

MEMORIA CIENTÍFICA

ESTUDIO DE LA REORGANIZACIÓN DE LA CONECTIVIDAD CEREBRAL COMO EFECTO DE LA REHABILITACIÓN INTEGRAL EN PACIENTES CON DAÑO CEREBRAL

- Fernando Maestú (profesor titular de la Universidad Complutense de Madrid - Centro de tecnología Biomédica) IP del proyecto
- Nuría Paúl (profesor asociado Universidad Complutense de Madrid)
- Nazareth Castellanos (Fellow-postdoc Universidad Politécnica de Madrid- Centro de tecnología Biomédica)
- Francisco del Pozo (catedrático Universidad Politécnica de Madrid- Centro de Tecnología Biomédica)
- M^a Victoria Ordoñez (Master en Neuropsicología UCM)

RESÚMEN DEL PROYECTO

Muchos de los pacientes que sufren un traumatismo craneoencefálico grave padecen como consecuencia deterioro de sus capacidades cognitivas y requieren de un proceso de rehabilitación integral como el que se ofrece en el CEADAC de Madrid. Son muy pocos los estudios que han evaluado los efectos en el nivel neural del proceso de rehabilitación. La mayor parte de ellos se han centrado en conocer si la actividad en determinadas regiones incrementa o disminuye sin analizar los cambios a nivel del comportamiento de la red. En este proyecto se pretende evaluar los cambios en los patrones de conectividad cerebral (funcional y efectiva), mediante magnetoencefalografía, como método para evaluar la reorganización neuronal debido al

proceso de rehabilitación integral. Adicionalmente se pretende conocer si mediante los patrones de conectividad cerebral se podría predecir qué pacientes van a obtener un beneficio del proceso rehabilitador y quienes no.

DESCRIPCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cada año se producen en España 200 traumatismos cráneo-encefálicos (TCE) / 100.000 habitantes, con dos picos de edad, entre los 15 - 25 años y a partir de los 65 años, siendo las causas más frecuentes accidentes de tráfico, deportivos, laborales y domésticos. De este grupo de pacientes y después de descartar los fallecidos y las recuperaciones espontáneas son aproximadamente 33/100.000 hab./año los que plantean demandas rehabilitadoras, ya que tanto las mejoras en el manejo inicial en la unidades de cuidados intensivos como el tratamiento precoz han conseguido disminuir los índices de mortalidad. En este sentido, se está generando un incremento del número de personas con graves secuelas que afectan tanto al funcionamiento motor, como a la capacidad de comunicación, al rendimiento cognitivo, al comportamiento o al funcionamiento psicosocial, siendo el deterioro neuropsicológico (cognitivo, conductual y emocional) el que causa mayores limitaciones a largo plazo. Dicho deterioro afecta a la memoria, al lenguaje, a las funciones ejecutivas, a la capacidad atencional, al control de las emociones y al control conductual, provocando en la mayoría de los casos que estos pacientes tengan grandes dificultades para desenvolverse en su vida cotidiana además de complicarse su reincorporación a actividades sociales y laborales.

¿Existe alguna posibilidad de recuperación para estos pacientes con secuelas cognitivas?

La visión tradicional que predominó hasta mediados de la década de los 80 era que el

cerebro maduro tenía pocas posibilidades de recuperación después de un daño cerebral debido a la falta de plasticidad neuronal. Sin embargo, diversos estudios han demostrado una gran capacidad de recuperación en el cerebro adulto (Hallett, 2000). Se han postulado esencialmente dos mecanismos que pudieran subyacer al proceso de recuperación (Richardson, 2000): 1) el nivel neuronal en el que se producen una serie de cambios fisiológicos que pueden mantenerse aproximadamente hasta 6 meses después del TCE (Stein and Hoffinan, 2003a); 2) el nivel cognitivo-motor definido por la capacidad de desarrollar estrategias compensatorias y la capacidad del sujeto de adaptarse a los déficit funcionales. Algunos autores estiman el tiempo de recuperación espontánea del nivel cognitivo como de 6 meses, después del cual no se aprecian cambios significativos (Muñoz-Céspedes and Tirapu, 2001). Estas coincidencias temporales en la recuperación en el nivel neuronal y el nivel cognitivo indican una indudable relación entre ambos aunque aún hoy no se conocen los cambios a nivel de la conectividad funcional y efectiva producidos por el denominado “periodo de recuperación espontánea”.

¿Podemos extender este periodo de recuperación y por tanto llegar a mejorar el estado neuropsicológico de estos pacientes más allá de la limitada ventana de recuperación espontánea?

La rehabilitación integral (RI), que incluye rehabilitación neuropsicológica, fisioterapia, logopedia y terapia ocupacional es hoy por hoy una oportunidad para la recuperación funcional de estos pacientes. La eficacia de la RI ha sido demostrada en diferentes estudios. Por ejemplo Sarauuri et al (2005) estudiaron 19 pacientes con TCE que habían sido sometidos a un programa de RI y 20 pacientes control que recibieron un tratamiento convencional pero sin un diseño de rehabilitación neuropsicológica. En el

seguimiento el 89% de los pacientes tratados se consideraron productivos comparado con el 55% de los pacientes del grupo no tratado. Recientemente Evans et al (2008) han evaluado la eficacia de un programa de RI encontrando que los pacientes tratados, 104 pacientes, presentaron tras la rehabilitación un estatus funcional claramente mejorado. Esta eficacia fue medida mediante variables como retorno a la productividad, disminución de las disputas y desacuerdos familiares y disminución de síntomas depresivos.

Aunque desde el nivel cognitivo-motor se han podido observar cambios inducidos por el proceso rehabilitador no se conocen con precisión cuales son los procesos de reorganización cortical que aparecen como efecto de la rehabilitación. Métodos de neuroimagen funcional como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o la Resonancia Magnética Funcional (RMf) están emergiendo como posibles tecnologías para medir y monitorizar los procesos de plasticidad y para evaluar la efectividad de la rehabilitación. En una revisión encargada por la revista *Neuropsychological Review* (Munoz-Cespedes et al., 2005) exponíamos algunas evidencias encontradas con técnicas de neuroimagen estructural y funcional sobre la reorganización en el nivel neuronal como consecuencia del proceso rehabilitador. En una revisión Strangman et al (Strangman et al., 2005) indicaron que las técnicas de neuroimagen han encontrado modificaciones de actividad como consecuencia del proceso de rehabilitación en regiones cerebrales tal y como el córtex frontal, que algunas veces correlaciona con las puntuaciones en los test neuropsicológicos y los estudios estructurales. La mayor parte de los estudios en los que se ha utilizado la neuroimagen funcional como método de supervisión de los cambios producidos por la rehabilitación se han centrado en dos grandes áreas: recuperación motora y lingüística. Ward et al (Ward and Frackowiak,

2003) realizaron varios registros de la actividad cerebral durante una tarea motora a lo largo del proceso de recuperación para observar cambios de actividad en diferentes localizaciones cerebrales. Curiosamente se observó que la actividad cerebral disminuía a lo largo de las sesiones en diferentes regiones motoras primarias y secundarias en función del grado de recuperación motora. Así, a mayor recuperación menor actividad cerebral. Sin embargo, en pacientes con afectación motora severa (Ward et al., 2006) se observa el patrón contrario con un incremento de actividad en función de la recuperación. En lo referente a alteración específica del lenguaje, Musso et al (Musso et al., 1999) encontraron que en pacientes con dificultades de comprensión debidas a lesión en el hemisferio izquierdo, el incremento de actividad sobre el lóbulo temporal derecho correlaciona con la mejora de la comprensión del lenguaje. En dificultades de expresión se han encontrado similares resultados (Leger et al., 2002), aunque otros estudios han demostrado que la recuperación de las funciones lingüísticas correlaciona con actividad dentro del hemisferio dominante (Zahn et al., 2002). En cuanto a procesos de memoria, Levine et al (2002) demostraron que los pacientes con TCE incrementan la actividad sobre las regiones cerebrales dañadas tras la rehabilitación neuropsicológica y además observaron una pérdida de los patrones de asimetría hemisférica habituales en las tareas de memoria. Este tipo de perfil indica una reorganización cortical espúrea como efecto del TCE.

La mayor parte de estos estudios han indicado modificaciones en los patrones de actividad cerebral en una sola dimensión de análisis, la espacial. Sin embargo, centrándonos en el análisis de la pura localización de las áreas cerebrales donde se ha producido el cambio no podemos estudiar los cambios en el nivel de la conectividad cerebral. Siguiendo a Grady y Kapur (Grady and Kapur, 1999) los mecanismos de recuperación del nivel neuronal serían de 3 tipos: a) reorganización de las relaciones

funcionales dentro de una red preexistente; b) reclutamiento de nuevas áreas a la red o el uso de una red alternativa no utilizada previamente para la realización de una tarea; c) plasticidad en regiones del córtex alrededor del área dañada. Si atendemos a estos mecanismos de recuperación carece de sentido intentar analizar estos cambios desde la pura localización de la función cognitiva. A cualquiera de estos tres procesos de cambio en el nivel neuronal le subyace una modificación de los patrones de conectividad entre diferentes regiones cerebrales y no sólo un simple cambio en el nivel de actividad en una región específica. Por tanto la focalización de la atención sobre los procesos de cambio de actividad en regiones cerebrales específicas llevada a cabo mediante técnicas como el PET o la RMf debe cambiar hacia una perspectiva más holística del comportamiento de las redes neuronales que sustentan los procesos cognitivos. Para explicar este problema indicaremos cuales son los niveles de análisis que podemos alcanzar mediante las técnicas de neuroimagen funcional (Maestu et al., 2008b). El espacio, el tiempo y la frecuencia son las tres dimensiones de conocimiento esenciales en el estudio de la actividad cerebral. La dimensión espacial nos permite conocer la localización de una función en una región cerebral específica. La dimensión temporal permite conocer milisegundo a milisegundo la dinámica de la actividad cerebral. Finalmente la dimensión de la frecuencia nos permite conocer el código o el lenguaje neuronal. El análisis de frecuencia se acerca a las dinámicas de los procesos oscilatorios de grupos neuronales, determinando unas bandas de frecuencia básicas (Delta, Theta, Alfa, Beta y Gamma) que reflejan el comportamiento neuronal. A partir de la descripción de la frecuencia de disparo de los grupos neuronales se pueden establecer patrones de conectividad mediante análisis de sincronización. Técnicas como la RMf o el PET cubren perfectamente la dimensión espacial pero están muy limitadas en la dimensión temporal y son nulas en la descripción de la dimensión de la frecuencia. Sin

embargo, la Magnetoencefalografía (MEG) es capaz de combinar las tres dimensiones de análisis con una alta eficacia ofreciendo perfiles de la actividad cerebral en el espacio-tiempo-frecuencia. Como indicábamos anteriormente la mayor parte de los trabajos con técnicas de neuroimagen funcional que estudian la recuperación en el nivel neuronal después de la rehabilitación han sesgado sus análisis hacia una sola dimensión del problema: la dimensión espacial.

En este estudio se pretende utilizar la MEG, que permite la combinación de las tres dimensiones de análisis de la actividad cerebral, para valorar en mayor profundidad los cambios cerebrales producidos tras el periodo de rehabilitación. Así utilizando esta técnica podremos obtener:

- a) Patrones de reorganización cortical en el espacio-tiempo-frecuencia
- b) Patrones de reorganización de la conectividad funcional y efectiva como efecto del proceso rehabilitador
- c) Relaciones de evidencia direccional entre el nivel neuronal (espacio-tiempo-frecuencia) y el nivel cognitivo-motor

La MEG ha demostrado gran eficacia en la descripción de los patrones de actividad funcional en procesos cognitivos como en el lenguaje (Maestu et al., 2002; Maestu et al., 2004), o la memoria (Maestu et al., 2003b; Maestu et al., 2005) o en patologías que cursan con deterioro cognitivo como la Enfermedad de Alzheimer (Maestu et al., 2003a; Maestu et al., 2006; Maestu et al., 2001; Maestú et al., 2004), el deterioro cognitivo leve (Maestu et al., 2008a) o la epilepsia (Maestú et al., 2002). En el campo de la reorganización cortical Maestú et al., (Maestu et al., 2004) describieron patrones de reorganización cortical del lenguaje en un paciente con un cavernoma temporal

izquierdo indicando la solidez de esta técnica para observar los cambios en el nivel neuronal como consecuencia de una recuperación espontánea.

Basándonos en toda la información anterior proponemos un estudio que pretende en líneas generales conocer los perfiles de reorganización cortical, basándonos en análisis sobre la conectividad funcional y efectiva, producidos por el proceso de RI. Adicionalmente, se pretende conocer si los perfiles de conectividad previos a la RI podrían predecir en qué pacientes la RI tendría mayor o menor eficacia. Si se alcanzaran estos objetivos generales se conseguiría: a) objetivar la reorganización en la conectividad cortical producida por el proceso de RI; b) ofrecer mayor conocimiento y soporte científico a la actividad rehabilitadora realizada en el CEADAC; c) difundir en revistas científicas internacionales los logros de la RI realizada en el CEADAC

La originalidad de la propuesta radica en el hecho de que nunca, al menos en nuestro conocimiento, se había valorado la eficacia del proceso de RI mediante procedimientos de análisis de la conectividad y por tanto este proyecto representaría la primera investigación, no sólo en el ámbito nacional sino en el internacional, en la que se utilizarían estos análisis para comprobar objetivamente el grado de mejoría de los pacientes.

OBJETIVOS

1. Conocer las relaciones entre el nivel neuronal y el cognitivo-motor en el proceso de rehabilitación integral

2. Objetivar los cambios en la conectividad funcional y efectiva en los pacientes con TCE y ACV producidos como efecto de la rehabilitación integral
3. Predecir qué pacientes obtendrán un mayor beneficio del proceso de rehabilitación integral basándonos en los perfiles de conectividad previos al proceso de rehabilitación.
4. Establecer una relación entre las escalas cognitivas, funcionales y médicas y las variables biomagnéticas obtenidas mediante MEG

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con daño cerebral (TCE) presentaran menor número de patrones de conectividad a larga distancia (entre lóbulos cerebrales; ej fronto-parietal) que los sujetos del grupo control
2. Los pacientes con daño cerebral (TCE) presentaran un incremento en el número de patrones de conectividad a larga distancia (entre lóbulos cerebrales; ej fronto-parietal) tras el proceso de Rehabilitación Integral
3. Los pacientes con daño cerebral (TCE) presentaran menor número de patrones de conectividad local (dentro del mismo lóbulo) que los sujetos del grupo control
4. Los pacientes con daño cerebral (TCE) presentaran un incremento del número de patrones de conectividad local (dentro del mismo lóbulo) tras el proceso de Rehabilitación Integral
5. Los pacientes que presenten una mayor grado de recuperación tras el proceso rehabilitador tendrán un perfil de conectividad cerebral diferencial respecto a los pacientes que no alcancen un alto grado de recuperación antes del comienzo de la rehabilitación.

6. Los perfiles descritos en la hipótesis 5 permitirán predecir el éxito de la rehabilitación.
7. Los parámetros de conectividad antes y después de la rehabilitación correlacionarán con las puntuaciones obtenidas en las escalas cognitivas, funcionales y médicas

MÉTODO

Sujetos de estudio

Pacientes del Centro Estatal de Atención al Daño Cerebral (CEADAC). Siguiendo las recomendaciones encontradas en la WEB del Servicio de Información sobre discapacidad del IMSERSO referente a los requisitos de los beneficiarios del CEADAC, la muestra estará compuesta por: “Personas afectadas de Daño Cerebral sobrevenido, con secuelas graves o severas, como consecuencia de una lesión reciente y con una edad mínima de 16 años y máxima de 45, con posibilidad real de mejorar su autonomía personal a través de un programa de rehabilitación socio-sanitaria.” La población de estudio estará formada por pacientes con TCE (25 sujetos) y un grupo de sujetos sanos (25 sujetos) En el presente estudio los pacientes se restringen a una muestra de TCE debido a la alta incidencia de esta patología en las edades comprendidas entre 16 y 45 años y también con el objetivo de homogeneizar en la medida de lo posible los pacientes de estudio. Estas poblaciones de estudio se han establecido para establecer un diseño experimental que se ajuste a las hipótesis y objetivos propuestos.

Grupo TCE. Es una muestra realista dado la incidencia de casos con TCE entre personas comprendidas entre 16 y 45 años. El TCE deberá haber ocurrido recientemente y el paciente debe demostrar una posibilidad real de mejorar su autonomía personal. Los sujetos dentro de este grupo serán homogéneos en cuanto a la severidad del TCE (medido mediante la Glasgow Coma Scale, daños radiológicos, hallazgos neuropsicológicos e intervenciones quirúrgicas) y el tiempo desde el TCE (pacientes en fase postaguda entre 4 a 12 meses después del daño).

Grupo Control. Formado por sujetos normales comprendidos entre los 16 y los 45 años sin antecedentes de patología neurológica ni psiquiátrica, historia prolongada de consumo de sustancias tóxicas o consumo puntual en el mes anterior al registro MEG. Estos sujetos serán seleccionados de tal manera que se mantengan pareadas respecto al grupo de pacientes variables como edad, sexo y nivel cultural.

Criterios generales de exclusión (pacientes y controles):

1. Historia previa al TCE de alteraciones psiquiátricas
2. Historia de consumo prolongada de sustancias psicoactivas
3. Dominancia manual izquierda (baja incidencia y posibilidad de organización cortical diferencial)
4. Ser portador de marcapasos o estimuladores
5. Incapacidad motora total de ambos miembros superiores
6. Afasia de Wernicke (no comprender las instrucciones para realizar las tareas en el registro MEG)

7. Idioma materno diferente del Castellano
8. Déficit severos sensoriales (auditivos o visuales)
9. Ser menor de 16 o mayor de 45 años
10. Ingestión de Benzodiazepinas en la semana anterior al registro MEG

Magnetoencefalografía: ¿qué es la MEG?

En los últimos diez años y dentro de un contexto de búsqueda de herramientas alternativas para medir los procesos fisiológicos que sustentan la conducta humana y algunos de sus procesos cognitivos básicos como es la memoria, ha surgido la magnetoencefalografía (MEG). Esta nueva herramienta para el estudio de la cognición permite captar los campos magnéticos generados por los potenciales postsinápticos (excitatorios e inhibitorios) acaecidos en las dendritas de las neuronas piramidales. Una de sus principales ventajas es que su señal no se degrada por el paso a través de los diferentes tejidos, como ocurre con las corrientes de volumen que capta el electroencefalograma, y por tanto puede medir en tiempo real (milisegundos) y de forma directa las señales neuronales. Así, es la única técnica completamente no invasiva ya que capta lo que surge de forma natural de nuestro cerebro sin inducir ningún cambio en la corporeidad de los participantes en los estudios. Aunque la MEG presenta todavía algunas limitaciones (captación de fuentes profundas, artefactos medioambientales o artefactos provocados por materiales ferromagnéticos, etc.) que impiden que sea la herramienta definitiva en el estudio de la cognición, es la herramienta más adecuada para estudiar los cambios de la conectividad cerebral entre distintas áreas de la corteza cerebral.

Ventajas de la MEG frente a otros procedimientos

Ventajas frente a la Resonancia Magnética funcional y la Tomografía por Emisión de Positrones

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

1. **Invasividad.** La MEG registra lo que de forma natural surge del cerebro sin tener que producir ninguna modificación de la corporeidad. Tanto en el caso de la RMf como en el del PET es necesario o bien someter al sujeto a un alto campo magnético o la inyección de un trazador radiactivo para poder obtener datos de significación clínica. Esto supone una ventaja de la MEG ya que permite un número ilimitado de registros en un mismo día o un mismo mes. **Una aplicación práctica de este dato es que con MEG se puede monitorizar día a día los cambios que un determinado fármaco produzca en el cerebro de un paciente o voluntario.**
2. **Determinación espacio-tiempo.** La MEG es la única técnica capaz de combinar de manera eficaz estas dos dimensiones de análisis de la actividad cerebral. La RMf o la PET tienen una gran eficacia en la dimensión espacio sin embargo su resolución temporal (del segundo o los minutos) es muy baja comparada con la MEG. Esto es debido a que

la RMf registra los cambios de flujo sanguíneo regional local. El tiempo de demora entre que un grupo celular comienza su actividad y se produce el incremento de flujo regional se estima entre 4000 y 6000ms. Esto lleva a una evaluación de la actividad cerebral de forma indirecta lo que reduce las posibilidades en la dimensión temporal. La MEG presenta una resolución temporal del orden del milisegundo con una resolución espacial, validada mediante Test de Wada y estimulación cortical intraoperatoria (Maestú et al, 2002 y 2003), del orden de los milímetros. Hay que decir que en la dimensión espacio la RMf es superior a la MEG. Una aplicación práctica de esta alta resolución espacio-temporal es el análisis de la **conectividad cerebral** que desarrollaremos más en el siguiente apartado.

3. **Análisis de las oscilaciones cerebrales.** La alta resolución temporal de la MEG viene determinada por la captación de la actividad neuronal de forma directa, mientras que la RMf registra los cambios de flujo sanguíneo, tal y como hemos explicado anteriormente. Esta alta resolución temporal de la MEG le permite analizar lo que podemos denominar como el “código neuronal” que son las oscilaciones neuronales. El análisis de la actividad oscilatoria o análisis de frecuencia nos permite tener medidas de la **conectividad funcional** entre regiones cerebrales como análisis de sincronización o coherencia. Una aplicación práctica de estos análisis sería **en la epilepsia** en el que habría un incremento no flexible de la sincronización y **en la enfermedad de**

Alzheimer sobre todo en fases iniciales donde habría una disminución a larga distancia de la sincronización. Esta posibilidad esta completamente anulada en PET o RMf.

4. **Situación de registro**, el registro en un equipo de MEG suele ser muy bien aceptado por diferentes tipos de pacientes. Al contrario que en un equipo de RM en la MEG no hay ruido (el equipo no produce ninguno igual que en EEG), el sujeto esta libre de sujeciones y tiene liberados sus miembros superiores e inferiores al estar sólo introducida la cabeza en el sensor (situación semejante a la que ocurre con el EEG). El registro se hace dentro de una habitación asilada que dada su amplitud, de unos 12m², es aceptada por el 95% de los pacientes. Una aplicación práctica sería el **gran número de pacientes que aceptan pasar por este procedimiento sin necesidad de sedación.**

Registro de la actividad biomagnética

A todos los pacientes de la muestra se les realizarán dos registros MEG uno antes de la rehabilitación y otro después. A los sujetos control se les realizará sólo uno, ya que se asume que no se producirán cambios dramáticos en su conectividad a lo largo del tiempo.

Durante el registro de la actividad biomagnética los pacientes realizarán una tarea de memoria y una tarea de control cognitivo. La tarea de memoria consistirá en el

aprendizaje y recuperación posterior de pares de estímulos representados por una cara y una característica semántica relacionada con la cara presentada. La cara se presentara por modalidad visual y la información semántica mediante modalidad auditiva. Tras un periodo de intervalo se solicitará al sujeto la recuperación de la información. Esta tarea de memoria episódica requiere de la participación de diversas regiones cerebrales por lo que es adecuada para valorar patrones de conectividad cerebral. La tarea de control cognitivo será del tipo Simon en la que aparecerá en la pantalla una flecha señalando la mano ipsilateral o la mano contralateral para que el participante apriete el botón señalado. Cuando la flecha aparece en el lado derecho pero señala el lado izquierdo la mayor parte de los participantes tienden a responder con su mano derecha pero mediante un proceso de control logran responder con su mano izquierda. Este fenómeno puede ser reproducido cuando los ítems se sitúan en el hemisferio contralateral. Por último se realizará u registro continuo de 5 minutos en el que el sujeto no realizará ninguna tarea cognitiva. Este tipo de registros son muy útiles para valorar los cambios de la red neuronal cuando esta procesando estímulos internos y no cuando esta procesando estímulos externos. El total del registro MEG se estima en 30 minutos.

La Magnetoencefalografía (MEG) es una técnica que permite captar el campo magnético que de forma natural emite el cerebro como consecuencia del flujo de corriente generado por los potenciales postsinápticos en las dendritas de las neuronas piramidales. Estas características le confieren diversas propiedades, ser una técnica realmente no invasiva, repetible a un mismo sujeto y que mide la actividad neuronal de forma directa. Así, la MEG presenta la posibilidad de registrar la actividad neurofisiológica cerebral, que permite investigar las relaciones entre las estructuras cerebrales y sus funciones. La posibilidad de dichos registros viene determinada por la

activación sincrónica de millones de neuronas, lo que genera una actividad cerebral uniforme, diferenciada y localizada, capaz de ser registrada por múltiples sensores de campos magnéticos localizados extracerebralmente. Debido a que el campo magnético cerebral es sumamente débil (10-15 T) los registros deben realizarse dentro de una habitación que aisle los campos magnéticos cerebrales del posible artefacto provocado por los campos magnéticos de otros elementos biológicos o mecánicos.

La MEG permite valorar en milisegundos la actividad cerebral y localizar cada punto de actividad en la estructura cerebral responsable de la generación del campo magnético, obteniendo mapas espacio-temporales de la actividad cerebral. Para obtener una precisa localización de las fuentes de actividad magnética es necesario realizar una fusión entre una Resonancia Magnética (RM) potenciada en T1 con una adquisición en los tres planos del espacio para poder realizar reconstrucciones tridimensionales.

Los registros MEG se realizarán mediante un magnetoencefalógrafo de más de 140 canales que es capaz de medir la actividad magnética generada en toda la convexidad craneal. Los registros se realizarán dentro de una habitación aislada del ruido magnético externo medioambiental que puede interferir el registro de las señales biológicas. La señal será filtrada “online” con un filtro de paso de banda entre 0.1 y 50 Hz, y digitalizada en una ventana de 1000 ms (tasa de muestreo de 254Hz) incluyendo 150 ms preestímulo. Los estímulos serán valorados entonces de forma individual para rechazar aquellos en los que se observen artefactos oculares indicados por una amplitud pico a pico que exceda 50 microvoltios, registrada por un electrodo EOG. Las fuentes de actividad magnética serán modeladas en función de un modelo simple de dipolo equivalente (del inglés, *single equivalent current dipole*) y serán ajustados cada 4 ms utilizando un algoritmo no-lineal de Levenberg-Marquardt. Los datos obtenidos

mediante MEG serán posteriormente fusionados en una resonancia magnética potenciada en T1 y adquirida en 3-D (ver detalles del método en Maestú et al, 2002).

De esta manera, las variables contempladas en la MEG serán las siguientes:

- A. Áreas corticales: basándonos en los hallazgos establecidos en las investigaciones previas tanto las realizadas por nuestro grupo de investigación (Maestú et al, 2001, 2003, 2004 2005, 2006) como por otros grupos que han investigado en esta misma línea, se valorarán las siguientes áreas corticales: corteza motora precentral, área motora suplementaria, área de Broca, corteza prefrontal (dorsolateral, dorsomedial, ventral lateral y medial), cíngulo anterior y posterior, circunvolución temporal superior, media e inferior, giros angular, lingual, fusiforme y supramarginal, circunvolución parietal superior, media e inferior y lóbulo occipital y las regiones mediales del lóbulo temporal (incluyendo el hipocampo, parahipocampo, córtex rhinal y el subiculum. Estas áreas serán valoradas para ambos hemisferios.

- B. Número de dipolos por área por ventana temporal: Cuantificación del número de dipolos o fuentes de actividad magnética milisegundo a milisegundo y su localización en las diferentes estructuras corticales, descritas anteriormente. Esta medida ha mostrado una alta eficacia en la valoración de la actividad cognitiva y aunque existen otras alternativas, análisis de densidad de corriente o de norma mínima, nuestra experiencia previa con esta técnica de neuroimagen (ver Maestú et al, 2002) y la de otros grupos nos hace inclinarnos hacia este sistema de valoración de la actividad. Todos los dipolos obtenidos deberán cumplir los

siguientes parámetros: una correlación y una bondad de ajuste igual o superior a 0.90 entre un campo magnético teórico estimado y el campo magnético captado, así como un volumen de confianza $< 5 \text{ cm}^3$.

- C. Conectividad cerebral: mediante algoritmos de sincronización o de coherencia wavelet. Así, definiremos dos tipos de análisis de conectividad: funcional y efectiva. La conectividad funcional es aquella en la que se demuestran dependencias estadísticas entre dos series temporales, como podrían ser relaciones de fase o amplitud. La conectividad efectiva indicaría la dirección del flujo de información entre las dos series temporales. El análisis de las señales biomagnéticas se llevara a cabo mediante métodos de sincronización en fase y amplitud del tipo synchronization likelihood y otros análisis de conectividad como la coherencia wavelet. Además de estas aproximaciones a la conectividad funcional se realizarán análisis de información mutua o causalidad de Granger para conocer la direccionalidad del flujo de información y por tanto acercarnos a la conectividad efectiva. Estos análisis se realizarán tanto en el espacio de los sensores como en el espacio de las fuentes.
- D. Sobre los patrones de conectividad (funcional o efectiva) para cada sujeto en las distintas condiciones (Control, Pre o Post) se aplica un análisis de discriminación que cuantifique en qué grado ha cambiado el patrón de conectividad respecto a un patrón de referencia. De esta manera se podrá establecer además qué factores (conectividad entre determinadas áreas o bandas espectrales) han sido claves para la recuperación o no del paciente.

Pruebas neuropsicológicas y escalas funcionales

Como escala general del estado cognitivo se le aplicara la escala RANCHO, Para valorar la memoria el Hopkins Verbal Learning Test y los dígitos directos e inversos. En atención se aplicara el CPT; para funciones ejecutivas el Wisconsin Card Sorting Test y las pruebas de fluidez verbal semántica y fonética. Para praxis la prueba de figuras incompletas, razonamiento con el test de matrices progresivas. Como escalas funcionales se utilizarán el Barthel y el Lawton además de la escala CHART para independencia funcional que explore factores sociales y de ocupación. Estas medidas serían recogidas antes del registro MEG por los miembros del equipo de investigación.

Análisis estadístico

Una vez realizados los registros se procederá al análisis de conectividad y análisis estadísticos de condición (tarea cognitiva) x grupo (TCE y controles) x fase rehabilitación (pre-post). Para ello se utilizaran series de ANOVAS y pruebas t para análisis post-hoc, así como análisis discriminantes (para observar diferencias entre grupos) y análisis de regresión lineal para establecer predicciones entre puntuaciones (biomagnéticas y cognitivas).

NECESIDADES Y EXPECTATIVAS DE LOS COLECTIVOS AFECTADOS EN LAS DISTINTAS FASES DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

Este proyecto vendría a proporcionar una nueva herramienta de valoración no sólo de la evolución del paciente como efecto del proceso de rehabilitación sino también de valoración del estado cognitivo antes del proceso de rehabilitación. Adicionalmente uno de los objetivos propuestos pretende evaluar la probabilidad de que estos análisis de conectividad permitan predecir qué pacientes tendrían mayor probabilidad de encontrar un beneficio rehabilitador con las técnicas habituales utilizadas en el CEADAC. Así a aquellos pacientes que no obtengan beneficio con este tipo de programas y que tengan un perfil de conectividad específico habría que explorar nuevas posibilidades o estrategias de intervención. Por todo esto creemos que este proyecto vendría a cubrir una importante necesidad en el proceso de intervención en personas con daño cerebral cómo es el disponer de una herramienta de predicción y evaluación de los cambios cognitivos.

CONCRECIÓN DE LOS PRODUCTOS A ENTREGAR AL IMSERSO AL FINALIZAR LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO

Se ofrece una novedosa herramienta para la evaluación de la efectividad de la rehabilitación en el nivel neuronal, para conocer los cambios que este tipo de intervención producen en la reorganización de las redes neuronales y un método de predicción de qué pacientes obtendrán un beneficio mediante un proceso de rehabilitación integral.

PROTOCOLO DE ACCIÓN PARA EL CORRECTO DESARROLLO DEL PROYECTO

El protocolo de acción del proyecto se llevara a cabo en tres fases:

1. Selección de los sujetos:

Serán identificados por los coordinadores del CEADAC quienes contactarán por email con su persona de contacto en el laboratorio quién se encargará de facilitar una fecha de evaluación para el protocolo de valoración neuropsicológico-funcional y para el registro MEG;

2. Traslado de los pacientes;

La persona de contacto del laboratorio de MEG acompañará en taxi a los sujetos hasta el lugar de estudio y de nuevo de vuelta hasta el CEADAC. El proyecto deberá asumir el coste del desplazamiento de los pacientes hasta el laboratorio MEG para que no suponga un coste ni para los propios usuarios ni para el CEADAC. El desplazamiento se realizará en Taxis adaptados por un coste aproximado de 5.000 euros.

3. Revisión;

El personal del CEADAC contactará con el laboratorio unas semanas antes de la fecha prevista de alta para poner en su conocimiento este hecho y que se pueda concertar una cita de cara al alta. Los coordinadores del CEADAC contactaran por email con su persona de contacto en el laboratorio quién se encargará de facilitar una fecha de evaluación;

CRONOGRAMA

Este estudio se realizará en una sola anualidad tal y como indican las bases de la convocatoria.

Durante los 4 primeros meses se irá seleccionando la muestra. Cada paciente seguirá el siguiente protocolo de acción:

2. Identificación como candidato de estudio (criterios de inclusión y exclusión)
3. Evaluación cognitiva, funcional y médica
4. Registro MEG pre-rehabilitación
5. Inclusión del paciente en el normal protocolo de rehabilitación integral del
CEADAC

Al terminar el proceso de rehabilitación, que se estima según los profesionales del CEADAC entre 6 a 18 meses en cada caso, se realizará:

1. Re-evaluación cognitiva, funcional y médica
2. Registro MEG post-rehabilitación

De esta manera todos los pacientes podrán ser registrados dentro del periodo estimado de 12 meses. De cualquier forma el equipo investigador se compromete a realizar registros adicionales fuera del periodo de vigencia de la financiación para poder cumplir los objetivos del proyecto.

Una vez realizados los registros se procederá al análisis de conectividad (pre y post) y análisis estadísticos de condición (tarea cognitiva) x grupo (TCE y controles) x fase rehabilitación (pre-post). Para ello se utilizarán series de ANOVAS y pruebas t para análisis post-hoc, así como análisis discriminantes (para observar diferencias entre

grupos) y análisis de regresión lineal para establecer predicciones entre puntuaciones (biomagnéticas y cognitivas).

HISTORIAL DEL GRUPO INVESTIGADOR Y ACTIVIDADES A REALIZAR

Investigadores del proyecto

- Fernando Maestú (profesor titular de la Universidad Complutense de Madrid - Centro de tecnología Biomédica) IP del proyecto
- Nuría Paúl (profesor asociado Universidad Complutense de Madrid)
- Nazareth Castellanos (Fellow-postdoc Universidad Politécnica de Madrid- Centro de tecnología Biomédica)
- Francisco del Pozo (catedrático Universidad Politécnica de Madrid- Centro de tecnología Biomédica)
- María Victoria Ordoñez (Master en neuropsicología UCM)

El grupo investigador tiene sobrada experiencia en el estudio de los procesos cognitivos en sujetos normales, y en pacientes con diferentes patologías. En los últimos años han publicado más de 50 artículos científicos con diferentes metodologías y en temas relacionados con el daño cerebral entre otros. La reciente asociación con el Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid en los últimos dos años esta permitiendo el desarrollo de una serie de herramientas de análisis de la actividad cerebral como son las de análisis de conectividad cerebral mediante algoritmos de sincronización y coherencia. Por tanto este grupo tiene sobrada experiencia en el

manejo de proyectos de investigación, ha publicado sus resultados en diferentes revistas nacionales e internacionales, tiene experiencia en la realización de estudios cognitivos con MEG y en pacientes con daño neurocognitivo. Así es un grupo de investigación que proporciona viabilidad al proyecto.

Actividades

1. Selección de la muestra. Con la supervisión del personal del CEADAC (Fernando Maestú, Nuria Paul, M^a Victoria Ordoñez)
2. Aplicación de las pruebas cognitivas, escalas funcionales y médicas
3. Elaboración de un protocolo de presentación de estímulos para el registro MEG (Fernando Maestú, Nuria Paul, M^a Victoria Ordoñez)
4. Medir la actividad biomagnética de los pacientes con daño cerebral antes y después del proceso de rehabilitación (Fernando Maestú, Nazareth Castellanos). El proceso de rehabilitación será llevado a cabo por los profesionales del CEADAC tal y como vienen haciendo hasta ahora sin que el proyecto modifique sus protocolos de acción.
5. Analizar los patrones de conectividad cerebral (Nazareth Castellanos, Francisco del Pozo)
6. Interpretación de los datos y análisis estadísticos (todo el grupo)
7. Difusión de los resultados. Escribir artículos científicos y presentación en congresos nacionales e internacionales (todo el grupo y profesionales CEADAC)

PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados alcanzados serán siempre puestos en común con los profesionales del CEADAC y discutidos desde un plano científico con ellos. Sólo cuando los investigadores y profesionales del CEADAC estén de acuerdo en la difusión de los resultados se comenzará un plan ambicioso de publicación.

El grupo de investigación que propone este estudio tiene una larga tradición de publicación en revistas internacionales y de presentación de trabajos en congresos nacionales e internacionales. De esta manera pensamos que los trabajos derivados de este original estudio podrían ser enviados a revistas como: Neuroimage, Archives of Neurology, Brain, etc. Se pretenden presentar los resultados en congresos internacionales de daño cerebral como la INS o la IBIA, así como en otros congresos de carácter más experimental como el Human Brain Mapping o el BIOMAG.

PRESUPUESTO

Se realizarán 50 registros MEG a los pacientes con TCE (25 pre y 25 post rehabilitación) y 25 registros más a los sujetos control. Se estima que el coste de cada registro para actividades de investigación es de 600€ establecido por el consejo social de la universidad.

Así se realizarán 75 registros por 600 € = 45.000 €.

Los costes de Taxi para desplazamientos de pacientes se estiman en 50 traslados x 100 = 5.000€

El total del presupuesto solicitado será por tanto de $45.000 + 5.000 = 50.000€$

REFERENCIAS

- Grady, C. L., and Kapur, S. (1999). The use of neuroimaging in neurorehabilitative research. In *Cognitive Neurorehabilitation*, Cambridge, D. T. Stuss, G. Winocur, and I. H. Robertson, eds. (London, University Press, London), pp. 47–58.
- Hallett, M. (2000). Plasticity. In *Brain Mapping: The Disorders*, J. C. Mazziotta, A. W. Toga, and R. Frackowiak, eds. (London, Academic), pp. 569–586.
- Leger, A., Demonet, J. F., Ruff, S., Aithamon, B., Touyeras, B., and Fuel, M. (2002). Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: An fMRI study. *Neuroimage* 17, 174–183.
- Maestu, F., Arrazola, J., Fernandez, A., Simos, P. G., Amo, C., Gil-Gregorio, P., Fernandez, S., Papanicolaou, A., and Ortiz, T. (2003a). Do cognitive patterns of brain magnetic activity correlate with hippocampal atrophy in Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 208-212.
- Maestu, F., Campo, P., Del Rio, D., Moratti, S., Gil-Gregorio, P., Fernandez, A., Capilla, A., and Ortiz, T. (2008a). Increased biomagnetic activity in the ventral pathway in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 119, 1320-1327.
- Maestu, F., Campo, P., Gil Gregorio, P., Fernandez, S., Fernandez, A., and Ortiz, T. (2006). Medial temporal lobe neuromagnetic hypoactivation and risk for developing cognitive decline in elderly populations: a two years follow-up study. *Neurobiology of aging* 27, 32-37.
- Maestu, F., Fernandez, A., Simos, P. G., Gil-Gregorio, P., Amo, C., Rodriguez, R., Arrazola, J., and Ortiz, T. (2001). Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 12, 3917-3922.
- Maestu, F., Fernandez, A., Simos, P. G., Lopez Ibor, M. I., Campo, P., Criado, J., Rodriguez Plancas, A., Ferre, F., Amo, C., and Ortiz, T. (2004). Profiles of brain magnetic activity during memory task in patients with Alzheimer's disease and in non-demented elderly subjects, with or without depression. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 75, 1160-1162.
- Maestu, F., Ortiz, T., Fernandez, A., Amo, C., Martin, P., Fernandez, S., and Sola, R. G. (2002). Spanish language mapping using MEG: a validation study. *Neuroimage* 17, 1579-1586.
- Maestu, F., Rios, M., and Cabestrero, R. (2008b). *Neuroimagen: técnicas y procesos* (Madrid, Elsevier-Masson).
- Maestu, F., Saldana, C., Amo, C., Gonzalez-Hidalgo, M., Fernandez, A., Fernandez, S., Mata, P., Papanicolaou, A., and Ortiz, T. (2004). Can small lesions induce language reorganization as large lesions do? *Brain Lang* 89, 433-438.
- Maestu, F., Simos, P. G., Campo, P., Fernandez, A., Amo, C., Paul, N., Gonzalez-Marques, J., and Ortiz, T. (2003b). Modulation of brain magnetic activity by different verbal learning strategies. *Neuroimage* 20, 1110-1121.
- Maestu, F., Simos, P. G., Campo, P., Paul, N., Capilla, A., Fernandez, S., Fernandez, A., Amo, C., Gonzalez-Marques, J., and Ortiz, T. (2005). Prefrontal brain magnetic activity: effects of memory task demands. *Neuropsychology* 19, 301-308.
- Munoz-Cespedes, J. M., Rios-Lago, M., Paul, N., and Maestu, F. (2005). Functional neuroimaging studies of cognitive recovery after acquired brain damage in adults. *Neuropsychol Rev* 15, 169-183.
- Muñoz-Céspedes, J. M., and Tirapu, J. (2001). *Rehabilitación neuropsicológica* (Madrid, Síntesis).

Musso, M., Weiller, C., Kiebel, S., Muller, S. P., Bulau, P., and Rijntjes, M. (1999). Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 122, 1781–1790.

Richardson, J. T. (2000). *Clinical and Neuropsychological Aspects of Closed Head Injury* (Philadelphia).

Stein, D. G., and Hoffinan, S. W. (2003a). Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair. *J Head Trauma Rehabil* 18, 317–341.

Strangman, G., O'Neil-Pirozzi, T. M., Burke, D., Cristina, D., Goldstein, R., Rauch, S. L., Savage, C. R., and Glenn, M. B. (2005). Functional neuroimaging and cognitive rehabilitation for people with traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil* 84, 62-75.

Ward, N. S., Brown, M. M., Thompson, A. J., and Frackowiak, R. S. (2006). Longitudinal changes in cerebral response to proprioceptive input in individual patients after stroke: an fMRI study. *Neurorehabil Neural Repair* 20, 398-405.

Ward, N. S., and Frackowiak, R. S. (2003). Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain* 126, 873-888.

Zahn, R., Huber, W., Drews, E., Specht, K., Kemeny, S., and Reith, W. (2002). Recovery of semantic word processing in transcortical sensory aphasia: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurocase* 8, 376–386.