

LOS PROCESOS COGNITIVOS Y SU ESTUDIO EN CLAVE TECNOLÓGICA: EL CASO DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

Fernando Maestú Unturbe

Departamento de Psicología Básica II. Universidad Complutense de Madrid

LAS DIMENSIONES DE TIEMPO-ESPACIO-FRECUENCIA DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL Y LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

En los últimos quince años, dentro de un contexto de búsqueda de nuevas herramientas que nos permitieran contestar a nuevas y antiguas preguntas sobre el funcionamiento del cerebro y de la organización de los procesos cognitivos en el ser humano se ha extendido el uso de la Magnetoencefalografía (MEG). A principio de la década de los noventa se produjo una inflexión en la utilización de la MEG para la investigación acerca de las bases fisiológicas de los procesos cognitivos debido, a la aparición de equipos MEG que median de forma simultánea todo campo magnético distribuido a lo largo de la convexidad craneal.

La Magnetoencefalografía (MEG) es una técnica capaz de medir los débiles campos magnéticos producidos por las corrientes intracelulares acaecidas en la dendrita apical de la neurona piramidal. La suma de los campos magnéticos de entre 10.000 a 100.000 neuronas provocaran campos de suficiente intensidad como para ser medidos en el exterior mediante más de 300 sensores situados a unos 5 cm del cráneo.

De esta manera la MEG mide los campos magnéticos que de forma natural surgen del cerebro siendo la técnica con menor invasividad de las existentes en el estudio del cerebro humano. Una de sus mayores cualidades es la combinación de una alta resolución temporal (del orden del milisegundo) con una adecuada resolución espacial (del orden del milímetro), permitiendo una caracterización de la actividad cerebral que puede llevar a establecer patrones de conectividad funcional y efectiva entre diferentes regiones cerebrales mediante análisis de señales basadas en modelos de sincronización cerebral.

Adicionalmente es posible aplicar análisis multivariado para la caracterización de las propiedades de las redes neuronales que sustentan la cognición humana. Sin embargo, presenta todavía hoy limitaciones como la captación de fuentes del tronco del encéfalo. A pesar de estas limitaciones, están surgiendo en los últimos años algunos trabajos que permiten evidenciar nuevos parámetros en el estudio de diferentes funciones cognitivas como la memoria, lenguaje, percepción y funciones ejecutivas.

¿Cuáles son las principales diferencias de la MEG frente a otras técnicas de estudio de la actividad cerebral en humanos?

Destacaremos a continuación estas diferencias y ventajas frente a otros procedimientos como la Electroencefalografía (EEG), la Resonancia Magnética Funcional (RMf) o la Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

A) Diferencias frente a la Electroencefalografía

Las corrientes eléctricas sufren atenuaciones y distorsiones al atravesar los diferentes tejidos (meninges, hueso, grasa, piel) hasta llegar a los electrodos. Debido a que el campo magnético pasa a través de cualquier tejido biológico como si fuera el aire no sufre atenuaciones (sólo las propias del cuadrado de la distancia), ni distorsiones, lo cual facilita su modelado. Basado en estas cualidades del campo magnético podemos indicar 4 diferencias de la MEG frente al EEG:

1. *Mayor homogeneidad del campo magnético*, frente a la no homogeneidad de las corrientes eléctricas en el scalp. Así diferencias en la potencia en los electrodos no reflejan las diferencias de potencia de la fuente original. Así, se puede obtener mayor amplitud en Pz que Fz por la diferencia en el paso de la señal eléctrica en cada una de estas posiciones. En el caso de la MEG diferencias en la intensidad del campo magnético suelen corresponder con diferencias de potencia eléctrica en la fuente original, aunque siempre se debe considerar la distancia entre fuente y sensores MEG.
2. *No necesidad de referencia* con MEG lo que facilita los análisis de sincronización y coherencia. Es sabido que el uso de una referencia puede modificar los patrones de sincronización y que incluso si vamos situando la referencia en diferentes lugares los patrones de conectividad podrían cambiar. Además esta necesidad de referencia en EEG lleva a que se incremente el error en la reconstrucción de la fuente intracerebral responsable de la actividad en los electrodos y por tanto dificulte la solución del problema inverso.
3. *Potencia de bandas de alta frecuencia*. La potencia de las bandas de frecuencia disminuye en función del incremento de la frecuencia. Existiendo este fenómeno tanto en EEG como en MEG, la mayor atenuación de la señal producida en el EEG por la resistencia al paso de la corriente eléctrica provocaría una reducción de la potencia en bandas de alta frecuencia, como la gamma-alta, y por tanto sería difícil modelar la señal adecuadamente con EEG. La no atenuación del campo magnético por el paso a través de los diferentes tejidos en el caso de la MEG hace más factible el análisis de este tipo de frecuencias altas mejorando el ratio señal/ruido. Este tipo de actividades de alta frecuencia están siendo cada vez más relacionados con los procesos cognitivos.
4. *Reconstrucción de fuentes*. Debido a las características descritas anteriormente consigue reconstrucciones mucho más eficaces comparadas con el EEG tradicional. De hecho diferentes estudios comparando la solución del problema inverso mediante MEG con la estimulación eléctrica cortical y el test de Wada han permitido demostrar la alta eficacia en la solución del problema inverso (Papanicolaou et al, 1999; Papanicolaou et al, 2004; Maestú et al, 2002; Maestú et al, 2003).

B) Diferencias frente a la Resonancia Magnética funcional y la Tomografía por Emisión de Positrones

Las diferencias entre la Resonancia Magnética funcional (RMf) - Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la MEG se podrían resumir en las siguientes:

1. *Invasividad*. La MEG registra lo que de forma natural surge del cerebro sin tener que producir ninguna modificación de la corporeidad. Tanto en el caso de la RMf como en el del PET es necesario o bien someter al sujeto a un alto campo magnético o la inyección de un trazador radiactivo para poder obtener datos de significación clínica. Esto supone una ventaja de la MEG ya que permite un número ilimitado de registros en un mismo día o un mismo mes, lo que permitiría la monitorización diaria de la acción de un fármaco.

2. *Caracterización espacio-tiempo.* La MEG es una técnica capaz de combinar de manera eficaz estas dos dimensiones de análisis de la actividad cerebral. La RMf o la PET tienen una gran eficacia en la dimensión espacio sin embargo su resolución temporal (del segundo o los minutos) es muy baja comparada con la MEG. La MEG presenta una resolución temporal del orden del milisegundo con una resolución espacial, validada mediante Test de Wada y estimulación cortical intraoperatoria (ver Papanicolaou et al, 1999 y 2004; Maestú et al, 2002 y 2003), del orden de los milímetros. Una aplicación práctica de esta alta resolución espacio-temporal es el análisis de la *conectividad cerebral*.
3. *Análisis de las oscilaciones cerebrales.* La alta resolución temporal de la MEG viene determinada por la captación de la actividad neuronal de forma directa, mientras que la RMf registra los cambios de flujo sanguíneo, lo que supone observar la actividad neuronal de forma indirecta. Esta alta resolución temporal de la MEG le permite analizar lo que podemos denominar como el “código neuronal” que son las oscilaciones neuronales. El análisis de la actividad oscilatoria o análisis de frecuencia nos permite obtener medidas de la *conectividad funcional* entre regiones cerebrales como análisis de sincronización o coherencia. Así la frecuencia sería una tercera dimensión de análisis de la actividad cerebral.
4. *Situación de registro.* El registro en un equipo de MEG suele ser muy bien aceptado por diferentes tipos de pacientes. Al contrario que en un equipo de RM en la MEG no hay ruido (el equipo no produce ninguno igual que en EEG), el sujeto está libre de sujeciones y tiene liberados sus miembros superiores e inferiores al estar sólo introducida la cabeza en el sensor (situación semejante a la que ocurre con el EEG).

Estas diferencias convierten a la MEG en una técnica con múltiples potencialidades clínicas como la *localización (en fuentes) de focos epilépticos*, delimitación del área de penumbra en los *trastornos vasculares*, diagnóstico temprano de la enfermedad de *Alzheimer*, caracterización del daño cerebral y recuperación funcional en los *traumatismos craneoencefálicos*, diagnóstico diferencial en *enfermedades psiquiátricas* (ej, depresión, esquizofrenia, etc), *mapeo funcional prequirúrgico*.

Pongamos como ejemplo los estudios en el campo de las demencias. En los últimos años se están demostrando perfiles biomagnéticos, determinados mediante Magnetoencefalografía (MEG), que permiten discriminar entre EA, otras alteraciones neurodegenerativas más leves como el deterioro cognitivo leve (DCL) y controles. De esta manera, la MEG alcanza un grado de sensibilidad del 80% y de especificidad del 90% en los estudios de discriminación entre EA y controles. En concreto dos son los perfiles que permiten alcanzar este alto grado de discriminación un incremento de la actividad delta parietal y temporal y una disminución del número de dipolos sobre regiones temporales y parietales entre 400 y 800ms, después del estímulo, durante la realización de una tarea de memoria. Recientemente se han podido establecer patrones que predicen el cambio de DCL a demencia.

En el año 2001 Maestu et al (2001) fueron capaces de describir los patrones biomagnéticos que diferenciaban a pacientes con EA de sujetos con controles de su misma edad. Así los pacientes con EA mostraron una reducción del número de fuentes de actividad magnética en las regiones parieto-temporales izquierdas entre 400 a 800ms después de la presentación del estímulo. Estos perfiles de actividad biomagnética correlacionaban con las puntuaciones obtenidas en las pruebas neuropsicológicas.

Así, los análisis de regresión lineal indicaron que a menor número de fuentes biomagnéticas sobre regiones parieto-temporales entre los 400 y los 800ms menor puntuación en pruebas neuropsicológicas. Adicionalmente los pacientes con EA presentaron un incremento en la potencia de las bandas de frecuencia delta y theta sobre regiones posteriores (Fernández et al, 2002). En una serie de estudios posteriores se combinó este procedimiento con técnicas morfológicas como la volumetría

(Fernández et al., 2003; Maestu, Arrazola et al., 2003) o bioquímicas como la espectroscopía (Fernández et al., 2005; Maestu, García-Segura et al., 2005). Así, los parámetros biomagnéticos descritos anteriormente presentaban una alta correlación con el volumen de las regiones mediales del lóbulo temporal (a mayor atrofia menor número de fuentes biomagnéticas) (Maestú et al, 2003).

Por otro lado el incremento del ratio de MI/NAA obtenido mediante RM por espectroscopia correlacionaba con la disminución de las fuentes biomagnéticas en la unión temporo-parietal (Maestú et al, 2005). El incremento de potencia en delta y theta descrito anteriormente también presentó una correlación tanto con el volumen de las regiones mediales del lóbulo temporal (Fernández et al, 2003) como con los perfiles de la RM por espectroscopia (Fernández et al, 2005). Esta serie de estudios permitió establecer la validación con otras técnicas de imagen y por tanto ofrecer robustez a los perfiles biomagnéticos. Estos estudios se extendieron a una de las mayores fuentes de error diagnóstico de la EA que es el estado depresivo en el envejecimiento.

En un estudio comparando ancianos con depresión enfermos de Alzheimer y controles sanos fuimos capaces de diferenciar a aquellos pacientes que realmente tenían una depresión y no eran enfermos con demencia (Maestu et al, 2004). Posteriormente e involucrándonos en el DCL se describieron los perfiles biomagnéticos que diferenciaban a pacientes con DCL y a participantes controles. Los pacientes con DCL presentaban un incremento de la actividad sobre la vía ventral (región prefrontal ventral, medial temporal, temporal inferior y parietal inferior) respecto a sujetos controles en una ventana temporal entre los 600 y los 900ms después del estímulo (Maestú et al, 2006; Maestú et al, 2008). Además, se ha podido establecer el patrón biomagnético que predice qué pacientes con DCL desarrollarán EA. Así, Fernández et al (2006) indicaron que el incremento sobre regiones parietales de la potencia de las bandas delta y theta era un factor predictor para aquellos pacientes con DCL que desarrollarían dos años después EA.

Actualmente, estamos aplicando algoritmos de sincronización para establecer los patrones de conectividad funcional entre regiones cerebrales que diferencian a pacientes con DCL de controles y predecir qué pacientes desarrollaran EA. Así Bajo et al (Bajo et al, enviado) han indicado que los pacientes con DCL presentan una mayor conectividad interhemisférica mientras que los sujetos control presentan una mayor conectividad entre regiones frontales y parietales. Además aquellos pacientes con DCL que desarrollaron EA presentaban dos años antes un incremento en la conectividad regional sobre regiones parietales pero no comunicación a larga distancia. En este mismo sentido hemos realizado un trabajo en colaboración con la Universidad Rey Juan Carlos en el que se describen los patrones de red de participantes con DCL y controles que será la primera publicación que explica la organización topológica de la red en sujetos con DCL (Buldú et al, enviado PNAS).

Con la una colaboración de la Universidad de Valladolid venimos realizando desde el año 2005 una serie de estudios para desarrollar técnicas avanzadas de postproceso de señales biomagnéticas en pacientes con EA. Esto ha llevado al desarrollo de tecnologías de análisis de complejidad, muestreo de frecuencias y parámetros de reducción de artefactos (Gomez et al, 2005; Gomez et al, 2006; Gomez et al, 2007; Gomez et al, 2007b; Gomez et al, 2008; Gomez et al, 2008b; Gomez et al, 2009; Gomez et al, 2009b; Poza et al, 2007; Poza et al, 2008; Poza et al, 2008b; Poza et al, 2008c; Hornero et al, 2008; Escudero et al, 2007; Escudero et al, 2007a; Escudero et al, 2007b; Escudero et al, 2008; Escudero et al, 2009).