

Sincronización cerebral con estimulación transcraneal

Synchronization with transcranial brain stimulation

Gabriel Augusto Castillo Castelblanco (1), Eliana García Cossio (2), Santiago Castillo Peñuela (3)

RESUMEN

Las teorías recientes del funcionamiento cerebral proponen a la sincronización cerebral como un mecanismo fundamental que regula los aspectos diferentes del comportamiento que incluye la actividad motora, la percepción y la cognición. Además las investigaciones indican que varios trastornos neurológicos y psiquiátricos están asociados con la sincronización anormal del cerebro. En un estudio reciente, los investigadores utilizaron la estimulación transcraneal como herramienta para demostrar, por primera vez, que la relación entre la sincronización de cerebro y las tareas cognitivas no es un epifenómeno sino la causa. Los resultados de este interesante trabajo abren la posibilidad de restaurar la sincronización cerebral, por medio de la estimulación cerebral no invasiva, como forma de tratamiento de pacientes con patologías neurológicas y psiquiátricas.

PALABRAS CLAVES. Sincronización cerebral, Desincronización, Estimulación transcraneal (DECS).

SUMMARY

Recent theories of brain function propose brain synchronization as a fundamental mechanism governing different aspects of behavior such as motor activity, perception and cognition. In addition research indicates that different neurologic and psychiatric disorders are associated with abnormal brain synchronization. In a recent study, it was used transcranial stimulation as a tool to demonstrate, for the first time, that the relationship between brain synchronization and cognitive tasks is not an epiphenomenon but the cause. The results of this exciting work open the possibility of brain synchronization restoration through non-invasive brain stimulation in favor of therapeutic treatments in patients with neurological and psychiatric pathologies.

KEY WORDS. Brain synchronization, Desynchronization, Transcranial stimulation (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Actualmente, los avances tecnológicos hacen posible aplicar pulsos magnéticos y eléctricos sobre el cuero cabelludo, que van a actuar sobre la corteza cerebral, constituyendo lo que se conoce como estimulación transcraneal. También se han producido avances a nivel del registro de la actividad eléctrica y magnética generada por el cerebro, que han permitido descubrir y estudiar el fenómeno de la sincronización cerebral.

En el presente escrito de actualización, queremos referirnos a una publicación en la que se evaluó el impacto que produce la modificación de la sincronización cerebral con la aplicación de estimulación eléctrica transcraneal sobre el desempeño cognitivo (1). Revisaremos las premisas científicas

en las que se basó el diseño del experimento, describiremos la experimentación realizada y sus resultados, y plantaremos algunas de las rutas neurocientíficas que se abren. Debido a que en este artículo participó el científico colombiano Rafael Polania, queremos realizar un reconocimiento a su trabajo.

ACERCA DEL TRABAJO CIENTÍFICO DEL DR RAFAEL POLANIA

El doctor Rafael Hernán Polania es un ingeniero electrónico colombiano egresado de la Universidad de los Andes, quien durante sus estudios de Doctorado en neurociencias, hasta el año pasado, estuvo trabajando con los Drs. Walter Paulus y Michael Nitsche, neurólogos de la Universidad de

(1) Neurólogo, neurofisiólogo y psicoanalista, Clínica Colsanitas y Clínica de la Mujer.

Profesor de Neurociencias, Universidad Manuela Beltrán. Bogotá. Colombia.

(2) Ingeniera Biomédica. Candidata a doctorado en el laboratorio del Dr. Niels Birbaumer, Universidad de Tübingen. Alemania

(3) Estudiante de Ingeniería. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

Göttingen en Alemania. Los Drs. Paulus y Nitsche han sido los pioneros en el uso de la estimulación eléctrica transcraneal (2) y gentilmente invitaron al Dr. Polania a participar en sus investigaciones. Entre las publicaciones que tiene el Dr. Polania en el grupo de Göttingen destacamos un artículo en el que se encontró evidencia de que en los seres humanos la modificación de la plasticidad cerebral inducida por la estimulación con microcorriente transcraneal está relacionada con los cambios en la conectividad funcional cerebral (3). En otro estudio se demostró que el aumento en la conectividad funcional cerebral, producido por la aplicación de microcorriente durante la actividad motora, se debe a un incremento de la sincronización entre las áreas corticales involucradas (4). También demostraron que la microcorriente transcraneal tiene la capacidad de modificar la conectividad entre los circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales; esto constituye un hallazgo de importancia debido a las implicaciones que tienen estos circuitos en el funcionamiento neurológico y psiquiátrico (5). Actualmente el Dr. Polania forma parte del staff científico de la facultad de Economía de la Universidad de Zúrich (Suiza), a donde fue invitado para investigar los mecanismos neuronales en la “toma de decisiones”, área compleja y fundamental del comportamiento humano.

ACERCA DE LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL

La estimulación transcraneal, o estimulación cerebral no invasiva, corresponde a una serie de procedimientos que incluyen la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación eléctrica transcraneal (EET). Estos procedimientos no requieren de cirugía, ni de anestesia, y tienen la propiedad de actuar sobre las neuronas de la corteza cerebral, lo que permite estudiar y modificar los circuitos cerebrales (6,7).

La EMT consiste en la aplicación de un pulso magnético sobre el cuero cabelludo, que atraviesa el hueso y llega a la corteza cerebral subyacente donde puede activar las neuronas. Por ejemplo, la aplicación de un pulso magnético en el área motora primaria derecha puede activar la vía corticoespinal y desencadenar contracción en un músculo o grupos de músculos del hemicuerpo izquierdo. Antes de aparecer la EMT, la función de la corteza cerebral de los seres humanos se había deducido con base en los estudios experimentales animales, en las consecuencias que las lesiones cerebrales producen en las personas, y en los cambios que se presentan en las imágenes funcionales. La EMT permite estudiar las interacciones neurofisiológicas inhibitorias y facilitatorias que se presentan a nivel de la corteza cerebral, es útil en el diagnóstico clínico, en el estudio de la plasticidad cerebral y se está utilizando como método de tratamiento en patologías neurológicas y psiquiátricas (8-13).

La EET, por su parte, consiste en la aplicación de microcorriente eléctrica en el cuero cabelludo; apareció hacia los años 1960 con la aplicación en animales de dosis muy bajas de corriente que produjeron cambios en la polarización cerebral, por lo cual se utilizó en estudios investigativos de personas con depresión, quienes obtuvieron mejoría clínica significativa (14). La aparición de los psicofármacos hizo que se perdiera el interés por la EET, pero en el año 2000 los experimentos de los doctores Nitsche y Paulus demostraron los cambios fisiológicos que la EET produce sobre la corteza cerebral de las personas, lo que permitió el resurgimiento del procedimiento. Desde entonces, las investigaciones con EET se aplican al estudio de la fisiología cortical, incluyendo la plasticidad cerebral (3-5), así como herramienta terapéutica (14).

Uno de los autores del presente artículo, (E.G.C), participó este año en el diseño del primer método que permite registrar in vivo la actividad oscilatoria cerebral durante la aplicación de la EET, situación que no era posible anteriormente debido al artefacto electromagnético proveniente del estimulador. Esto hace posible medir, durante todo el tiempo que dure la aplicación de la microcorriente, los cambios que se van presentando en la actividad oscilatoria cerebral y en la conectividad funcional cerebral, lo que permitirá investigar con mayor profundidad los mecanismos directos por medio de los cuales actúa la EET (15).

ACERCA DE LA SINCRONIZACIÓN CEREBRAL (SC)

Cuando estudiamos una función cerebral, conocemos qué diferentes áreas del cerebro pueden participar en el procesamiento de esa actividad; sin embargo, desconocemos cómo hace el cerebro para integrar la información existente en esos diferentes sitios. A esta situación se le conoce como el problema de la asociación o en inglés el “*binding problem*” (16).

En 1989 el grupo de Wolf Singer, estudiando el procesamiento de la visión en gatos, encontró que al aplicar un determinado estímulo visual se registraba de forma transitoria y simultánea la misma frecuencia oscilatoria en las diferentes áreas cerebrales involucradas con el estímulo, lo que se conoce como sincronización cerebral (SC) y es considerada como una posible respuesta al binding problem (17). Esta integración o asociación cerebral por sincronía ya había sido planteada desde el punto de vista teórico y el grupo de Singer fue quien la demostró experimentalmente. Los estudios posteriores han confirmado la SC en otras funciones cerebrales y en diferentes especies animales, incluyendo humanos. A nivel de las funciones cognitivas se ha documentado la presencia de SC en los procesos de memoria, atención, conciencia y en la consolidación del aprendizaje durante el sueño (18-21).

En pacientes con esquizofrenia, autismo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y epilepsia se ha

demostrado la presencia de anomalías en la sincronización cerebral, ya sea por pérdida (desincronización) o por aumento (hipersincronización) (22,23). El Dr. Peter Brown, profesor de neurología experimental de la Universidad de Oxford, ha utilizado el término Oscilopatías para hacer referencia a las anomalías relacionadas con este grupo de enfermedades (24). Con base en la anterior información, la pregunta que surge es: ¿la sincronización cerebral es un fenómeno asociado a las funciones cognitivas o es la causa de la actividad cognitiva? (25). El mismo autor que realizó la pregunta dejó planteada la respuesta: “Para llegar a responder esta pregunta se debería modificar de forma selectiva la sincronización cerebral (sea por medio farmacológico o por estimulación transcraneal) y luego se procedería a evaluar el impacto que esto produce en la actividad cognitiva” (traducción libre) (25). A este objetivo se dirigió el experimento de Polania et al. (1)

ACERCA DE LA EXPERIMENTACIÓN DE POLANIA ET AL. (3)

1. Experimento número uno. Demostrar la sincronización cerebral. Parte A. Se diseñó una prueba cognitiva con el fin de evaluar la presencia de sincronización cerebral. Los participantes permanecían sentados frente a una pantalla y un estímulo secuencial visual era presentado (las letras T, L, C). Luego aparecía un número un uno o un dos o un tres, con el cual se le estaba solicitando al participante recordar qué letra había aparecido en esa posición. Después de un breve intervalo aparecía una de las tres letras, con lo cual se le estaba proponiendo al sujeto una posible respuesta (Figura 1). A continuación, y de la manera más rápida posible, el sujeto debía decidir si estaba de acuerdo o no con esa respuesta, y para expresar su opinión tenía al alcance de su mano dos interruptores. El tiempo que transcurría entre la respuesta que proponía el computador y el momento en que el sujeto apretaba el interruptor dando su opinión es el tiempo de reacción.

Parte B: La sincronización cerebral: Durante el experimento se registró la actividad eléctrica cerebral mediante electroencefalografía (EEG) usando dos electrodos colocados en el área frontal izquierda (posición F3 del sistema 10-20) y en el área parietal izquierda (posición P3 del sistema 10-20). Estos sitios se escogieron debido a que se ha visto que la comunicación parieto-frontal izquierda se relaciona con la actividad cognitiva de la memoria verbal. El objetivo de estos electrodos era registrar la actividad eléctrica cerebral que presentaba el sujeto luego de que aparecía en la pantalla la respuesta del computador; tal actividad se relaciona con

los procesos mentales que ocurren durante el tiempo de reacción (Figura 2). Los investigadores demostraron que el nivel de sincronización entre las áreas frontales y parietales en la frecuencia theta (6 Hz) está directamente relacionado con los tiempos de reacción en el proceso de recordar memoria a corto plazo; i.e., entre más alta la sincronización, más rápida la reacción.

2. Experimento número dos. Aplicación de la estimulación transcraneal y la evaluación de su impacto sobre el tiempo de reacción. Una vez demostrada la sincronización cerebral en la frecuencia theta veamos cómo experimentalmente se modificó la sincronización cerebral: con el parámetro de actividad en rango theta se escogió la frecuencia de 6 Hz se les aplicó a los sujetos entre las áreas frontales y parietales EET con microcorriente alterna a esa frecuencia, de dos maneras: una con microcorriente en fase y la otra con microcorriente desfasada. En la corriente en fase coinciden los picos y los valles de la corriente que se aplica, condición que llamaron “sincronización”. En la corriente desfasada, mientras un área recibe el pico, la otra está recibiendo el valle, condición que se llamó “desincronización”. Todos los participantes recibieron estimulación en fase, estimulación desfasada y estimulación placebo. La intensidad de la corriente utilizada fue de 1,5 miliamperios y la duración fue de 14 ± 1.5 minutos para todos los sujetos y todas las sesiones.

3. Resultados. Se encontró que la administración de microcorriente en fase mejora de forma significativa los tiempos de reacción comparada al estímulo placebo. Por el contrario, la aplicación de microcorriente desfasada deteriora el rendimiento. De esta manera se demuestra por primera vez en sujetos sanos que la relación entre sincronización

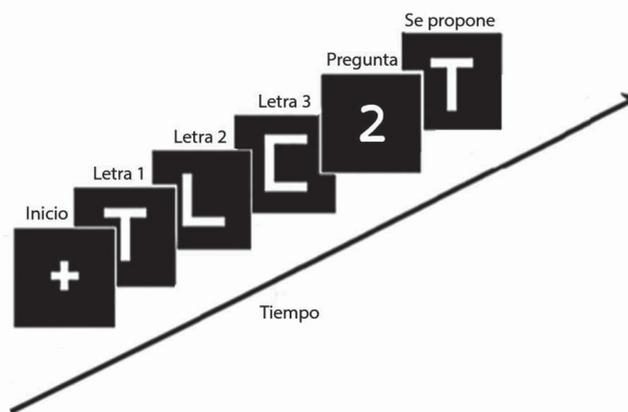


Figura 1. Secuencia que aparece en la pantalla del computador. En este ejemplo se le está preguntando al sujeto si la letra que apareció en la segunda posición es la letra T. Adaptado de Polania et al, 2012 (1).

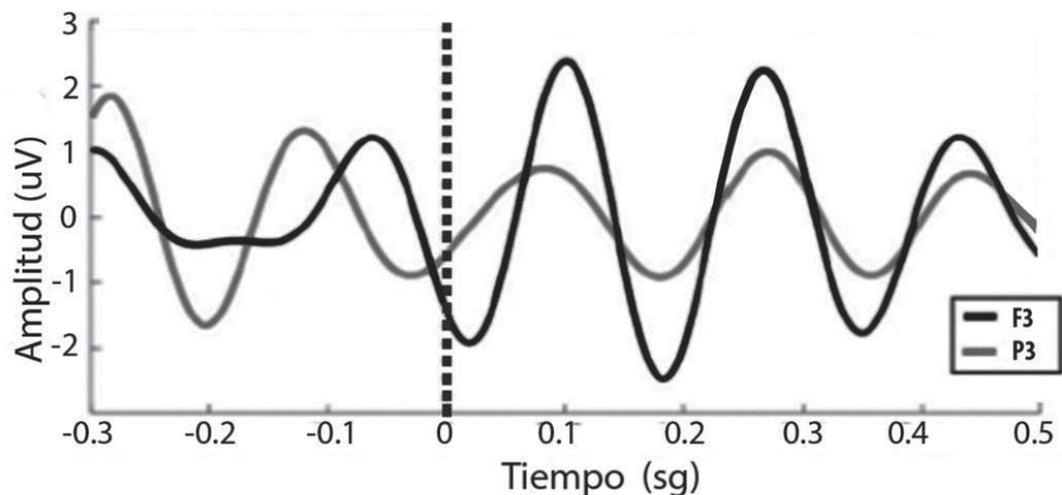


Figura 2. Posterior a realizarse la propuesta (tiempo 0), aparece sincronización en frecuencia entre ambos electrodos. Adaptado de Polania et al, 2012 (1).

fronto-parietal y rendimiento en tareas cognitivas no es un epifenómeno sino su causa.

CONCLUSIÓN Y FUTURO

Estos experimentos constituyen la primera evidencia científica de tipo causal entre la sincronización de las oscilaciones cerebrales y la actividad cognitiva de los seres humanos. Este hallazgo abre otro camino dentro del área de la neurofisiología terapéutica, dirigido, en esta ocasión, a la restauración de la sincronización cerebral como forma de tratamiento para pacientes con esquizofrenia, autismo, enfermedad de Alzheimer, epilepsia y enfermedad de Parkinson. Ya este

año el grupo de neurología experimental de la universidad de Oxford demostró que la administración de EET dirigida a modificar las oscilaciones cerebrales, produjo mejoría en el temblor de la enfermedad de Parkinson (24).

Agradecimientos

Por la revisión del manuscrito al Dr. Jorge Alberto Restrepo Escobar, Neurólogo. Profesor de la Universidad de la Sabana. Bogotá. Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- POLANÍA R, NITSCHKE MA, KORMAN C, BATSIKADZE G, PAULUS W. The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Curr Biol.* 2012; 22:1314-8.
- NITSCHKE MA, PAULUS W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000; 527:633-9.
- POLANÍA R, PAULUS W, ANTAL A, NITSCHKE MA. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: a transcranial direct current stimulation study. *Neuroimage.* 2011; 54:2287-96.
- POLANÍA R, NITSCHKE MA, PAULUS W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2011;32:1236-49.
- POLANÍA R, PAULUS W, NITSCHKE MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:2499-508.
- CASTILLO G, GARCIA G, BOJACÁ G. La estimulación magnética transcraneal (EMT) en la evaluación y el tratamiento del ataque cerebrovascular (ACV). *Acta Neurol Colomb* 2009; 25:262-266.
- CASTILLO GA. Estimulación magnética cerebral en la Enfermedad de Parkinson. En: *Enfermedad de Parkinson*, editor Rueda

- M. Asociación Colombiana de Neurología. 2009. pp 149-156.
8. CHEN R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2004 ;154:1-10.
 9. DI LAZZARO V, ZIEMANN U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits*. 2013 Feb 13;7:18.
 10. CHEN R, CROS D, CURRA A, DI LAZZARO V ET AL. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:504-32.
 11. CHEN R. Editorial: Biomarker for mild cognitive impairment: is short latency afferent inhibition the answer? *Mov Disord*. 2013 Mar 14. doi: 10.1002/mds.25401
 12. CHEN R, UDUPA K. Measurement and modulation of plasticity of the motor system in humans using transcranial magnetic stimulation. *Motor Control*. 2009;13:442-53.
 13. SCHULZ R, GERLOFF C, HUMMEL FC. Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. *Neuropharmacology* 2013; 64: 579–587.
 14. LIPPOLD OC, REDFEARN JW. Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *Br J Psychiatry*. 1964;110:768-72.
 15. SOEKADAR SR, WITKOWSKI M, COSSIO EG, BIRBAUMER N, ROBINSON SE, COHEN LG. In vivo assessment of human brain oscillations during application of transcranial electric currents *Nat Commun*. 2013;4:2032. doi: 10.1038/ncomms3032.
 16. ENGEL AK, KÖNIG P, KREITER AK, SCHILLEN TB, SINGER W. Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system. *Trends Neurosci*. 1992;15:218-26.
 17. GRAY CM, SINGER W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:1698-702.
 18. FELL, J, AXMACHER, N. The role of phase synchronization in memory processes. *Nat. Rev. Neurosci*. 2011;12: 105–118.
 19. MIZUHARA, H., AND YAMAGUCHI, Y. Human cortical circuits for central executive function emerge by theta phase . *Neuroimage* 2007;36: 232–244.
 20. TONONIG, KOCH C. The Neural Correlates of Consciousness: an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1124:239-61.
 21. MARSHALL L, HELGADÓTTIR H, MÖLLE M, BORN J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 2006;444:610-3.
 22. UHLHAAS PJ, SINGER W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*. 2006;52:155-68.
 23. UHLHAAS PJ, SINGER W. Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron*. 2012;75:963-80.
 24. BRITTAIN JS, PROBERT-SMITH P, AZIZ TZ, BROWN P. Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation. *Curr Biol*. 2013;23:436-40.
 25. SAUSENG P, KLIMESCH W. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 ;32:1001-13.