

MODELO BIOFÍSICO DEL ACOPLAMIENTO DE LAS ACTIVIDADES ELÉCTRICA, NEURONAL, METABÓLICA Y HEMODINÁMICA EN EL CEREBRO

Lic. Roberto Carlos Sotero Díaz.

Departamento de Dinámica Cerebral, Centro de Neurociencias de Cuba,
Avenida 25 y Calle 158, Apartado Postal 6414, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

26 de noviembre de 2008.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS FÍSICAS.

La actividad sináptica sincronizada de las neuronas en la corteza cerebral produce un flujo de corriente extracelular, el cual da lugar al potencial eléctrico registrado en el cuero cabelludo, conocido como Electroencefalograma (EEG). El EEG ha devenido en un instrumento imprescindible en la práctica clínica para el diagnóstico de diversas enfermedades como la epilepsia, debido a su excelente resolución temporal (~ 1 ms) y su bajo costo. Adicionalmente, mediante la solución del llamado problema inverso los generadores del EEG pueden ser localizados dentro del cerebro. Sin embargo, la resolución espacial del EEG es pobre comparada con la de las técnicas de neuroimágenes funcionales como el BOLD-fMRI. La señal dependiente del nivel de oxigenación en la sangre (BOLD) tiene su origen en la compleja relación entre la actividad neuronal, el flujo sanguíneo cerebral (FSC), el consumo de glucosa y el consumo de oxígeno. Los incrementos del FSC están relacionados espacialmente con el aumento de la actividad neuronal, y los cambios en las demandas de oxígeno también están correlacionados con los incrementos en la actividad neuronal, por lo cual el BOLD-fMRI proporciona una localización precisa de la actividad neuronal. Sin embargo, debido al origen vascular de esta señal la dinámica temporal de esta respuesta es lenta comparada con la actividad neuronal subyacente. Es decir, la técnica BOLD-fMRI posee una resolución espacial elevada (~ 2 -5 mm), pero una temporal baja (~ 5 -8 s).

Si la actividad neuronal es el origen común de ambas señales, el análisis integrado de ambas técnicas pudiera mejorar la resolución espaciotemporal. La fusión de datos de ambas técnicas ha sido estudiada en diversos trabajos, en los cuales los datos son combinados por medio de procedimientos matemáticos bajo la suposición de que la señal generada por cada método corresponde al mismo conjunto de generadores neuronales. Sin embargo, para la completa integración de datos de ambas técnicas, es necesario un modelo generativo común de la relación entre la actividad neuronal, el EEG y el fMRI.

Recientemente, se han propuesto diferentes modelos que estudian la relación entre ambas técnicas. Sin embargo, estos no pueden reproducir las correlaciones positivas encontradas en el tálamo. Incluso recientemente, se ha encontrado que este tipo de correlaciones no es exclusiva de esta estructura cerebral sino que se pueden hallar también en la corteza.

En resumen, en esta tesis se enfrentó el problema de formular un modelo biofísico unificado de la generación de las señales de EEG, metabólica y hemodinámica en el cerebro. Para ello, se propuso un modelo realista de las conexiones de corto y largo alcance entre masas neuronales que permite generar las señales de EEG y un modelo metabólico-hemodinámico (MMH) que permite estudiar la generación de la señal BOLD, así como los cambios en los consumos de oxígeno y glucosa. Finalmente, mediante el acoplamiento de estos dos modelos se obtiene un modelo biofísico unificado.

Con el objetivo de validar el modelo realista de las conexiones de corto y largo alcance entre masas neuronales propuesto en la tesis, se llevaron a cabo diversas simulaciones. Los parámetros ajustados en cada simulación fueron las constantes de conectividad entre las poblaciones de un voxel y los retardos en las conexiones eferentes. La dinámica temporal y el espectro del EEG humano fueron reproducidos por el modelo. Adicionalmente, los ritmos del EEG se obtuvieron en las ubicaciones espaciales correctas. Es decir, en el caso del ritmo alfa la actividad fue máxima en los electrodos occipitales, disminuyendo hacia los electrodos frontales. Los ritmos delta, theta, beta y gamma fueron máximos en los electrodos frontales. Por otro lado, en la práctica clínica ningún registro de EEG está completo sin una prueba de reactividad. Por esa razón, se realizó una simulación de esta prueba, con lo que se encontró que el efecto de la estimulación fue desplazar el espectro hacia las frecuencias elevadas junto a una reducción en amplitud, lo cual está de acuerdo con los resultados que se obtienen en registros de sujetos sanos. Otro resultado importante del trabajo fue comprobar que para valores fisiológicos plausibles de los parámetros a y b (inversos de las constantes de tiempo del modelo), no se obtienen ritmos si se utiliza una matriz de conectividad no realista para acoplar las áreas cerebrales.

Los resultados de las simulaciones del MMH muestran que los incrementos simultáneos de las actividades excitatorias e inhibitorias tienen el efecto de aumentar los mínimos inicial y post-estímulo de la señal BOLD, mientras que los efectos respectivos en el máximo de la señal tienden a contrarrestarse. El MMH predice que la generación de señales BOLD negativas pudiera ser provocada por tres mecanismos: la inhibición pura, la acompañada por bajos niveles de excitación, o por la desactivación neuronal. El modelo de integración EEG-BOLD propuesto predice que las variaciones de los parámetros del MMH afectan las respuestas metabólicas, vasculares y BOLD, pero no tienen ningún efecto en la señal de EEG. Esto pudiera explicar por qué la insulina reduce la respuesta BOLD, pero no tiene efecto en los potenciales evocados visuales (PEV). Para explorar el modelo unificado se realizaron diversas simulaciones. En la primera simulación, los PEV y las correspondientes respuestas BOLD para cada voxel fueron reproducidas. En una segunda simulación, las señales BOLD asociadas con el ritmo alfa fueron generadas. Las correlaciones entre la señal BOLD y el ritmo alfa fueron calculadas. Las correlaciones negativas encontradas en regiones de los giros lingual, occipital superior y temporal superior, así como de la corteza cingulada y de la correlación positiva encontrada en el tálamo están de acuerdo con diversos resultados experimentales. El efecto de la desincronización del ritmo alfa en las respuestas metabólicas, vascular y BOLD

también fue investigado por medio de simulaciones. Se encontró que el consumo de oxígeno y glucosa, el FSC y la señal BOLD se incrementaban con respecto al estado de reposo (ritmo alfa), mientras que el espectro del EEG se desplazaba hacia frecuencias elevadas. El modelo de integración propuesto predice un papel importante de la inhibición en la generación de las señales BOLD negativas. De acuerdo con las simulaciones realizadas, al incrementar el número de contactos sinápticos hechos por las neuronas tálamo-corticales (TC) en las interneuronas inhibitorias corticales, se pueden obtener señales BOLD negativas. Esto es el resultado de grandes incrementos en la actividad inhibitoria frente a pequeños incrementos en la actividad excitatoria. Las respuestas BOLD negativas también se obtuvieron cuando se inhibió la actividad de las células TC, junto con una excitación de las interneuronas inhibitorias corticales. Esto causa incrementos en la actividad inhibitoria acompañados de una reducción en la actividad excitatoria, lo cual provoca decrecimientos en los consumos de glucosa, oxígeno y el FSC. Es interesante que este último escenario parece estar de acuerdo con resultados experimentales que muestran una fuerte relación entre las señales BOLD negativas y los decrecimientos en la actividad neuronal. En la última simulación, se estudió el efecto del decrecimiento de las conexiones neuronales y se obtuvo un incremento en las bandas delta y theta del EEG, una disminución del pico alfa y reducción en las amplitudes de las señales BOLD. La disminución de la actividad oscilatoria y el síndrome de desconexión cortical son anomalías funcionales prominentes que se han reportado en pacientes con Alzheimer. De acuerdo con el modelo propuesto el síndrome de desconexión cortical contribuye al corrimiento del espectro del EEG hacia las bajas frecuencias y provoca decrecimientos en la señal BOLD, así como en el consumo de oxígeno y glucosa y en el FSC.

La tesis doctoral cuenta con 170 páginas y se encuentra dividida en título, agradecimientos, síntesis, índice, una introducción general, cuatro capítulos, conclusiones, recomendaciones y referencias bibliográficas. También cuenta con 12 anexos de utilidad para el entendimiento de la terminología empleada en el trabajo, que constituyen una fuente de consulta del significado y los valores de los parámetros físicos que se manejan en la tesis. En el capítulo 1, se introducen elementos de la fisiología del cerebro como el metabolismo cerebral y su relación con el FSC, las bases biofísicas de la generación de las señales de EEG y BOLD, para una mejor comprensión de los modelos que se proponen en capítulos subsiguientes. En el capítulo 2, se propone un modelo realista de las interacciones de corto y largo alcance entre las poblaciones neuronales. En este capítulo, se generalizan modelos de masas neuronales anteriores para describir tanto las interacciones intra-voxel como las interacciones entre voxels de una misma área (conexiones de corto alcance) y de áreas diferentes (conexiones de largo alcance). El tálamo fue también modelado y acoplado a las áreas corticales, con lo que se obtiene un modelo tálamo-cortical. La información anatómica obtenida a partir de imágenes de resonancia magnética nuclear ponderadas por difusión (IRMD) fue introducida para restringir las conexiones entre áreas. Esto permitió acoplar múltiples áreas cerebrales con valores reales de conectividad anatómica y estudiar los ritmos cerebrales resultantes de esta interacción. De acuerdo con el modelo, cada voxel cortical es descrito mediante un sistema de 16 ecuaciones diferenciales aleatorias (EDAs), mientras que el tálamo es descrito mediante un sistema de 12 EDAs. Por lo tanto, el sistema tálamo cortical que se modeló es descrito por $16N + 12$ EDAs en el caso de N voxels corticales y el tálamo. Este sistema es resuelto mediante el método de Linearización Local (LL), lo cual permite calcular la despolarización promedio de las células piramidales en cada voxel, y conocida la matriz del "Lead Field", que caracteriza la distribución espacial del campo electromagnético en el cerebro, obtener las señales de los voltajes que se registran en los electrodos ubicados en el cuero cabelludo, o sea, el EEG.

En el capítulo 3, se propone un modelo del efecto de las actividades excitatorias e inhibitorias en la generación de la señal BOLD y que fue denominado MMH, el cual se basa en hallazgos experimentales recientes que muestran evidencias de un impacto diferente de la excitación con respecto a la inhibición en los procesos metabólicos y hemodinámicos y que se utiliza para extender modelos previos. En la tesis se adoptó la idea de que la respuesta del FSC es una transformación lineal de la actividad neuronal, con la suposición adicional de que depende solo de la excitación. Además, se asumieron diferentes modelos para el acoplamiento entre el consumo de glucosa y oxígeno respectivamente dependiendo del tipo de actividad. En el caso de la actividad inhibitoria, se asumió que el índice oxígeno-glucosa (IOG) es $IOG = 6$, mientras que en el caso de la excitación se consideró que en adición a la glucolisis, la glucogenolisis es un proceso importante. En este caso modelamos el IOG dependiente de la actividad neuronal. Adicionalmente, los consumos de glucosa se consideran transformaciones lineales (convoluciones) de las actividades excitatoria e inhibitoria, respectivamente. Finalmente, en el capítulo 4, se propone un modelo del acoplamiento de las actividades eléctrica, neuronal, metabólica y hemodinámica en el cerebro mediante el acoplamiento del MMH propuesto en el capítulo 3 dentro del modelo de masas neuronales propuesto en el 2.

La tesis consta de 10 conclusiones y cuatro recomendaciones que demuestran la percepción del autor de cómo su trabajo es mejorable y a su vez, posible fuente de futuros trabajos científicos. En ella se presentan 37 figuras y se aportan 151 referencias bibliográficas, de las cuales, el 1,3 % corresponde a la década de los sesentas, el 5,4 % a la de los setentas, el 10 % a la de los ochentas, el 28,9 % a la de los noventas y el 54,4 % a la actual.

A esta tesis corresponden tres publicaciones en revistas de alto factor de impacto (dos en *NeuroImage* y una en *Neural Computation*). Los resultados del trabajo han sido presentados además, en encuentros científicos nacionales e internacionales, entre los que se destacan los *Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping* (OHBM) correspondientes a 2005, 2006 y 2007.

Una mejor comprensión de la relación existente entre las actividades eléctrica, metabólica, neuronal y hemodinámica en el cerebro permitirá el desarrollo de nuevos métodos para la integración exitosa del EEG y el BOLD-fMRI. Adicionalmente, el desarrollo de modelos biofísicos del acoplamiento de las diferentes actividades en el cerebro permitirá una mejor comprensión de los mecanismos que originan diversas enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson o la epilepsia. Las simulaciones computacionales usando los modelos desarrollados, podrían servir como una forma no invasiva para predecir el efecto de una determinada droga o medicamento sobre el sistema nervioso central en lo relacionado con la actividad electromagnética, metabólica y hemodinámica.