

CAMPOS MAGNETICOS PRODUCIDOS POR EL CEREBRO: Introducción a la magneto-encefalografía

A. Hernando

REUNION ANUAL DEL CLUB ESPAÑOL DE MAGNETISMO (2006)

A) Origen de las diversas corrientes eléctricas cerebrales y su descripción física.
Ecuaciones de Maxwell en el medio cerebral

B) Campos magnéticos producidos por dichas corrientes Su clasificación y su medida mediante magnetoencefalografía. Estudio de sincronización

C) Distribución de corrientes que da lugar a los campos magnéticos medidos en el exterior por un magnetoencefalógrafo (problema inverso)

A) Las corrientes eléctricas del cerebro. Origen, clasificación y ecuaciones de Maxwell

1) Introducción: tipos de corrientes, órdenes de magnitud

2) La membrana celular. Concentración iónica de los medios intra y extracelular. Los canales iónicos Proteínas de canal y proteínas de transporte. La bomba de Na^+ - K^+

3) La permeabilidad selectiva como determinante del potencial de membrana. Los cambios de potencial dejan invariante las concentraciones iónicas.

4) Canales de sodio excitados por neurotransmisores. Corriente eléctrica postsináptica (PSP). Longitud de penetración o longitud coherente. Corriente óhmica de vuelta. Campo magnético producido por la corriente PSP.

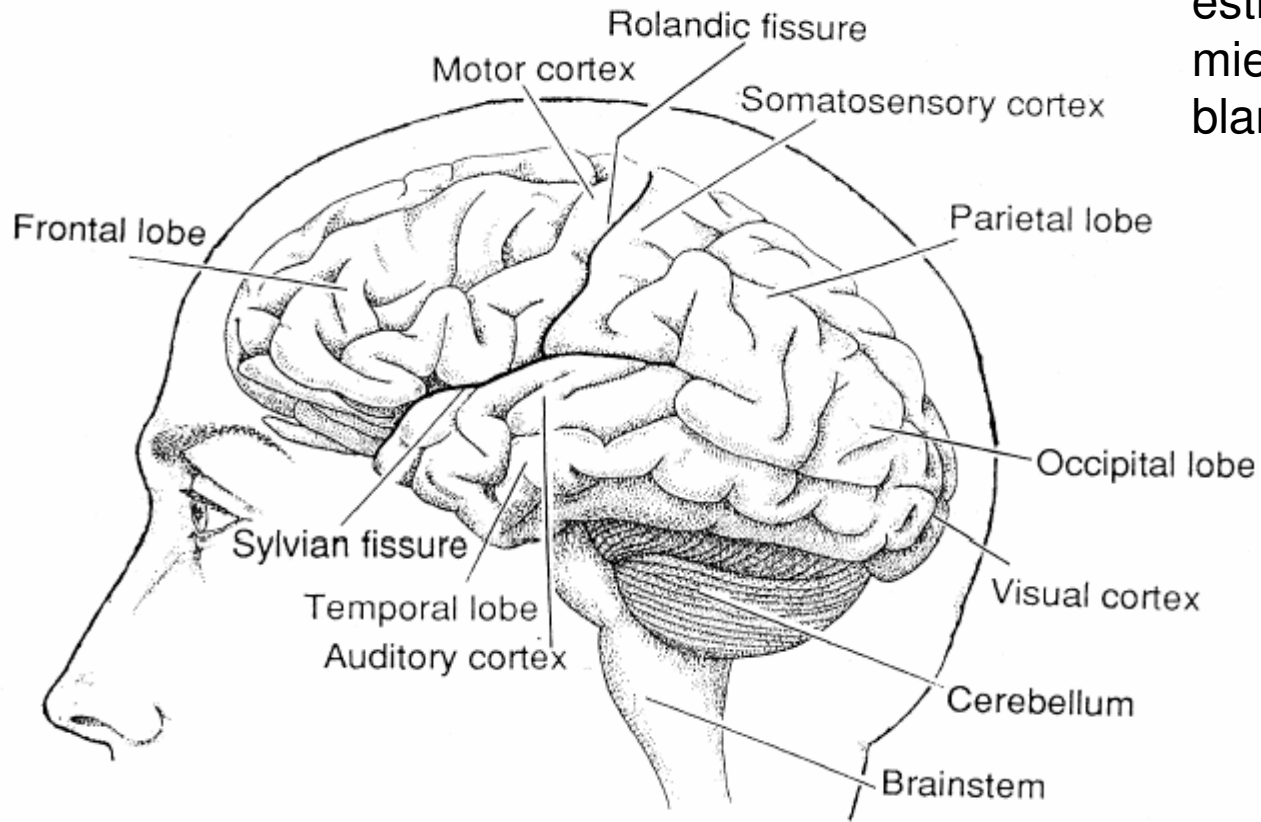
5) Canales de Na^+ excitados por voltaje. Potencial de Acción. Propagación por un axon. Campo magnético producido por la corriente de acción

1 Introducción

Cortex 2 a 4 mm de espesor de tejido gris. 2500 cm² plegados de superficie

10¹¹ neuronas,
10¹⁴ sinapsis

10¹¹ células gliales, soporte estructural; mielina (tejido blanco)



Neuronas piramidales y estrelladas observadas por tinción en
cortex de rata. Solo se ve un 1% del total de neuronas.

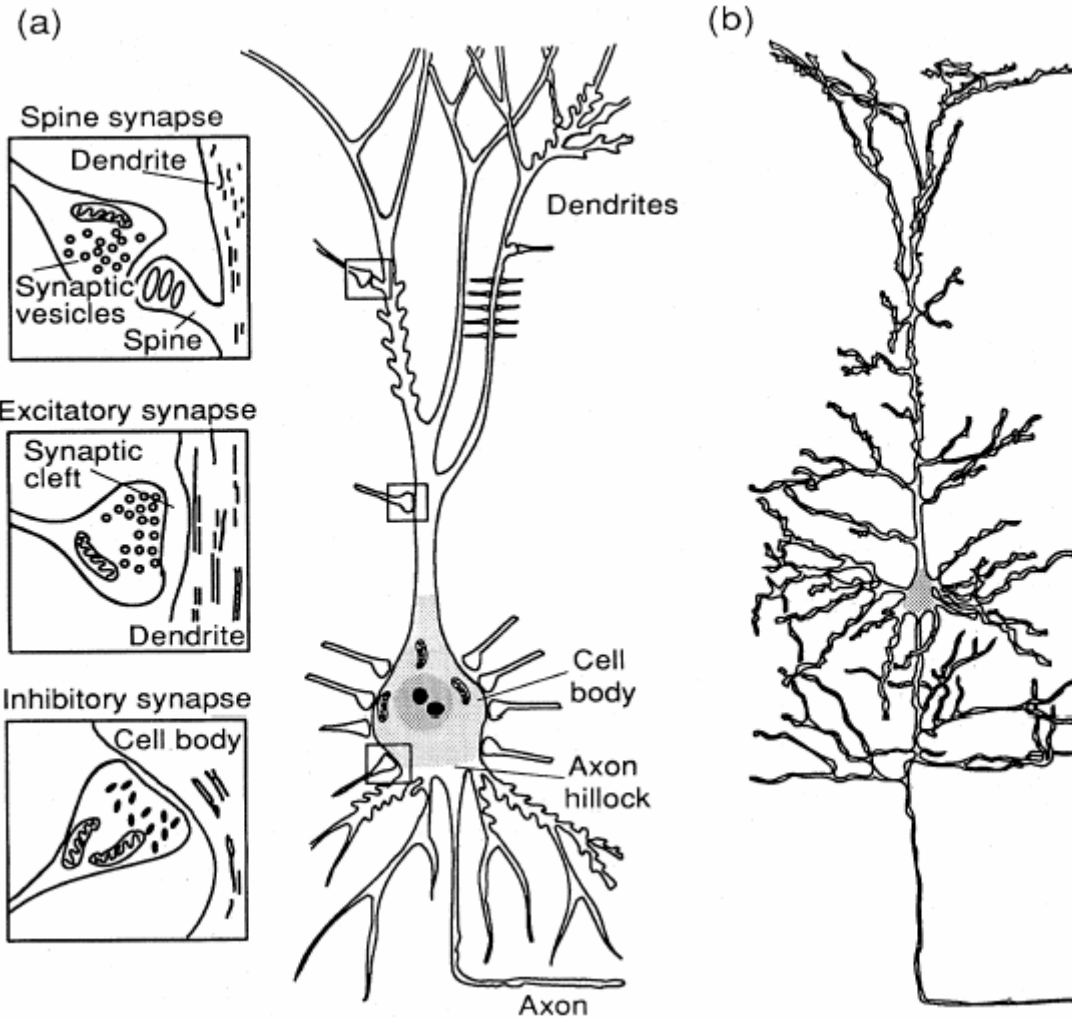


Ramón y Cajal 1888, recogido en
Rev. Mod. Phys. 65 , 1993

Dos tipos de potenciales

Postsinápticos – dendritas-10 a100 mV, 10 ms

De Acción-axón-100 mV, 1ms.



➤ Corrientes postsinápticas-dipolos ($I\lambda=20\text{fA/m}$, para una simple unión, $\lambda=0.1$ ó 0.2 mm.), H^{-1}/r^2)

➤ Corrientes en el axón-cuadrupolos, H^{-1}/r^3

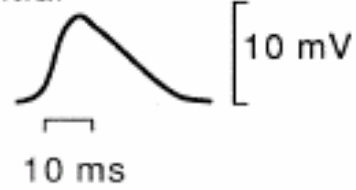
➤ Corrientes óhmicas ($j=\sigma E=-\sigma\nabla V$; $\sigma=0.3 \Omega^{-1}\text{m}^{-1}$ para el tejido cerebral, σ es $10^8 \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ para Cu y $10^{-8} \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ para Na)

➤ Campos magnéticos medidos $50\text{-}500 \text{fT}=10^{-9}$ o 10^{-8} campo terrestre $=0.5$ gauss.

➤ Dipolo requerido $10\text{nAm}=10^6$ corrientes sinápticas activas simultáneamente lo que equivale al uno por mil de las existentes en un milímetro cuadrado. Las densidades medidas son del orden de $100\text{-}250 \text{nA/mm}^2$ (4mm^2).

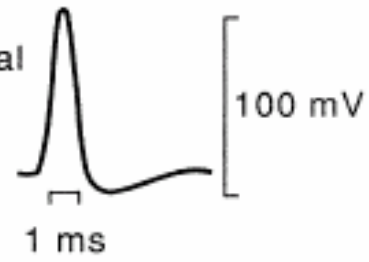
(a)

Postsynaptic potential

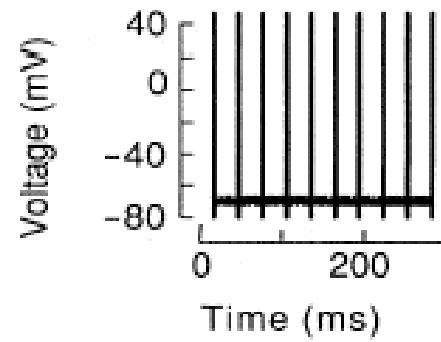


(b)

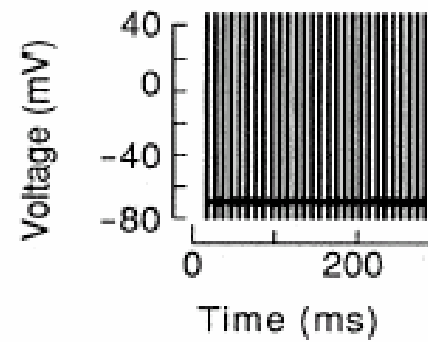
Action potential



(c)



(d)

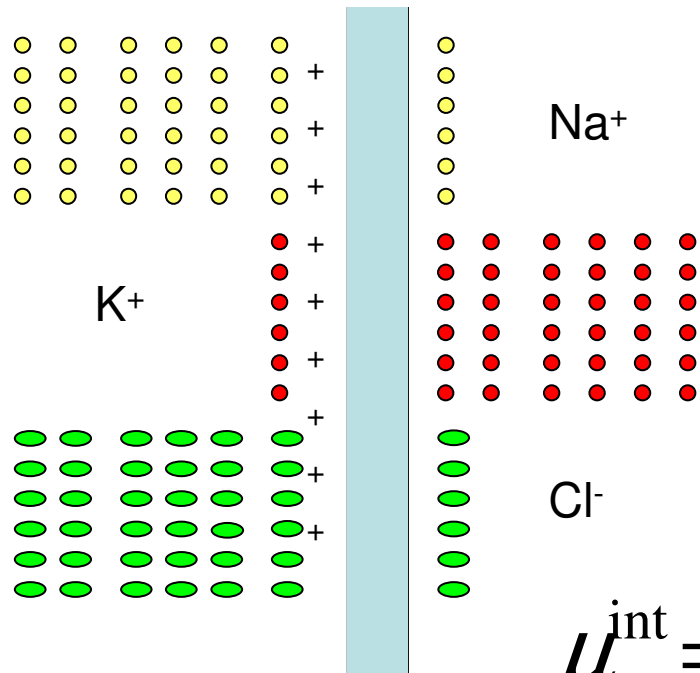


2. Membranas

Membrana: bicapa de fosfolípidos que regula la difusión atómica y molecular entre la región intracelular o citosol y el medio extracelular.

Aunque la célula y el medio extracelular son eléctricamente neutros existe un pequeño desequilibrio de carga en un espesor de un nanómetro en torno a la membrana. Este desequilibrio hace que el interior sea ligeramente negativo respecto al exterior.

Los gradientes de concentración y de voltaje definen el gradiente electroquímico.



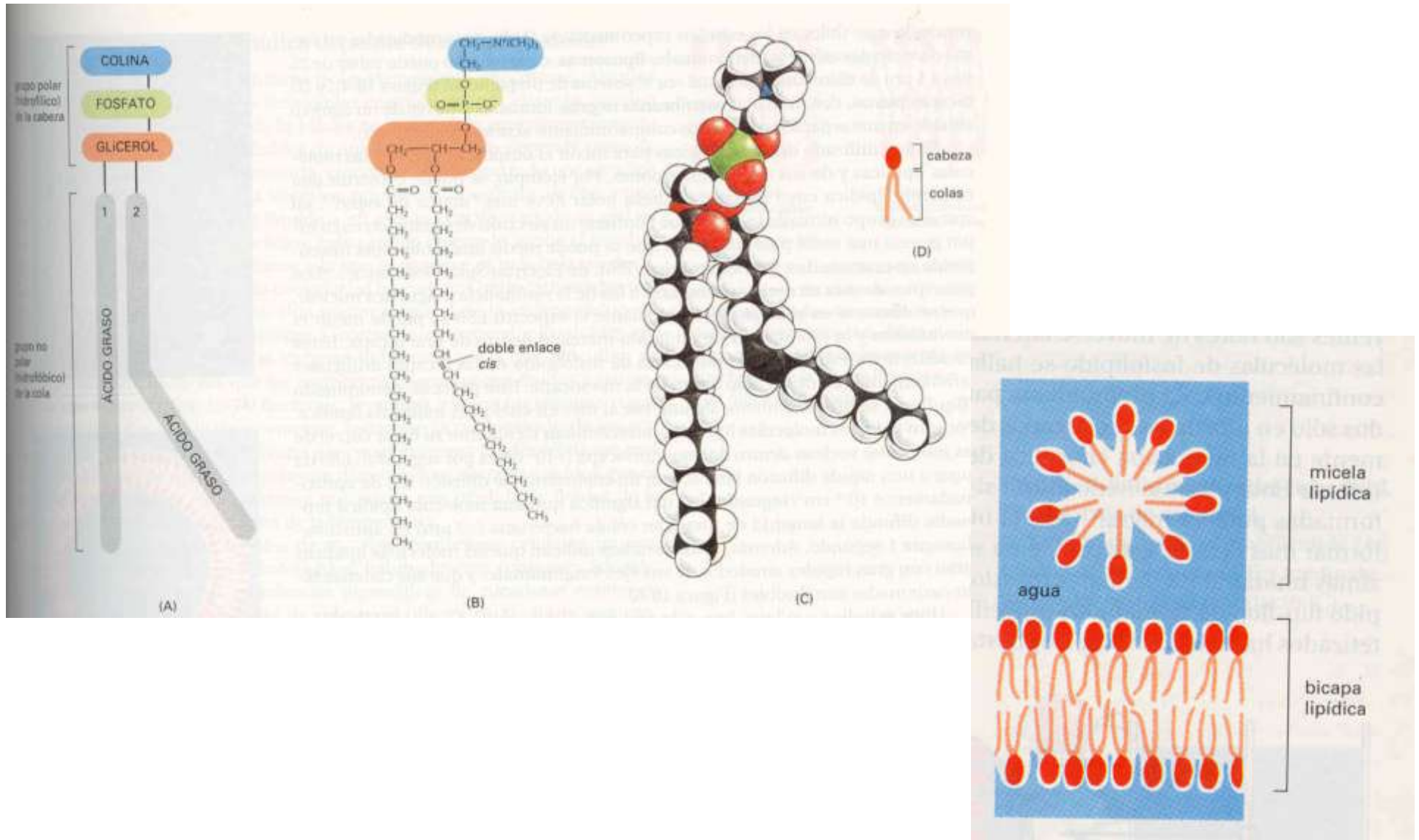
$$\mu^{\text{int}} = \mu^{\text{ext}}$$

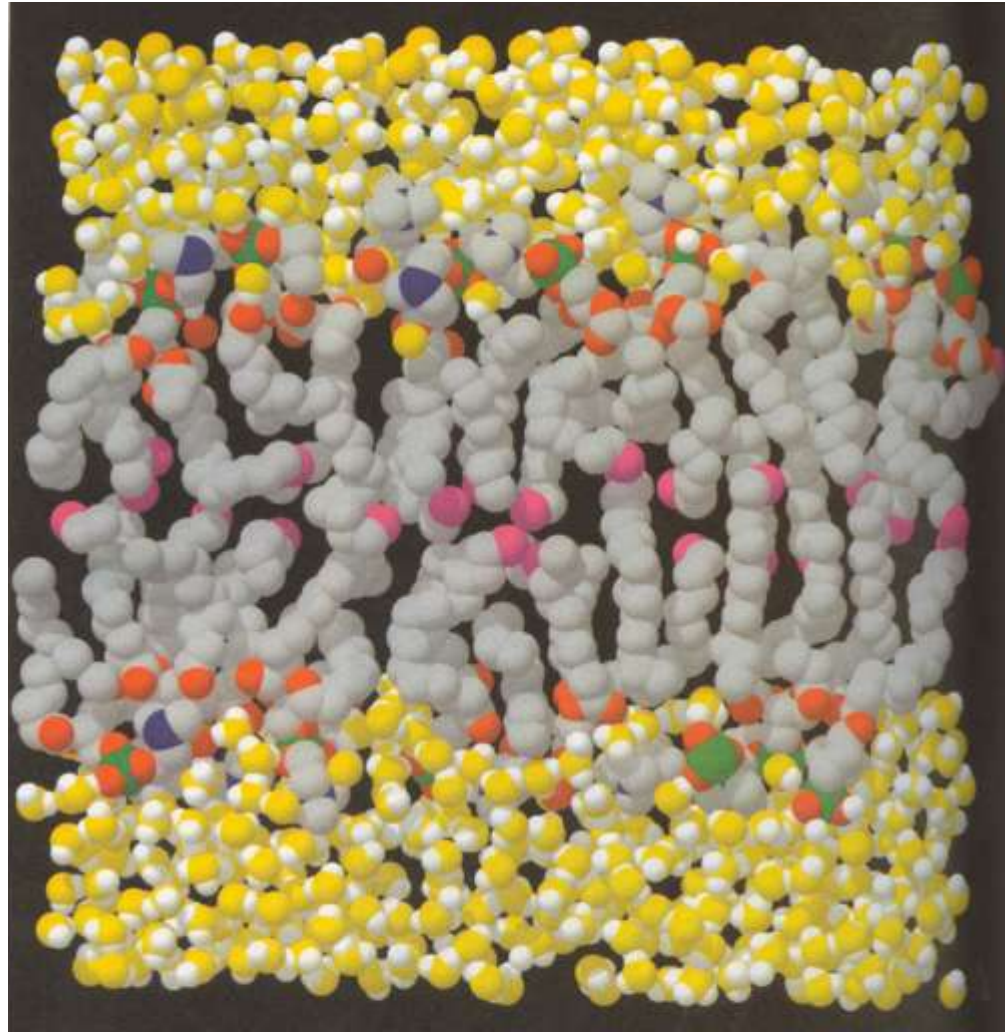
$$zFV^{\text{int}} + RTLnc^{\text{int}} = zFV^{\text{ext}} + RTLnc^{\text{ext}}$$

$$J(x) = c(x)v = -c(x)u\nabla\mu(x)$$

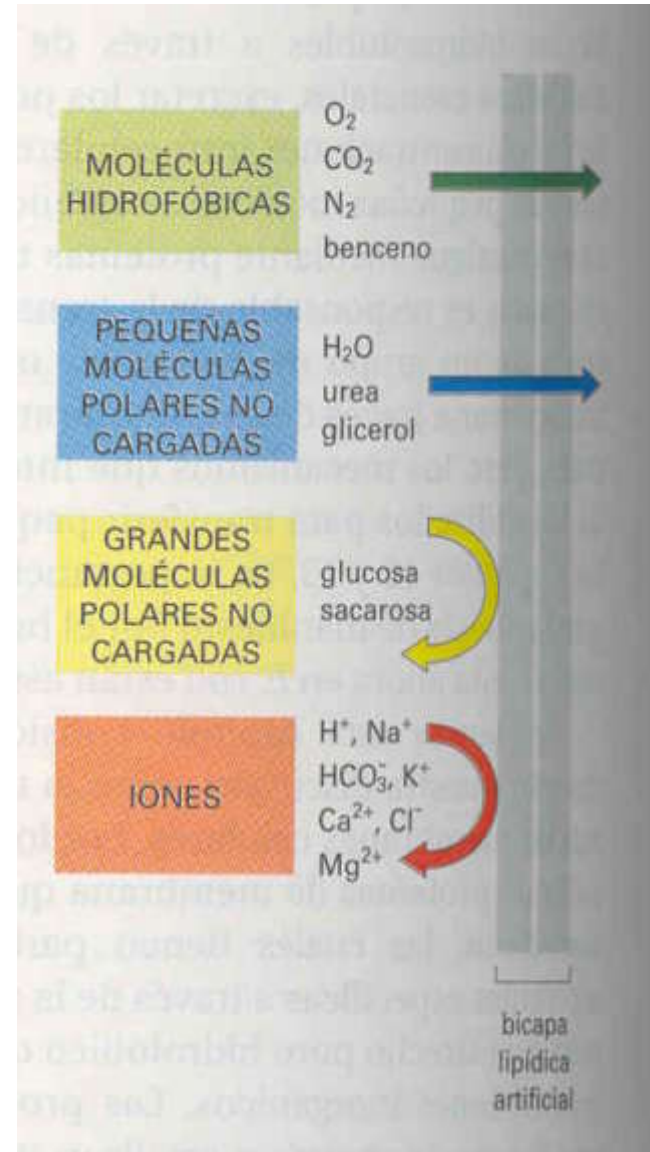
$$J(x) = -cu z F \frac{\partial V}{\partial x} - uRT \frac{\partial c}{\partial x}$$

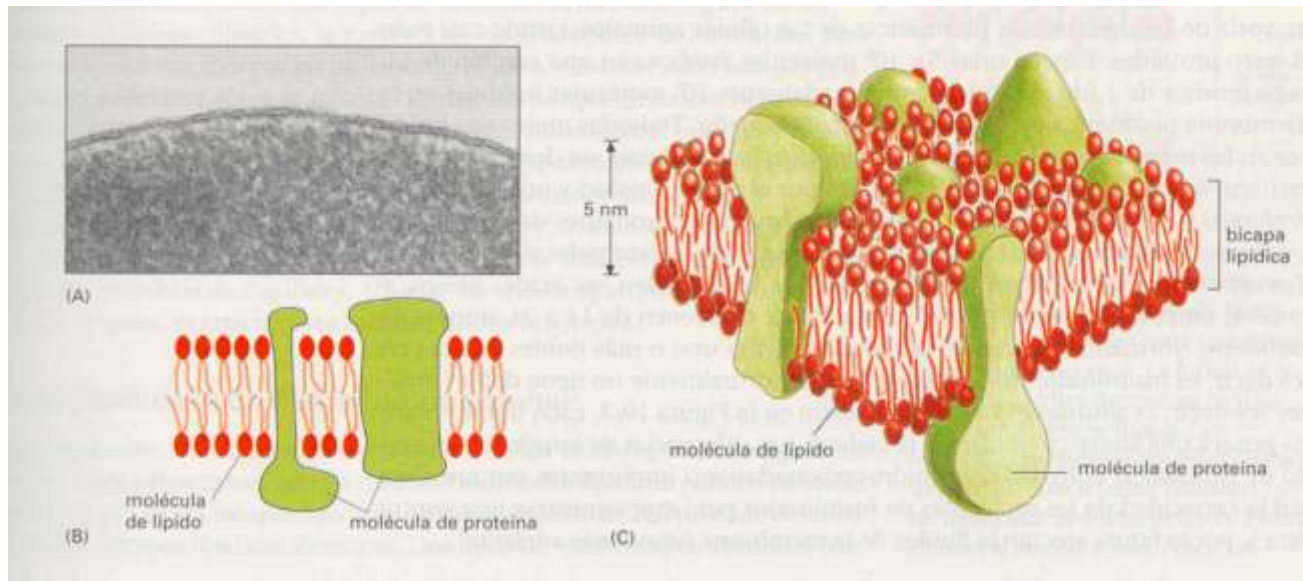
La estructura de la membrana





cm/s





Proteínas de transporte, se unen al soluto y cambian de configuración y Proteínas de canal abren poros hidrofílicos sin unirse al soluto. **SELECTIVOS** Todas las de canal y algunas de transporte son de transporte pasivo “downstream”. Algunas transportadoras permiten transporte “upstream”. Canales de voltaje, químicos, de gradiente de concentración, etc. Canal es distinto de poro

Gradiente de concentraciones iónicas

Flujo= permeabilidad x diferencia de concentración

Tabla 11-1 Comparación de las concentraciones iónicas en el interior y el exterior de una célula de mamífero

Componente	Concentración intracelular (mM)	Concentración extracelular (mM)
Cationes		
Na ⁺	5-15	145
K ⁺	140	5
Mg ²⁺	0,5	1-2
Ca ²⁺	10 ⁻⁴	1-2
H ⁺	7 × 10 ⁻⁵ (10 ^{-7,2} M o pH 7,2)	4 × 10 ⁻⁵ (10 ^{-7,4} 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⁻ la célula contiene muchos otros aniones que no se presentan en esta tabla; de hecho, la mayoría de los constituyentes celulares están cargados negativamente (HCO₃⁻, PO₄³⁻, proteínas, ácidos nucleicos, metabolitos que contienen grupos fosfato y carboxilo, etc.). Las concentraciones dadas para Ca²⁺ y Mg²⁺ corresponden a las de los iones libres. En las células, hay un total de aproximadamente 20 mM Mg²⁺ y 1-2 mM Ca²⁺ pero en su mayor parte ambos cationes están unidos a proteínas y a otras sustancias; en el caso del Ca²⁺, una elevada cantidad se encuentra almacenada en varios orgánulos.

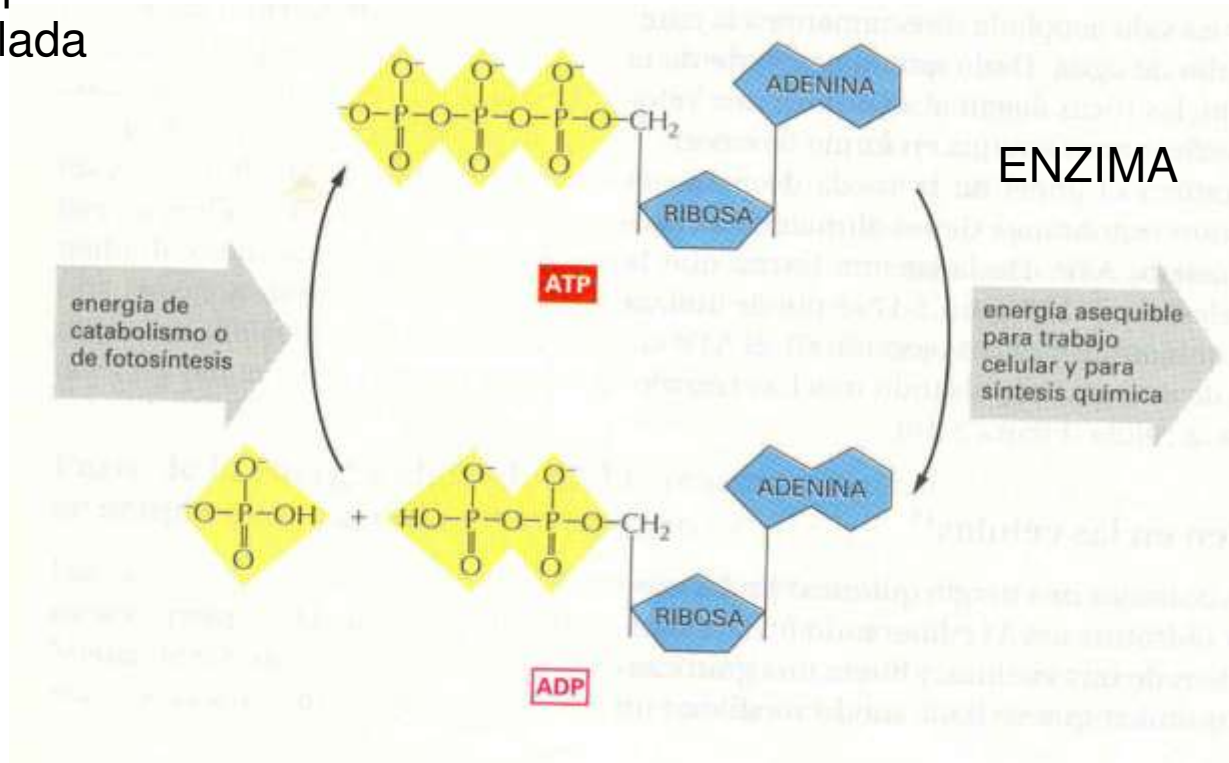
¿Cómo existe vida, termodinámicamente hablando?

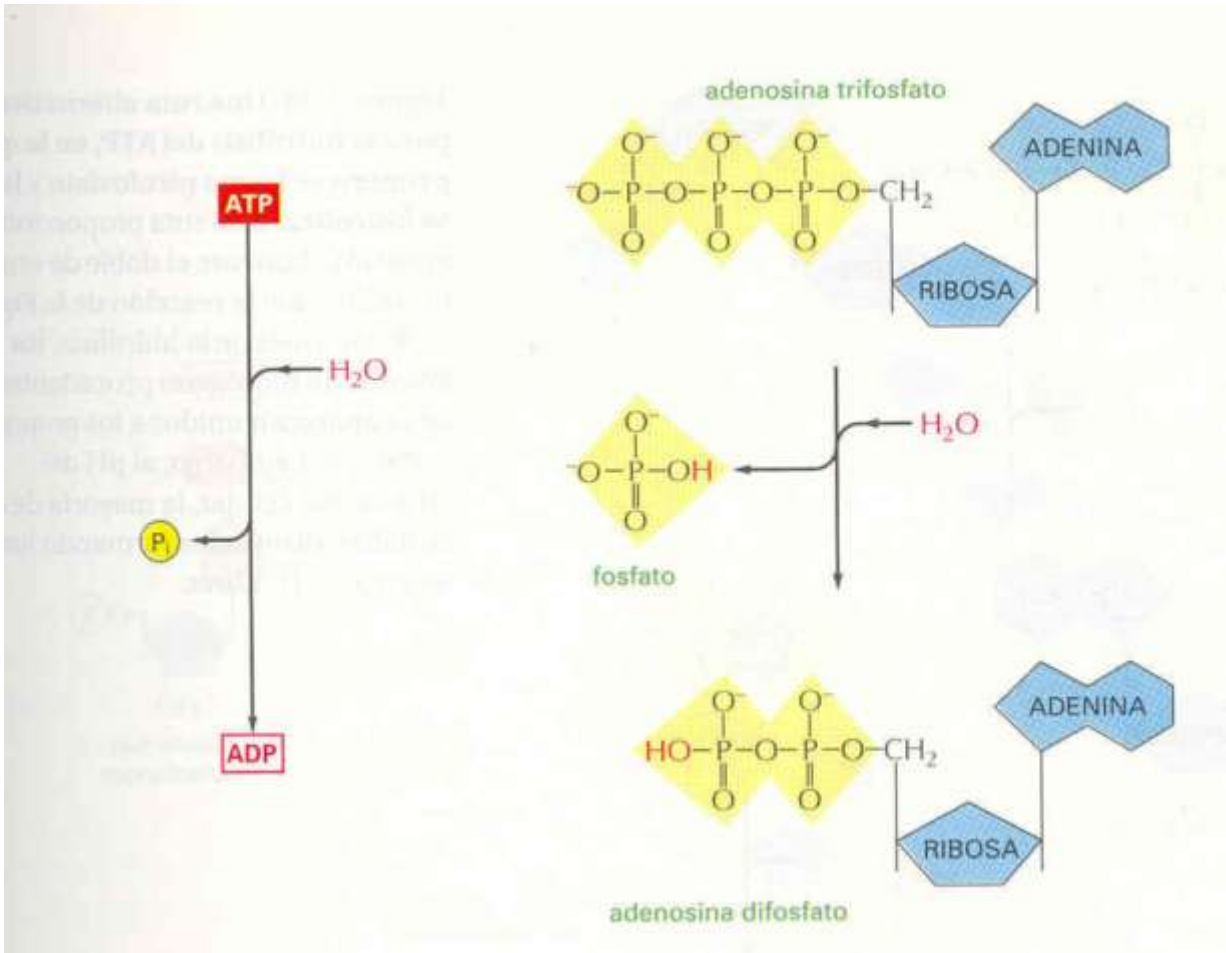
Diferencia entre combustión en la chimenea y en la célula:

reacciones acopladas

Ejemplo de reacción
acoplada

ATP pasa a ADP y libera de -11 a
-13 kcal/mol





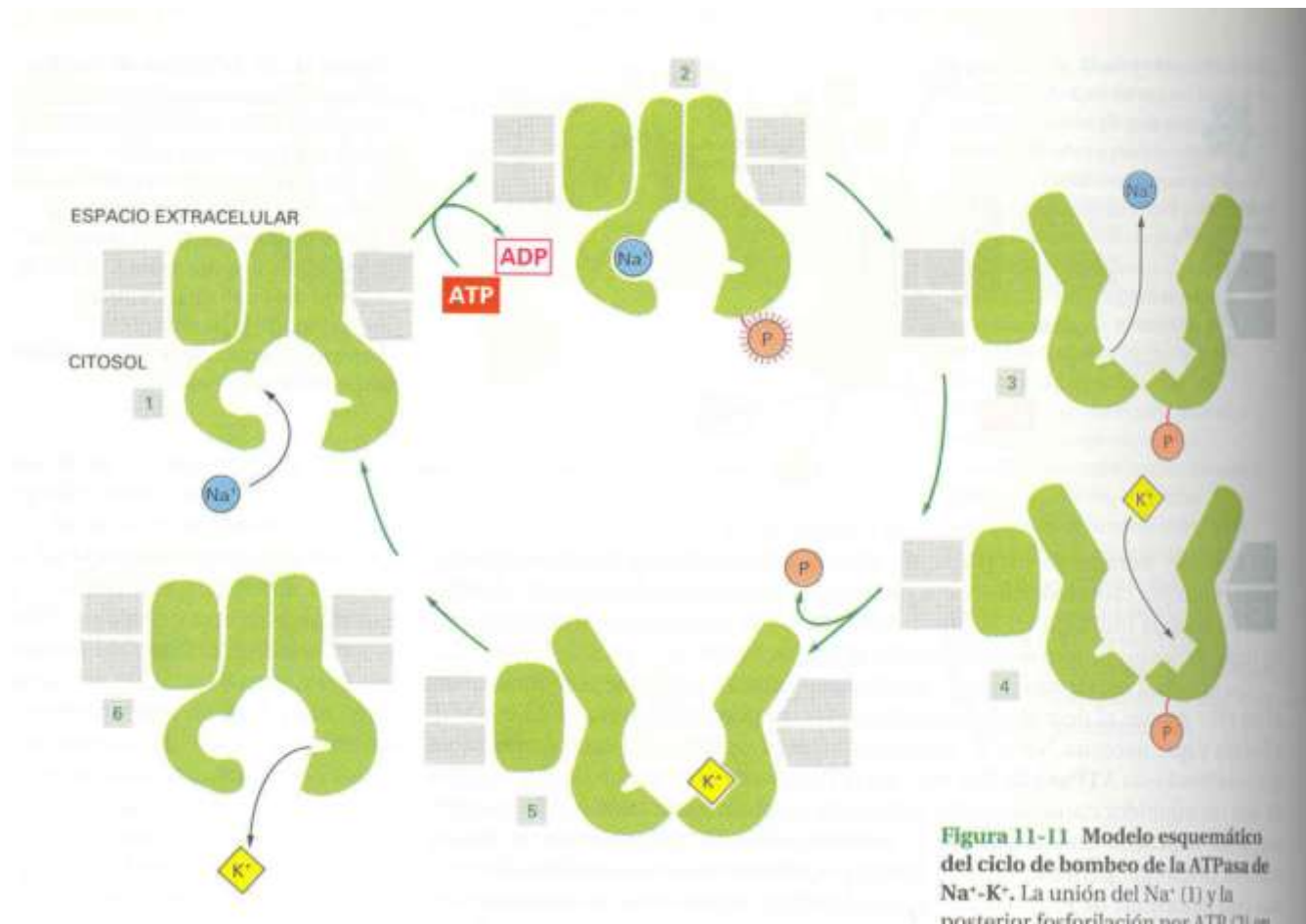
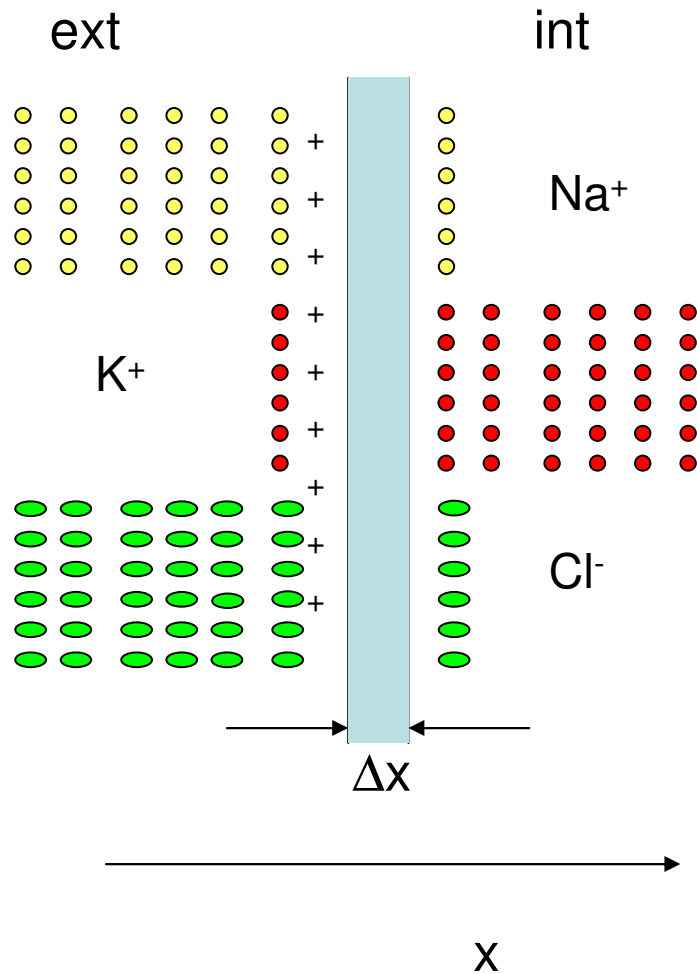


Figura 11-11 Modelo esquemático del ciclo de bombeo de la ATPasa de Na⁺-K⁺. La unión del Na⁺ (1) y la posterior fosforilación por ATP (2)...



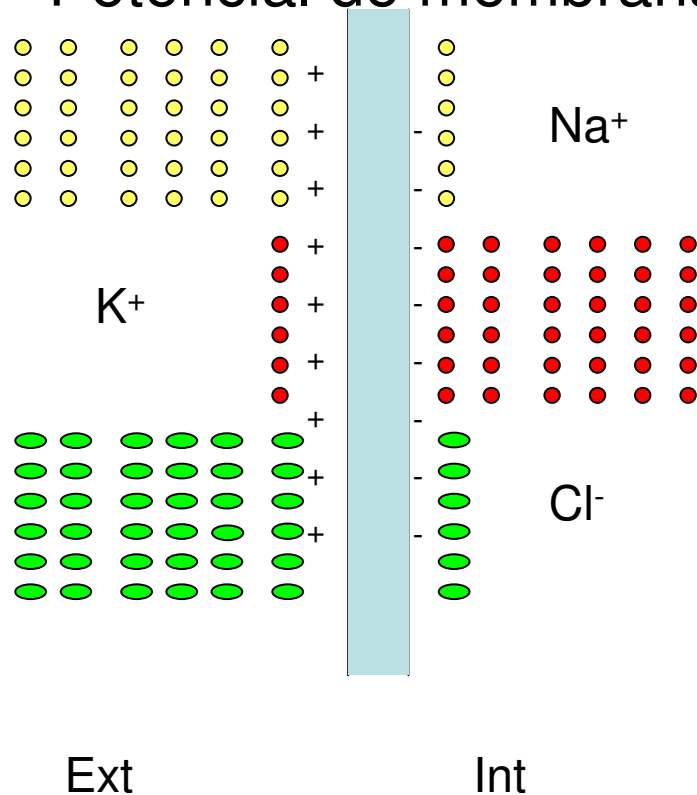
Si

$$(\partial V / \partial x) = cte$$

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

$$P = uRT/\Delta x$$

3 Potencial de membrana y gradiente electroquímico



$$\Sigma J_+^i + \Sigma J_-^j = 0$$

$$\Delta V = -\frac{RT}{F} \ln \frac{\Sigma p_+^i c_+^i + \Sigma p_-^e c_-^e}{\Sigma p_+^e c_+^e + \Sigma p_-^i c_-^i}$$

En reposo $\Delta V = -70\text{mV}$

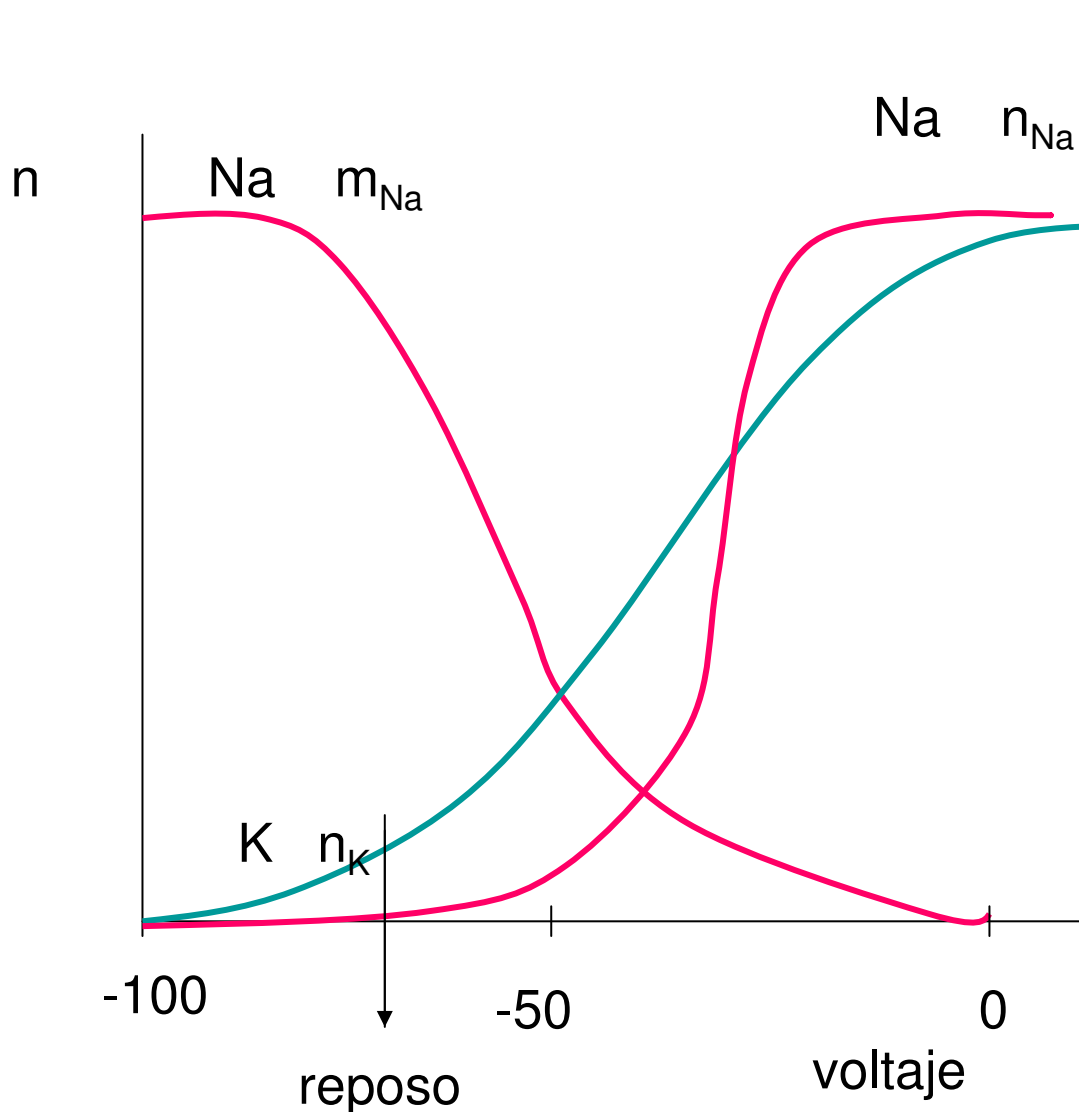
Supongamos $p(\text{Na}^+) = p(\text{Cl}^-) = 0$ y $p(\text{K}^+) \neq 0$

$$p(\text{K}^+) c_e(\text{K}^+) \exp(-v_e/kT) = p(\text{K}^+) c_i(\text{K}^+) \exp(-v_i/kT)$$

$$V(\text{K}^+) = V_i - V_e = -89 \text{ mV}$$

Si solo $p(\text{Na}^+) \neq 0$; $V(\text{Na}^+) = V_i - V_e = +52 \text{ mV}$

Si solo $p(\text{Cl}^-) \neq 0$; $V(\text{Cl}^-) = V_i - V_e = -48 \text{ mV}$



$$I_K = g_K V_K$$

$$g_K = g^*_K n_K^4$$

$$g_{Na} = g^*_{Na} n_A^4 + g^*_{Na} m_{Na}$$

$$\frac{A}{C} = e^{\frac{-W}{KT}}$$

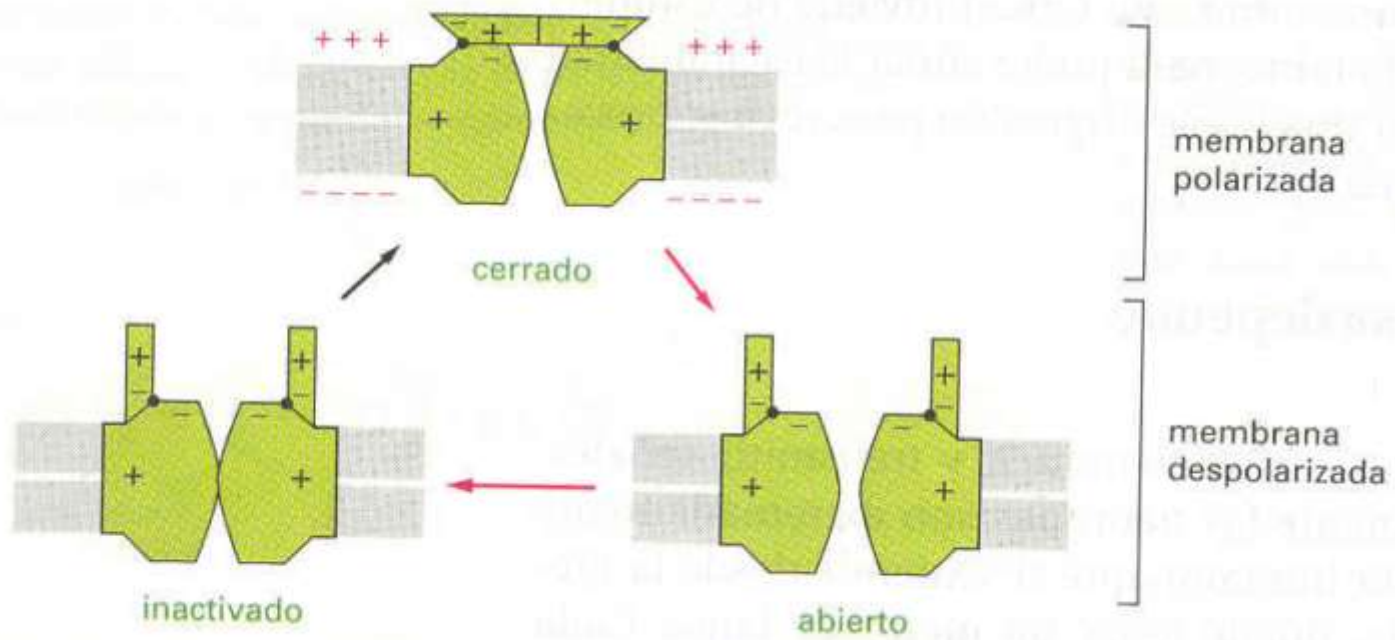
$$\frac{dn}{dt} = \alpha(1-n) + \beta n$$

$$n = n(\infty) - (n(\infty) - n(0))e^{-\frac{t}{\tau}}$$

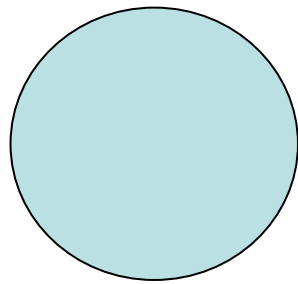
$$\tau = \frac{1}{\alpha n + \beta n}; n(\infty) = \frac{\alpha n}{\alpha n + \beta n}$$

n probabilidad de estar en B;

4 en B abierto



Control del voltaje de membrana mediante los cambios de permeabilidad sin modificación significativa de concentraciones



—10 μ —

La carga de membrana está distribuida en un espesor de 1 nm.

Nótese que $1 \mu\text{C}/\text{cm}^2 = 10^{-2} \text{C}/\text{m}^2$ genera

$E = \sigma/\epsilon_0 = 10^{10} \text{V}/\text{m}$ lo que implica que la diferencia de potencial en un par de nanómetros de espesor (potencial de membrana) es de 5 V.

$1 \mu\text{C}$ equivale a 6×10^{12} iones monovalentes. Dentro de la célula hay un número de iones k^+

$$c_i(\text{K}^+ \text{ mMol/litro})V(\text{cell litros}) = 140 \times 10^{-3} \times 6 \times 10^{23} \times (4/3) \times 3.14 \times 125 \times 10^{-9} = 10^{17}$$

Bastaría que saliera un $1/10^5$ iones k^+ por lo que c puede considerarse constante

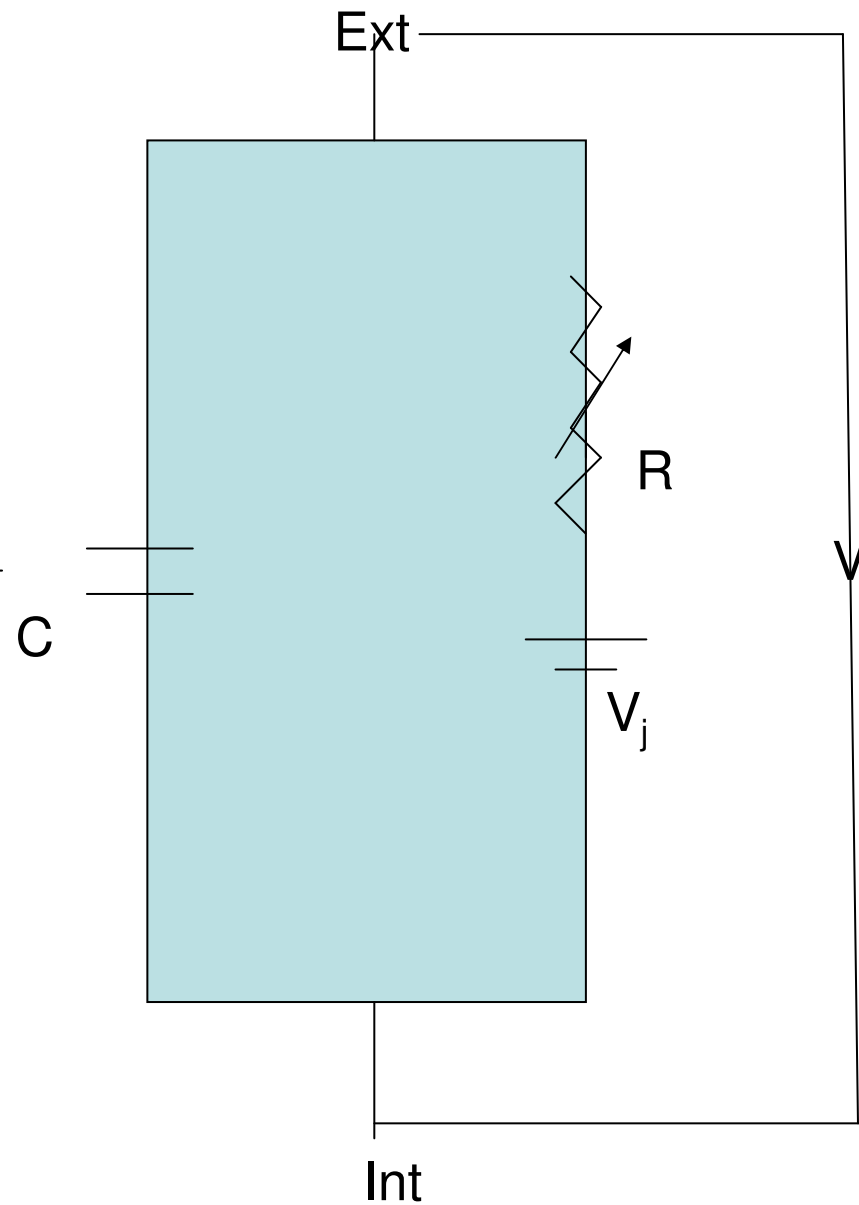
$$C_m = \frac{\sigma}{V} = \frac{\epsilon}{d} = \frac{2.1\epsilon_0}{2.1nm}$$

$$I = C_M \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{R_m}$$

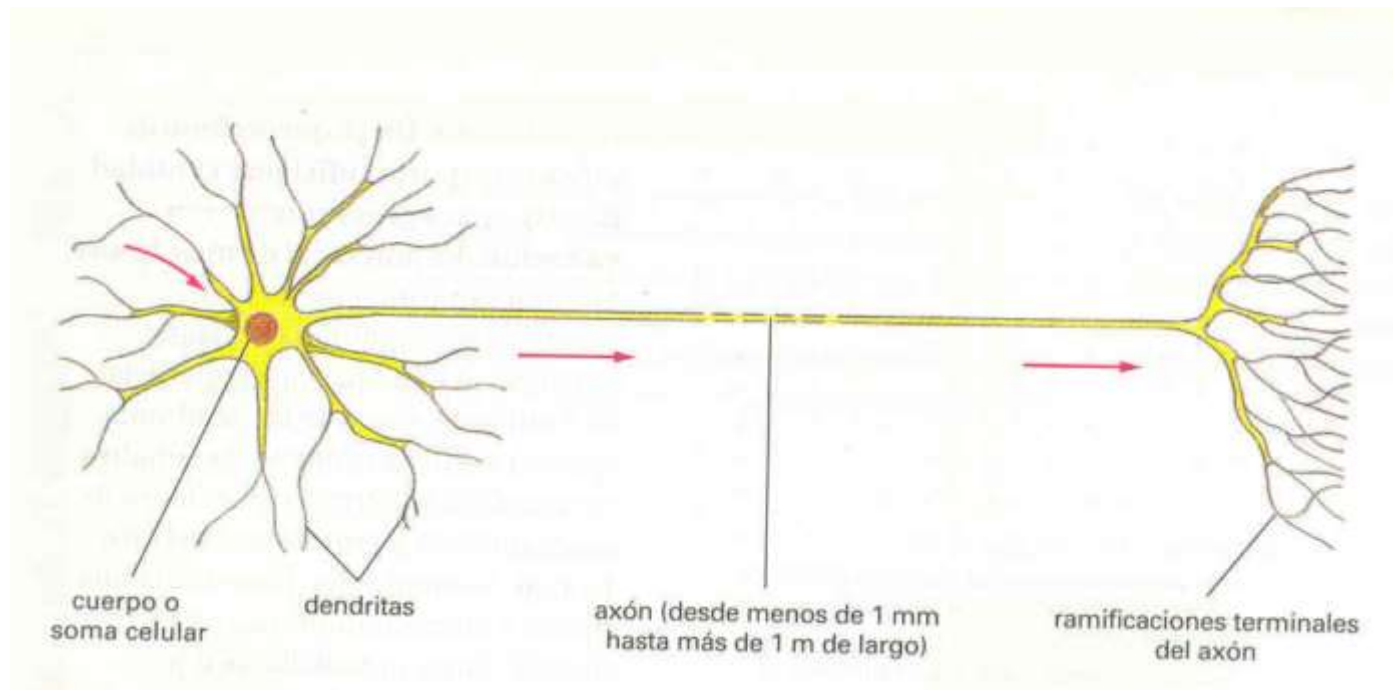
$$I = \frac{g_K V_K + g_{Na} V_{Na} + g_{Cl} V_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}$$

$$I = -JzF$$

$$g = \int_e^i \frac{dx}{ucz^2 F^2}$$



4 Canales de Na regulados por neurotransmisor. Corriente postsináptica



Conexión eléctrica intercelular

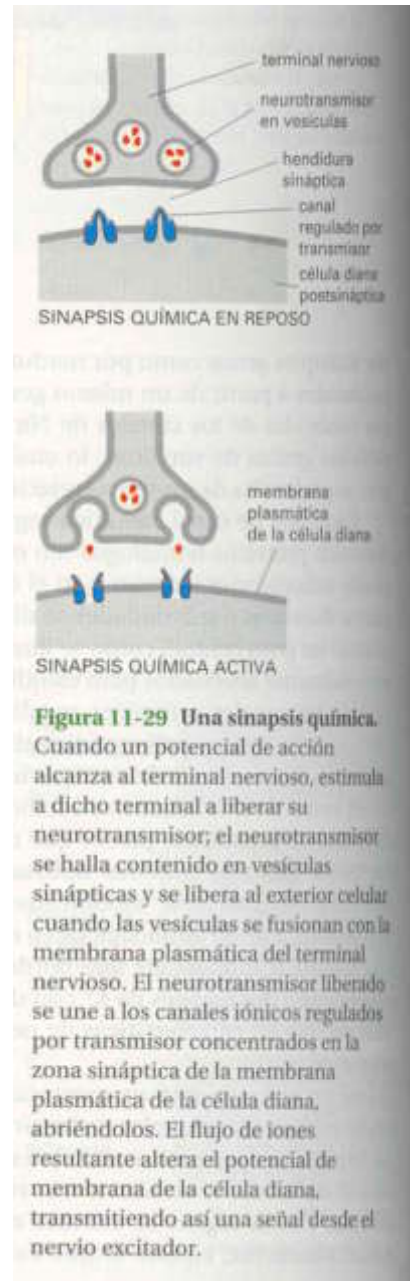
1/2 de la energía total de las células nerviosas se emplea en el sistema de canales de membrana

Neurotransmisores:

Excitadores, abren canales de Na⁺, acetilcolina, glutamato y serotonina

Voltaje de despolarización

inhibidores, abren canales Cl⁻, glicina y GABA .

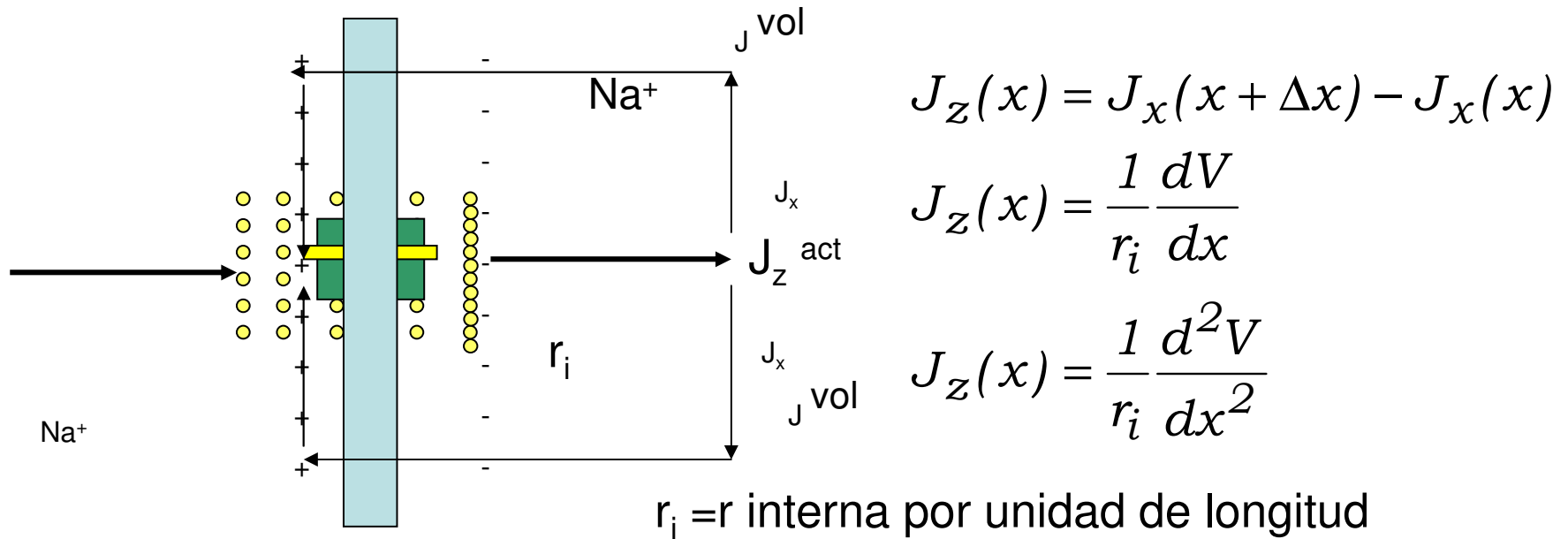


Zona de aislamiento eléctrico entre células.(hendidura sináptica)

Las moléculas segregadas abren canales al unirse a las proteínas que los forman (receptores).

Las moléculas residuales en la hendidura se eliminan por enzimas o por recaptación en las vesículas o en células gliales vecinas

Los psicofármacos incrementan la receptividad de las proteínas de canales inhibidores uniéndose a ellas.



$\Delta V_{\text{mem}} = -70\text{mV}$ pasa con la entrada de Na
a ΔV positivo

$$\nabla J^{act} + \nabla J^{vol} = 0 \quad E = -\nabla V$$

$$J^{vol} = \sigma E \quad J^{vol} = -\sigma \nabla V$$

$$\nabla J^{act} = \nabla \sigma \nabla^2 V$$

ΔV en z en membrana impermeable de axón de radio a

$$\Delta V = R_M J_z$$

$$J_z(x) = \frac{1}{r_i} \frac{d^2 V}{dx^2} \Rightarrow \frac{a}{2\rho_{ax}} = C_M \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V - V_M}{R_M}$$

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C_M R_M \frac{\partial V}{\partial t} + V$$

En una neurona cortical λ es típicamente 0.1-0.2 mm. La dendrita es un dipolo $Q = I\lambda$. I se deduce de

$I = \Delta V / (\lambda r_s)$. Con $\sigma_i = 1 \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ y $\Delta V = 25 \text{mV}$, I resulta 20 fA/m

$$B(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{J^{tot}(r') \times (r - r')}{(r - r')^3} dr' =$$

$$= \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{\nabla' \times J^{tot}(r')}{[r - r']};$$

$$J^{tot}(r') = J^{act}(r') - \sigma \nabla V$$

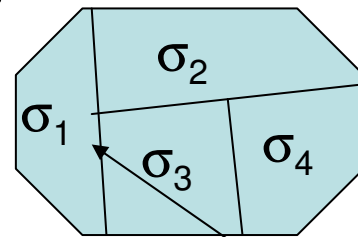
Las corrientes pasivas solo crean campo si existe variación espacial de la conductividad. Si el conductor consta de partes homogéneas

$$B(r) = B_0(r) - \frac{\mu_0}{4\pi} \sum \sigma_i \int_{G_i} \nabla V \times \frac{\vec{R}}{R^3} dv';$$

$$B_0(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{G_i} J^{act}(r') \times \frac{\vec{R}}{R^3} dv';$$

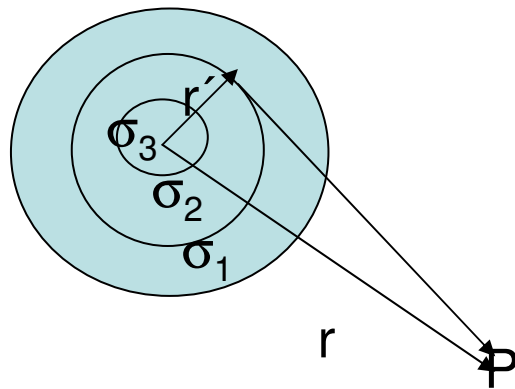
$$- \frac{\mu_0}{4\pi} \sum \sigma_i \int_{G_i} \nabla V \times \frac{\vec{R}}{R^3} dv' =$$

$$= \frac{\mu_0}{4\pi} \sum (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{i,j}} V(r') \frac{\vec{R}}{R^3} \times ds';$$



$S_{1,3}$

En un cuerpo con simetría esférica la componente radial del campo producido por las corrientes pasivas es nula



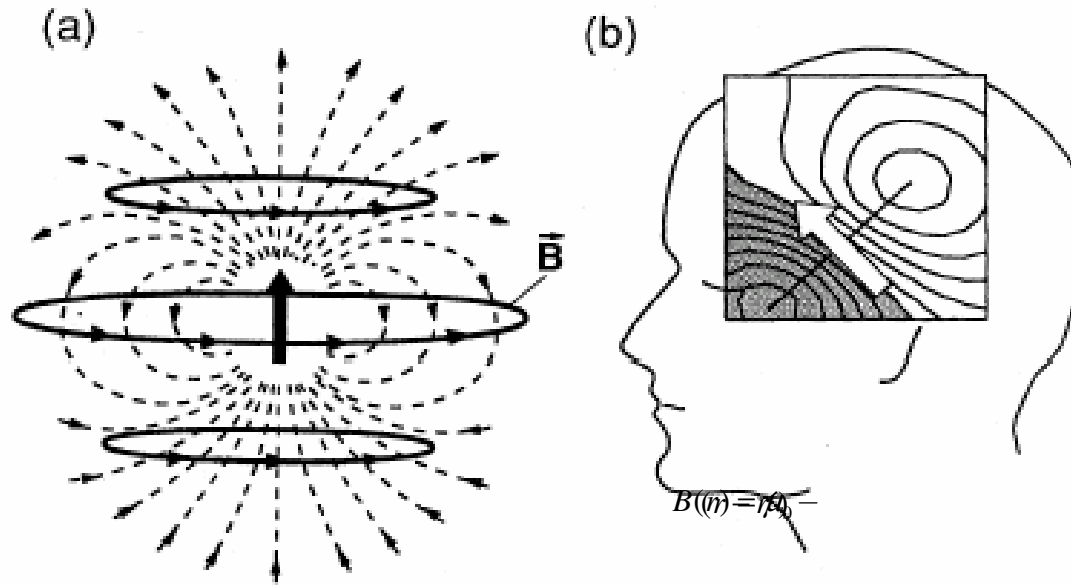
$$B_r = B(r) \cdot r/[r]$$

$$(r-r') \times n(r') \cdot e_r = 0$$

Fuera $\text{rot}B=0$ y $B=-\text{grad}U$.

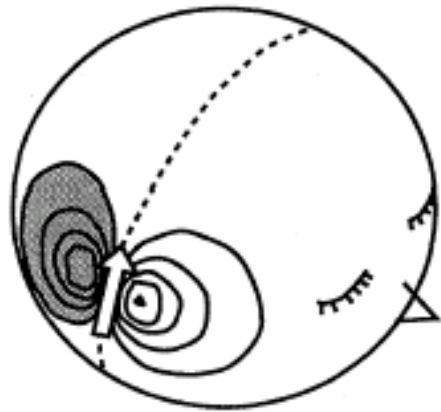
U es armónico, debe anularse en infinito y verifica en la superficie $-dU/dr = B_r / \mu_0$.

$B(r)$ se calcula sin conocer $\sigma(r')$

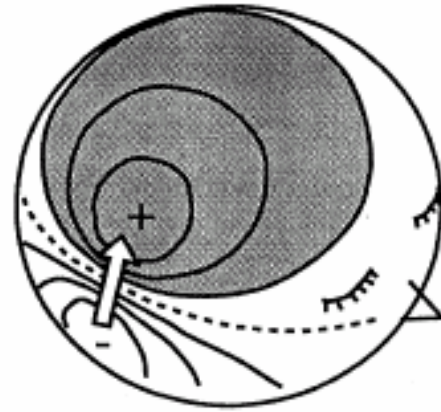


$$B_r = (\mu_0/4\pi)(I\lambda \times \mathbf{R} \cdot \mathbf{e}_r)/R^3$$

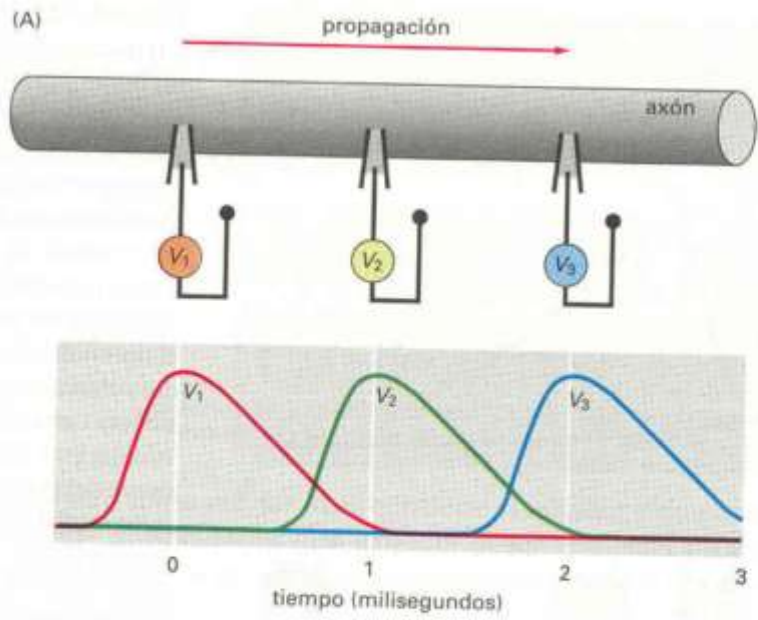
Si I es radial B_r es cero, U se anula y B externo total (activas + pasivas) es cero. Con fuentes dipolares solo se observa el campo creado por las componentes tangenciales de dichos dipolos.



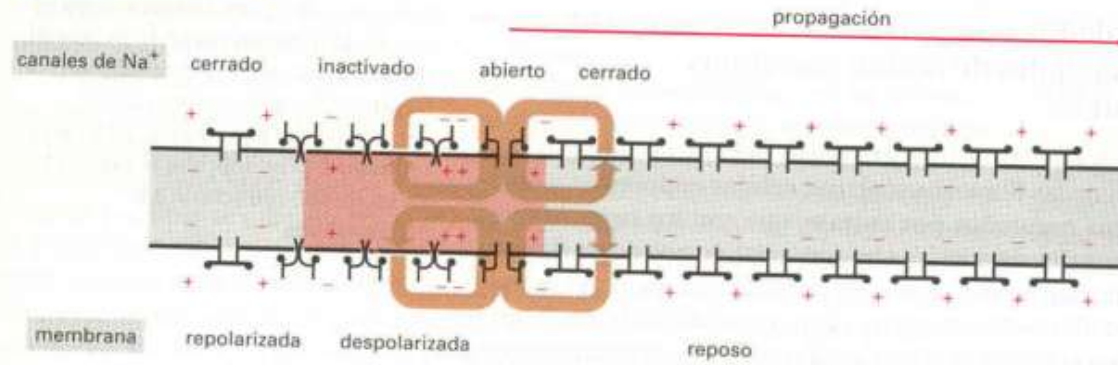
Magnetic field



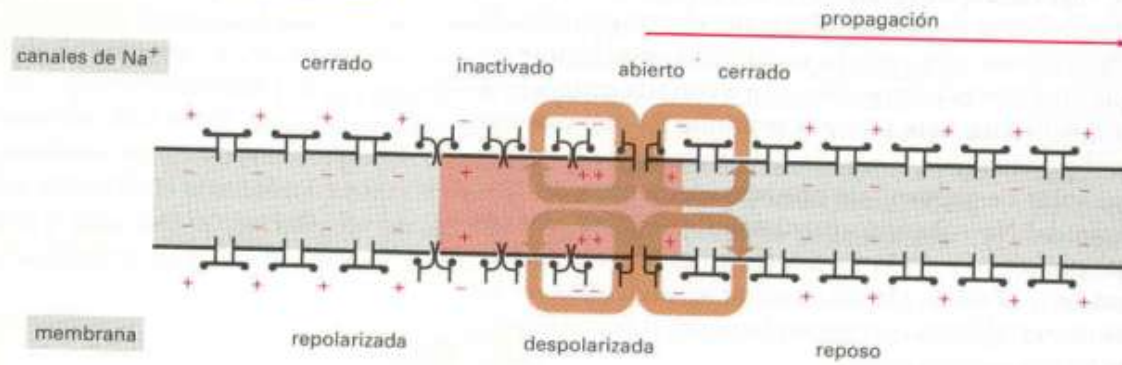
Electric potential



vista instantánea a $t = 0$



vista instantánea a $t = 1$ milisegundo



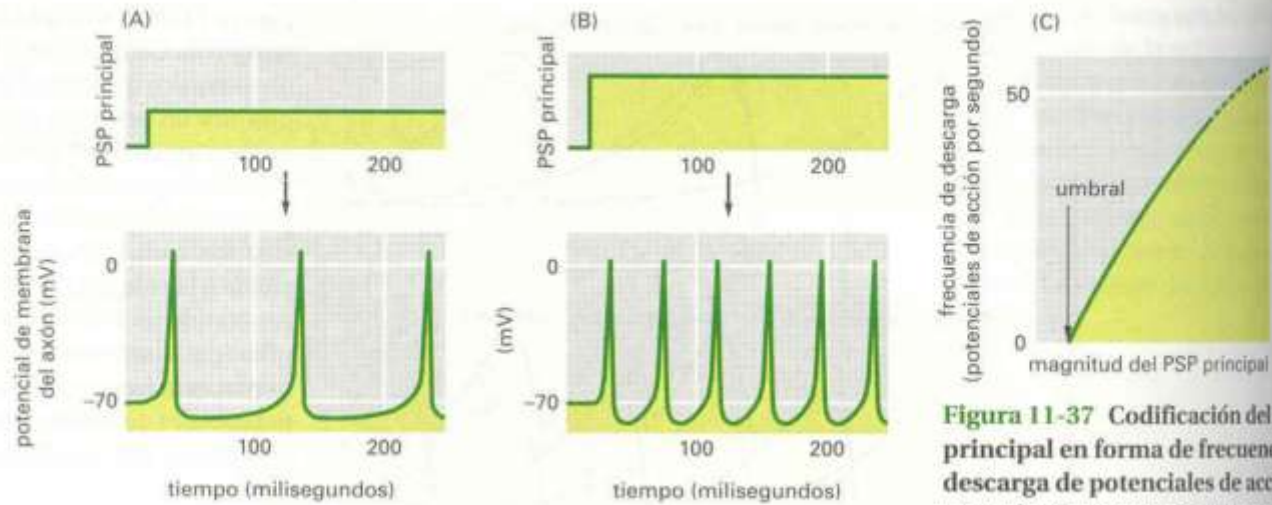
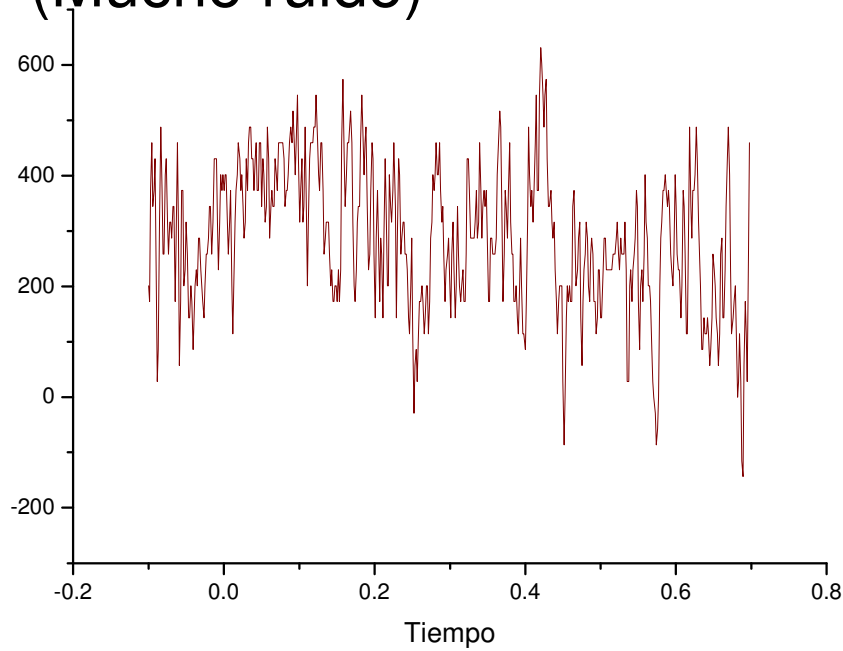


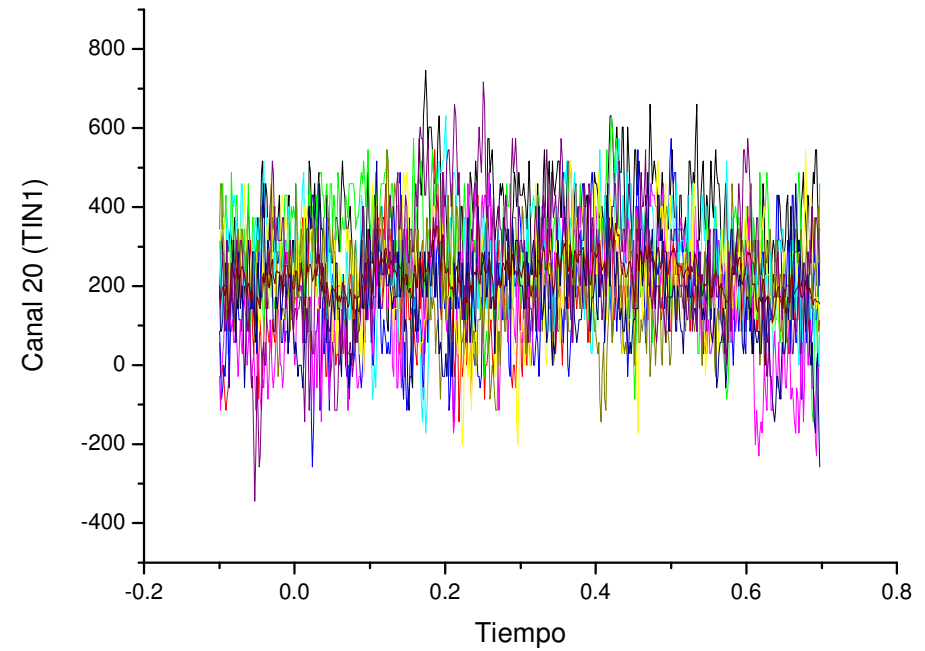
Figura 11-37 Codificación del PSP principal en forma de frecuencia de descarga de potenciales de acción en un axón. Comparando (A) con (B) se observa que la frecuencia de descarga

Las señales magnéticas que recoge el MEG son extremadamente débiles

(Mucho ruido)



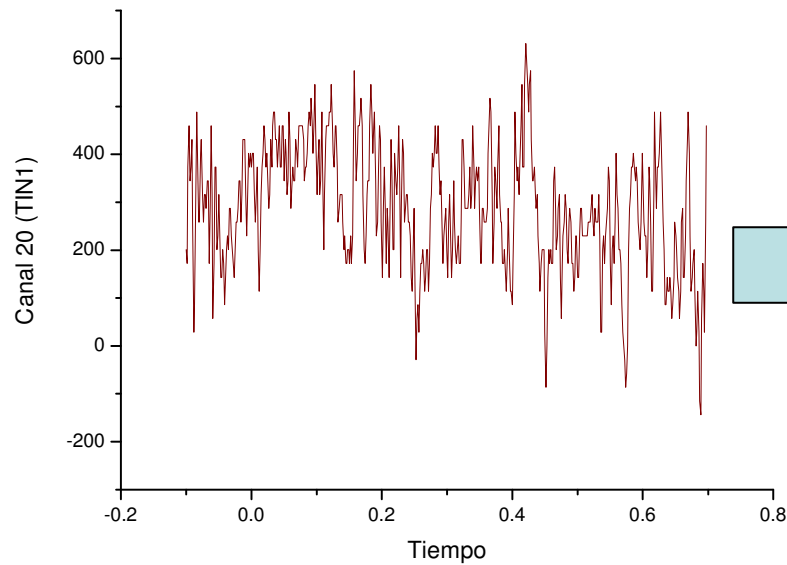
Medida individual



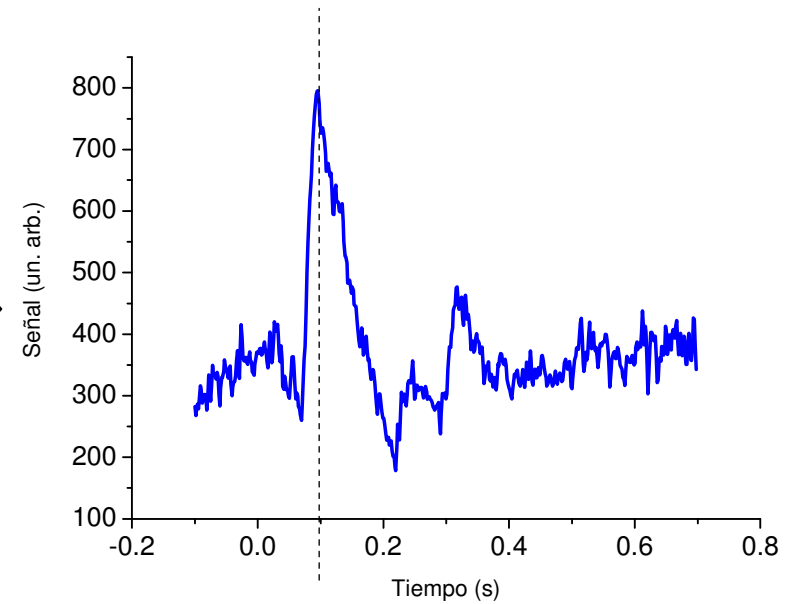
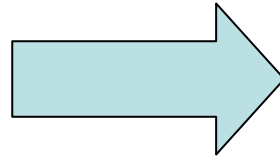
10 Medidas

No se distinguen las señales reales en medidas individuales

Es necesario repetir la medida muchas veces y hacer medias



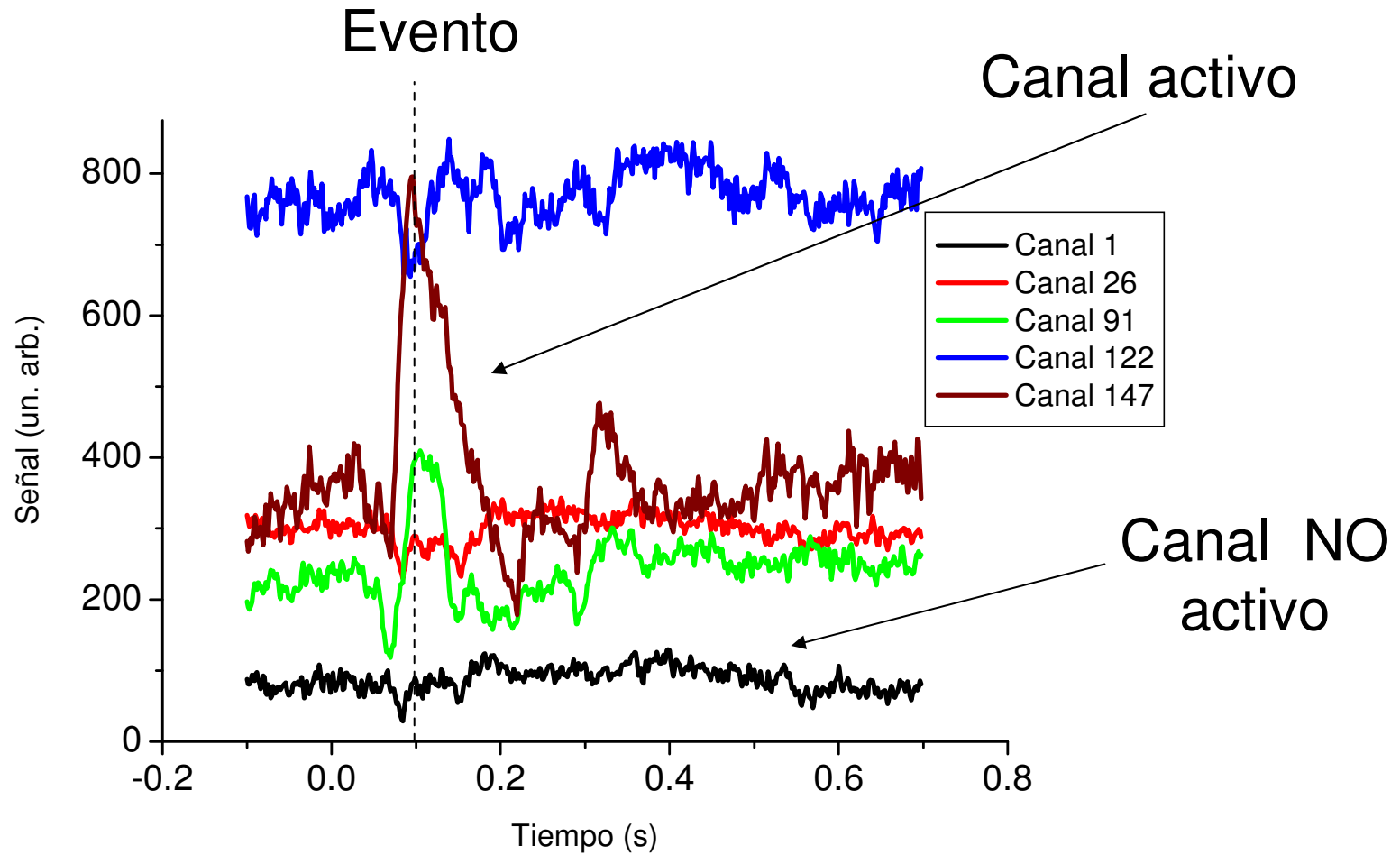
Medida individual



Media 120 medidas

En la media se ve con claridad la señal real

Con las medias se pueden identificar canales “activos” durante un evento



Se observa sincronización entre distintos canales

