

Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia

C. Maestú^a, E. Gómez-Utrero^{a,b,d}, R. Piñeiro^{a,c}, R.G. Sola^d

MAGNETOENCEPHALOGRAPHY: A NEW FUNCTIONAL DIAGNOSTIC TECHNIQUE FOR THE NEUROSCIENCES

Summary. Introduction and objectives. We present a review on the technical, methodological and clinical advances in the functional study of the brain by means of magneto-encephalography. We look back the milestones of its historical development, through the work of the major research groups on this field and through our group's works and database (including doctoral thesis). Discussion on the neurophysiological and biomagnetism basis is provided as well as description of technical developments in superconducting detectors (SQUID, Superconducting Quantum Interference Device), signal processing, enhancement of noise-signal ratio and dipole modeling. Development. The need for brain functional studies has led to newer imaging procedures (functional magnetic resonance, PET, SPECT, etc.). Their spatial and temporal resolution and invasivity are compared to that of magneto-encephalography. Current equipments, up to 306 whole-head channels, may accurately detect cortical and subcortical activity. Apart from the physiological activity, it may be applied to a number of conditions: epilepsy (ictal, interictal and presurgical); dementia, movement disorders, stroke, eloquent cortex delimitation prior to tumour or lesion resection; learning disabilities and foetal studies. Conclusions. Magnetoencephalography provides with an excellent temporal, very good spatial resolution, acquires in real-time, without references and minimal interference. It entails a great advance in the diagnostic approach in neurosciences [REV NEUROL 1999; 28: 1077-90].

Key words. Clinical applications. Electroencephalography. Evoked fields. History. Magnetoencephalography. Review. Superconducting Quantum Interference Device.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento del magnetismo

Como ocurrió con el fenómeno eléctrico, también encontramos en los antiguos griegos (600 a. C.) las primeras referencias al magnetismo. Así, en una región de la Tesalia llamada Magnesia, sus habitantes, los magnetos, mantienen una leyenda según la cual, un pastor que caminaba por el monte se sintió atraído fuertemente al suelo por los clavos de sus zapatos. Al escarbar en la tierra, encontró una piedra denominada, más tarde, *magnetita* [1].

Hacia 1600, Gilbert, recogiendo los escritos de Pierre de Maricourea realiza la primera publicación sobre magnetismo que tituló *De Magnete*. Pero no fue hasta los experimentos de Dawy en 1832, cuando se pudo observar por la desviación de la aguja de una brújula que en los tejidos biológicos sometidos a estimulación eléctrica se producía un campo magnético de orientación perpendicular.

Otro hito importante en la historia del magnetismo fue el descubrimiento en 1853 por Helmholtz [2] de los primeros sistemas de detección, mediante bobinas, del fenómeno de la inducción electromagnética.

En 1920, Ukhtomsky [3] comprobó los efectos de la exposición a campos magnéticos intensos que, por inducción, conseguían estimular el sistema muscular de la rana.

Recibido: 17.04.98. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 30.11.98.

^a Unidad MEG. Instituto de Bioelectromagnetismo Alonso de Santa Cruz. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. ^b Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. ^c Neurology Department. Functional MRI Unit. Radcliffe Infirmary. Oxford University. Oxford, Reino Unido. ^d Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Ceferino Maestú. Unidad MEG. Instituto de Bioelectromagnetismo Alonso de Santa Cruz. Universidad de Alcalá. Campus Universitario. E-28871 Alcalá de Henares, Madrid.

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Primeros registros de la actividad magnética cerebral

Los primeros trabajos donde se identifica la actividad eléctrica neuronal, para comprobar las posibilidades de los campos magnéticos como fuente de información en los estudios de conducción eléctrica, se realizaron en fibras nerviosas por Seipel y Morrow en 1960 [4]. En 1963, Baule y McFee registran por primera vez la actividad eléctrica del corazón a partir de la detección de los campos magnéticos mediante una bobina captadora de $2 \cdot 10^6$ de vueltas [5]. Sin embargo, hubo que esperar otros cinco años hasta que, en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, Cohen (1968) registrara las débiles señales producidas por la actividad cerebral [6]. Se empleó para ello un sistema de 10^6 espiras con una sensibilidad de 0,1 pT (picoTesla) *pico a pico*. Un año después, Zimmerman [7], diseña la primera habitación aislada de campos ambientales y registra la actividad cardíaca con el nuevo sistema de captación mediante el empleo de superconductores (SQUID, Superconducting Quantum Interference Device), basados en el efecto Josephson [8]. En 1972, el propio Cohen consigue identificar la actividad alfa en cuatro sujetos, para lo que empleó la habitación aislada de Zimmerman [7] (Fig. 1).

Cohen realiza las primeras comparaciones con el electroencefalograma (EEG) y comprueba que la forma de la onda obtenida era similar a la del EEG [9]. En el año 1974, aparece la primera publicación de lo que podríamos llamar Escuela Finlandesa. Ahopelto et al [10] publican el resultado de sus investigaciones en el Departamento de Física Técnica de la Universidad Tecnológica de Helsinki sobre la detección de la actividad cerebral mediante gradiómetros. Brenner [11], en 1975, en la Universidad de Nueva York, da a conocer los primeros resultados sobre campos evocados visuales. El primer congreso sobre registros biomagnéticos tendrá lugar en agosto del año siguiente en Boston, aunque nunca se llegarán a publicar los resultados de esta reunión.

Coincidiendo con los primeros estudios de sueño [12] se

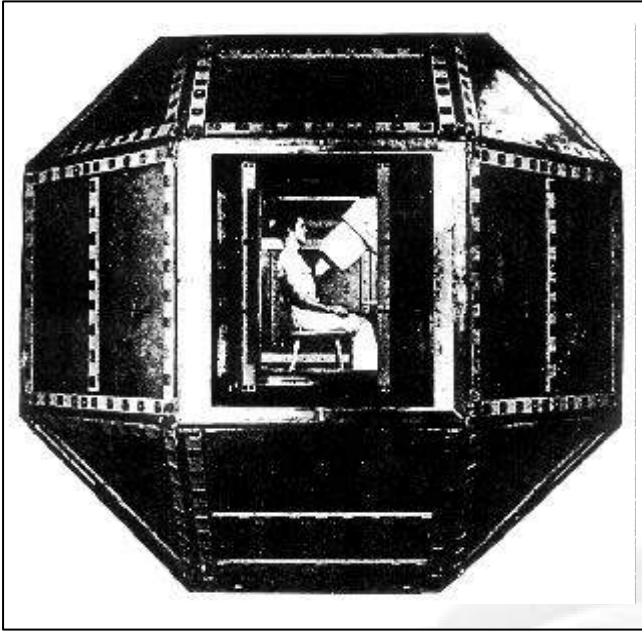


Figura 1. Habitación aislada de campos ambientales de origen magnético diseñada por Zimmerman en el *Massachusetts Institute of Technology*. (Tomada de Cohen, *Biomagnetism an Interdisciplinary Approach* 1982; 1: 8).

realizan también los primeros registros simultáneos MEG-EEG. En el mismo sentido, Reite y Zimmerman establecen la correlación entre los registros EEG-MEG y su composición espectral, confirmando los resultados previos obtenidos por Cohen [13]. En 1978, se publican los primeros trabajos sobre campos evocados somatosensoriales del cerebro humano mediante estimulación eléctrica. Todos estos registros se realizaron con un sistema monocanal (situado a 7 mm del *scalp*), que debía ser desplazado de forma paulatina a lo largo de la superficie a registrar. De esta manera, se perdía la simultaneidad del registro entre las diferentes áreas activadas ante un mismo estímulo y además se obtenían resoluciones espaciales de poca precisión. Sin embargo, con este procedimiento se realizaron los primeros mapas somatotópicos [14].

Sistemas multicanal

Estas primeras aplicaciones de la MEG se acompañaron de una fuerte polémica sobre las fuentes donde se producían estas actividades, así como sobre los modelos de interpretación del dipolo de corriente equivalente que correspondía al área cerebral activada. A medida que los sistemas de registro iban mejorando, el modelo más utilizado era el de un dipolo situado en una superficie esférica homogénea, que se basaba en el supuesto de considerar la morfología de la cabeza próxima a la de una esfera.

Los diseños monocanal dieron rápidamente paso a otros aparatos de mayor número de canales con el objetivo de poder realizar registros simultáneos de áreas cada vez mayores: primero de un solo hemisferio y después de ambos hemisferios (Fig. 2).

En la década de los 80, los trabajos de Clarke [15] sobre nuevos sistemas de registro SQUID a mayor temperatura permitieron comenzar a desarrollar equipos más precisos, de manera que posibilitaran diferenciar la señal con mejor resolución espacial, tanto en superficie como en profundidad. De esta forma, se tiene acceso a registros subcorticales de forma totalmente no invasiva.



Figura 2. Sistema de captación bihemisférica de 7 canales. (Cortesía de *Biomagnetics Technology Inc.*, 1994).

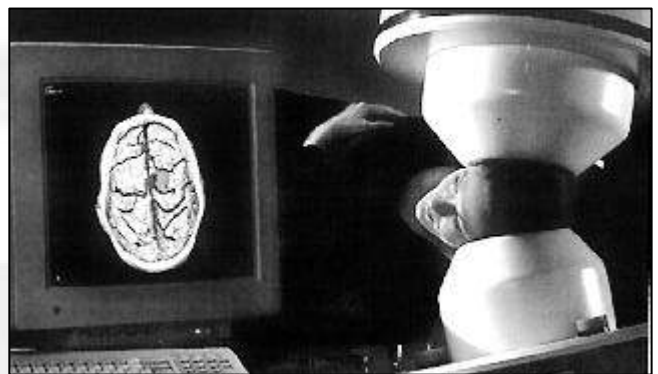


Figura 3. Equipo de registro bihemisférico de 37 canales. (Cortesía de *Biomagnetics Technology Inc.*, 1994).

El aumento del número de canales fue produciéndose de forma paulatina al compás del desarrollo de nuevos sistemas gradiométricos (de primer y segundo orden, y planares) que conseguían eliminar fuentes de ruido y el registro simultáneo en todo el *scalp* (*whole-head*). Primero fueron dos canales; después cuatro, Hämäläinen (1985) [16]; a continuación siete canales, uno de los sistemas más utilizados por Ahonen en 1986 [17]; de catorce canales, Crum en 1985 [18]; de veinticuatro canales, Hämäläinen en 1989 [19] y, finalmente, Daalmans presentó en el Congreso de Shikabe, Japón (1989), el primer DC-SQUID de 31 canales [20]. Aunque todos estos sistemas de registro eran monohemisféricos, esto es, no recogían toda la actividad cerebral al unísono, sí se realizaron estudios comparativos en los que ya la MEG se mostró como la tecnología que presentaba menos errores de localización entre las técnicas funcionales no invasivas en tareas de estimulación de la corteza somatosensorial [21].

No obstante, la necesidad de obtener medidas en tiempo real de la actividad cerebral global promovió el desarrollo de equipamientos bihemisféricos (en realidad dos aparatos de 37 canales acoplados a un mismo sistema de análisis, *Biomagnetics Technologies Inc.*, San Diego) (Fig. 3). Posteriormente, *CTF Systems Inc.* (Vancouver, Canadá) produjo un sistema de 64 canales que empleaba un sistema de referencia EEG de 16 canales simultáneamente. Sin embargo, ha sido sólo en los últimos años, con la aparición de sistemas de gran número de canales (*Neuromag-122*, *Biomagnetics-148*, *CTF-143* y *150*, y finalmente con el *Neuromag Vectorview-306*) cuando se ha podido tener acceso a la infor-

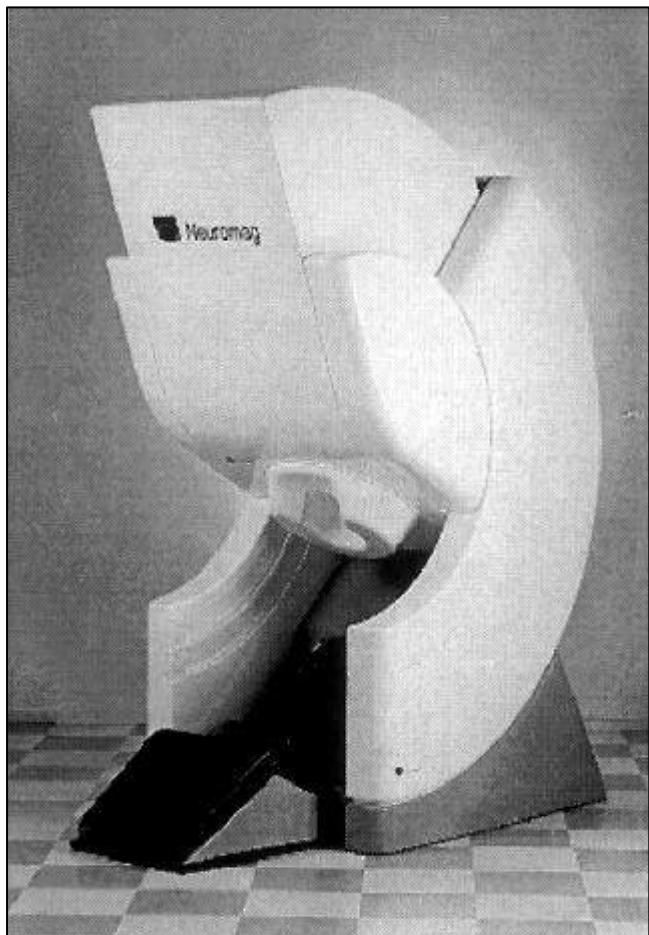


Figura 4. Vectorview-306. MEG de 306 canales (distribuidas en 102 localizaciones) que abarcan toda la superficie del scalp con una separación entre ellos menor de 3 cm. Permite un registro tanto de la actividad cortical superficial como en profundidad gracias al nuevo sistema de gradiómetros planares (2) y un magnetómetro, de modo que se obtiene información simultánea de todos los componentes del campo magnético generado por la actividad cerebral.

mación producida en cualquier área del cerebro de forma simultánea (Fig. 4).

Perspectivas

La aparición en 1992 del Neuromag-122 dio pie a que uno de los principales investigadores en este campo, la Dra. Rita Hari [22], afirmara que, en adelante, no sería necesario incrementar el número de canales (de esos 122) dado que el área cerebral cubierta por cada canal era ya lo suficientemente pequeña para aportar la información necesaria [23] (Fig. 5). Sin embargo, no contaba con la necesidad de optimizar la sensibilidad en cuanto a los registros en profundidad que han conducido a disponer, en la actualidad, de sistemas de hasta 306 canales, como veremos más adelante.

Quedan, no obstante, dos importantes retos que satisfacer en el campo de la magnetoencefalografía: 1) Garantizar de forma precisa, con una resolución espacial del orden del mm^3 , los registros en profundidad (>8 cm) que, si bien ya han dado lugar a numerosos trabajos, en especial de la Prof. Tesche [24], se encuentran todavía en fase de evaluación, y 2) El desarrollo de modelos de interpretación que permitan aproximarnos a la realidad de la actividad funcional cerebral.



Figura 5. Este gráfico representa la previsión que, en 1994, realizó la Prof. Rita Hari de la universidad tecnológica de Helsinki sobre la evolución del número de canales en función de la cantidad de información. Esta previsión se ha visto desbordada tres años después con un aumento de hasta 306 canales. (Modificada de Hari R, 1994 [22]).

Junto a estos dos retos quedan algunos condicionantes técnicos que se deberán superar. En primer lugar, la posibilidad de realizar los estudios fuera de un ambiente aislado del ruido magnético ambiental. Si bien los gradiómetros de tercer orden (junto a un mayor desarrollo del *software*) permiten obtener registros de la actividad magnética cerebral sin habitación aislada, no garantizan de momento una correcta definición, especialmente en los registros de actividad espontánea [25].

Por último, es de esperar que el desarrollo de los superconductores de alta temperatura posibilite, en la próxima década, la reducción de las dimensiones del equipo (en particular del *dewar* vaso contenedor) lo que podría convertir a la MEG en una herramienta más manejable.

BIOMAGNETISMO

Se entiende por biomagnetismo los campos magnéticos generados por los sistemas biológicos (flujos de corrientes neuronales y fibras musculares). Cumplen los mismos principios de análisis y cálculo que los producidos por una corriente eléctrica que circula por un conductor lineal. Estos principios hacen referencia a la orientación perpendicular del campo con respecto a la dirección del flujo eléctrico y a la generación de un campo dipolar, cuya magnitud depende de la intensidad de la corriente que lo produce (entre 50 y 500 fT en el caso de las señales neuromagnéticas), y es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia del generador [26].

Por otra parte, los campos magnéticos producidos por los tejidos biológicos atraviesan, sin obstáculos ni distorsiones, las diferentes estructuras circundantes debido a que las sustancias no magnéticas presentan una permeabilidad similar a la del aire, cuyo valor es uno. Esta circunstancia establece una característica diferencial de primera magnitud con respecto a los registros de campo eléctrico (EEG, EMG, etc.) que encuentran diferencias significativas debido a la no homogeneidad de la resistencia eléctrica en los diferentes tejidos e introduce factores de variabilidad de la señal que pueden ser superiores a treinta. Como consecuencia, se producen errores significativos al estimar la fuente de la señal, ya que ésta tiende a propagarse por las líneas de menor resistencia.

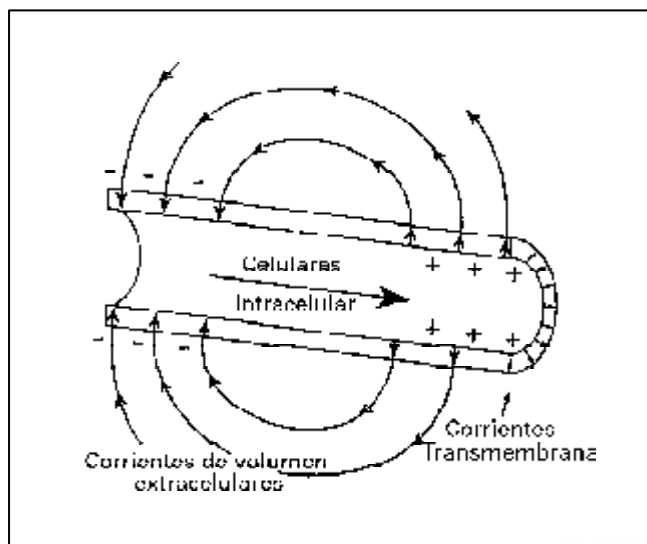


Figura 6. Diferentes tipos de corriente de origen neuronal, corrientes transmembrana, corrientes intracelulares y corrientes extracelulares o de volumen. (Orrison W, et al, 1995 [66]).

En los tejidos biológicos, podemos determinar con precisión el origen de la señal, teniendo en cuenta que los campos magnéticos generados permiten configurar, por los extremos del campo, un dipolo equivalente de corriente definido por tres parámetros espaciales, uno de intensidad y otro de dirección obtenido según la regla de Ampère (o de la mano derecha). Así, es posible identificar fuentes más alejadas ya que su señal no habrá sufrido distorsiones. En este sentido, si se conocen la fuente primaria y la conductividad se puede calcular el campo magnético resultante mediante las ecuaciones de Maxwell. A esta circunstancia nos referiremos, en adelante, como 'problema anterógrado'. Si, por otro lado, son conocidos los campos magnéticos resultantes, pero no conocemos la fuente origen, nos referiremos a esta situación como 'problema inverso'.

BASES NEUROFISIOLÓGICAS DEL BIOMAGNETISMO NEURONAL

En todas las células de los tejidos biológicos existe un intercambio iónico a través de sus membranas, donde se generan gradientes eléctricos que llevan asociados campos magnéticos. En el caso de las neuronas, dada su especialización en la conducción del impulso eléctrico, la posibilidad de utilizar el registro de campos magnéticos alcanza una mayor significación.

Una neurona en reposo mantiene una separación de carga de manera que el exterior se encuentra cargado negativamente con respecto al interior. La corriente iónica transmembrana asociada al cambio de conductancia produce corrientes extra e intracelulares. En el caso de una neurona aislada en un medio conductor pasivo, es la corriente intracelular la que predomina como fuente de campo magnético, ya que presenta una considerable reducción de su densidad de corriente axial en los límites de la membrana. En este caso, las corrientes extracelulares contribuyen escasamente a la generación de campo, ya que la densidad de corriente distribuida en la parte exterior de la membrana es relativamente baja al presentar una simetría radial. Por ello, es difícil saber cómo contribuyen las corrientes extracelulares a la generación de campos magnéticos registrados en el exterior del

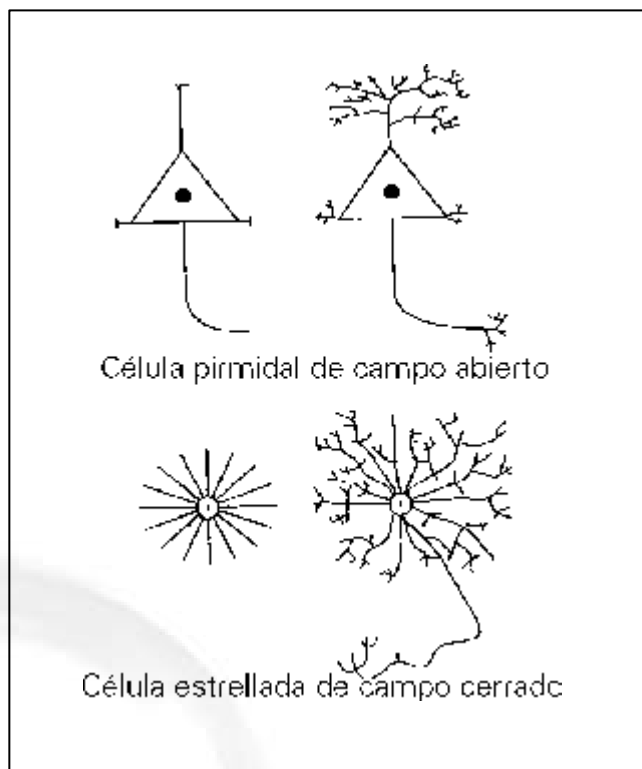


Figura 7. Esquema que representa de forma ideal las configuraciones de las neuronas de campo abierto y de campo cerrado. (Tomada de Orrison W, et al, 1995 [66]).

scalp cuando estas neuronas se encuentran incluidas en el entramado neuronal (Fig. 6).

Mientras las corrientes extracelulares se extienden de forma radial a un número indeterminado de regiones, lo cual disminuye su densidad de corriente, las corrientes intracelulares mantienen constante su densidad, por lo que podemos considerar a éstas como los generadores básicos del campo magnético a registrar. Dichas corrientes pueden ir asociadas con sinapsis inhibitorias que modifican la conductividad de la membrana postsináptica y dan lugar a los potenciales de acción, objeto fundamental de los estudios neurofisiológicos. La corriente dentro de una neurona se dirige siempre hacia el área de menor resistencia eléctrica y, generalmente, desde el soma a la dendrita (en el caso de las corrientes intracelulares), mientras que, en el caso de las corrientes extracelulares, fluyen de la dendrita al soma completando las líneas de flujo. Si la corriente intracelular se asocia con un impulso excitatorio, el campo magnético registrado será mayor que si se asocia a una sinapsis inhibitoria [27].

Además de estos dos tipos de corriente, podemos encontrar corrientes transmembrana resultado de los desplazamientos iónicos. Sin embargo, estas corrientes contribuyen escasamente a la generación de campos magnéticos debido a su baja intensidad y a su simetría radial alrededor de los conductos neuronales, como sugieren Swinney y Wikswó [28].

De todo lo anterior se desprende que, mientras la electroencefalografía se basa en la captación de las corrientes de volumen (corrientes transmembrana y extracelulares) y, en menor medida, en los potenciales de acción (corrientes intracelulares), la magnetoencefalografía ignora aquéllas y se centra principalmente en las corrientes intracelulares.

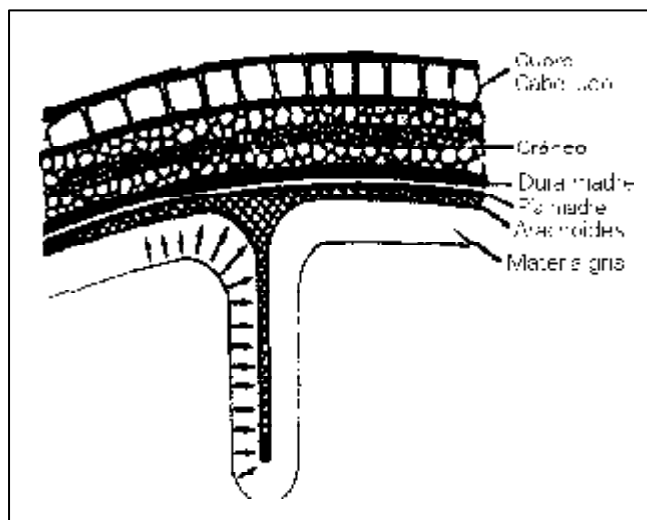


Figura 8. Este esquema presenta las diferentes orientaciones que pueden adoptar los grupos neuronales situados sobre la corteza representada por flechas. (Tomado de Okada YC, et al, 1982 [27]).

Morfología y orientación neuronal

En la detección extracraneal de los campos magnéticos debemos tener en cuenta, a la hora de identificar la fuente generadora, que dicho campo está también condicionado por la morfología neuronal y por su orientación con respecto a la superficie.

Simplificando, caracterizaremos las neuronas en dos tipos fundamentales, como ya describieran, en 1947, Lorente de No [29] y, años más tarde, Llinás y Nicholson [30]: las que consideramos de 'campo cerrado' y las de 'campo abierto'. En el primer caso (p. ej., una neurona estrellada o las células gliales) producen, como consecuencia de su simetría, variaciones de campo en su proximidad, de modo que se produce una cancelación del mismo. A su vez, las células de campo abierto, cuyo máximo exponente son las células piramidales constitutivas del 70% de la corteza cerebral [31], permiten, dada la distribución lineal del axón, identificar un campo magnético según un modelo dipolar. Aunque el modelo de campo abierto-campo cerrado es un constructo ideal, ya que la realidad se nos presenta como una combinación de ambos modelos (soma con simetría radial y axón con simetría axial), el campo magnético resultante estará determinado por la mayor magnitud de la simetría axial de las dendritas (Fig. 7).

El número mínimo estimado para que un campo magnético sea detectado en el exterior del *scalp* es de unas 10.000 neuronas. Por lo que respecta a la orientación neuronal, tomaremos en cuenta la variabilidad de orientación de éstas en las circunvoluciones de la corteza humana. Si bien su disposición cortical es perpendicular a la superficie, la caprichosa distribución en *gyri*, con sus correspondientes surcos (cuyo objetivo es aumentar la superficie cortical hasta 2.000 cm²) [32] hace que, considerando a las neuronas como dipolos, sus orientaciones dipolares se encuentren con diversas angulaciones respecto al *scalp*. En el caso de encontrarse en la superficie del *gyrus*, sus campos magnéticos serán paralelos a la superficie del *scalp* y, por tanto, no serían captados por un sensor situado perpendicularmente a la superficie. Afortunadamente, la gran mayoría de las neuronas se encuentran en los *sulci* (proporción 8:1) y generan campos que podrán ser captados en el exterior al poseer una orientación paralela a la superficie (Fig. 8).

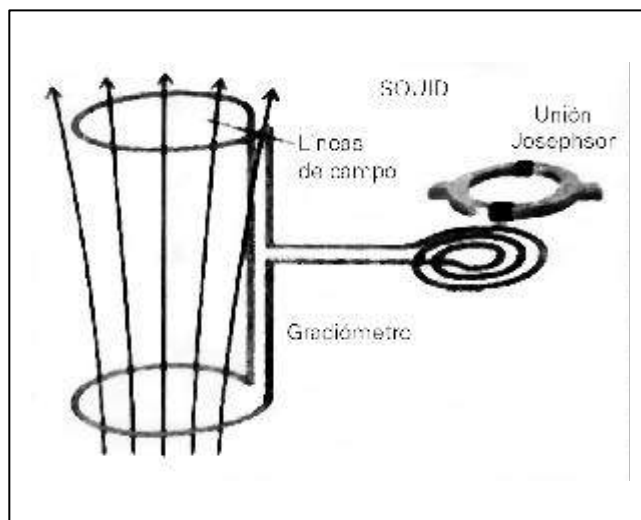


Figura 9. SQUID. En la parte superior derecha de la imagen se observa el anillo superconductor y, en sombreado, la unión Josephson.

Los sistemas actuales de captación han conseguido resolver en gran medida el problema de detectar los dipolos orientados perpendicularmente a la superficie al aumentar, por un lado, el número de sensores y, por el otro, modificando la angulación de éstos respecto a la superficie [33].

INSTRUMENTACIÓN Superconductores: el SQUID

El principal problema con que se encuentra la magnetoencefalografía es que debe registrar campos magnéticos cuya intensidad es de 50 a 500 fT (femtoTesla), esto es, 10⁸ veces menor que el campo geomagnético (10⁻⁴T). Hasta el momento, la única tecnología capaz de captar dichas señales se basa en los materiales superconductores, los cuales, a temperaturas próximas al cero absoluto (4,2°K), se comportan como conductores sin resistencia al paso de la corriente. Esta propiedad de los superconductores se fundamenta en sucesivos descubrimientos que, desde 1911, han dado lugar a tres premios Nobel: el descubrimiento de los materiales superconductores (H. Kammerling en 1911), sobre el llamado par de Cooper que se produce cuando dos electrones de *spin* y momento opuesto se ligan, de manera que su *spin* y su momento neto resultante son nulos (Barden, Cooper y Schrieffer en 1957), y por el descubrimiento del efecto Josephson (1962). Este efecto consiste en la propiedad que poseen dos piezas de material superconductor separadas por una capa de material aislante (generalmente óxido de Niobio) lo cual supone una barrera al paso de la corriente haciendo que sea resistivo, de modo que todo el conjunto se comporta como si lo fuera. De esta forma, si hacemos circular una corriente en un anillo donde existe una de estas interrupciones, todo él se comportará como superconductor si la corriente es suficientemente pequeña. A este umbral se le denomina corriente crítica. Esto es posible porque la corriente de electrones realiza un 'túnel' a través del segmento resistivo manteniendo el paso de los pares de Cooper y permitiendo la circulación de la corriente en todo el anillo. Cada vez que se supera dicha corriente crítica se producirán interrupciones y el anillo dejará de comportarse como superconductor. Esta unión es extraordinariamente delgada (10 μÅ), con el fin



Figura 10. Escala de las diferentes intensidades de los campos magnéticos de origen ambiental y biológico. Obsérvese cómo el campo que registra un SQUID es 10^{12} veces menor que el campo magnético.

de aumentar su sensibilidad ante pequeñas variaciones de corriente (Fig. 9).

A partir de estos descubrimientos, Clarke [34] construyó los primeros SQUID y pudo detectar una diferencia de campo magnético que incidía en el anillo superconductor produciendo, por inducción, un incremento de corriente. Si esta corriente se encuentra en el umbral de la intensidad crítica, cualquier pequeño cambio en el campo producirá un descenso en el voltaje resultante medido en el segmento resistivo. De esta manera, pueden detectarse pequeñas variaciones de campo como pequeñas variaciones de voltaje. El magnetómetro o dispositivo básico de captación debe tener una sensibilidad tal que pueda captar variaciones de campo del orden de 10^{-13} T.

Fuentes de ruido

Sin embargo, estas débiles señales deben hacer frente a fuentes de ruido tanto del entorno del laboratorio como del propio organismo, que pueden llegar a ser 14 o 15 órdenes de magnitud mayores. Si bien los campos constantes pueden ser neutralizados más fácilmente, los campos variables producidos por otros dispositivos, como vehículos, ascensores, tormentas magnéticas solares, etc., o los producidos por ondas electromagnéticas de radiofrecuencia de emisoras de radio, ordenadores o instrumentos de laboratorio pueden anular la señal en el momento de su adquisición, como se muestra en la figura 10 de Hämläinen [35].

Los sistemas para reducir estas fuentes de ruido son de varios tipos. En primer lugar, se encuentran las habitaciones 'aisladas' o 'blindadas' (del inglés *shielded*) construidas con materiales de alta permeabilidad magnética (80.000 frente a la del aire que es igual a 1), generalmente construidos con metal intercalado con láminas de aluminio. Esta habitación es capaz de atenuar los campos externos en un factor de 90 a 110 dB a una frecuencia de 1 Hz.

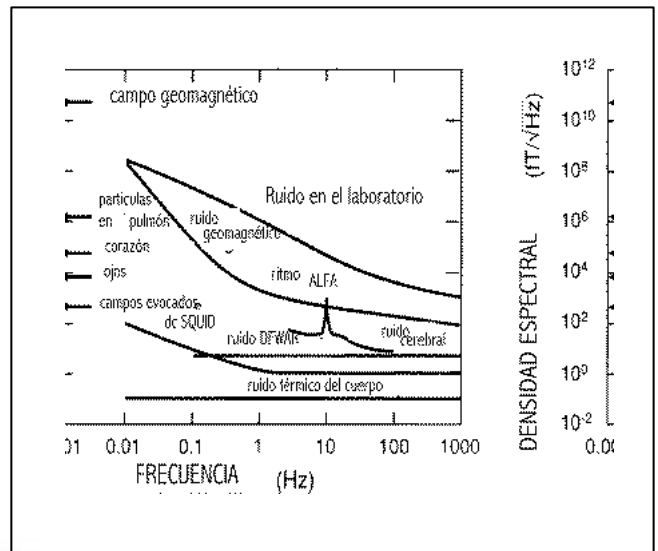


Figura 11. Picos de amplitud y densidades espectrales del campo magnético producido por las fuentes de ruido ambiental y biológicas. (Tomado de Hämläinen, et al, 1993 [33]).

Además de lo anteriormente expuesto, los últimos diseños de habitaciones aisladas están preparados para aislar del ruido térmico o Nyquist [36] (Fig. 11).

El segundo elemento empleado para evitar los ruidos magnéticos exógenos es el de los sistemas gradiométricos, consistentes en unos anillos captadores enrollados en direcciones contrarias de forma que restan el campo magnético exógeno el uno del otro al captarlo simultáneamente. Estos gradiómetros pueden ser de primer, segundo o tercer orden según el número de anillos y, según su disposición espacial, pueden ser de desarrollo axial o planar (Fig. 12). La línea de base de los gradiómetros planares es habitualmente más pequeña que la de los gradiómetros axiales y presenta más ventajas para las medidas con mucho ruido ambiental, por lo que pueden captar señales de un área mucho más pequeña. Como estos sensores funcionan a temperatura superconductor (4,2°K) es necesario que el conjunto de gradiómetros se encuentren sumergidos en Helio líquido para garantizar las propiedades citadas anteriormente, de ahí la necesidad de albergarlos en un *dewar* o vaso contenedor.

Obtención de señales neuromagnéticas

Para poder registrar la señal magnética generada por el cerebro, es preciso conocer previamente cuál es la ubicación espacial de la cabeza del paciente, para lo cual se marcan una serie de puntos sobre los tres ejes del espacio que sirven de referencia para poder situarlos posteriormente sobre imágenes estructurales de TAC o RM. Para establecer dichas referencias, se emplea un sistema de bobinas (*coils*) situadas en regiones diferenciadas de la cabeza (nasion y antetrago de ambos lados) que, mediante un programa (HPI, *Head Position Indicator*) y un puntero que registra la señal electromagnética de la bobina, la sitúa espacialmente y permite obtener una referencia permanente de la posición de la cabeza (Fig. 13).

El siguiente paso supone la colocación del paciente, sentado o en decúbito, con la cabeza parcialmente cubierta por el casco captador que no entra en contacto con el *scalp* del paciente y, a

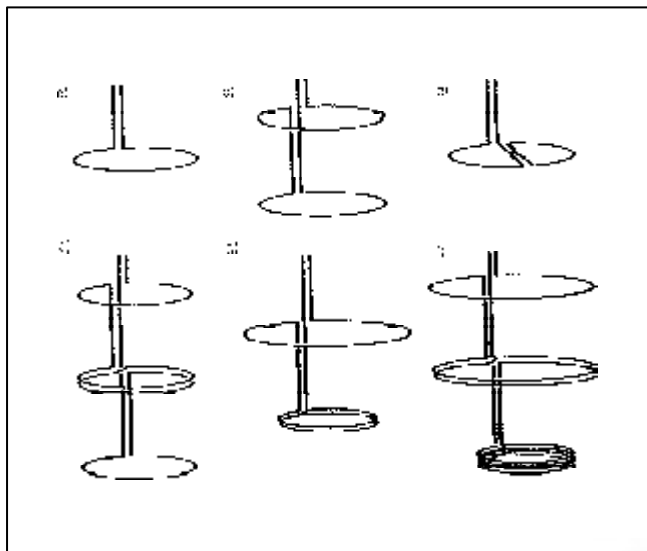


Figura 12. Diferentes tipos de gradiómetros. a) Magnetómetro; b) Gradiómetro de primer orden; c) Gradiómetro planar; d) Gradiómetro de segundo orden; e y f) Gradiómetros de primer y segundo orden asimétricos. (Tomado de Williamson y Kaufman, 1987, modificado [38]).

diferencia de otras técnicas funcionales, permite realizar estimulación visual, auditiva, etc., simultáneamente al registro, al quedar los órganos sensoriales básicos fuera del elemento captador. Cualquier grupo de pacientes (ya sea por edad o por patología) puede ser estudiado, tanto por la posibilidad de adaptar el casco a la posición de sentado o decúbito (dependiendo del grado de colaboración del paciente) como por las sillas especiales para niños. Éstas, como el resto de los materiales, han de ser no magnetizables.

Dado que este sistema de captación se basa en el registro del campo magnético punto a punto y no en la diferencia de potencial entre dos puntos sobre el *scalp* (como ocurre en el EEG), no necesita elaborar montajes diferentes, puesto que es posible analizar simultáneamente la actividad eléctrica del conjunto del cerebro sin emplear un sistema referencial. Tampoco es necesario medir resistencias, ya que el paso del campo magnético a través de los tejidos no se ve distorsionado por ellos puesto que su permeabilidad magnética es igual a la del aire, esto es, igual a 1.

La señal generada en un punto del cerebro es recogida por los gradiómetros ampliamente distribuidos por la convexidad del casco con una distancia media de alrededor de 40 mm entre ellos. Esta señal magnética captada por los gradiómetros (planares o axiales) es transformada en impulsos eléctricos mediante el anillo superconductor del SQUID. Los impulsos, extremadamente débiles, son digitalizados, amplificados y filtrados para su posterior análisis. Estos datos pueden analizarse en tiempo real o, posteriormente, una vez almacenados. Mediante dicho programa es posible elegir la frecuencia de muestreo (de hasta 8.000 kHz), los filtros de bajas y altas frecuencias, designar un valor ideal de línea de base, elegir los canales con los que se desea trabajar, promediar en los estudios de campos evocados para obtener una mejor relación señal-ruido, comparar áreas cerebrales y estimar el origen de dichas señales. Después, es posible representar sobre una imagen ideal (fantoma) o sobre una imagen estructural del sujeto (TAC, RM) las activaciones significativas objeto de estudio.

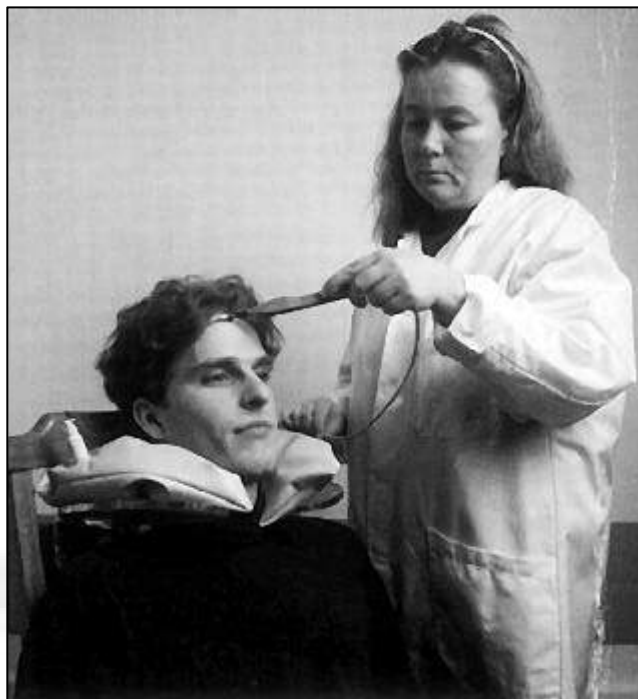


Figura 13. Sistema de detección de la posición relativa de la cabeza mediante tres bobinas cuyas coordenadas son enviadas a un digitalizador (Polhemus-Isotrak II®, cortesía de Neuromag, Helsinki, 1996).

Modelos de interpretación de la señal

Cuando una pequeña región cerebral se activa eléctricamente y produce, como consecuencia, un campo magnético, su comportamiento puede aproximarse al de un dipolo de corriente como ya sugiriera Katila en 1983 [37]. Una neurona situada a 4 cm de la superficie craneal genera un campo magnético de 0,002 fT, demasiado pequeño para ser detectado en el exterior con los medios actuales [38]. Según Williamson y Kaufmann, es necesaria la activación simultánea de al menos unas 10^4 neuronas para poder definir el mínimo dipolo detectable en el exterior. El dipolo equivalente de corriente que corresponde a este grupo de neuronas nos permitirá situar en el espacio el lugar preciso de activación con su intensidad y su dirección. La representación de la actividad cerebral puede satisfacerse bien con un solo dipolo (p. ej., en el caso de un campo evocado) o puede requerir la adecuación de esas señales a varios dipolos equivalentes [33]. Los sistemas de detección no son capaces de diferenciar entre una y varias fuentes cuando éstas se hallan situadas a una distancia inferior a 2 cm [39]. Dicho dipolo deberá considerar el modelo sobre el que representar esa activación. Así, puede suponer que la cabeza es una esfera (*modelo esférico*), lo cual es válido en el caso de las áreas parietales u occipitales, que se adaptan a esta forma, pero no es excesivamente adecuado para interpretar el origen de señales producidas en áreas frontales o temporales. Por ello, se han postulado diversos modelos como el Laplaciano [40,41], o se han utilizado algunos supuestos previos como es el caso de la mínima norma impuesta (*minimum-norm estimates*) de Hämäläinen et al [42] basada en un algoritmo estadístico que utiliza el criterio de la distribución más probable, y que tiene como principal ventaja el permitir la identificación de la activación con un solo dipolo, aunque comete errores en registros en profundidad [43]. A su vez, el modelo de la forma real de la

cabeza (*head-shape realistic model*) se basa en la definición de múltiples triángulos (un mínimo de 3.000) a los que se asigna un valor de corriente equivalente, de modo que se aporta una mayor fiabilidad frente a la del modelo esférico como han publicado recientemente Buchner et al [44]. Los avances en los últimos sistemas (306 canales, por ejemplo) al obtener una mayor precisión en la situación del origen de la señal, pueden resolver, en gran medida, la falta de homogeneidad de la morfología del cerebro humano.

APLICACIONES CLÍNICAS

Cuando se plantea en Neurociencia la eficacia de una nueva técnica diagnóstica se debe probar si dicho avance aporta alguna mejora significativa respecto a todo lo que hasta entonces se venía realizando. Es éste uno de los pilares de lo que ha dado en llamarse '*La Medicina basada en la evidencia*'. Sin embargo, el problema de otorgar una utilidad a una nueva tecnología requiere plantearse primero cuál es la cuestión que debe resolverse. Algunos estudios demostraron su utilidad *per se* al revelar estructuras anatómicas de forma sugerente (TAC) o con mayor precisión (RM). Sin embargo, al pensar en la utilidad clínica que una nueva técnica pueda tener en la práctica diaria, vemos que, en no pocas ocasiones, es necesario obtener información acerca de qué ocurre, desde un punto de vista funcional, en el sistema nervioso. Y ello, exista o no afectación estructural. Así, cuando se afronta un problema de funcionamiento de las redes neuronales debemos recurrir a un método que, idealmente, cumpla las siguientes premisas: 1) Defina la actividad en un intervalo de tiempo lo suficientemente discreto; 2) Permita valorar la continuidad de secuencias temporales; 3) Ubique cada una de estas activaciones en el espacio con precisión; 4) Pueda repetirse sin que suponga un riesgo importante para la salud del paciente; 5) Sea lo suficientemente sensible a cambios sutiles de la actividad cerebral; 6) Suponga un tiempo de exposición del paciente (incluyendo la preparación al estudio) no demasiado largo. A todo ello debe añadirse el tener un coste razonable suponiendo una misma cantidad de información suministrada. ¿Es, por tanto, útil disponer de una tecnología que cumpla dichas premisas? A nuestro entender no cabe duda. La magnetoencefalografía es ya, hoy, una tecnología única en el estudio de la actividad funcional cerebral, no sólo en el campo de la investigación básica, sino en sus aplicaciones clínicas.

Aplicaciones clínicas en epilepsia

Si bien el desarrollo inicial de los estudios MEG se encaminó a investigar la localización del complejo lesivo epileptógeno y a delimitar la actividad funcional de las zonas circundantes con vistas a su resolución quirúrgica, respetando las áreas cerebrales donde radican las funciones superiores, la mayor disponibilidad de equipos y personal ha hecho que el estudio clínico de la epilepsia sea actualmente un campo de aplicación claro para la MEG. Hay una serie de características que indican el estudio con MEG:

- La posibilidad de obtener con un estudio único, sin activaciones innecesarias y no fisiológicas (como la privación de sueño) y en un tiempo breve (>15 minutos) la localización del CLE. Recordemos que con la EEG se obtiene un rendimiento del 50% en el primer estudio y sólo se obtiene un porcentaje próximo al 95% tras el cuarto estudio [45].
- La mejor localización, dado el gran número de canales dispo-

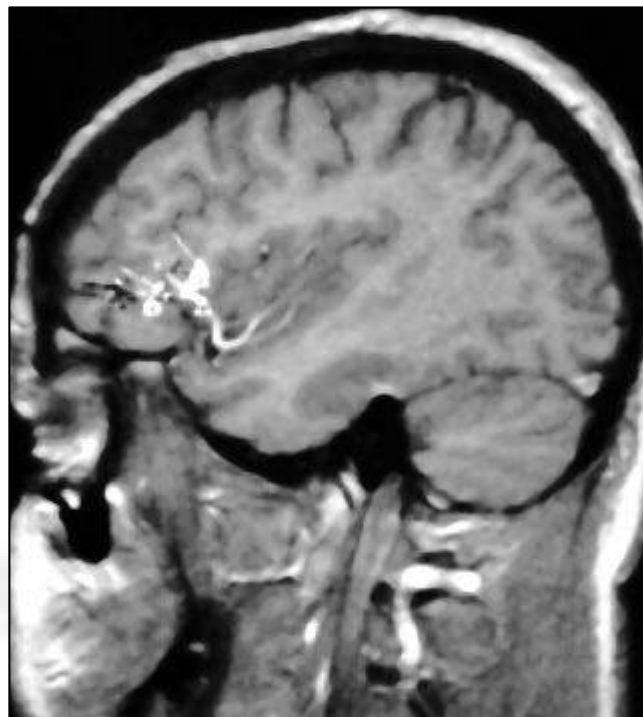


Figura 14. Imagen combinada MEG-resonancia (MSI, *Magnetic Source Imaging*) de la actividad interictal e ictal en un paciente con epilepsia frontal basal.

nibles y la posibilidad de definir el área afecta sobre una resonancia magnética del paciente.

- Indica no sólo la actividad interictal sino también el inicio de la actividad ictal [46] (Fig. 14).
- Es útil por su facilidad de uso al no tener que colocar electrodos superfluos al paciente, en especial en el caso de los niños o en pacientes con restricción de su movilidad.
- Dicha facilidad de uso convierte a la MEG en una técnica fácilmente repetible para valorar la evolución de un paciente. Asimismo, permite realizar un seguimiento farmacológico y observar los efectos tóxicos y cognitivos de la medicación antiepiléptica [31,47,48].

Campos evocados

La MEG no sólo permite la medición de campos espontáneos, sino que también ofrece la posibilidad de recoger la actividad magnética evocada tras la estimulación, sea cual sea su modalidad, con la única prevención de no utilizar para estimular aquellos aparatos capaces de producir un campo magnético por sí mismos, o si no, colocarlos fuera de la habitación aislada.

Los tipos de estimulación no tienen más limitación que la imaginación del investigador, dado que todos los órganos sensoriales se encuentran libres para percibir cualquier tipo de estímulo, de modo que se pueden realizar estimulaciones somatosensoriales, visuales, auditivas y todo tipo de tareas (cognitivas, motrices, etc.).

Campos evocados somatosensoriales

Son los que se recogen tras la activación de las vías espinotalamocorticales o espinocerebelosas. La activación de estas vías puede ser por estimulación eléctrica (en este caso, si se aplica a las partes distales del cuerpo, el campo magnético inducido por la corriente

eléctrica no es lo suficientemente intenso como para interferir), mecánica (táctil o mediante láser o *air-puff*), etc. La versatilidad y potencialidad de la MEG es muy amplia en el estudio de los campos evocados somatosensoriales, gracias a su gran resolución espacial, temporal y sensibilidad a la hora de recoger la señal, unidas a la capacidad del software. Todo ello nos permite realizar estudios rápidos y en absoluto invasivos, obteniendo una muy precisa localización de la señal en el espacio (unido a la imagen por RM o MSI, *Magnetic Source Imaging*) que hasta la fecha sólo era posible con electrodos corticales, procedimiento altamente cruento.

Su utilidad viene dada por sus aplicaciones:

1. *Mapping* de la distribución sensoriotópica de la corteza poscentral y de la cisura de Rolando (área somatosensorial primaria y secundaria) y su exacta localización [49,50].
2. Caracterización del procesamiento normal de la señal, puesto de manifiesto en estudios que demuestran la existencia de una respuesta ipsilateral del área somatosensorial secundaria, tras la estimulación somatosensorial contralateral que sugiere la participación de la misma en la integración sensorial.
3. Estudios de la vía del dolor.
4. Estudio del procesamiento anormal de la señal. Nos permite el estudio clínico y fisiopatológico de las enfermedades neurológicas, como las respuestas anómalas obtenidas en los estudios en pacientes con enfermedades desmielinizantes con el refuerzo del campo evocado somatosensorial a los 60 ms en pacientes con lesiones periventriculares o el aumento de la respuesta somatosensorial y no de la auditiva en la epilepsia mioclónica progresiva, lo que sugiere una hiperreactividad de la vía talamocortical del sistema sensorial.
5. Plasticidad neuronal. Como lo demuestran el aumento del tamaño de dicha área en pacientes con amputaciones, antes y después de cirugía reparadora en pacientes con sindactilia o la reorganización de la misma en neonatos, tras la oclusión de la arteria cerebral media izquierda [51].
6. Caracterización del procesamiento anormal de la información.

Una de las áreas con mayor futuro en esta técnica la constituyen aquellos aspectos implicados en el procesamiento de información como signos pronóstico en respuestas evocadas, que producen cambios significativos en su latencia y amplitud en algunas enfermedades.

La activación del nervio mediano produce respuestas corticales claramente diferenciadas en pacientes con esclerosis múltiple si los comparamos con registros patrón. En particular en aquellas respuestas obtenidas a los 60 ms [52]. Algo similar ocurre con la respuesta somatosensorial aumentada en amplitud de forma considerable en pacientes con mioclonías implicando una hiperreactividad selectiva talamocortical del sistema somatosensorial. Otras patologías como el tinnitus se han asociado a alteraciones de los componentes M100 y M200, sobre todo en los casos unilaterales. Otros estudios relacionados con lesiones de la corteza auditiva demuestran que pueden ser identificadas con esta técnica, así como que permiten el análisis funcional de las vías ipsi y contralaterales.

Todo lo mencionado anteriormente es un resumen de lo realizado hasta ahora en pacientes y en voluntarios normales mediante MEG y, aunque son pocos los pacientes estudiados, abren un campo lleno de posibilidades para su aplicación en el

ámbito de la investigación básica y clínica aplicada y en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las enfermedades neurológicas.

Los trabajos en áreas de lenguaje [53], memoria y estimulación visual y auditiva son utilizados ya como instrumento diagnóstico en multitud de patologías que implican alteraciones de el procesamiento de información [54-57].

Estudios vasculares

El estudio vascular también es abordable con la MEG, y adquiere su máxima expresividad asociada a la MSI angiografía. Los estudios pueden enfocarse hacia dos vertientes:

- Por un lado, la aplicación a la valoración del paciente con enfermedad cerebrovascular. Los estudios se sustentan en la aparición de ALFMA (*Abnormal Low Frequency Magnetic Activity*), que en estos casos parece emerger de los tejidos circundantes a la lesión, pudiendo ser muy útil en la detección del área de penumbra isquémica (difícil de valorar con técnicas actuales) y por supuesto del tamaño del infarto. No sólo aparecen en el ictus establecido, donde se aprecian en el 50% de los infartos subcorticales y en el 80% de los corticales, sino que también aparecen en los accidentes isquémicos transitorios, incluso varios días después de la desaparición de los síntomas. Otras aplicaciones importantes son en el estudio del flujo cerebral en migrañas y otras patologías.
- Por otro lado, estudios con marcadores magnéticos también permitirían el estudio del flujo dinámico, tanto en situaciones normales como patológicas.

Todo ello nos permite evaluar clínicamente al paciente con enfermedad cerebrovascular, ya sea establecida o transitoria, permitiendo, en primer lugar, apoyar el diagnóstico clínico y, en segundo lugar, seleccionar a los pacientes que se beneficien de estudios más agresivos y caros (y no aplicarlos a la mayoría como hasta ahora). Con los nuevos aparatos multicanal y un mayor número de estudios esperamos un aumento de la sensibilidad y rentabilidad diagnóstica [58,59].

Otras aplicaciones

Además de lo comentado hasta el momento, otros estudios que se han llevado a cabo con MEG, y que nos permiten ser optimistas en su futura aplicación clínica, son en la valoración de traumatismos craneales, donde la existencia y persistencia de ALFMA se correlaciona bastante bien con la disfunción clínica y la segunda con el pronóstico (en traumatismos moderados o leves). También en las migrañas, donde la desaparición de la corriente directa podría correlacionarse con la depresión propagada. En el Parkinson, donde el episodios de temblor se asocia a disminución/supresión de los ritmos cerebrales o existe una alteración de la integración motora en la corteza precentral puesta de manifiesto por una alteración de los campos evocados motores de larga latencia. En enfermedades psiquiátricas, donde también se pueden encontrar ALFMA y otras actividades anómalas, etc. [60,61].

De gran interés es también la posibilidad de obtener señal de estructuras profundas, como el hipocampo, tálamo e hipotálamo, cuyos campos somatosensoriales evocados de larga latencia medidos con MEG se asemejan al recogido con electrodos corticales, puesto de manifiesto en recientes trabajos.

Al ser el desarrollo tecnológico de la MEG holocraneal

(*wholehead*), relativamente reciente, muchos de estos trabajos están todavía en fase inicial. Los resultados son muy prometedores, y hacen prever que la MEG se pueda convertir en un futuro próximo en una buena, rápida e inocua herramienta para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de las enfermedades, así como para la investigación. Aunque se necesita continuar con las líneas abiertas hasta el momento, los campos de aplicación de la misma están casi limitados por la imaginación del investigador.

Delimitación de la corteza funcional en tumores cerebrales

La MEG ha demostrado su utilidad en su aplicación al estudio de los tumores y masas intracraneales como se ha demostrado en varios trabajos. Su aplicación práctica se establece de dos formas.

1. **Diagnóstico.** Dada su gran resolución espacial y alta sensibilidad, nos permite localizar zonas de tejido anómalo, incluso antes de ser detectadas por otras técnicas de imagen como la RM. Por otro lado, es posible delimitar con alta precisión el borde de la lesión. Esto se puede realizar gracias a la aparición de los ritmos ALFMA, que raramente se producen dentro del tejido tumoral sino que lo hacen en la zona de transición entre tejido normal y patológico. Parece que estos ritmos son generados por tejido normal comprimido por la lesión.
2. **Cirugía.** Aparte de la ya mencionada anteriormente, que le permite tener al cirujano una mayor delimitación y, por tanto, una mejor valoración de la extensión de la lesión, otra importantísima aplicación de la MEG es la de poder delimitar el área somatosensorial (y así localizar el surco de Rolando, tarea muchas veces imposible con otras técnicas de imagen de alta resolución, sobre todo cuando se encuentra distorsionada por tumores) e incluso áreas motoras y del lenguaje, lo cual permite el abordaje quirúrgico de lesiones hasta ahora no abordables por pensar que la cirugía causaría más daño (afasia, hemiplejía...).

Estos ritmos ALFMA se han detectado en aproximadamente un 70% de las lesiones y no son específicos de tumores (aparecen en otras lesiones, pero sólo cuando existe daño estructural). Se requieren, por tanto, trabajos adicionales y se espera que con la aparición de aparatos más sofisticados (306 canales) mejore su rendimiento [62].

COMPARACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL

El logro del registro de la actividad funcional cerebral en tiempo real es una aspiración del hombre desde tiempos inmemoriales, con el fin de dar un paso más en el entendimiento de la función cerebral. En este sentido, se han venido desarrollando diversas técnicas, basadas en propiedades físicas, diferentes en algunos casos o parecidas en otros. Sin embargo, ha sido sólo hasta hace relativamente pocos años, cuando el desarrollo tecnológico de las mismas ha hecho posible su plena utilización, tanto en la investigación como en la clínica humana.

Todas estas técnicas tienen sus ventajas e inconvenientes y, no cabe duda, que con el tiempo y el progresivo desarrollo tecnológico, se irán solucionando, al menos en parte, los inconvenientes y, probablemente, se irá limitando su uso para las funciones que cada técnica desempeña mejor.

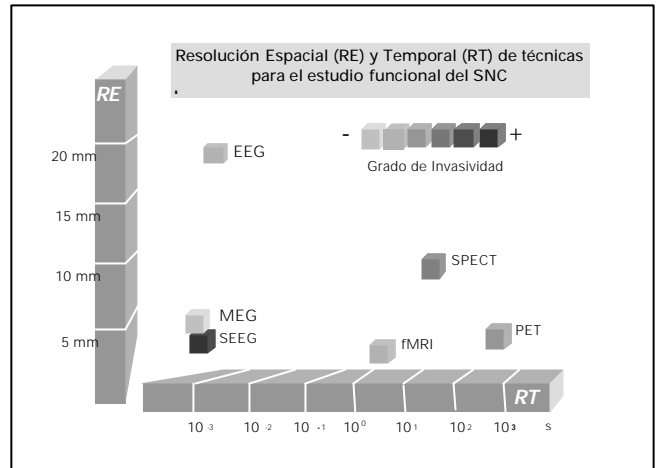


Figura 15. Gráfico comparativo de las diferentes técnicas del estudio funcional cerebral en función de su resolución temporal, espacial y grado de invasividad.

En su conjunto, no hay que entender estas técnicas como competidoras entre sí, sino más bien como técnicas complementarias, al menos en ciertos aspectos.

En este apartado vamos a exponer brevemente los principales inconvenientes y limitaciones de cada técnica en cuanto a su utilidad como herramientas para el estudio funcional cerebral. En la figura 15 se presenta un diagrama comparativo de las distintas resoluciones temporales y espaciales e invasividad de las técnicas que a continuación se consideran.

Para el estudio funcional se utilizan principalmente dos tipos de tecnologías:

- Aquellas que utilizan fuentes electromagnéticas para recoger la señal.
- Las que utilizan la radiación procedente de la transformación de partículas o radionucleidos. Estas últimas son especialmente dos: la SPECT y la PET.

Ambas cuentan con la limitación de su imposibilidad para repetir los estudios cuantas veces se quiera, por el efecto de límite de dosis total, ya que el paciente es expuesto a una radiación con efecto acumulativo. Otro gran inconveniente es la necesidad de usar compuestos radioactivos o energéticamente excitados, lo cual limita el uso de dicho material al período de semidesintegración, que ha de ser, por razones de seguridad, corto. En el primero se suele usar Tecnecio⁹⁹ que se une a un ligando, cuya estabilidad y posibilidad de uso es de aproximadamente 3 horas, transcurridas las cuales hay que volver a preparar el compuesto. Habitualmente la semivida del Tecnecio o la permanencia del ligando en el espacio intravascular es relativamente alta (horas) con lo cual no se puede repetir el estudio hasta que el ligando o la emisión de radiación han desaparecido. Independientemente, la SPECT ofrece la menor resolución espacial y temporal. La SPECT con Xe¹³³ ofrece una mejor resolución temporal, pero del orden de minutos. Todo ello hace que la SPECT sea un método útil para la medición del flujo cerebral (también se utiliza para otros órganos) o de ciertos receptores con un coste relativamente bajo (son caros los ligandos), no exento de cierto riesgo, y que ofrece la posibilidad de estudios 'semifuncionales' (se pueden medir activaciones de áreas, pero en un tiempo dado).

La PET tiene la misma limitación de dosis que la técnica anterior, y un mayor coste de instalación y mantenimiento de los

aparatos y de los estudios, debido a que necesita un ciclotrón y a que se tiene que marcar el compuesto cada vez que se efectúa un estudio. La vida media de los compuestos es más baja, del orden de minutos. Tiene mayor versatilidad que la SPECT para usar compuestos (se puede marcar prácticamente cualquiera aunque el coste puede ser muy alto) y tiene una mejor resolución espacial que la SPECT, del orden de 0,4 a 1 cm³ dependiendo de las máquinas. La mejor resolución temporal, según el radioisótopo (O¹⁵), es de varios segundos.

Es, portanto, una técnica que se aproxima bastante a estudios funcionales en tiempo real, tiene la ventaja de que se puede cuantificar flujo y metabolismo, y la de permitir también cartografiar la localización de receptores. Es una buena técnica para el rastreo de tumores y para estudios funcionales en los que no se precise una gran resolución temporal. Los principales inconvenientes son: el alto precio de instalación y mantenimiento, la dependencia de inyectar radiofármaco iv al paciente, con una vida media muy corta y la necesidad de producirlo en ese momento, con el coste e incomodidad añadida y una relativamente escasa resolución espacial y temporal.

Respecto a las técnicas funcionales que utilizan el electromagnetismo como fuente de señal, podemos distinguir dos tipos:

- Las que utilizan fuentes electromagnéticas externas para generar una imagen:
 1. Resonancia magnética funcional (*Functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI).
 2. Espectroscopía por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS).
- Las que utilizan fuentes electromagnéticas generadas por el propio cerebro:
 1. Electroencefalografía (EEG)
 2. Magnetoencefalografía (MEG).

Tanto la primera como la segunda forma de utilizar las fuentes electromagnéticas ofrecen la ventaja sobre las anteriores de no utilizar radiación ionizante y no sufrir efecto acumulativo; por tanto, los estudios pueden repetirse tantas veces como se requiera.

La fMRI y la MRS tienen el inconveniente de generar y someter al paciente a campos magnéticos muy intensos (del orden de 20 a 80.000 veces el campo magnético de la tierra, dependiendo del aparato) cuya acción sobre el cuerpo humano no está del todo definida (lo que hace que se restrinja su uso en ciertas circunstancias como el embarazo). La MRS puede medir volúmenes de hasta 10 cm³; su resolución temporal es de decenas de segundos y es mayor cuanto más volumen se mida. Es útil para medir la composición de ciertas sustancias. De momento esta técnica, como la espectroscopía por emisión de luz cercana al infrarrojo, está en desarrollo y no ofrece la resolución temporoespacial de otras técnicas. Se perfilan como técnicas muy útiles para medir la composición del tejido cerebral sin necesidad de intervenciones cruentas.

La fMRI tiene una resolución espacial muy alta, del orden de 0,1 a 0,3 cm y, con las nuevas técnicas *multislice* eco planares de adquisición rápida, se pueden obtener imágenes de todo el cerebro en 2-3 s, que, aunque rápido, no se acerca al estudio en tiempo real o subsegundo; además, es necesario esperar antes de la siguiente medición para que se recupere la señal. Tampoco se recomienda su aplicación en el embarazo. Es, sin duda, una herramienta muy útil para el estudio funcional cerebral, inocua en un grado muy aceptable, cómoda para el paciente y rápida pero, como las técni-

cas anteriores, no mide directamente la activación neuronal, sino que mide los cambios vasculares y metabólicos que se supone generan éstos.

Todas las herramientas nombradas anteriormente utilizan métodos indirectos para el estudio funcional, tales como los cambios de flujo y metabólicos. Esto conlleva dos inconvenientes.

1. El retraso entre activación neuronal y cambios metabólicos/flujo suficientemente intensos para ser medidos, con lo que dejan un 'vacío' temporal en el que no sabemos qué ocurre.
2. La autorregulación cerebral es compleja y en ciertas enfermedades puede estar alterada, lo que puede dar lugar a errores en las mediciones.

En cuanto a las últimas dos técnicas (EEG y MEG), tienen la ventaja de que son absolutamente inocuas ya que no someten al paciente a ningún tipo de emisión de energía externa, sólo recogen la emisión del cerebro. Tienen la mejor resolución temporal de todas, que, en el caso de la MEG, es inferior al milisegundo. Por otro lado, son las únicas que miden la actividad neuronal directamente, y no en función de fenómenos secundarios como el flujo o metabolismo.

La EEG registra las diferencias de potencial que ocurren cuando se despolariza la célula; por ello es necesario utilizar electrodos de registro y de referencia. Podemos diferenciar los siguientes grupos:

1. Estereoelectroencefalografía, que recoge la actividad cerebral eléctrica directamente del interior de la corteza cerebral mediante electrodos profundos implantados como describieron Talairach y Bancaud en 1965 [63].
2. Electroencefalografía mediante electrodos implantados sobre la corteza cerebral, según la técnica descrita por Penfield y Jasper en 1954 [64].
3. EEG convencional, donde los electrodos se colocan en el cuero cabelludo.

Este último es, sin duda, el que peor resolución espacial posee y su resolución temporal también es ligeramente inferior a los otros métodos que utilizan el electromagnetismo para el registro. Ello se debe a que la corriente eléctrica tiene que atravesar estructuras que actúan como resistencias (meninges, líquido cefalorraquídeo, cráneo...), dando lugar a la pérdida de señal y desviación de la misma. Para intentar corregir ese problema se recurre a promediar mucho la señal y a aumentar el número de canales. La intensidad de la corriente a la cual se conectan los aparatos o los fenómenos de inducción electromagnética de cables mal aislados pueden producir artefactos que pasen desapercibidos. Los filtros y fórmulas matemáticas (*software*, como en la poligrafía digital), utilizados para mejorar la señal, pueden dar lugar a falsas promediaciones, inducidas muchas veces por artefactos difíciles de interpretar y eliminar. Las dos primeras son, sin duda, las que mayor precisión muestran, sobre todo la corticografía, que es la utilizada como referencia para todas las demás. Pero, por otro lado, son las más invasivas ya que implican cirugía y, en ocasiones, la realización de registros de varios días de duración, con el aumento de la morbi-mortalidad, lo que hace que su uso sea restringido.

La MEG se muestra superior al electroencefalograma en resolución espacial; es del orden de 1 mm en la primera y de unos 20 mm en el segundo, y posee una mayor sensibilidad para captar la señal, ya que los campos magnéticos no sufren pérdidas al pasar a través de las estructuras intra y extracerebrales. Además,

dentro de la habitación aislada no puede haber ningún material que cause inducción electromagnética (materiales no magnetizables, los cables tienen que estar muy bien aislados y existen detectores de campos magnéticos muy sensibles). Aparte de la resolución espacial y temporal ofrece otra ventaja con respecto al encefalograma, y es su mayor facilidad de uso (no hay que poner tantos electrodos, aunque se puede usar conjuntamente con EEG). La MEG muestra una resolución temporoespacial y una sensibilidad para detectar la señal similar a los electrodos subdurales y algo menor que la corticografía. Con los aparatos de nueva generación (306 canales), se espera un aumento de la resolución espacial, de tal modo que se aproxime a la corticografía, sin la agresividad de la misma.

La MEG presenta también ventajas en su aplicación al diagnóstico, seguimiento y pronóstico de enfermedades. Entre sus inconvenientes, destaca la necesidad de utilizarla en una habitación especial (que la aisle de campos magnéticos externos) lo que le resta movilidad. De momento, su aplicación, fuera del estudio neurológico, se centra en el estudio cardíaco y digestivo, pero es posible que en un futuro se aplique también al estudio de otros órganos.

UN NUEVO APOYO DIAGNÓSTICO EN NEUROCIENCIA

Resumen y conclusiones

En las últimas décadas, las técnicas de estudio de la estructura cerebral (TAC y RM) se han consolidado como instrumentos imprescindibles para el diagnóstico clínico en una parte importante de las patologías cerebrales.

A la vez, se han desarrollado otras técnicas de estudio de la actividad funcional cerebral, PET, SPECT y fMRI. Pero las técnicas basadas en el registro de los débiles campos magnéticos generados por la actividad eléctrica cerebral han sido totalmente

ignorados, ya que no existe en la actualidad ningún sistema de registro MEG en nuestro país. La distancia de la investigación con respecto a los países de nuestro entorno es bastante acusada. Desde las primeras investigaciones de Cohen, en 1962, han transcurrido más de 35 años, demasiado tiempo para la velocidad con que avanzan los conocimientos científicos.

Se han realizado grandes progresos desde los primeros sistemas de captación de un solo canal, donde la imprecisión de los registros ponía en cuestión estatística. Durante los últimos cinco años, el desarrollo de aparatos con gran número de canales (hasta 306), abre una nueva era en el estudio de los fenómenos neuromagnéticos. Sus ventajas son numerosas: a) Permite el registro simultáneo de la actividad cerebral en toda la superficie del *scalp*; así, variaciones en el estado del sujeto no afectan a la estabilidad de las señales; b) Permite el estudio de la actividad cerebral, espontánea y evocada, sin tener que recurrir a la promediación, puesto que no siempre es posible comparar un estímulo con el siguiente; c) La precisión de localización superficial y en profundidad es mejor que en el resto de las técnicas no invasivas [65]; d) Pero la principal ventaja es la mayor resolución temporal, que en el caso de la MEG se encuentra por debajo del milisegundo. De esta forma se consigue identificar la actividad cerebral no sólo en el momento en que se produce sino también valorar la secuencia temporal posterior tanto en el lugar de activación como en el resto del cerebro.

Teniendo en cuenta el gran número de proyectos de investigación clínica así como el número de hospitales que están adoptando esta tecnología como parte de su rutina clínica, es lícito afirmar que, en unos años, será una herramienta básica en el diagnóstico clínico de múltiples patologías. En España, aún no se ha puesto en marcha en ninguna institución pública o privada esta técnica de diagnóstico neurofisiológico, aunque están comenzando a desarrollarse diversos proyectos para adaptarnos a los desarrollos tecnológicos de otros países de nuestro entorno.

BIBLIOGRAFÍA

- Sodi Pallarés D. Magnetoterapia y tratamiento metabólico. México: Sodi Pallarés eds; 1994. p. 2-6.
- Helmoltz H. Über einige Gesetze der verteilung elektrischer Ströme in Körperlicher Leitern mit Anwendung auf die tierisch-elektrische Versuche. Ann Phys Chem 1853; 89: 211-33, 353-77.
- Ukhtomsky AA. Call works. Moscow: Leningrad, Publishing house of the USSR Academy of Science; 1954. p. 5.
- Seipel JH, Morrow RD. The magnetic field accompanying neuronal activity: a new for the study of the nervous system. J Was Acad Sci 1960; 50: 1-4.
- Baule GM, McFee R. Detection of the magnetic field of the heart. Am Heart J 1963; 66: 95-6.
- Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. Science 1968; 161: 784-6.
- Zimmerman JE, Thiene P, Harding JT. Design and operation of stable rf-biased superconducting point contact, quantum devices and a note on the properties of perfectly clean metal contacts. J Appl Phys 1970; 41: 1572-80.
- Josephson BD. Possible new effects in superconductive tunneling. Phys Lett 1962; 1: 251.
- Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. Science 1972; 175: 664-6.
- Ahopelto J, Karp PJ, Katila TE, Lukander A, Makipaa P. Biomagnetic measurements using the gradiometer technique. Intl Conf on Biomedical Transducers 1974; Book of abstracts: 1347.
- Brenner D, Williamson SJ, Kaufmann L. Visually evoked magnetic fields of the human brain. Science 1975; 190: 480-2.
- Hughes JR, Hendrix DE, Cohen J, Duffy FH, Mayman CI, Scholl ML, et al. Relationship of the magnetoencephalogram to the electroencephalogram: normal wake and sleep activity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1976; 40: 261-78.
- Reite M, Zimmerman JE, Edrich J, Zimmerman J. The human Magnetoencephalogram: some EEG and related correlations. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1976; 40: 59-66.
- Brenner D, Lipton J, Kaufmann L, Williamson SJ. Somatically evoked magnetic fields of the human brain. Science 1978; 199: 81-3.
- Clarke J. Fluctuations analysis. SQUID, 80: superconducting quantum interference devices and their applications. Berlin: Walter de Gruyter; 1980. p. 187-205.
- Hämäläinen M, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Reinikainen K. Analysis of magnetoencephalographic obtained with a four channel SQUID magnetometer. Biomagnetism: applications/theory. New York: Pergamon Press; 1985. p. 299-303.
- Ahonen AI, Hallstrom JK, Kajola MJ, Knuutila J, Tesche CD, Vilman VA. Design of 7-channel DC-SQUID gradiometer for brain research. Proc of the 11th Cryogenic Engineering Conference ICEC-11. Guildford, England; Butterworth; 1986. p. 820-4.
- Crum D. Design and use of dewars in biomagnetism measurements. Biomagnetism: applications/theory. New York: Pergamon Press; 1985. p. 21-8.
- Hämäläinen M. 24 channel planar gradiometer: system, design and analysis of neuromagnetic data. Advances in Biomagnetism. New York: Plenum Press; 1989. p. 639-44.
- Daalmans G, Seifert H, Bommel FD, Hoenig HE. DC SQUIDS for a 31-channel SQUID gradiometer array for biomagnetic diagnosis. Proc of the 2nd workshop on high-temperature superconducting electronics workshop. Shikade, Hokkaido, Japan: Association for future electronic devices; 1989. p. 219-22.
- Sutherland WW, Nakasato N, Muresan L, Binet I, Baumgartner C, Barth D. Comparison of EEG-EcoG, MRI and 7 vs 31-channels of MEG for non-invasive localization of the somatosensory evoked response. Biomagnetism: clinical aspects. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 233-6.

22. Hari R. Comment: MEG in the study of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1994; 152 (Suppl): 89-90.
23. Hari R. Human cortical functions revealed by magnetoencephalography. *Progr Brain Res* 1994; 100: 163-8.
24. Tesche CD. Non-invasive imaging of neuronal population dynamics in human thalamus. *Brain Res* 1996; 729: 253-8.
25. Vrba J, Haid G, Lee S, Taylor A, Fife A, Kubik P, et al. Biomagnetometers for unshielded and well-shielded environments. *Clin Phys Physiol Meas* 1991; 12 (Suppl b): 81-6.
26. Lounasmaa OV. Experimental principles and methods below 1K. London: Academic; 1974.
27. Okada YC, Williamson JS, Kaufmann L. Magnetic field of the human sensorimotor cortex. *Intern J Neurosci* 1982; 17: 33-8.
28. Swinney KR, Wiskwo JP. A calculation of the magnetic field of a Nerve Action Potential. *Biophys J* 1980; 32: 719-31.
29. Lorente de No R. A study of nerve physiology. Part II. New York: Rockefeller Institute; 1947. p. 132.
30. Llinás R, Nicholson C. Analysis of field potentials in the Nervous Central System. *Handbook of EEG and Clin Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 1974 (Suppl 2b). p. 61-83.
31. Lewine JD, Orrison WW. Spike and Slow Wave localization by magnetoencephalography. *Neuroimaging Clin N Am* 1995; 5: 575-6.
32. Kandell E, Schwartz J, Hessel T. Principles of Neural Science. New York: Appleton & Lange; 1991. p. 7-13.
33. Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knuutila J, Lounasmaa OV. Magnetoencephalography, theory, instrumentation and applications to non-invasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 1993; 65: 413-98.
34. Clarke J, Goubau WM, Ketchen MB. Tunnel junction DC-SQUID: fabrication, operation and performance. *J Low Temp Phys* 1976; 25: 99.
35. Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knuutila J, Lounasmaa OV. Magnetoencephalography, theory, instrumentation and applications to non-invasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 1993; 65: 418-9.
36. Varpula T, Poutanen T. Magnetic field fluctuations arising from thermal motion of electric charges in conductors. *J Appl Phys* 1984; 55: 4015-21.
37. Katila TE. On the current multipole presentation of the primary current distribution. *Nuovo Cimento* 1983; D2: 660-4.
38. Williamson SJ, Kaufman L. Analysis of Neuromagnetic signals. Methods of analysis of brain and electrical magnetic signals. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 405-48.
39. Gallen CC, Hirschkoff EC, Buchanan DS. Magnetoencephalography and magnetic source imaging. Capabilities and limitations. *Neuroimaging Clin N Am* 1995; 5: 227-49.
40. Núñez PL. Estimation of large scale neocortical source activity with EEG surface laplacians. *Brain Topogr* 1989; 2: 141-54.
41. Yamron B. Modeling closed surface geometry for skull and torso using snapping. Abstract at the 10th International Conference on Biomagnetism. Santa Fe, New Mexico; 1996. (In Press).
42. Hämäläinen M, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Engl Comput* 1994; 32: 35-42.
43. Singh KD, Ioannides AA, Hasson R, Ribary U, Lado F, Llinás R. Extraction of dynamic patterns of distributed current solutions of brain activity. *Biomagnetism: clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 767-71.
44. Buchner H, Knoll G, Fuchs M, Rienäcker A, Beckmann R, Wagner M, et al. Inverse localization of electric dipole current sources in finite element model of the human head. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102: 267-78.
45. Binnie CD. *Electroencephalography*. Epilepsy 2. London: Butterworth; 1997. p. 165-78.
46. Rowley HA, Roberts TPL. Functional localization by magnetoencephalography. *Neuroimaging Clin N Am Epilepsy* 1995; 5: 695-707.
47. Smith JR. Ictal MEG case study. In *Biomagnetics Technologies*, Inc., eds. MSI advances. San Diego: Spring; 1996.
48. Mikuni N, Nagamine T, Ika A, Terada K, Taki W, Kimura J, et al. Simultaneous recording of epileptiform discharges by MEG and subdural electrodes in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 1997; 5: 298-306.
49. Hari R, Karhu J, Hämäläinen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, et al. Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 724-34.
50. Forss N, Merlet I, Vanni S, Hämäläinen M, Mauguière F, Hari R. Activation of human mesial cortex during somatosensory target detection task. *Brain Res* 1996; 734: 229-35.
51. Mogilner A, Grossman JA, Ribary U, Joliot M, Volkman J, Rappaport D, et al. Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by Magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 3593-7.
52. Karhu J, Hari R, Kajola M, Mervaala E, Paetau R. Cortical reactivity in patients with progressive myoclonic epilepsy. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 3): S353.
53. Maestú C, Gómez-Utrero E, Piñeiro R, Picazo ML, Bardasano JL. Diferencias de procesamiento en dos lenguajes mediante registros magnetoencefalográficos. En Bardasano JL, ed. *Biomagnetismo y salud pública*. Madrid: Universidad de Alcalá; 1997. p. 285-92.
54. Hari R. The neuromagnetic methods in the study of the human auditory cortex. In Grandoni F, Hoke M, Romani GL, eds. *Auditory evoked magnetic fields and electric potentials*. Advances in Audiology. Vol. 6. Berna: Karger y Basel; 1992. p. 222-82.
55. Alho K. Processing of complex sounds in the human auditory cortex as revealed by magnetic brain responses. *Psychophysiology* 1996; 33: 369-75.
56. Ilmoniemi RJ, Ahlfors S. Visually evoked magnetic fields: retinotopy and cortical magnification factors. *Soc Neurosci Abstract* 1990; 16: 568.
57. Imada T, Kawatsu M, Kotani M. Neuromagnetic responses during visuospacial tasks. *Neuroimage* 1997; 5: 32.
58. Vieth J, Kober H, Grümich P. Sources of spontaneous slow waves associated with brain lesions localized by using magnetoencephalography. *Brain Topogr* 1996; 8: 215-21.
59. Wikström H, Huttunen J, Roine R, Salonen O, Forss N, Aronen H, Ilmoniemi RJ. Somatosensory evoked magnetic fields in acute cerebral infarction. *Biomag 96*. Abstract. 10th International Conference on Biomagnetism. Santa Fe, New Mexico; 1996.
60. Jyrki P, Mäkelä P. Magnetoencephalography in Psychiatry. (In Press).
61. Reite M, Teale P, Sheeder J, Rojas D, Simon J. Neuropsychiatric applications of MEG. Visualization of information processing in the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 47 (Suppl): 363-79.
62. Roberts T, Rowley H, Kucharczyk J. Applications of Magnetic Source Imaging to presurgical brain mapping. *Neuroimaging Clin N Am* 1995; 5: 251-65.
63. Bancaud J, Talairach J, et al. *La stéréo-électro-encéphalographie dans l'épilepsie*. Paris: Masson & Cie; 1965.
64. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little, Brown & Co.; 1954.
65. Maestú C, Bardasano JL, Picazo ML. Registros de origen magnético: Magnetoencefalografía. En Bardasano JL, ed. *Biomagnetismo y salud pública*. Madrid: Universidad de Alcalá; 1997. p. 247-56.
66. Orrison W, Lewine JD, Sanders JA, Hartshorne MF. Magnetoencephalography and magnetic source imaging. In Orrison W, Lewine JF, Sanders JA, Hartshorne MF, eds. *Functional Brain Imaging*. Sant Louis, MO: Mosby; 1995. p. 369-417.

MAGNETOENCEFALOGRAFÍA: UNA NUEVA TÉCNICA DE DIAGNÓSTICO FUNCIONAL EN NEUROCIENCIAS

Resumen. Introducción. Presentamos una revisión de los avances técnicos, metodológicos y clínicos en el estudio funcional del cerebro mediante magnetoencefalografía (MEG). Objetivo. Revisar de forma retrospectiva los hitos de su desarrollo histórico, a partir de los trabajos realizados por los principales laboratorios de investigación en este campo y los estudios y base de datos (incluida Tesis Doctoral) de nuestro grupo de investigación. Desarrollo. Tras discutir las bases neurofisiológicas y los principios del biomagnetismo, describimos los desarrollos técnicos en

MAGNETOENCEFALOGRAFIA: UMA NOVA TÉCNICA DE DIAGNÓSTICO FUNCIONAL NAS NEUROCIÊNCIAS

Resumo. Introdução. Apresentamos uma revisão dos progressos tecnológicos, metodológicos e clínicos do estudo funcional do cérebro por meio da magnetoencefalografia (MEG). Objectivo. Revisar de uma forma retrospectiva os marcos do seu desenvolvimento histórico, a partir dos trabalhos realizados pelos principais laboratórios de investigação neste campo, e dos estudos e base de dados (incluindo a tese de doutoramento) do nosso grupo de investigação. Desenvolvimento. Após discutir as bases neurofisiológicas e os princípios do bio-magnetismo, descrevemos os desenvolvi-

C. MAESTÚ, ET AL

los sistemas superconductores de captación de la señal, procesamiento de la señal, mejora de la relación señal-ruido y modelos de interpretación de los resultados. La necesidad de estudios funcionales cerebrales ha conducido al desarrollo de varios métodos de imagen (resonancia magnética funcional, PET, SPECT, etc.). Comparamos la MEG con dichas técnicas en función de su resolución espacial, temporal y grado de invasividad. Los equipos actuales, de hasta 306 canales de registro simultáneo holocraneal (whole-head), permiten captar la actividad cortical y subcortical con gran precisión. Además del estudio de la actividad funcional normal, se aplica también al diagnóstico de numerosas enfermedades: epilepsia (estudio ictal, interictal y evaluación prequirúrgica); demencias, trastornos del movimiento, patología cerebrovascular, delimitación de córtex funcional y patológico, mediante ALFMA (Abnormal Low Frequency Magnetic Activity), en la resección de tumores o áreas lesivas; trastornos del aprendizaje y estudios fetales. Conclusiones. La MEG ofrece una excelente resolución temporal con muy buena resolución espacial, registra en tiempo real, sin referencias y escasas interferencias. Supone un avance de gran proyección en el diagnóstico en neurociencias [REV NEUROL 1999; 28: 1077-90].

Palabras clave. Aplicaciones clínicas. Campos evocados. Electroencefalografía. Historia. Magnetoencefalografía. Revisión. Superconducting Quantum Interference Device.

mentos técnicos nos sistemas superconductores de captação de sinal, processamento de sinal, melhoria da relação sinal-ruido e os modelos de interpretação dos resultados. A necessidade de estudos funcionais cerebrais, conduziu ao desenvolvimento de vários métodos imagiológicos (ressonância magnética funcional, PET, SPECT, etc.). Comparámos a MEG com as técnicas referidas, em quanto à sua resolução espacial, temporal e grau de invasão. Os equipamentos actuais, de até 36 canais de registo simultâneo holocraniano (whole-head), permitem captar a actividade cortical e subcortical com elevada precisão. Além do estudo da actividade funcional normal, é aplicado também ao diagnóstico de numerosas doenças: epilepsia (estudo crítico, intercrítico e avaliação pré-cirúrgica); demências, patologias do movimento, patologia vascular cerebral, delimitação do cortex funcional e patológico por meio de ALFMA (Abnormal Low Frequency Magnetic Activity), na ressecção de tumores ou áreas lesadas; perturbações da aprendizagem e estudos fetais. Conclusões. A MEG oferece uma excelente resolução temporal com muito boa resolução espacial, regista em tempo real, sem referências e escassas interferências. Representa um progresso com grande projecção no diagnóstico das neurociências [REV NEUROL 1999; 28: 1077-90].

Palavras chave. Aplicações clínicas. Electroencefalografia. História. Interferência quantum supercondutora. Magnetoencefalografia. Potenciais evocados. Revisão.

