## Magnetoencefalografía: Un puente entre la física y la medicina

## Miguel Angel García<sup>1</sup>, Alfonso de Hoyos<sup>1</sup>, Alberto Fernandez Lucas<sup>2</sup>, Tomás Ortiz Alonso<sup>2</sup> y Antonio Hernando<sup>1</sup>.

- <sup>1</sup> Instituto de Magnetismo Aplicado "Salvador Velayos" y Departamento de Física de Materiales. Universidad Complutense de Madrid, Apdo. Correos 155. 28230 Las Rozas, Madrid.
- <sup>2</sup> Centro de Magnetoencefalografía "Pérez-Modrego" y Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid Ciudad Universitaria s/n. 28240 Madrid.

. . . . . . . . . . . .

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica de estudio del cerebro basado en la medida de los campos magnéticos creados por la actividad eléctrica de las neuronas. En este trabajo, se revisan los fundamentos de la MEG: Los campos magnéticos creados por el cerebro, los dispositivos experimentales que se utilizan y las dificultades de los experimentos, así como la forma de extraer información sobre el funcionamiento del cerebro a partir de la MEG. Se muestra como el uso de técnicas de análisis matemático desarrolladas inicialmente para estudiar otros sistemas físicos (osciladores no lineales) permite obtener información sobre la actividad cerebral.

El siglo XX ha sido sin duda, el siglo de la física. Posiblemente, ninguna otra ciencia se ha desarrollado tanto como la física en los últimos 100 años, y seguramente no ha habido otro siglo en el que la física avanzara tanto como lo hizo en el periodo 1900-2000. El desarrollo de la mecánica cuántica y la teoría de la relatividad a principios de siglo abrieron las puertas al estudio de los átomos y las partículas; posteriormente los ordenadores con potencia de cálculo cada vez mayor nos ayudaron a comprender el comportamiento de la materia a partir de las leyes que rigen las partículas individuales. Análogamente, las técnicas de fabricación, manipulación y medida de objetos con tamaño nanométrico desarrolladas en las postrimerías del siglo nos permiten hoy en día, modificar esas propiedades a voluntad aprovechando los efectos de nanoescala. También parece haber consenso en que el siglo XXI será el siglo de la biología. Ahora que sabemos bastante bien como funciona la materia inorgánica (metales, semiconductores, polímeros, cerámicas, vidrios, etc..) la frontera del conocimiento parece situarse en comprender el comportamiento de la materia biológica. ¿Cómo se crea un órgano vivo a partir de de átomos como el C, O, H? ¿Cómo funciona nuestro cerebro? ¿Qué gobierna el desarrollo de una célula? ¿Podemos llegar a modificarlo a voluntad?

La mera aplicación de las técnicas experimentales propias de la física a la materia biológica, ha supuesto un enorme avance en el estudio de estos sistemas. Métodos de estudio con resolución nanométrica como las microscopias de fuerzas, resultan de gran ayuda para observar células individuales, y obtener información difícil de conseguir con otras técnicas sobre su estructura y comportamiento *in vivo* [1].

De entre todas las cuestiones que se plantean hoy en día la medicina y la biología, el funcionamiento del cerebro humano es posiblemente el mayor reto. No existe en nuestro cuerpo ningún órgano que se haya resistido más a ser descifrado y comprendido que el cerebro, y seguramente, nada nos permitirá avanzar mas en el conocimiento de la esencia del ser humano que comprender como funciona nuestra materia gris.

El córtex, formado por materia gris, pliega sus 2500 cm<sup>2</sup> de superficie total en un espesor de 2 a 4 mm de profundidad inmediatamente adyacente al cráneo. Está formado por 1011 neuronas, que reciben información a través de diez mil contactos eléctricos con otras neuronas. Estos contactos, entre el extremo del axón de una neurona y las dendritas de otras neuronas próximas a dicho extremo, se realizan químicamente a través de neurotransmisores y se conocen como uniones sinápticas o sinapsis (Figura 1). Los neurotransmisores se liberan con la llegada del potencial de acción al extremo del axón y modifican la permeabilidad iónica de los canales de las membranas de las neuronas próximas [2,3] generando en éstas potenciales eléctricos conocidos como postsinápticos y cuyos valores oscilan en amplitud entre 10 y 100 milivoltios y tienen una duración típica de 10 milisegundos [4]

La integración de estos potenciales post-sinápticos inducidos en las neuronas próximas genera a su vez, siempre que alcance un determinado umbral, un potencial de acción que se propaga por el axón con valores de 100 milivoltios durante 1 milisegundo. Las corrientes sinápticas de polarización se propagan longitudes, l de 0.1 mm hacia el interior de la dendrita y dan lugar a dipolos de corriente, I·l, donde I es la intensidad de corriente, del orden de 20 femto amperio metro. El prefijo "femto" significa 10<sup>-15</sup>, lo que permite inferir que las intensidades son del orden de 10<sup>-10</sup> amperios.



La medida de estas corrientes eléctricas del cerebro es de gran ayuda para comprender su funcionamiento. Esta técnica recibe el nombre de electroencefalografía (que en realidad mide los potenciales eléctricos generados por las corrientes post-sinapticas) y desde los estudios pioneros de Hans Berger ha mostrado su utilidad para dicho fin [1-3]. Es bien sabido que las corrientes eléctricas generan campos magnéticos en su entorno. Por tanto, una alternativa a la electroencefalografía que evita en gran medida sus inconvenientes es la magnetoencefalografía: la medida de los campos magnéticos en el entorno del cerebro creado por las corrientes neuronales [4]. El campo magnético no es apantallado por la materia orgánica (como ocurre con el eléctrico) y puede salir fuera del cerebro a través de los huesos de la cabeza; además, la medida de un campo magnético se puede realizar sin contactos, lo que convierte a la magnetoencefalografía en una técnica no invasiva: permite medir la actividad cerebral sin tocar ni conectar nada al cerebro del paciente. Sin embargo, los campos magnéticos en el exterior inmediato al cráneo, producidos por una corriente postsináptica individual de 10-10 amperios situada inmediatamente adyacente al interior del cráneo, son de 10<sup>-4</sup> femto teslas y, por tanto, serían completamente indetectables.

Las medidas experimentales de magnetoencefalografía son extremadamente complejas. La medida de campos magnéti-

cos se ha realizado desde hace muchos años mediante técnicas inductivas que se basan en la ley de Faraday [5]. Cuando cambia el flujo magnético que atraviesa una espira (bien porque cambia el campo magnético o la espira se mueve respecto a la fuente), se induce una diferencia de potencial entre los extremos de la misma que es proporcional a la variación temporal del flujo magnético, lo que permite estimar dicho campo, midiendo la fuerza electromotriz que se induce en la espira. Los mejores dispositivos de este tipo pueden llegar a detectar campos magnéticos del orden del nanotesla (10<sup>-9</sup> tesla).

Existe un dispositivo de medida mucho mas sensible que las técnicas inductivas, el SQUID (acrónimo inglés de *Superconductor Quantum Interference Device*) que permite detectar campos de 100 femto tesla [6] que es el producido por aproximadamente un millón de corrientes sinápticas con una intensidad bipolar de 10 nano amperio metro, lo que corresponde a la activación del uno por mil de las uniones existentes en 1 mm<sup>2</sup>. Un campo de esta magnitud es una mil millonésima del campo magnético terrestre, lo que permite apreciar la enorme sensibilidad de los detectores y la no menos enorme dificultad de la medida de los campos producidos por estas corrientes que requiere apantallamientos extremadamente eficientes del ruido electromagnético ambiental. Por poner un ejemplo, un cable por el que circule

una corriente de 200 mA (la necesaria para alimentar una pequeña bombilla de 40 W) crearía a una distancia de 10 metros un campo magnético de 40000 femto teslas.

Es importante considerar que las corrientes que fluyen por los axones como resultado de los potenciales de acción inducen un campo magnético (de naturaleza cuadrupolar y que varían con la inversa del cubo de la distancia) mas localizado que los producidos por las corrientes post-sinápticas (de naturaleza bipolar y que varían con la inversa del cuadrado de las distancias).

El magnetoencefalografo (dispositivo de medida de la magnetoencefalografia) consta de un gran numero de SQUID (típicamente 100-150) dispuestos en forma de casco, de manera que puedan acercarse simultáneamente al cráneo del paciente como muestra la figura 2.



En esta situación, incluso con los mejores equipos las señales son realmente débiles, y se confunden con el ruido inherente a toda medida experimental. Cuando se estudia la respuesta de un paciente a un estimulo externo, la situación puede solventarse repitiendo la medida muchas veces y realizando la media de los resultados obtenidos; puesto que el ruido es aleatorio, la suma de muchas señales ruidosas tiende a llevar su media a cero, mientras que las señales reales se sumarán dando una contribución no nula. Como ejemplo de este análisis, la figura 3 muestra las medidas realizadas en un canal de un magnetoencefalografo, aplicando un estimulo externo a un paciente que consistió en un pitido agudo en t = 0s. Se observa que las señales son verdaderamente ruidosas, y es difícil apreciar en ellas ninguna señal que pueda ser considerada como real (figuras 3a y 3b). Haciendo

la media del experimento repetido 120 veces comprobamos que la relación señal ruido mejora notablemente y permite identificar la respuesta cerebral del individuo al estímulo.

Si las medidas experimentales de *magnetoencefalografía* son una tarea difícil, la interpretación de los resultados, lo es aún más. Durante muchos años, se intentó resolver el llamado *problema inverso*: A partir de las medidas del campo magnético en el entorno del cerebro, determinar la configuración de las corrientes que lo generan. Hoy en día se sabe que este problema no tiene solución única [1]. Además, el conocimiento de las corrientes que circulan por las neuronas individuales tampoco sería de gran ayuda para comprender el funcionamiento cerebral, ya que la actividad individual de una neurona raramente podría activar alguna tarea relevante del ser humano.

Por ello en los últimos años los estudios sobre el funcionamiento del cerebro se han centrado en analizar la comunicación entre sus diversas partes, concretamente aquellas que nos permiten ejecutar tareas complejas, y reversibles (movimientos que involucren varios órganos como correr o escribir, o bien parar o modificar un movimiento durante su ejecución). Uno de las vías de estudio que esta dando mejores resultados en los últimos años en el estudio de la sincronización entre distintas partes el cerebro como mecanismo de comunicación entre ellas [1,2].



**Figura 3.** (a) Registro de un canal de magnetoencefalógrafo durante la estimulación de un paciente con un pitido agudo (en t = 0s). (b) Resultado de la medida repitiendo el experimento 10 veces. (c) Media del resultado después de medir el experimento 120 veces. (d) Media de distintos canales tras repetir el experimento 120 veces, donde se observan algunos canales con actividad asociada al estímulo (canales 91 y 147) y otros que no muestran actividad significativa asociada al estímulo. La sincronización completa [1] de dos sistemas dinámicos se puede definir como el acoplamiento de alguna de sus características dinámicas (amplitud, frecuencia, fase, etc..). Matemáticamente se expresa como  $|x_1(t) - x_2(t)| \approx$  constante en el tiempo, o mejor dicho, durante un cierto intervalo de tiempo, siendo  $x_i(t)$  una de las características del movimiento de cada sistema. Es importante destacar que el valor de  $x_i(t)$  no debe ser igual para ambos sistemas sino que su diferencia sea constante. Esto significa que dos sistemas pueden estar sincronizados si llevan el mismo comportamiento desfasado en el tiempo, no es necesario que sea simultáneo.

Dentro de los distintos tipos de sincronización que se pueden estudiar en el cerebro, el análisis de la sincronización de fase parece ser el que ofrece mejores resultados hasta la fecha [2-4]. Mientras que algunas magnitudes como la amplitud de movimiento son muy sensibles a elementos externos como la posición de los sensores, ruido introducido en la medida, etc, la fase de un movimiento oscilatorio es algo mucho mas intrínseco del sistema y muy sensible a su estado dinámico. Como ejemplo basta recordar que en las microsocopías de fuerza dinámicas se obtienen mejores resultados analizando la fase que la amplitud de vibración [5]. El análisis de la sincronización de fase se realiza recogiendo la actividad cerebral en distintos canales que cubren el cerebro; definiendo posteriormente la fase asociada a la actividad de cada canal y comparando estas fases entre las distintas partes del cerebro.

En una señal periódica pura es sencillo definir la fase pero esta tarea resulta mucho mas compleja en una señal complicada como las que se muestran en la figura 3. Afortunadamente existen herramientas matemáticas que permiten definir la fase para funciones no periódicas, desarrolladas fundamentalmente para el estudio de osciladores no lineales y sistemas caóticos. Su aplicación al análisis de señales generadas por organismos vivos constituye otro ejemplo de como los estudios multidisciplinares han permitido avanzar en la investigación de los sistemas biológicos. Existen varios métodos para definir la fase en una señal compleja. Ente ellas, el uso de la transformada de Hilbert resulta simple y da buenos resultados [6]. Tomemos una función oscilatoria simple,  $\cos(\omega t)$ ; resulta trivial indicar que la fase es  $\omega t$ . La fase se puede definir matemáticamente desfasando la función  $\pi/2$ , eso es, pasando de cos ( $\omega t$ ) a sen ( $\omega t$ ), lo que equivale a convertir los "ceros" en máximos o mínimos y viceversa como muestra la figura 4. Se toma entonces la fase,  $\phi$  (t), como: el arcotangente de la función desfasada divida por la original; esto es:

$$\varphi(t) = arctg\left(\frac{\operatorname{sen}(\omega t)}{\cos(\omega t)}\right) = \omega t$$

Sin embargo para una función no sinusoidal, desfasar  $\pi/2$  es algo muy complicado. Para eso podemos hacer uso de

la transformada de Hilbert. Tomamos, la función f(t) y la desarrollamos en serie de Fourier

$$f(t) = \sum_{n} A_{n} \cos(\omega_{n} t) + B_{n} \sin(\omega_{n} t)$$

Ahora, para cada una de las componentes del desarrollo resulta sencillo desfasarla  $\pi$  /2 (pasando los términos en cos *a* sen y los términos en sen *a* – cos).



Esta operación recibe el nombre de Trasformada de Hilbert:

$$H(f(t)) = \sum_{n} A_{n} \operatorname{sen}(\omega_{n} t) - B_{n} \cos(\omega_{n} t)$$

Obtenemos así una función en el espacio de tiempos que esta desfasada  $\pi/2$  respecto de la inicial en el sentido de que cada una de sus componentes de Fourier lo está. De este modo definimos ahora la fase como:

$$\varphi(t) = arctg\left(\frac{H(f(t))}{(f(t))}\right)$$

Podemos utilizar este método de la transformada de Hilbert para definir la fase de las señales recogidas en el magnetoencefalógrafo. Resulta interesante reseñar que la transformada de Hilbert de una función *f*(*t*) tal como lo hemos definido a partir de su desarrollo de Fourier coincide con la función definida como  $H(f(t)) = P.V. \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{f(t')}{(t-t')} dt'$  donde la integral se toma en el sentido del valor principal de Cauchy. De hecho, la deconvolución de una función f(t) con la hipérbola l/t produce un desplazamiento de fase de  $\pi/2$ . No obstante el cálculo de la trasformada de Hilbert mediante el desarrollo en serie de Fourier resulta más atractivo desde el punto de vista físico, ya que las componentes de Fourier de una señal tienen un significado mas claro y pueden permitir filtrar ciertas componentes asociadas al ruido.

Existen otros métodos de análisis de la fase como la convolución con una wavelet de variable compleja (Morlet o Gabor) es un método alternativo válido y que en ocasiones presenta ciertas ventajas con respecto a Hilbert [19].

Es importante indicar que el uso de la transformada de Hilbert requiere que la señal tenga un espectro de banda más o menos estrecho para que la fase que se defina tenga un cierto significado físico. Por ello, en el análisis de señales neuronales, se filtra la señal en una banda de frecuencia determinada antes de aplicar la transformada.

La figura 5 muestra algunos resultados de la aplicación de este método a las medidas del estimulo auditivo descrito anteriormente. Para los canales que no presentaban actividad se observa que la fase obtenida a partir de la transformada de Hilbert es algo ruidoso y aleatorio (figura 5a). Sin embargo, para los canales que mostraban actividad significativa tras el estimulo se comprueba que durante el periodo de actividad la fase queda bien definida (figura 5b). Este resultado demuestra que la definición de fase mediante la transformada de Hilbert en este tipo de señales tiene un cierto significado y no produce un resultado aleatorio.

Si tomamos dos canales adyacentes correspondientes a dos sensores colocados juntos que mostraban un patrón de actividad similar tras el estimulo, se observa que la diferencia de fase entre ellos es nula durante el periodo de la actividad (figura 5c). Es importante observar que cuando ha cesado la actividad, la diferencia de fase vuelve a tener un valor aleatorio, lo que nos confirma que el análisis de la sincronización de fase puede utilizarse para estudiar la actividad cerebral. No obstante en este caso no se puede hablar de sincronización ya que lo mas normal es que tengamos una actividad "uniforme" en una zona del cerebro y lo que estamos midiendo es la misma fuente de campo magnético. Resulta interesante comprobar que hay zonas del cerebro separadas espacialmente para los cuales la diferencia de fase es constante pero no nula durante el periodo de máxima actividad (figura 5d). Esto significa que están enviando señales desfasadas como respuesta al estimulo externo.

Recientemente se han analizado en detalle dos procesos cerebrales que involucran sincronizaciones de señales con diferencias de fase de  $\pi/2$  que activan en un mismo músculo activadores e inhibidores respectivamente. En un completo e iluminador artículo de revisión publicado por Schnitzler y Gross en Nature [1] se describen los mecanismos de comunicación oscilatoria del sistema olfativo de los insectos y

del sistema motor del dedo índice en humanos. Fijaremos nuestra atención en el segundo. En un experimento consistente en la rotación de noventa grados de un dedo índice se midió la velocidad del dedo y los electromiogramas de los músculos extensor y primer dorsal. Las tres señales oscilan en el rango de 6 a 9 Hz. Las transformadas de Hilbert de estas señales permitieron obtener sus fases respectivas.



**Figura 5.** Fase obtenida a partir de la transformada de Hilbert de (a) un canal sin actividad significativa y (b) un canal con actividad tras el estimulo. (c) Diferencia de fase entre dos canales adyacentes que mostraban el mismo patrón de actividad. (d) Diferencia de fase entre dos canales activos separados espacialmente que muestra una diferencia de fase constante no nula durante el período de máxima actividad (circulo rojo).

Por medio de la magnetoencefalografía se detecta y utiliza como referencia la señal de la región motora primaria izquierda del córtex. Se encuentra que las oscilaciones de la actividad muscular, observables a simple vista durante el movimiento lento del dedo, representan reverberaciones de las oscilaciones sincronizadas de grupos de neuronas del córtex motor primario. Se analizaron en detalle las áreas involucradas en el movimiento entre todas aquellas relacionadas conectivamente con el córtex motor primario. El análisis permitió reconocer una red asociada formada por el córtex premotor, el tálamo y el cerebelo. El estudio llevado a cabo por Gross et al [1] utilizando MEG permitió detectar por vez primera una interacción oscilatoria entre los mencionados elementos de la red (en este trabajo se no analiza directamente la señal de los sensores sino la de las fuentes reconstruidas a partir de una solución del problema inverso). El movimiento discreto o a saltos del dedo refleja que la señal de salida del córtex motor genera durante su ciclo en la red asociada señales activadoras e inhibidoras sin-

21

cronizadas con precisión. El cerebelo ha sido asociado a la optimización y corrección de los movimientos. La señal de córtex motor primario se integra con información sensorial periférica lo que permite computarizar las correcciones. El cerebelo regula la intensidad y acoplamiento temporal de las actividades agonistas y antagonistas musculares. El movimiento continuo del dedo está formado por una sucesión de micro-movimientos consistentes en una explosión corta de aceleración de agonista precedido por una deceleración explosión antagonista. La red que recorre la señal preferente motora se encarga de producir a partir de ella nuevas señales defasadas controladamente respecto a la inicial y de reenviarlas a los músculos agonistas y antagonistas manteniendo la diferencia de fase adecuada. El cerebelo actuaría así como un amplificador lock-in utilizando como referencia la señal del córtex motor primario. Este delicado encaje de sincronizaciones es ventajoso desde un punto de vista evolutivo al permitir la reversibilidad de los movimientos. La reversibilidad se alcanza con la sincronización de señales neuronales que permite mantener constante la diferencia de fase entre las señales neuronales que disparan efectos activadores e inhibidores. Este ejemplo del movimiento del dedo índice ilustra la importancia de los voltajes colectivos oscilatorios y apunta al estudio de la sincronización como un prometedor corrimiento del velo que tapa muchos mecanismos relevantes para el funcionamiento de nuestro cerebro. La MEG resulta una técnica ideal para llevar a cabo un estudio sistemático de relaciones de sincronización entre señales generadas en zonas apartadas del córtex.

En resumen, la medida de los campos magnéticos generados por el cerebro resulta ser una técnica muy interesante para el estudio del funcionamiento de nuestra materia gris. Aunque la interpretación de los resultados es uno de los mayores retos a los que se puede enfrentar la ciencia en la actualidad, el uso de técnicas y métodos de análisis desarrollados para el estudio de sistemas físicos inertes (osciladores, láseres, sistemas caóticos no lineales) está ofreciendo resultados esperanzadores que animan a seguir esta línea de investigación pese a lo complejo de la misma.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación Pérez-Modrego el apoyo y la financiación continua que ha hecho posible este trabajo.

## Referencias

- [1] F. MORENO-HERRERO ET AL. Nature. 437, 440 (2005).
- "Biología Molecular de la Célula" Tercera Edición. B. ALBERTS, D. BRAY, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS, J. WATSON. Ed. Omega S. A. Barcelona 1996
- [3] http://ohm.utp.edu.co/neuronales/Capitulo1/RNBiologica.htm
- [4] E. KANDEL, T. JESSELL, J. SCHWARTZ (2000) *Principles of neural science*. (2000). McGraw-Hill. USA.
- [5] H. BERGER, Arch Psychiat 98, 16 (1931)
- [6] H. BERGER, Arch Psychiat 98, 231 (1932)
- [7] PAUL L. NUNEZ & RAMESH SRINIVASAN "Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG", Oxford University Press, 2nd Ed., 2005.
- [8] M. HÄMÄLÄINEN, R. HARI, J. ILMONIEMI, J. KNUUTILA, O. V. LOUNASMAA, *Rev. Mod. Phys.* 65, 413 (1993).
- [9] "Introducción al Magnetismo" S. Velayos. Ed. Servicio de Publicaciones Universidad de Madrid, 1974.
- [10] http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/solids/squid.html
- [11] G. A. MILLER, T. ELBERT, B. P. SUTTON, W. HELLER, *Psychological Assessment* 19, (2007).
- [12] R. FITZGERALD, Physics Today March 1999, p. 17.
- [13] L. GLASS, Nature 410, 277 (2001)
- [14] Existe un concepto mas general de sincronización llamada sincronización generalizada definida por constante mucho mas complejo que no abordaremos aquí.
- [15] A. SCHNITZLER, J. GROSS, Nature Rev, Neurosc. 6, 285 (2006).
- [16] J. LIAN, J. SHUAI, D. M. DURAND, J. Neural Eng. 1, 46 (2004).
- [17] P. A. TASS ET AL, Phys. Rev. Lett. 90, 088101 (2003).
- [18] R. GARCÍA AND R. PEREZ, Surf. Sci. Rep. 47, 197 (2002).
- [19] M. LE VAN QUYEN ET AL. J. Neurosc. Meth. 111, 83 (2001).
- [20] A. SCHNITZLER, J GROSS, Nature Neuros. Rev. 6, 285 (2005).
- [21] J. GROSS. ET AL. PROC. Natl Acad. Sci. USA 99, 2299 (2002).