

# IMÁGENES DE ACTIVACIÓN FUNCIONAL CEREBRAL A TRAVÉS DE MEDIDAS DE FUENTES MAGNÉTICAS: APLICACIONES DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA A LA NEUROPSICOLOGÍA <sup>1</sup>

**JOSÉ LEÓN-CARRIÓN\*, PANAGIOTIS G. SIMOS\*\*, JOSHUA I. BREIER\*\*, GEORGE ZOURIDAKIS\*\*, ANDREW C. PAPANICOLAOU\*\***

\*Laboratorio de Neuropsicología. Facultad de Psicología. Universidad de Sevilla

\*\*Dpto. de Neurocirugía. The University of Texas Health Science Center, Houston, Texas USA

## Resumen

En este trabajo los autores muestran el desarrollo y las aplicaciones de la magnetoencefalografía (MEG) como método de neuroimagen funcional no-invasivo. La MEG ha sufrido una rápida evolución en las últimas décadas, especialmente debido a su alta resolución temporal que hoy no tiene rival como técnica. La MEG se presenta como el método de elección para mapeo de la corteza sensorial primaria, y de la corteza de asociación activada en el contexto de tareas cognitivas, y como un sustituto excelente de la invasiva técnica de Wada. Se presentan diversas imágenes sobre localizaciones de fuentes de actividad en pacientes epilépticos, niños disléxicos, y pacientes con trastornos del lenguaje. Se concluye que la técnica es útil para la identificación de regiones cerebrales relacionadas con el lenguaje y la memoria, entre otras, y es de gran ayuda para el mapeo pre-quirúrgico de pacientes con tumores cerebrales, y de los pacientes epilépticos resistentes al tratamiento farmacológico.

**Palabras clave:** neuropsicología, mapeo, neuroimagen funcional, neuroimagen.

## Abstract

In this study the authors discuss the development and applications of Magnetoencephalography, or Magnetic Source Imaging (MSI), as a non-invasive functional neuroimaging technique. MSI has undergone rapid growth in the last decades, especially when high temporal resolution is required and is presently unrivaled as a technique. MSI is the method of choice in the mapping of the primary sensory cortex and the association cortex activated in the context of cognitive tasks. Currently it is an excellent substitute for the invasive Wada technique. In the present work, different images of localized activity sources taken from epileptic patients, dyslexic children and patients with language impairments are presented. Conclusions are that the technique is useful for the identification of cerebral regions associated with language and memory, among others, and of great utility in the pre-surgical mapping of patients with brain tumors as well as patients with medically intractable seizure disorder.

**Key words:** neuropsychology, mapping, functional neuroimaging, neuroimaging.

<sup>1</sup> Este trabajo ha sido posible gracias a las facilidades y al apoyo ofrecido por el Master de Neuropsicología de la Universidad de Sevilla.

Correspondencia: José León-Carrión: Laboratorio de Neuropsicología Humana.

Departamento de Psicología Experimental. Facultad de Psicología. Av. San Francisco Javier, s/n - 41005-Sevilla

Tel: + 34 955 455 7688 - Fax: + 34 95 457 0345 - E-mail: leoncarrión@us.es

## 1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo trata de presentar el desarrollo de nuevos procedimientos para obtener imágenes del funcionamiento cerebral a través de la Magnetoencefalografía (MEG). La MEG es el más nuevo de los métodos de neuroimagen funcional no-invasivos. En la actualidad existen diferentes métodos para recoger la actividad funcional del cerebro, entre las más relevantes y utilizadas están las técnicas de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la Resonancia Magnética Funcional (RMf), la Tomografía por Emisión Simple de Fotones (SPET), y las técnicas topográficas de medida de Flujo Sanguíneo Cerebral Regional (rCBF). Una de las características más relevantes que presentan estas técnicas es que permiten no solo observar la anatomía cerebral sino que además permiten observar al cerebro en acción.

La Magnetoencefalografía es bastante similar a la Electroencefalografía ordinaria en la que se registra la actividad generada por una población de neuronas. Pero mientras la Electroencefalografía registra las variaciones de voltaje en la superficie de la cabeza, la MEG registra los campos magnéticos que están asociados con esas corrientes.

La Magnetoencefalografía se ha desarrollado velozmente en las últimas dos décadas debido, especialmente, a los requerimientos y las necesidades de tener equipos de neuroimágenes funcionales con una capacidad de alta resolución temporal y espacial completamente no invasivos. La MEG es una técnica semejante a la Electroencefalografía cuantitativa y complementaria a técnicas como la PET y la RMf. Recientemente ha sido aprobada en Estados Unidos por la Food and Drug Administration para su uso en estudios clínicos, y se usa para la identificación de zonas epileptógenas en el cerebro de pacientes epilépticos, así como para el mapeo cerebral prequirúrgico. También se usa para obtener imágenes funcionales de la corteza cerebral sensorial (Ruohonen, Ravazzani, Ilmoniemi et al., 1996; Morioka, Yamamoto, Mizushima et al., 1995) y de la corteza de asociación en activación a través de técnicas cognitivas (Papanicolaou, Rogers y Baumann 1991; Simos, Basile y Papanicolaou 1997). Uno de los aspectos más impresionantes de esta técnica es que puede sustituir a la invasiva técnica de Wada.

## 2. PRINCIPIOS BASICOS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La magnetoencefalografía se basa en primer lugar en las variaciones de corriente eléctrica (fuentes de corriente) que se producen en cada una de las células o grupos de células del cerebro cuando está activado. Cada fuente o grupo de células cerebrales produce un determinado número de señales que son recogidas momento a momento en una imagen. La técnica también permite recoger los cambios o las desviaciones que se van produciendo en esas señales.

La captura de las imágenes MEG se realiza a través de la captación de la energía electromagnética que sale fuera de la cabeza y que puede ser captada como eco de la corriente eléctrica que se está produciendo dentro del cerebro. Existen dos tipos de señales electromagnéticas que permiten detectar las fuentes de corriente ocultas dentro del cerebro, una de ellas son las *corrientes secundarias o de volumen* que son registradas a través del electroencefalograma, y la otra son los *flujos o campos magnéticos* que son recogidos a través de la magnetoencefalografía.

A través de un número suficiente de sensores, denominados magnetómetros, se registra la distribución del flujo de la superficie. La ventaja de registrar esos campos es que forman distribuciones geométricas regulares sobre la superficie de la cabeza, cosa que no sucede con los voltajes. Basándose en estas distribuciones, es posible estimar con precisión la posición de la población de células en el cerebro que los produce. Este conjunto de células, referidas como "fuentes", puede consistir en alrededor de 10-100.000 unidades formando una columna o agregados de tales columnas. La activación de tales grupos celulares puede ser espontánea como, por

ejemplo, en el caso de una descarga epiléptica (tanto ictal como interictal) o evocada por estimulación sensorial, dando lugar a Campos Magnéticos Evocados (CME) que son análogos a los potenciales evocados (ERPs).

Los movimientos de iones dentro de las dendritas apicales de columnas celulares activadas constituyen corrientes eléctricas asociadas al flujo magnético. El flujo magnético se desarrolla en ángulo recto a la dirección de la corriente y se propaga, sin distorsiones, alejándose de la fuente de la corriente a través de varias capas tisulares, emergiendo finalmente sobre la superficie de la cabeza. Allí se graba por medio de magnetómetros. Los magnetómetros son bucles de alambre superconductores sumergidos en unos contenedores criogénicos de helio líquido. El hilar del flujo magnético a través del magnetómetro induce dentro del mismo una corriente proporcional en fuerza a la del flujo.

Sin embargo, dado que el flujo magnético se disipa en función del cuadrado inverso de la distancia desde la fuente de la corriente, tanto el flujo como, consecuentemente, la corriente que induce son muy débiles. De hecho, son tan débiles que su intensidad es más pequeña que el ruido termal de los amplificadores normales, tales que no pueden ser amplificados por medios convencionales. En su lugar, para amplificar las señales se utiliza un tipo alternativo de medio de amplificación, basado en principios de mecánica cuántica, que se llama "Superconductive Quantum Interference Service" (Servicio de Interferencia Cuántica Superconductora) o SQUID. Además, dado que las señales magnéticas del cerebro son aproximadamente 1.000.000 de veces más débiles que el magnetismo ambiental de la tierra, se graban las señales en una cámara especialmente construida que protege al aparato de grabación de fuentes ambientales de ruido magnético.

Las señales grabadas provenientes de la superficie de la cabeza, en cada instante, durante un episodio de actividad espontánea o evocada, y por medio de varios magnetómetros colocados alrededor de la cabeza, forman la "distribución del flujo de superficie". Entonces se hace una estimación utilizando procedimientos interactivos de estadística de las fuentes intracraneales de esa distribución (el conjunto de células cuya actividad lo haya creado en ese punto en el tiempo). Al concluir este proceso de estimación se determina tanto la posición, como la intensidad y orientación más probable de la fuente de corriente y esto se proyecta sobre las imágenes hechas anteriormente por resonancia magnética o por el TAC del cerebro del sujeto. Cuando se proyecta de este modo la serie de fuentes responsables de los picos de un CMF mientras se desarrolla sobre un periodo de tiempo, encontramos que revela la estructura (o estructuras) que hayan sido activadas. [ Para una descripción más detallada del proceso de MEG, al nivel de registro y estimación de fuentes, ver "Fundamentals of Functional Brain Imagin" (Papanicolaou, 1998) ]

La interpretación de las imágenes obtenidas con MEG asume que las señales que se registran siempre sirven a un propósito de algún tipo de función o de actividad en la que el cerebro está involucrado en ese momento. Por lo tanto, las variaciones que se registran en un momento determinado pueden ser debidas a, por ejemplo, que el sujeto está pensando, está leyendo, está realizando un determinado y específico movimiento, está regulando su temperatura corporal, o a que se le está produciendo en ese preciso momento, durante el registro, cualquier otro tipo de estimulación externa.

### **3. ACTIVACION CEREBRAL FUNCIONAL. APLICACIONES**

Las principales aplicaciones de la MEG se deben a su potente resolución temporal que, hoy por hoy, no tiene rival. A través de esta técnica se pueden detectar los más repentinos e instantáneos cambios que puedan producirse en los patrones de activación, así como cualquier extremadamente breve estallido de actividad. Así, por ejemplo, una punta epileptiforme simple que dura pocos milisegundos puede ser detectada y su fuente identificada, incluso se puede visualizar el curso de un episodio epiléptico a través del seguimiento de las secuencias de las estructuras activadas durante la crisis (Papanicolaou 1998), registros que son imposibles con otras técnicas de neuroimagen.

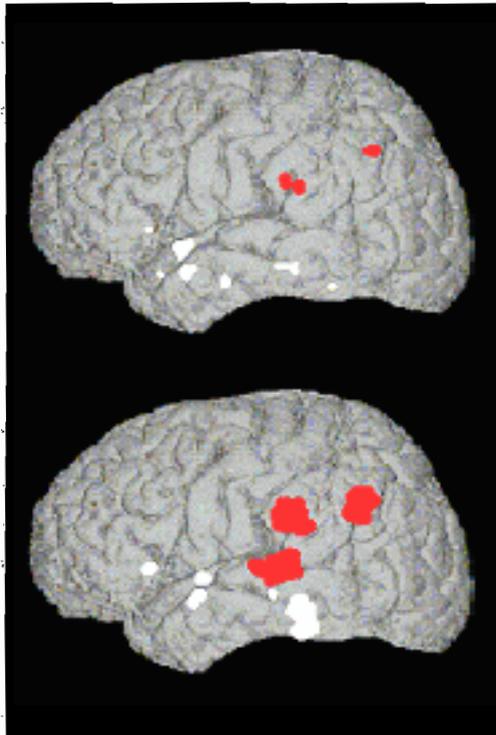
Con esta técnica es posible mapear regiones de la corteza asociativa imprescindibles para realizar funciones superiores, tales como comprensión del lenguaje oral, lectura o memoria, en adultos normales, en pacientes esperando resección cerebral, ya sea por epilepsia o por extirpación de lesiones ocupantes de espacio, así como en niños con trastorno del desarrollo, tales como la dislexia. Recientemente se ha estandarizado el mapeo funcional, especialmente en el caso de las funciones lingüísticas.

En una serie de estudios llevados a cabo en el Laboratorio de Magnetoencefalografía en la Facultad de Medicina de Universidad de Texas-Houston han validado estas técnicas como un excelente método no invasivo capaz de sustituir a la técnica Wada. Los estudios se hicieron bajo la dirección del último autor de este artículo, y validados a través de comparaciones con los resultados del procedimiento de Amitál Sódico (Wada) para la determinación de dominancia hemisférica del lenguaje, y con los resultados del mapeo por estimulación eléctrica directa del cortex, tanto intraoperativa como extaroperativa (Papanicolaou, Simos, Zouridakis, Willmore, Wheless et al., 1999; Breier, Simos, Zouridakis, Wheless, Constantinou, et al., en prensa; Simos, Papanicolaou, Breier, Wheless, Constantinou, Gormley, et al., en prensa). Estudios adicionales llevados a cabo en el mismo laboratorio, han establecido la utilidad del mapeo funcional por MEG en la identificación de áreas corticales involucradas en la memoria (Breier, Simos, Zouridakis y Papanicolaou) y en revelar perfiles de activación cerebral específicos a niños disléxicos durante la lectura.

En las siguientes páginas se muestran distintas imágenes sobre la utilidad de la magnetoencefalografía en el diagnóstico de distintos tipos de trastornos.

En la Figura 1 se observan vistas tridimensionales del hemisferio izquierdo de un niño disléxico (arriba) y de un niño no-disléxico (abajo). Las fuentes de actividad (representados por círculos rojos o blancos) se obtuvieron durante la lectura de palabras. Fueron proyectados posteriormente sobre una imagen de la superficie del cerebro para facilitar su visualización. Vea la escasez de fuentes en las áreas izquierda tempero-posterior/infero-parietal, característico en todos los niños disléxicos examinados hasta el momento (n=21).

**Figura 1: Imágenes de activación funcional a través de lectura de palabras.**

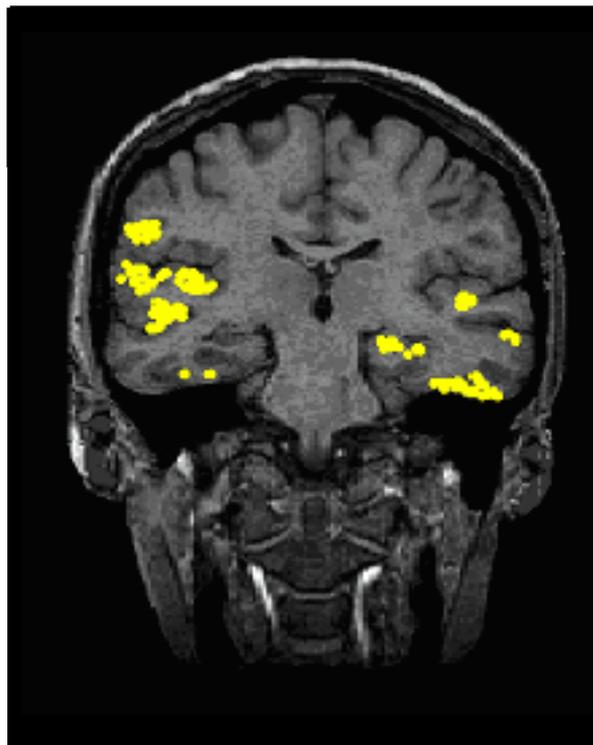


En la figura 2 se observan fuentes de actividad obtenidas de un niño diagnosticado con dislexia en el contexto de una tarea de emparejamiento de rimas utilizando pseudo-palabras (sección coronal). Existe una preponderancia de fuentes de actividad en las cortezas temporo-posterior/infero-parietal, lo cual contrasta fuertemente con los mapas de activación obtenidos de la gran mayoría de niños no-disléxicos. Notese también la preponderancia de fuentes en las regiones inferior izquierda/basal temporal y temporo-mesial, la cual es muy parecida a lo que típicamente se encuentra en lectores sin trastornos.

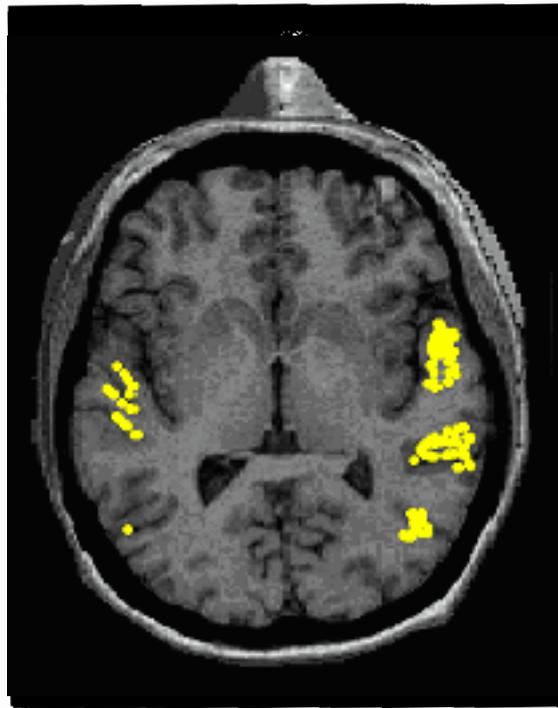
En la Figura 3 se observa una imagen axial de resonancia magnética de un adulto diestro, neurológicamente intacto, que muestra una clara predominancia de fuentes de actividad en la corteza temporal izquierda sobre la corteza temporal derecha. El mapa de activación se obtuvo en el contexto de una tarea de reconocimiento auditivo de palabras.

La MEG es un soporte fundamental para el diagnóstico en la epilepsia resistente a los tratamientos que son sometidas a intervenciones quirúrgicas. La Figura 4 muestra fuentes de actividad obtenidas durante una tarea de reconocimiento auditivo de palabras (círculos rojos) y otra visual (círculos amarillos) por un paciente previo a ser sometido a una lobectomía temporal para el tratamiento de trastornos comiciales médicamente intratables. Observe el solapamiento entre los agrupamientos de actividad obtenidos en las dos tareas, basadas en cuál de las cortezas de lenguaje específica en la parte posterior del giro superior temporal se identificaba. Luego se verificaba el locus a través de estimulación electrocortical extraoperativa. En (b) se muestra de forma esquemática la posición de la rejilla subdural que fue utilizado en este procedimiento. Los círculos rayados indican los electrodos en los cuales se notaba déficits marcados en lenguaje receptivo durante la estimulación.

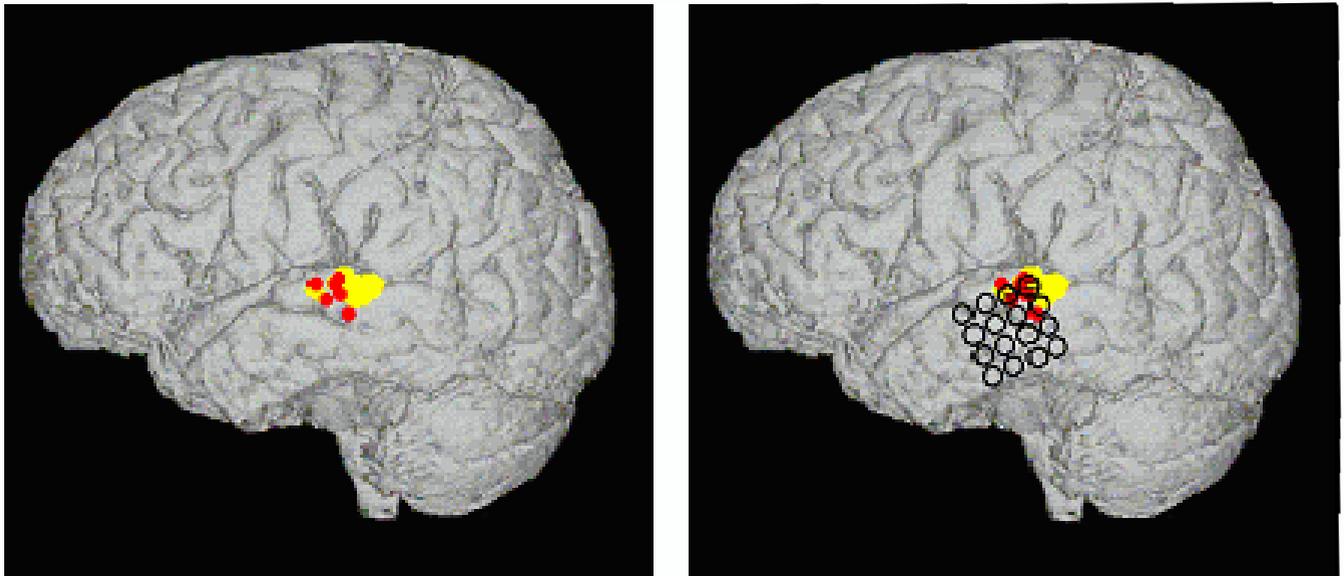
***Figura 2: Vista coronal de la activación cortical producida por una tarea de emparejamiento de rimas.***



**Figura 3: Imagen de activación funcional a través de reconocimiento auditivo de palabras.**



**Figura 4: Imágenes de activación funcional para la identificación de zonas del lenguaje en paciente con epilepsia resistente a tratamiento farmacológico que va a ser sometido al lobectomía temporal.**

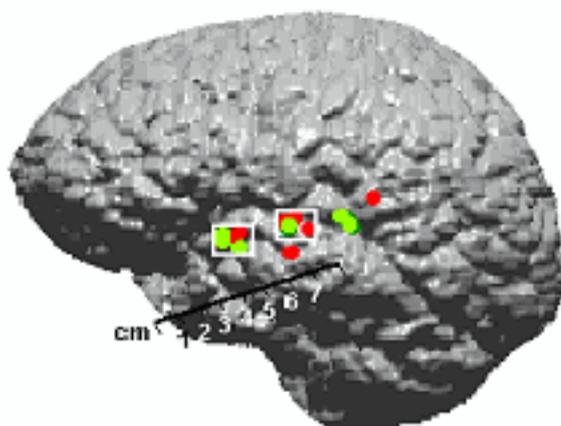


La imagen de resonancia magnética tridimensional de la Figura 5 muestra la superficie lateral del lóbulo temporal izquierdo de un paciente sometido al mapeo basado en MEG de lenguaje receptivo, y, luego estimulación electrocortical intraoperativa. Los agrupamientos de fuentes de actividad derivados de MSI han sido proyectados a la superficie cortical para facilitar su visualización. Las fuentes obtenidas durante la visualización auditiva de la tarea de reconocimiento de

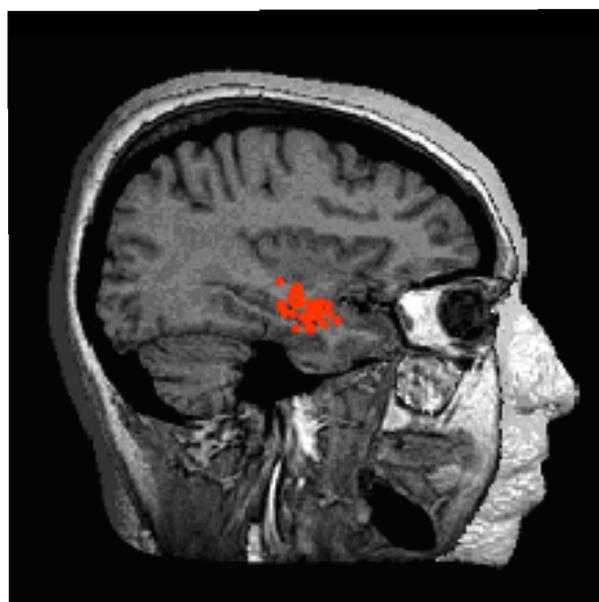
palabras se muestran en verde, mientras que las de fuentes obtenidas dentro del contexto de la tarea de reconocimiento visual de palabras se muestran en rojo. Las zonas de estimulación eléctrica efectiva, por ejemplo, aquellos que se asociaron con déficits de lenguaje receptivo, son indicados con rectángulos blancos. Ambos procedimientos concordaron a la perfección en identificar dos regiones que juegan un papel crítico en la función del lenguaje receptivo: una a aproximadamente 4,5 cm. de la punta del lóbulo temporal, y la otra a aproximadamente 6,5 cm. de la punta del lóbulo temporal.

La Figura 6 muestra una sección sagital a través del lóbulo temporal derecho de un paciente con trastornos comiciales (seizure disorder). Fuentes de eventos interictales MEG agudos (rectángulos rojos) formaron un agrupamiento apretado en la región medio-temporal extendiéndose dentro del aspecto medial del lóbulo temporal.

**Figura 5: Localización cerebral de zonas del lenguaje receptivos y estimulación electrocortical intra-operativo.**



**Figura 6: Imágenes de activación del lóbulo temporal derecho con eventos interictales.**



## 4. CONCLUSIONES

En definitiva, la magnetoencefalografía se constituye como uno de los instrumentos más interesantes y novedosos para conocer el cerebro en acción, y sus correlatos cognitivos y comportamentales. De igual manera su utilidad clínica para el diagnóstico y la planificación de los tratamientos de neurorehabilitación de los pacientes neurológicos es de un gran potencial.

## REFERENCIAS

1. Ruohonen JO, Ravazzani P, Ilmoniemi RJ, et al. *Motor cortex mapping with combined MEG and magnetic stimulation.* Electroencephal Clin Neurophysiol. 1996; 46 (Suppl): 317-322.
2. Morioka T, Yamamoto T; Mizushima A, et al: *Comparison of magnetoencephalography functional MRI, and motor evoked potentials in the localization of the sensory-motor cortex.* Neurol Res 1995; 17: 361-367.
3. Papanicolaou AC, Rogers RL, Baumann SB. *Applications of magnetoencephalography to the study of cognition.* AnnNY Acad Sci. 1991; 620: 118-127.
4. Simos PG, Basile LFH, Papanicolaou AC. *Source localization of the N4000 response in a sentence-reading paradigm using evoked magnetic fields and magnetic resonance imaging.*Brain Res. 1997; 762: 29-39.
5. Papanicolaou AC. *Fundamentals of Functional Brain Imaging: a guide to the methods and their application to psychology and behavioral neuroscience.* The Netherlands Swats and Zeitlinger. 1998.
6. Papanicolaou AC, Simos P, Breier J, Zouridakis G, Willmore J, Wheless J, et al. *Magnetoencephalographic mapping of the language –specific cortex.* J Neurosurg 1999; 90:85-93.
7. Breier J; Simos P, Zouridakis G, Wheless J, Willmore L, Constantinou J, et al Language dominance determined by magnetic source imaging: A comparison with the Wada procedure. Neurology (En Prensa)
8. Simos P, Papanicolaou A, Breierj, Wheless J, Constantinou J, Gormley W, et al. *Localization of language-specific cortex using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping.* Journal of Neurosurgery (En Prensa).
9. Breier J, Simos P, Zouridakis G and Papanicolaou A. *Relative timing of neuronal activity in distinct temporal lobe areas during a recognition memory task for words.* J Clin and Exp Neuropsychol 20-6: 782-790.