

# **UNA APLICACIÓN DE LOS CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS: INVESTIGACIÓN SOBRE LA SINCRONIZACIÓN DE SEÑALES EN NUESTRO CEREBRO**

ANTONIO HERNANDO GRANDE \*

\* Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Instituto de Magnetismo Aplicado. 28230 Las Rozas (Madrid).  
ahernando@renfe.es

## **INTRODUCCIÓN**

Ningún objeto de estudio científico puede alcanzar simultáneamente un grado de dificultad y un rango de importancia equiparable a los que alcanza el cerebro humano. Este poderoso órgano, sin duda fruto de la evolución de la materia viva, tiene capacidad para alterar, si no los principios básicos de esta evolución, los ritmos y secuencias de la propia dinámica evolutiva.

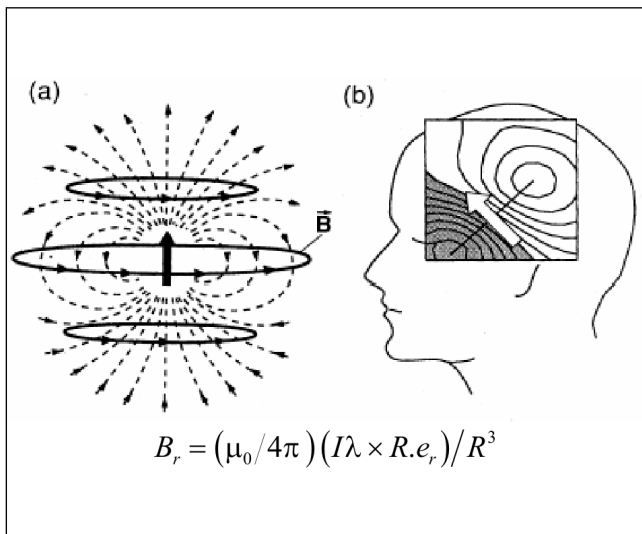
No deja de sorprender que un sistema en el que el tiempo típico de propagación de las señales elementales —ó voltajes propagados por un axón— no superan al milisegundo sea capaz de generar en ocasiones la respuesta al “smash” ejecutado por el tenista contrincante. En efecto, esta respuesta requiere una actuación global de un milisegundo pero involucra la contribución de miles de millones de axones asociados con el córtex visual, el premotor, el motor, el cerebelo y con los manojos de axones que forman los nervios que transportan la señal a los músculos, entre otros. ¿Como se coordinan y sincronizan millones de señales de un milisegundo de duración para que la acción resultante o integrada de todas ellas sea también de un milisegundo? Contestar esta pregunta requeriría conocer el funcionamiento del cerebro. Tal funcionamiento no puede ser esencialmente el mismo que el de los actuales supercomputadores. En estos, los procesadores son capaces de realizar operaciones en tiempos de una mil millonésima de segundo, es decir, son un millón de veces más rápidos la señal del axón. Desde que se perfila y define el método científico

sabemos que la investigación sobre el funcionamiento de cualquier sistema requiere la observación previa de sus características y la medida de las variables relevantes al funcionamiento del sistema. Posteriormente, se procede a la búsqueda de relaciones entre los resultados de las medidas de los diferentes parámetros, esto es a la búsqueda de las leyes que rigen tal comportamiento. Es obvia la importancia enorme de la adecuada elección de las variables que conviene medir. Tal elección resulta extremadamente compleja en sistemas esencialmente complejos cual es el cerebro en el que la química, la física, y la biología contribuyen cada una de ellas con múltiples interrelaciones.

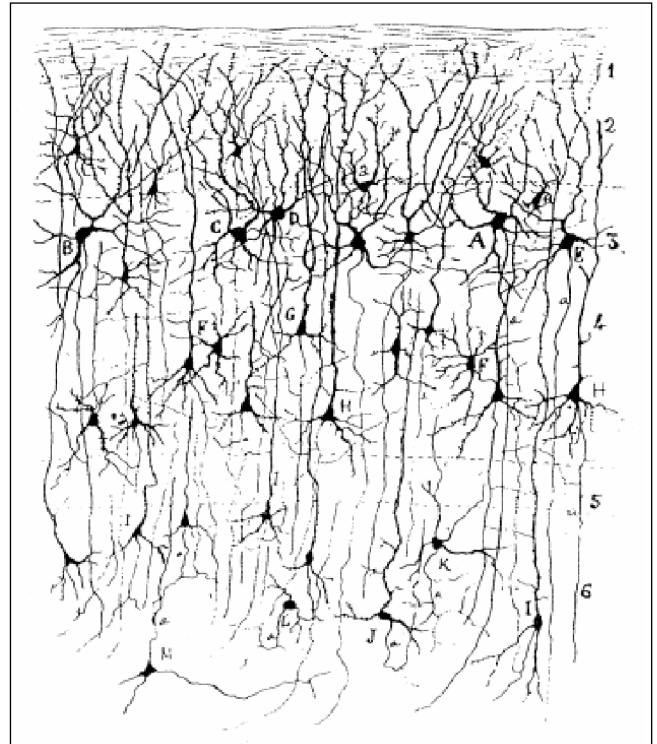
En este artículo se describe como la medida de los campos magnéticos producidos por la actividad cortical del cerebro suministra un conjunto de datos valiosos sobre los procesos de sincronización de señales entre partes alejadas del mismo. El incremento del conocimiento sobre estas sincronizaciones es de esperar que potencie la capacidad de diagnosis, la de comprensión del funcionamiento cerebral, la de terapia y finalmente la de mejor comprensión de los mecanismos que marcan la dinámica de la evolución de la materia viva.

Conviene señalar que la medida de los campos magnéticos cerebrales es una auténtica hazaña de la física experimental de calidad. Los campos producidos por una corriente eléctrica lineal disminuyen con la distancia a la corriente y son proporcionales a su intensidad multiplicada por su longitud. Los campos que los sensores utilizados actualmente en magnetoencefalo-

grafía, MEG, son capaces de medir son del orden de 50-500 fT. (fT significa femto tesla y equivale a  $10^{-15}$  T), consecuentemente estos campos son  $10^{-9}$  o  $10^{-8}$  veces la intensidad del campo magnético terrestre (la intensidad promedio del campo terrestre es aproximadamente de 0.5 gauss =  $5 \cdot 10^{-5}$  T). Se define momento dipolar de un elemento de corriente lineal de intensidad  $I$  y longitud  $\lambda$  al producto  $I\lambda$ . Un corriente sináptica típica que se propaga por una dendrita recorre una distancia  $\lambda = 0.1$  ó  $0.2$  mm. y su intensidad es  $I = 10^{-11}$  A. Por tanto, el momento de una corriente individual es 20 fAm. El campo que es capaz de medir un sensor requiere un dipolo de 10nAm (nAm significa nano amperio metro y es  $10^{-9}$  Am), esto es, un millón de veces superior al correspondiente a una corriente individual. El sensor responde cuando al menos un millón de corrientes sinápticas activas actúan sincronizadamente. Un millón de sinapsis corresponde aproximadamente al uno por mil de las existentes en un milímetro cuadrado. Las densidades de corriente correspondientes son del orden de 100-250 nA/mm<sup>2</sup>. Estos órdenes de magnitud ilustran la enorme dificultad que encierra la medida de campos que son cien o mil millones de veces inferiores al campo ambiente y la extrema sensibilidad requerida para detectar cuantitativamente campos tan débiles.



**Figura 1.** Dipolo de corriente orientado según  $\mathbf{e}_r$  y valor del campo que produce a una distancia  $R$ . Puede observarse que si el dipolo es tangencial al cráneo no produce campo en su exterior. Cuando el dipolo,  $\mathbf{e}_r$ , es perpendicular al cráneo si lo produce. Muchas dendritas son perpendiculares al cráneo como se muestra en la Figura 2 realizada por Ramón y Cajal en 1888 y recogida recientemente en un artículo de Review of Modern Physics 65. 1993.

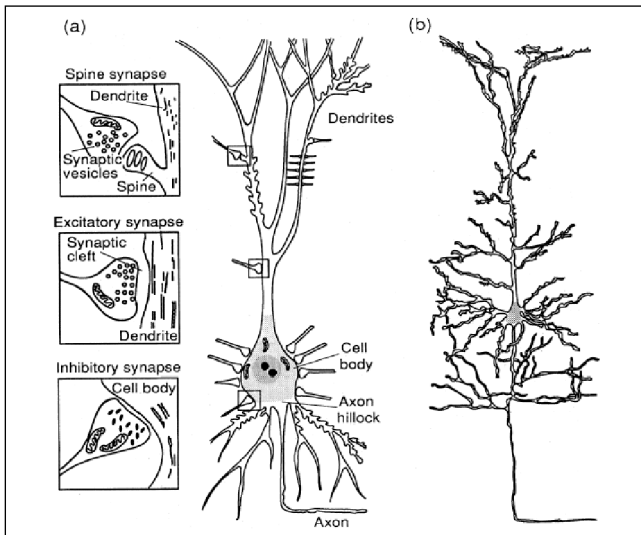


**Figura 2.** Neuronas en córtex de rata observadas por tinción realizada por Ramón y Cajal en 1888. Se observan dendritas perpendiculares al cráneo en sus proximidades. Las corrientes sinápticas que fluyen por estas dendritas crean campo magnético en el exterior del cráneo.

## FÍSICA ELEMENTAL DE LA CONECTIVIDAD ENTRE NEURONAS

La figura 3 representa esquemáticamente dos tipos de neuronas, piramidales y de estrella, así como los posibles contactos entre los terminales del axón de una neurona y las dendritas de las adyacentes. Este contacto es bioquímico y tiene lugar mediante la variación de la permeabilidad selectiva de los canales iónicos inducida por los neurotransmisores que se segregan por el voltaje propagado por el axón. Los neurotransmisores emitidos por los terminales del axón excitado se propagan a lo largo de la hendidura sináptica, típicamente de algunos nanómetros de espesor, y al unirse a las proteínas que forman los canales los abren selectivamente. Como veremos la apertura de los canales del sodio es potenciada por la acetilcolina, el glutamato y la serotonina y dan lugar a una excitación neuronal. Por el contrario los neurotransmisores conocidos como glicina y gaba abren los canales del Cl y generan un efecto inhibitor de la actividad neuronal. Las moléculas neurotransmisoras son posteriormente

eliminadas de la hendidura sináptica por enzimas que las reconducen a células gliales. La apertura de canales equivale a la generación de un voltaje cuyo signo y amplitud regula el comportamiento de la neurona como detallamos a continuación.



**Figura 3.** Se ilustran los distintos modos de unión post-sináptica y los dos tipos de neuronas. La unión sináptica se realiza entre un terminal de axón y otra neurona a través de la hendidura. La conexión puede tener lugar entre el Terminal y una dendrita o entre el Terminal y el cuerpo de la célula, lo que sucede principalmente con los potenciales inhibitorios que producen una hiperpolarización.

El córtex se extiende de 2 a 4 mm de espesor debajo del cráneo con una superficie de  $2500 \text{ cm}^2$  plegados y consistentes en sustancia gris. Está formado por  $10^{11}$  neuronas unidas por más de  $10^{14}$  conexiones sinápticas y embebidas en  $10^{14}$  células gliales que forman el tejido blanco. En cada milímetro cuadrado de cráneo e inmediatamente en su parte inferior existen conectadas mas de mil millones de neuronas. La conectividad entre neuronas es la base del funcionamiento del cerebro aunque aún no hayamos desvelado exactamente a día de hoy cual es el misterio que encierra dicho funcionamiento.

La clave del proceso de generación de voltajes en un axón y su posterior transmisión a las neuronas próximas a los terminales de ese axón está en la variación selectiva de las permeabilidades de los canales de membrana; variación que puede inducirse o bien químicamente mediante neurotransmisores o bien

por voltaje eléctrico. La transmisión del voltaje entre el terminal de un axón y la dendrita de una neurona próxima se realiza como hemos indicado mediante neurotransmisores que alteran la permeabilidad iónica de las membranas. Se producen por tanto corrientes eléctricas a través de las dendritas, conocidas como corrientes post-sinápticas que son del orden  $10^{-10} \text{ A}$  creadas por voltajes del orden de 10 a 100 mV y que actúan durante 10 milisegundos. Cuando la integral de los voltajes transmitidos a través de las dendritas alcanzan un cierto valor en el cuerpo de la neurona se produce el disparo de un potencial de acción, del orden de 100 mV, a lo largo del axón durante un tiempo de un milisegundo. En este caso los canales de sodio se abren por voltaje. Las corrientes post-sinápticas producen campos magnéticos de naturaleza bipolar y que varían con la inversa del cuadrado de la distancia. Una corriente post-sináptica de  $10^{-10} \text{ A}$  de intensidad produce un campo en la superficie externa del cráneo inmediatamente próxima a la dendrita de  $10^{-4} \text{ fT}$  y resulta por tanto indetectable ya que el sensor requiere una intensidad de campo mínima de 100 fT. Como antes adelantábamos es preciso una contribución simultánea de un millón de corrientes post-sinápticas para que su efecto pueda ser medido por el sensor. Las corrientes producidas a lo largo del axón por el potencial de acción son de naturaleza cuadrupolar y decrecen con la inversa del cubo de la distancia. Por este motivo su influencia en el campo magnético medido en la superficie del cráneo es menor que la debida a las corrientes post-sinápticas.

En resumen, los sensores que constituyen el instrumento de MEG son capaces de detectar en primer orden la actividad simultánea de un millón de dendritas situadas en la proximidad inmediata al sensor, lo que corresponde a la actividad sincronizada de un uno por mil de las dendritas existentes en un milímetro cuadrado de córtex. La MEG es, por tanto, una técnica de detección principalmente de corrientes post-sinápticas producidas justo en la superficie más exterior del córtex.

Pasamos ahora a la descripción de la generación de voltajes post-sinápticos por variaciones de la permeabilidad de iones específicos a través de la membrana. Consideremos una membrana que separa dos medios acuosos en los que se hallan disueltos iones, por ejemplo, de sodio. Llamemos  $V^{\text{ext}}$  y  $V^{\text{int}}$  a los poten-

ciales eléctricos de los medios exterior e interior, respectivamente y  $c^{ext}$  y  $c^{int}$  las concentraciones respectivas de iones  $Na^+$ . En el equilibrio, supuesto que el sistema se encuentra a presión y temperatura constantes, la energía libre del sistema debe alcanzar un mínimo, lo que sucede cuando se igualan los potenciales químicos,  $\mu$ , a ambos lados de la membrana. El potencial químico es la suma del potencial químico estándar,  $\mu_0$ , que es la energía libre del ión a la presión atmosférica y temperatura ambiente correspondiente a la concentración unidad; mas un término de energía electrostática  $zFV$ , donde  $z$  es la valencia del ión,  $F$  la carga eléctrica del electrón multiplicada por el número de Avogadro y  $V$  el potencial electrostático y más un término dependiente de la concentración dado por  $RTLnc$ , donde  $R$  es la constante de Boltzmann multiplicada por el número de Avogadro. Las condiciones de equilibrio para el caso considerado de la disolución de  $Na$  en que  $z = 1$ , resultan

$$\mu^{int} = \mu^{ext}$$

$$FV^{int} + RTLnc^{int} = FV^{ext} + RTLnc^{ext}$$

Resulta obvio que en el caso que no exista diferencia de potencial el equilibrio se alcanza con la igualdad de concentraciones. La aplicación de un voltaje a través de la membrana  $\Delta V = V^{int} - V^{ext}$  es equivalente a un campo eléctrico normal a la membrana de valor  $E = (\Delta V/\delta)$ , donde  $\delta$  es el espesor de la membrana, típicamente dos nanómetros. Basta, por tanto una diferencia de potencial de 10 mV para generar un campo eléctrico de  $5 \cdot 10^6$  V/m. Bajo la acción de esta campo los iones positivos  $Na^+$  sufren una fuerza que los impulsa a acelerarse en la dirección del campo hasta que el desequilibrio de cargas produce un campo que contrarresta exactamente al aplicado externamente. Esto sucede cuando

$$F\Delta V = RTLn \frac{c^{ext}}{c^{int}}$$

Es importante resaltar que la generación de voltajes a través de la membrana no afecta la concentración de iones a ambos lados de ella. Consideremos que a ambos lados de la membrana existe una disolución de iones con neutralidad de carga. Existen por tanto en disolución iones positivos y negativos que compensan exactamente su carga en la unidad de volumen. El potencial  $\Delta V$  requiere la acumulación de cierta carga

en la superficie de la membrana, pero lo que queremos mostrar es que esta carga no afecta la concentración iónica. Supongamos una densidad de carga,  $\sigma$ , de orden de 1 micro culombio por centímetro cuadrado ó  $10^{-2} C/m^2$  repartida en la superficie de la membrana. Esta densidad genera un campo perpendicular a la membrana que puede fácilmente calcularse a partir del teorema de Gauss y resulta  $E = (\sigma/\epsilon_0) = 10^{10} V/m$ , lo que equivaldría a un  $\Delta V = 20$  V. Este voltaje es doscientas veces mayor que los habituales biológicos que alcanzan valores máximos de 100 mV. La densidad de carga considerada es de un microculombio por centímetro cuadrado, pero un microculombio de carga es la correspondiente a  $6 \times 10^{12}$  iones monovalentes por centímetro cuadrado de superficie de membrana (recuérdese que la carga de un ión monovalente es la carga del electrón  $1.6 \times 10^{-19} C$ ). El número de iones dentro de una célula puede estimarse multiplicando su volumen por la concentración iónica. El volumen de una célula es aproximadamente el de una esfera de 5 micras de radio, esto es,  $5 \times 10^{-7}$  litros. La concentración, por ejemplo, de  $K^+$  es  $1.4 \times 10^{-3}$  milimoles/litro que corresponde a  $8.4 \times 10^{22}$  iones por litro. Por tanto el número de iones  $K^+$  en el interior de la célula es del orden de  $10^{17}$ . La superficie de la membrana es la de una esfera de 5 micras de diámetro, es decir,  $4 \times 10^{-5} cm^2$ . Consecuentemente una densidad de  $1 \mu C/cm^2$  requerirá una carga de  $4 \times 10^{-5} \mu C$  ó  $2 \times 10^8$  iones monovalentes. Lo que nos permite concluir que la variación de concentración requerida para crear un voltaje doscientas veces superior a los que realmente existen es de un ión por cada  $10^9$  iones por lo que la concentración puede considerarse invariante. Este principio es de suma importancia y establece que los voltajes de membrana no afectan las concentraciones iónicas de modo relevante.

### **¿SI NO ES A TRAVÉS DE LAS VARIACIONES DE CONCENTRACIÓN CÓMO PUEDEN REGULARSE BIOLÓGICAMENTE LOS POTENCIALES DE MEMBRANA QUE CONSTITUYEN LA BASE DE LA CONECTIVIDAD NEURONAL?**

Antes de entrar en el origen de los potenciales de membrana debemos tener en cuenta que las condiciones de equilibrio escritas en base a la minimización

de la energía libre pueden también deducirse por un argumento cinético. La corriente neta de iones, J, en un punto puede expresarse como

$$J(x)=cv=-cu\nabla\mu(x)=-cu\left(zF\left(\frac{\partial V}{\partial x}\right)+RT/c\left(\frac{\partial c}{\partial x}\right)\right)$$

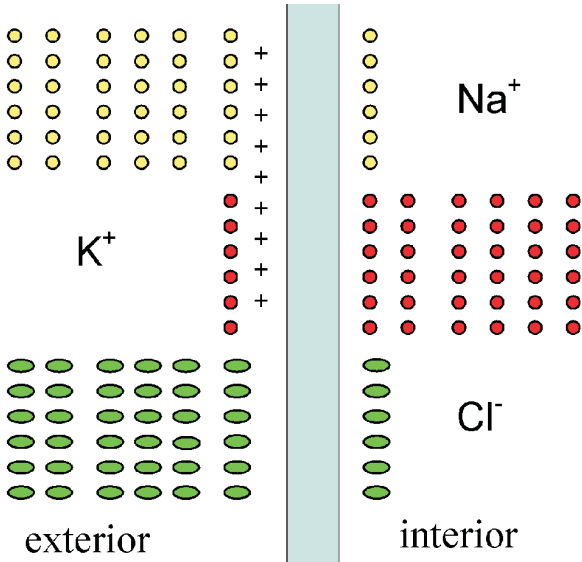
Donde v es la velocidad, u es la movilidad del medio al ión y x es la dirección en la que varían V y c. Suponiendo que V y c solo varían a través de la membrana de espesor d y de normal orientada según x y que V lo hace linealmente con x entre  $V^{ext}$  y  $V^{int}$ , se puede integrar J y obtener el flujo total iónico a través de la membrana, resultando:

$$J=\frac{pzF\Delta V}{RT}\frac{c^{ext}-c^{int}e^{\frac{zF\Delta V}{RT}}}{1-e^{\frac{zF\Delta V}{RT}}}$$

donde  $p=u/RT$  es la permeabilidad de la membrana

Nótese que la condición de equilibrio corresponde a la situación en la que  $J=0$ , lo que claramente implica que el numerador de la expresión anterior se anula o que  $\nabla\mu(x)=0$  a través de la membrana lo que equivale a la condición de mínimo de la energía libre, esto es:  $\mu^{int}=\mu^{ext}$  reflejado en la primera ecuación.

La Figura 4 describe la concentración de iones correspondiente al exterior y al interior o citosol de una neurona.



Componente	Concentración intracelular (mM)	Concentración extracelular (mM)
Cationes		
Na <sup>+</sup>	5-15	145
K <sup>+</sup>	140	5
Mg <sup>2+</sup>	0,5	1-2
Ca <sup>2+</sup>	10 <sup>-4</sup>	1-2
H <sup>+</sup>	7×10 <sup>-5</sup> (10 <sup>-7,2</sup> M o pH 7,2)	4×10 <sup>-5</sup> (10 <sup>-7,4</sup> M o pH 7,4)
Aniones*		
Cl	5-15	110

\* Puesto que la célula debe tener la misma cantidad de cargas + que - (es decir, ha de ser eléctricamente neutra), además de Cl<sup>-</sup> la célula contiene muchos otros aniones que no se presentan en esta tabla; de hecho, la mayoría de los constituyentes celulares están cargados negativamente (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, proteínas, ácidos nucleicos, metabolitos que contienen grupos fosfato y carboxilo, etc.). Las concentraciones dadas para Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> corresponden a las de los iones libres. En las células, hay un total de aproximadamente 20 mM Mg<sup>2+</sup> y 1-2 mM Ca<sup>2+</sup>, pero en su mayor parte ambos cationes están unidos a proteínas y a otras sustancias; en el caso del Ca<sup>2+</sup>, una elevada cantidad se encuentra almacenada en varios orgánulos..

Figura 4. y Tabla 1. Se ilustran las concentraciones iónicas en los lados de la membrana.

La condición de equilibrio se puede obtener a partir de la condición de que el flujo iónico neto a través de la membrana sea cero es decir  $\sum J_+^i + \sum J_-^m = 0$ . La suma se extiende a los  $l$  iones positivos y  $m$  iones negativos. La condición de equilibrio conduce a la conocida relación

$$\Delta V = -\frac{RT}{Z} \ln \frac{\sum p_+^{\text{int}} c_+^{\text{int}} + \sum p_-^{\text{ext}} c_-^{\text{ext}}}{\sum p_+^{\text{ext}} c_+^{\text{ext}} + \sum p_-^{\text{int}} c_-^{\text{int}}}$$

En la neuronas los iones relevantes son Na, K y Cl y el potencial resultante, con las concentraciones iónicas intra y extracelulares reales es de  $-70$  mV. Si suponemos que todas las permeabilidades son cero menos las de un tipo particular de ión, las concentra-

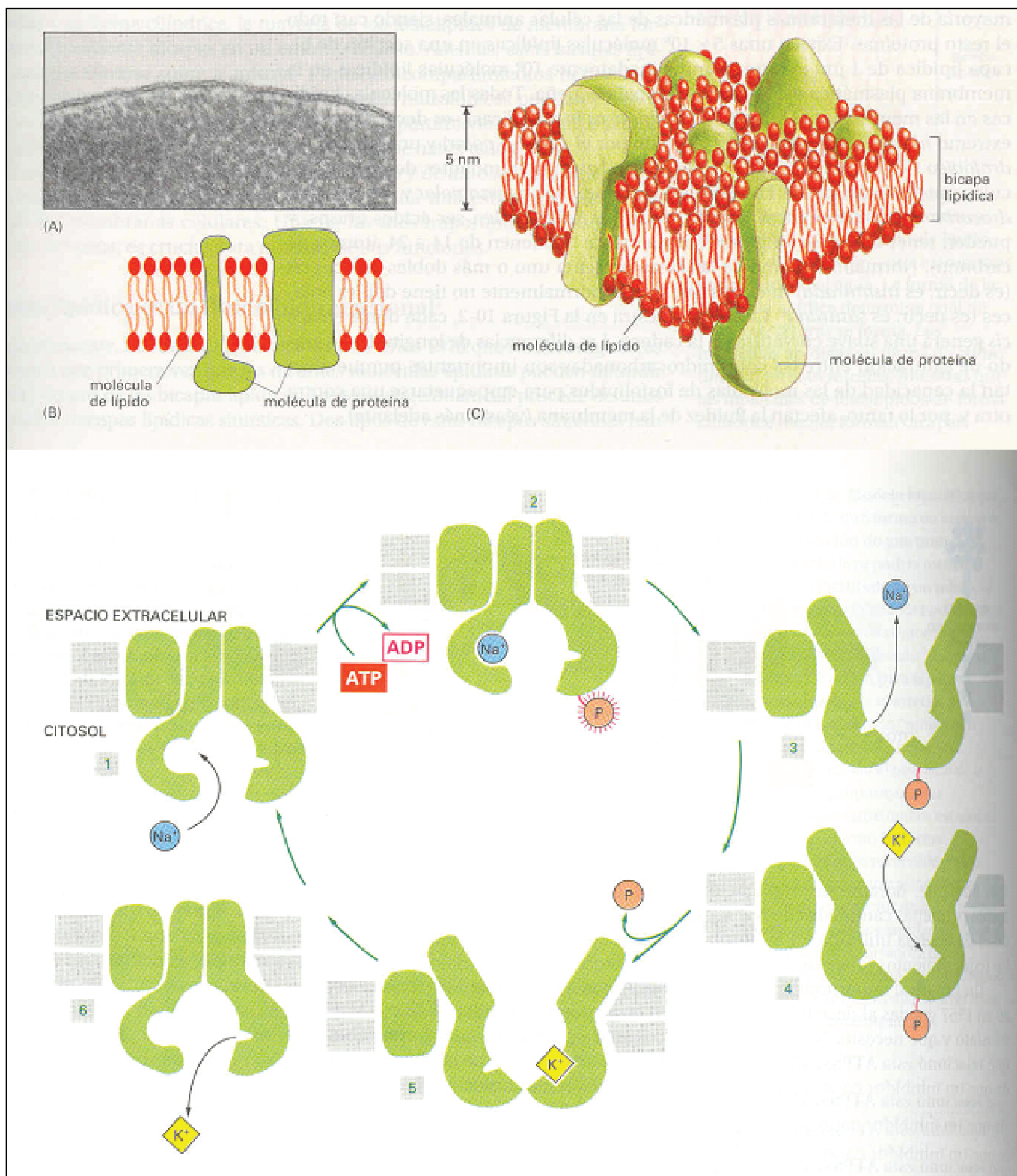
ciones existentes conducirían a los siguientes potenciales: a)  $p(\text{K}^+) \neq 0$ ,  $V(\text{K}^+) = -89$  mV; b)  $p(\text{Na}^+) \neq 0$ ,  $V(\text{Na}^+) = +52$  mV;  $p(\text{Cl}^-) \neq 0$ ,  $V(\text{Cl}^-) = -48$  mV.

La expresión del voltaje pone explícitamente de manifiesto como la variación selectiva de las permeabilidades de las membranas —inducida por el efecto de los neurotransmisores sobre las proteínas de canal— es el mecanismo generador de potenciales postsinápticos. La llegada de un neurotransmisor excitador produce una apertura de los canales de  $\text{Na}^+$  que se precipita hacia el interior de la dendrita invirtiendo el voltaje DV que pasa a ser positivo. La corriente eléctrica asociada a la penetración de  $\text{Na}^+$  es la detectada por el sensor. Como hemos visto es preciso que existan



**Figura 5.** Se pone de manifiesto el carácter cuadripolar de la propagación del voltaje de acción a través del axón. En este proceso la apertura, descanso y cierre de canales se realiza por voltaje, a diferencia de la propagación de los potenciales post-sinápticos de carácter bipolar y que son provocados por neurotransmisores.





**Figura 6.** Se ilustra la estructura de la membrana, formada por moléculas de lípidos y proteínas de canal y más abajo el esquema de funcionamiento de la bomba de Na alimentada por la descomposición del ATP a ADP.

millones de corrientes de este tipo para alcanzarse la sensibilidad crítica que permite la medida del campo. Lógicamente durante el proceso de recuperación del potencial de reposo las corrientes de retorno de las corrientes dendríticas deben cerrar el circuito a través del medio intercelular. El campo producido por las corrientes pasivas de retorno es prácticamente nulo en el exterior si suponemos que tienen una distribución con simetría esférica.

Cuando la suma de las polarizaciones generadas en las dendritas de una neurona alcanza un valor crítico comienza una cascada de aperturas y cierres de los canales de Na del axón y se propaga una corriente de carácter cuadrupolar que da lugar al potencial de acción. El campo magnético producido por la propagación del potencial de acción es en el exterior mas pequeño que el producido por las corrientes post-sinápticas. La Figura 5 muestra el carácter cuadrupolar de la propagación

Puede concluirse que los campos magnéticos detectables en la superficie externa del cráneo son los producidos por millones de corrientes post-sinápticas próximas al sensor. Estas corrientes se generan por la apertura de canales de Na. En una neurona la mitad de su energía se emplea en la regulación de apertura y cierre de canales y principalmente en el bombeo que en contra del gradiente de energía libre realizan las bombas de Na y K. Estas bombas son enzimas conocidas como ATPasa que utilizan la energía liberada en la reacción  $ATP \rightarrow ADP + \text{energía}$ ; para bombear tres átomos de Na desde el interior al exterior de la neurona mientras introduce un K del exterior al interior. Este mecanismo mantiene constante la concentración iónica a ambos lados de la membrana y, por tanto, la caída de potencial.

## OSCILACIONES Y SINCRONISMO ENTRE GRUPOS DE NEURONA DE DISTINTAS ZONAS DEL CEREBRO

El magnetoencefalógrafo es un equipo que consta de más de 140 sensores "squid" distribuidos uniformemente en la superficie de un casco que se coloca sobre la cabeza del paciente y que permite registrar los campos magnéticos producidos en su córtex de modo no invasivo. El análisis de sincronismos entre las

señales producidas en distintas regiones del cerebro ha conducido recientemente a importantes descubrimientos sobre, por ejemplo, las correlaciones existentes entre las zonas premotora, motora y muscular. Esta técnica cuyo uso ha arrancado muy recientemente permitirá en un futuro inmediato conseguir notables avances en el conocimiento de las transmisiones de señales y acoplamientos entre distintas y distantes regiones cerebrales asociadas a cada actividad consciente e inconsciente.

Es obvio que la capacidad del sistema cerebral debe descansar en la calidad de las conexiones entre regiones neuronales la cual depende, a su vez, de aspectos estructurales y funcionales. Estructuralmente resulta notable el gigantesco grado de conectividad entre neuronas, con valores comprendidos típicamente entre mil de diez mil sinapsis por neurona. Desde un punto de vista funcional se ha descubierto que las oscilaciones son una característica importantísima de la actividad neuronal y, con más rigor, la sincronización entre oscilaciones de distintas regiones que refleja la interacción temporal entre actividades parece ser un mecanismo eficiente de la comunicación neuronal. Se definen las oscilaciones neuronales como variaciones periódicas de la actividad neuronal. La actividad comprende, como hemos analizado más arriba, tanto potenciales de acción como potenciales locales. Estos corresponden a los potenciales extracelulares de membrana de una población local de neuronas y que están originados por los potenciales activadores e inhibidores post-sinápticos que resultan del disparo de potenciales de acción. Los potenciales locales al ser promedio en volumen de millones de neuronas se corresponden con los que son susceptibles de detectarse por los sensores de campo magnético. Los potenciales locales representan, por tanto, un promedio espacial sobre una población por lo que efectos de consistencia aumentan su intensidad. Las oscilaciones de potenciales locales pueden tener distintas relaciones con las frecuencias de los potenciales de acción que las generan ya que representan promedios de éstos. Desde 1999 se ha propuesto la existencia de sincronizaciones en la banda gamma. Hoy, y gracias a la MEG se sabe que la sincronización es un proceso muy general que abarca a las distintas bandas y a las distintas partes del cerebro. Por ejemplo, anormalidades en la sincronización en partes motoras parecen estar asociadas a síntomas de enfermedad de



Parkinson. El método no invasivo de estudio de comunicaciones neuronales de largo alcance requiere monitorizar la actividad neuronal con alta resolución temporal en todo el campo del córtex. Para el estudio experimental de la coherencia entre señales de distintas regiones se debe definir una señal de referencia que puede ser una de una región concreta del cerebro o la obtenida mediante un electromiograma de una actividad muscular. Una vez definida la referencia se utiliza un filtro para obtener la potencia en una banda concreta de frecuencias de todas las zonas cerebrales monitorizadas y se compara la de cada una de ellas con la de referencia. Aquellas que presenten coherencia pueden analizarse posteriormente en fase e intensidad utilizando el método de Welch's. El análisis de fase de las señales puede llevarse también a cabo utilizando el método de la transformada de Hilbert que a continuación discutimos brevemente.

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

En una señal periódica pura es sencillo definir la fase pero esta tarea resulta mucho mas compleja en una señal complicada. Afortunadamente existen herramientas matemáticas que permiten definir la fase para funciones no periódicas, que se han desarrollado fundamentalmente para el estudio de osciladores no lineales y sistemas caóticos. Su aplicación al análisis de señales generadas por organismo vivos es otro ejemplo como los estudios multidisciplinares ha permitido avanzar en la investigación de los sistemas biológicos. Existen varios métodos para definir la fase en una señal compleja. Entre ellas, el uso de la transformada de Hilbert] resulta simple y da buenos resultados. Tomemos una función oscilatoria simple,  $\cos$

$(\omega t)$ ; resulta trivial indicar que la fase es  $\omega t$ . La fase de una función se puede definir matemáticamente desfasando la función  $\pi/2$ , eso es, pasando de  $\cos(\omega t)$  a  $\sin(\omega t)$ , lo que equivale a convertir los "ceros" en máximos o mínimos y viceversa. Se toma entonces la fase,  $\phi(t)$ , como: el arcotangente de la función desfasada dividida por la original; esto es,

$$\phi(t) = \arctg\left(\frac{\sin(\omega t)}{\cos(\omega t)}\right) = \omega t.$$

Sin embargo para una función no sinusoidal, desfasar  $\pi/2$  es algo muy complicado. Para eso podemos hacer uso de la transformada de Hilbert. Tomamos, la función  $f(t)$  y la desarrollamos en serie de Fourier  $f(t) = \sum A_n \cos(\omega_n t) + B_n \sin(\omega_n t)$ . Ahora, para cada una de las componentes del desarrollo resulta sencillo desfasarla  $\pi/2$  (pasando los términos en  $\cos$  a  $\sin$  y los términos en  $\sin$  a  $-\cos$ )

Esta operación recibe el nombre de Transformada de Hilbert:  $H(f(t)) = \sum A_n \sin(\omega_n t) - B_n \cos(\omega_n t)$ . Obtenemos así una función en "el espacio de tiempos que esta desfasada  $\pi/2$  respecto de la inicial en el sentido de que cada una de sus componentes de Fourier lo está. De este modo definimos ahora la fase como

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

Podemos utilizar este método de la transformada de Hilbert para definir la fase de las señales recogidas en el magnetencefalógrafo. Resulta interesante reseñar que la transformada de Hilbert de una función  $f(t)$  tal como lo hemos definido a partir de su desarrollo de Fourier coincide con la función definida como  $H(f(t)) = \text{Int}(f(t')/(t-t'))dt'$ . De hecho la deconvolución de una función  $f(t)$  con la hipérbola  $1/t$  produce un corrimiento de fase de  $\pi/2$ .

Como ejemplo de red oscilatoria de largo alcance descubierta con la MEG resulta interesante destacar las discontinuidades de los movimientos que tienen lugar a frecuencias de 6-9 Hz. La detección de los electromiogramas de dos músculos del dedo índice y de su velocidad en un giro de noventa grados en torno al nudillo ha permitido un análisis comparativo con la señal de referencia MEG que es la del campo magnético producido por el córtex motor primario izquierdo. Como resultado del análisis de coherencias

se ha podido concluir que el movimiento discontinuo del dedo a lo largo del recorrido de arco es producido por la llegada la músculo de dos señales cerebrales desfasadas noventa grados. El córtex motor primario es parte de una red extendida de áreas responsables del control motor. El análisis MEG ha puesto de manifiesto las oscilaciones de 6-9 Hz que regulan la interacción entre las componentes de dicha red: el córtex motor primario contralateral, el córtex premotor, el tálamo y el cerebelo. Dichas interacciones reflejan un control discreto de los movimientos. El cerebelo ha sido asociado con la optimización y corrección de los movimientos actuando sobre la amplitud y programa de actividades musculares *agonistas* y *antagonistas*. Los resultados indican que los movimientos continuos del dedo son en realidad repeticiones de micro-movimientos cada uno de los cuales consta de un impulso *agonista* proseguido de otro *antagonista*. La sincronización de señales oscilatorias que llegan al músculo corresponde a trenes de impulsos activadores e impulsos inhibidores. La combinación de ambos mecanismos es evolutivamente favorable y ventajosa ya que permite descomponer los movimientos reales en sucesivas etapas “diferenciales” dotándoles de reversibilidad. En ausencia de dicha combinación cualquier movimiento, una vez diseñado e iniciada su ejecución, sería irreversible entre sus posiciones inicial y final.

## CONCLUSIONES

Las corrientes eléctricas producidas por las corrientes post-sinápticas de millones de neuronas próximas producen campos magnéticos que pueden ser detectados en la superficie del cráneo. Un equipo de MEG constan de mas de un centenar de sensores de campo magnético distribuidos por la superficie del cráneo. La detección de los campos magnéticos detectados por estos sensores durante ventanas relevantes de tiempo permiten obtener información muy valiosa sobre la

existencia de sincronizaciones entre diversas zonas del córtex. Las sincronizaciones, oscilaciones y resonancias constituyen comportamientos experimentalmente observados en la actividad neuronal que parecen estar relacionados con los mecanismos básicos de procesamiento del cerebro, que como hemos descrito no son los mismos que los utilizados en la supercomputación. Consecuentemente la MEG promete ser un instrumento que basándose en los campos magnéticos producidos por las corrientes post-sinápticas permitirán su aplicación inmediata en diagnosis, terapia mediante la inducción con campos electromagnéticos de voltajes en las zonas adecuadas a estímulos parciales, en aumento del conocimiento sobre el mecanismo de funcionamiento del cerebro y finalmente en la aportación de nuevos datos sobre la historia de la evolución.

**Agradecimientos.** Este trabajo resume los aspectos básicos sobre los que se desarrolla labor de investigación iniciada con Miguel Angel García y Alfonso Hoyos. La Fundación Pérez Modrego y el Centro MEG de la Universidad Complutense nos han ayudado y animado a iniciar esta etapa. Patricia Crespo me ha ayudado a elaborar este manuscrito. A todos ellos el autor agradece su colaboración.

## BIBLIOGRAFÍA

1. “Biología Molecular de la Célula” Tercera Edición B. Alberts et al. Ed. Omega S. A. Barcelona 1996; A. Schnitzler and J. Gross, Nature Rev. Neurosc. 6, 285 (2006).
2. Miguel Angel García et al. Revista de Física de la RSER (2007).
3. Fernando Briones en su Discurso de Ingreso en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, (2007).