2007; 34:195-203.
34. Calhoun V, Liu J, Adali T. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic and ERP data. *NeuroImage* 2009; 45:163-172.
35. Formaggio E, Storti S, Bertoldo A, Manganotti P, Fiaschi A, Toffolo G. Integrating EEG and fMRI in epilepsy. *NeuroImage* 2011; 54: 2719-2731
36. Daunizeau J, Grova C, Marrelec G, Mattout J, Jbabdi S, Pélégrini-Issac M, Lina M-C, and Benalib H. Symmetrical event-related EEG/fMRI information fusion in a variational Bayesian framework. *NeuroImage* 2007; 36:69-87.
37. Martinez-Montes E, Valdés-Sosa P, Miwakeichi F, Goldman R.I, and Cohen M. Concurrent EEG/fMRI analysis by multiway Partial Least Squares. *NeuroImage* 2004; 22: 1023-1034.
38. Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K, Merschhemke M, Liston A, Friston K, Duncan J, Fish D, Lemieux L. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: An EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *BRAIN RESEARCH* 2006; 1088: 148-166.
39. Lemieux L, Salek-Haddadi A, Josephs O, Allen P, Toms N, Scott C, Krakow K, Turner R, Fish D. Event-Related fMRI with Simultaneous and Continuous EEG: Description of the Method and Initial Case Report. *NeuroImage* 2001; 14: 780-787
40. Aghakhani Y, Bagshaw A. P, Bénar C. G, Hawco C, Andermann F, Dubeau F, Gotman J. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004; 127: 1127-1144.
41. Hamandi K, Salek-Haddadi A, Laufs H, Liston A, Friston K, Fish D, Duncan J, Lemieux L. EEG_fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *NeuroImage* 2006; 31:1700-1710.

42. Hamandi K, Laufs H, Nöth U, Carmichael D, Duncan J, Lemieux L. BOLD and perfusion changes during epileptic generalized spike wave activity. *NeuroImage* 2008; 39:608-618.
43. Carmichael D, Hamandi K, Laufs H, Duncan J, Thomas D, Lemieux L. An investigation of the relationship between BOLD and perfusion signal changes during epileptic generalised spike wave activity. *Magnetic Resonance Imaging* 2008; 26:870-873.
44. Bénar C, Gross D, Wang Y, Petre V, Pike B, Dubeau F, Gotman J. The BOLD Response to Interictal Epileptiform Discharges. *NeuroImage* 2002; 17: 1182-92.
45. Bénar C, Grova C, Kobayashi E, Bagshaw A, Aghakhani Y, Dubeau F, Gotman J. EEG_fMRI of epileptic spikes: Concordance with EEG source localization and intracranial EEG. *NeuroImage* 2006; 30: 1161-70.
46. Zijlmans M, Huiskamp G, Hersevoort M, Seppenwoolde J-H, van Huffelen A Leijten F. EEG-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery. *Brain* 2007; 130: 2343-53.
47. Tracey I, Mantyh P. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 2007; 55: 377-391.
48. Kurata J, Thulborn K, Gyulai F, Firestone L. Early Decay of Pain-related Cerebral Activation in Functional Magnetic Resonance Imaging. *Anesthesiology* 2002; 96:35-44.
49. Apkarian A, Bushnell M, Treede R, Zubieta J. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain* 9 (2005) 463-84.
50. Jensen M, Hakimian S, Sherlin L, Fregni F. New Insights Into Neuromodulatory Approaches for the Treatment of Pain. *The Journal of Pain* 2008; 9(3): 193-99.
51. Iannetti G.D, Niazy R.K, Wise R.G, Jezzard P, Brooks J.C.W, Zambrenu L, Vennart W, Matthews P.M and Tracey I. Simultaneous recording of laser-evoked brain potentials and continuous, high-field functional magnetic resonance imaging in humans *NeuroImage* 2005; 28: 708 _ 719.
52. Christmann C, Ruf M, Braus D, Flor H. Simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging of primary and secondary somatosensory cortex in humans after electrical stimulation *Neuroscience Letters* 2002; 333: 69-73.
53. Christmann C, Koeppel C, Braus D, Ruf M and Flor H. A simultaneous EEG_fMRI study of painful electric stimulation. *NeuroImage* 2007; 34: 1428-37.
54. Mobascher A, Brinkmeyer J, Warbrick T, Musso F, Wittsack H.J, Stoermer R, Saleh A, Schnitzler A, Winterer G. Fluctuations in electrodermal activity reveal variations in single trial brain responses to painful laser stimuli — A fMRI/EEG study. *NeuroImage* 2009; 44: 1081-92.
55. Mobascher A, Brinkmeyer J, Warbrick T, Musso F, Wittsack H.J, Saleh A, Schnitzler A, Winterer G. Laser-evoked potential P2 single-trial amplitudes covary with the fMRI BOLD response in the medial pain system and interconnected subcortical structures *NeuroImage* 2009; 45: 917-926.

56. Hawco C, Bagshaw A, Lu Y, Dubeau F, Gotman J. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. *NeuroImage* 2007; 35: 1450-58.

57. Jacobs J, LeVan P, Moeller F, Boor R, Stephani U, Gotman J, Siniatchkin M. Hemodynamic changes preceding the interictal EEG spike in patients with focal epilepsy investigated using simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage* 2009; 45: 1220-31.

Recibido: 10/02/2012.

Aprobado: 25/10/2012.

Elías Buitrago Bolívar

Centro de Investigaciones, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: elias.buitrago@uan.edu.co