

NUEVAS APORTACIONES DE LA NEUROIMAGEN FUNCIONAL: LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE LA DISLEXIA

Marta Santiuste

Rafal Nowak

Unidad de Magnetoencefalografía
Centro Médico Teknon, Barcelona

RESUMEN

El estudio y análisis de los procesos cognitivos, se beneficia de la información que aportan las técnicas de neuroimagen funcional. La más reciente de todas ellas es la Magnetoencefalografía (MEG). Con esta técnica es posible la localización de actividad cortical en combinación con una resolución temporal excelente que permite seguimiento de los procesos cognitivos en tiempo real, todo ello, de manera inocua. En particular, se han producido recientemente grandes avances en el área de las dificultades lectoras asociadas a la dislexia, que se describen resumidamente.

Palabras clave: Magnetoencefalografía, neuroimagen funcional, dislexia, procesos cognitivos.

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de un siglo, se sospecha que las capacidades cognitivas (percepción, atención, emoción, planificación y acción, aprendizaje y memoria, pensamiento, lenguaje y otras) son uno de los estados funcionales cerebrales (Linás et al. 1998). La

confirmación de esta asunción ha requerido el estudio exhaustivo del cerebro y de las bases neurológicas de los procesos cognitivos desde diversas ramas de la neurociencia. En las últimas décadas, las técnicas de neuroimagen han permitido delinear las estructuras anatómicas del cerebro, pero los resultados más extraordinarios están derivando de las nuevas técnicas de neuroimagen funcional. Efectivamente, interesa conocer, no sólo los aspectos macroanatómicos del cerebro, sino los tipos de conexiones que existen entre sus unidades funcionales, las neuronas, y cómo éstas se producen en relación a cada función cognitiva particular.

El registro de la actividad funcional cerebral, no ha sido posible hasta hace poco más que por medio de técnicas invasivas, en la mayor parte de los casos, aprovechando intervenciones quirúrgicas dirigidas a solventar alguna patología como tumores cerebrales o epilepsia. Las limitaciones de estos procedimientos tan agresivos, especialmente en niños, han propiciado el desarrollo de técnicas de neuroimagen funcional que permiten el estudio de funciones cognitivas superiores en sujetos sanos y de distintas edades. Así, las conocidas Tomografía por Emisión de Positrones (PET), Tomografía por Emisión de Fotón Simple (SPECT) o la Resonancia Magnética Funcional (fMRI), son técnicas de neuroimagen funcional que miden activación cerebral de manera indirecta, miden cambios locales en el flujo sanguíneo o en el metabolismo, no sin aplicación previa de sustancias invasivas para el organismo. Estas técnicas no explican con suficiente precisión la temporalidad del procesamiento cognitivo. El electroencefalograma (EEG) es la técnica que mejor refleja esta relación temporal de los procesos neuronales, pero su resolución espacial es poco satisfactoria.

La Magnetoencefalografía (MEG) es la más reciente de las técnicas de neuroimagen funcional. Al contrario que las técnicas mencionadas anteriormente, la MEG registra el campo magnético que va asociado al flujo de corriente eléctrica durante la activación neuronal. La MEG mide, de manera no invasiva (Figura 1), actividad magnética directa de las dendritas en poblaciones extensas de células piramidales de la corteza cerebral desde la superficie craneal, y localiza generadores corticales de esta actividad. Fusionando estas fuentes así localizadas por la MEG con las imágenes de Resonancia Magnética (RM) del sujeto, en lo que se conoce como *Magnetic Source Imaging (MSI)*, se consigue una resolución espacial de milímetros sobre la gran resolución macroanatómica de la RM y una resolución temporal de milisegundos (Papanicolaou et al., 1999, Simos et al., 2000).

El equipo MEG de Centro Médico Teknon está dotado de 148 sensores (Magnes 2500 WH) que recogen actividad magnética que deriva de la actividad neuronal de toda la extensión craneal, tanto en reposo como durante la realización de tareas (Figura 2). Esta actividad, se recoge en tiempo real y no es necesaria la implantación de electrodos ni la aplicación externa de sustancias o campos magnéticos, lo que convierte a la MEG en una técnica ideal para emplear en el estudio y seguimiento de la activación neuronal

durante funciones cognitivas, especialmente en sujetos en edad pediátrica o en exploraciones que requieran ser repetidas.

La MEG ha permitido conocer algunas de las redes neuronales involucradas en el procesamiento lingüístico (Pulvermuller et al., 2003; Wilson et al., 2005), pero más interesantes son las aplicaciones de estos conocimientos en la exploración de determinadas alteraciones en el procesamiento del lenguaje, como la dislexia.

APORTACIONES DE LA MEG AL ESTUDIO DE LA DISLEXIA.

De forma general, se conoce como dislexia la dificultad específica en los procesos de lectura en ausencia de alteraciones relacionadas con la inteligencia, trastornos neurológicos evidentes o una historia de privación socio cultural. El mayor reto al que se enfrentan los clínicos en este trastorno es la ausencia de signos neurológicos claros. Su heterogeneidad fenotípica dificulta la posibilidad de asociar este fenómeno con la alteración de una única función cerebral, y de esta forma se ha propuesto que este fenómeno va asociado a problemas visuales, auditivos, de memoria de trabajo, funciones lingüísticas, circuitos emocionales y de atención, a pesar de que la base biológica de la dislexia es aún un misterio.

Hallazgos *post mortem* en casos de dislexia han sido ectopias y displasias específicas perisilvianas izquierdas (Galaburda, 1994; Galaburda et al., 1985; Jenner et al. 1999), reducción del tamaño relativo e incremento de la desorganización de las células magnocelulares del núcleo geniculado lateral de la vía visual (Livingstone et al., 1991), así como de células más pequeñas en el núcleo geniculado medial de la vía auditiva (Galaburda, 1994). Jenner et al. (1999) encontraron, en cambio, una reducción en el tamaño de las células de las capas magnocelulares corticales primarias izquierdas en disléxicos, en relación con cerebros de sujetos normales, que relacionaron con las dificultades de lectura de los sujetos disléxicos. Incluso se ha detectado ausencia de asimetría interhemisférica del *planum temporale* (Breier et al., 2005; Galaburda, 1994), región triangular de la superficie supratemporal, posterior a la circunvolución primera de Heschl y que alberga parte del área de Wernicke, a favor de un incremento del *planum temporale* derecho.

Con la MEG, distintos grupos han abordado la dislexia desde sus más básicas implicaciones sensoriales. Dado que la lectura representa una actividad en la que elementos visuales son transformadas en códigos auditivos (Stein, 1993), hipótesis relacionadas con la alteración de la vía visual magnocelular y del procesamiento temporal auditivo, han sido propuestas para explicar la dislexia.

Así, los primeros estudios fueron dirigidos hacia la exploración de la vía visual.

Salmelin et al. (1996) comprobaron una alteración en la percepción unitaria de letras en los sujetos disléxicos, de manera que no se registró en ellos respuesta en la región temporooccipital izquierda a los 180-200 ms. Vanni et al. (1997) no subrogan alteraciones en la corteza visual magnocelular que justifiquen alteraciones en el procesamiento cortical del movimiento. Los trabajos de Helenius et al. (1999), han descartado una alteración de la vía visual primaria en sujetos disléxicos.

Sin embargo, encuentran alteraciones en la región occipitotemporal inferior izquierda en latencias ulteriores, en relación a la lectura de cadenas de letras. Corroborando la normalidad de la función visual primaria hasta los 150 ms (2003), se ha propuesto una alteración en disléxicos del procesamiento temprano occipitotemporal exclusiva de tareas con cadenas de letras, que no aparece en estos mismos sujetos en el procesamiento visual de imágenes, descartando, pues, cualquier déficit funcional de las neuronas de regiones visuales. Se esboza aquí una particularidad de la visualización de letras o palabras, en tanto y cuanto estas han de ser procesadas tanto visualmente como auditivamente, para poder ser leídas.

No obstante, también se exploró inicialmente la vía auditiva en el procesamiento lingüístico con la MEG. De esta manera, los niños disléxicos, respecto a los niños control, han mostrado una dificultad en la discriminación de dos sonidos con un intervalo interestímulo corto, mediante actividad gamma (Joliot et al., 1994; Nagarajan et al. 1999; Renvall y Hari, 2002), apuntando hacia una función neuronal anormal en la interpretación de estímulos sensoriales breves y rápidos. Heim et al. (2000) han descrito diferencias en la organización de la corteza auditiva izquierda entre niños disléxicos y niños normolectores a partir de los 200 ms postestímulo, manifiestas en la localización de componentes evocados por tareas de tonos puros y sílabas, anterior en disléxicos y posterior en normolectores. Más adelante han podido comprobar una simetría interhemisférica en la localización del componente M100 en niños disléxicos, impropia de los normolectores (Heim et al., 2003). A pesar de que este grupo no encontrara anormalidad en el componente M80 de los disléxicos, Helenius et al. (2002) registraron un incremento en el componente M100 en disléxicos adultos, seguido de un retardo en el componente M400, en una tarea auditiva de frases incongruentes semánticamente en la última palabra. Parece que el componente M100, alterado en sujetos disléxicos, podría codificar aspectos específicos de los sonidos del habla importantes para su percepción. La anormalidad del componentes posteriores a los 100 ms en disléxicos es también manifiesta para la apreciación de sonidos, de manera que existiría una activación preferentemente derecha de la corteza auditiva en sujetos disléxicos en periodos de latencia entre 300 y 700 ms (Pugh et al., 2000), concordante con las alteraciones de procesamiento fonológico que se resumen más adelante. Pugh et al (2000) resumen el circuito lector en dos vías posteriores izquierdas: una dorsal o temporoparietal, presente en todos los sujetos en un inicio, asociada con el procesamiento analítico que requiere la integración ortográfica de aspectos fonológicos y semánticos de las palabras escritas, y otra ventral u

occipitotemporal, que desarrolla más tarde en lectores expertos y que posibilita el reconocimiento fluido de palabras (Cohen y Dehaene, 2004; Kamada et al., 2004)

Los estudios neuropsicológicos han aportado buena evidencia de la existencia de un defecto de origen fonológico, basado en la dificultad para segmentar y manipular los fonemas constituyentes del lenguaje (conciencia fonológica), en las dificultades lectoras de los niños disléxicos. El desarrollo de una conciencia fonológica eficiente depende en gran parte de las habilidades de procesamiento acústico y fonético. Efectivamente, el acceso a la representación fonológica de una palabra escrita puede hacerse a través de una vía indirecta, en la que se convierten los grafemas en los fonemas correspondientes antes de acceder al significado de las palabras (procedimiento subléxico) y, una vía directa, en la que se convierte el estímulo visual en una representación fonológica asociada a través de la semántica (procedimiento léxico) (Castles y Coltheart, 1993). Para explorar estas rutas diferentes de la vía fonológica, la MEG ha sido validada por los trabajos de Simos et al. (2000, 2001, 2002a), que muestran, en tareas de lectura, activación inicial postestímulo (primeros 150 ms) en las regiones visuales occipitales, que se traslada en las latencias subsiguientes (150-300 ms) a regiones occipitotemporales y temporales basales, predominantemente en el hemisferio izquierdo, para finalmente acceder zonas supratemporales posteriores, parietales inferiores y frontales inferiores, también predominantemente izquierdas.

Los resultados de las exploraciones MEG en sujetos disléxicos han revelado mapas de activación aberrantes consistentes en la falta o reducción de la activación de las regiones parietotemporales en el hemisferio izquierdo con incremento de la actividad en regiones homólogas derechas, durante una tarea de lectura de pseudopalabras (Simos et al., 2000). En niños de edad preescolar, la pronunciación de letras muestra un patrón de actividad con ausencia de activación de la región supratemporal superior izquierda y activación derecha homóloga (Simos et al., 2002a). Es más, este mismo equipo (Simos et al., 2002b) demostró que la intervención en niños disléxicos focalizada en el desarrollo de habilidades de decodificación fonológica, conseguía cambiar este patrón de activación aberrante y devolver la secuencia característica de los buenos lectores, consistente en una mayor activación izquierda en detrimento de la derecha, acompañada de un progreso notorio en las habilidades fonológicas de los niños. Recientes investigaciones como la ya citada sobre la reorganización funcional del lenguaje en pacientes epilépticos (Breier et al., 2005) han puesto en evidencia la escasa competencia de los circuitos derechos en el cumplimiento de tareas lingüísticas, en relación con las áreas homólogas izquierdas.

CONCLUSIONES.

La MEG se presenta aquí como la más nueva de las técnicas de neuroimagen fun-

cional que, por combinar una alta resolución espacial con una alta resolución temporal y, en especial, por su carácter no invasivo, está especialmente indicada para la cartografía de funciones corticales. En especial, los profesionales involucrados en las dificultades de procesos de lectura en niños, ha podido averiguar cómo en el mecanismo de la dislexia está implicado un déficit neurosensorial combinado en el que existe una dificultad para combinar información de diferentes modalidades (visual y auditiva). Las posibilidades de la MEG son todavía muy amplias en este terreno, y cabría ahondar en casos de dislexia más tempranos y con pruebas en lenguas diversas, para esclarecer qué facetas son propias de cada lengua, cuáles son los marcadores funcionales de un niño disléxico que determinan la edad a partir de la cual se pueden diagnosticar casos de dislexia, de cara a una intervención precoz y eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Pulvermuller F, Shtyrov Y, Ilmoniemi R. Spatiotemporal dynamics of neural language processing: an MEG study using minimum-norm current estimates. *Neuroimage* 2003; 20: 1020-5.
- Wilson TW, Leuthold AC, Lewis SM, Georgopoulos AP, Pardo PJ. The time and space of lexicality: a neuromagnetic view. *Exp Brain Res* 2005; 162: 1-13.
- Breier JI, Castillo EM, Simos PG, Billingsley-Marshall RL, Pataraja E, Sarkari S, et al. Atypical language representation in patients with chronic seizure disorder and achievement deficits with magnetoencephalography. *Epilepsia* 2005; 46: 540-8.
- Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies *Ann Neurol* 1985; 18: 222-33.
- Galaburda AM. Developmental dyslexia and animal studies: at the interface between cognition and neurology. *Cognition* 1994; 50: 133-49.
- Humphreys P, Kaufmann WE, Galaburda AM. Developmental dyslexia in women: neuropathological findings in three patients. *Ann Neurol* 1990; 28: 727-38.
- Jenner AR, Rosen GD, Galaburda AM. Neuronal asymmetries in primary visual cortex of dyslexic and nondyslexic brains. *Ann Neurol* 1999; 46: 189-96.
- Livingstone MS, Rosen GD, Drislane FW, Galaburda AM. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 7943-7.
- Stein J. Dyslexia –impaired temporal information processing? *Ann NY Acad Sci* 1993; 682: 83-6.
- Salmelin R, Service E, Kiesila P, Uutela K, Salonen O. Impaired visual word processing in dyslexia revealed with magnetoencephalography. *Ann Neurol* 1996; 40: 157-62.
- Vanni S, Uusitalo MA, Kiesila P, Hari R. Visual motion activates V5 in dyslexics. *Neuroreport* 1997; 8: 1939-42.

- Helenius P, Tarkiainen A, Cornelissen P, Hansen PC, Salmelin R. Dissociation of normal feature analysis and deficient processing of letterstrings in dyslexic adults. *Cereb Cortex* 1999; 9: 476-83.
- Helenius P, Salmelin R, Service E, Connolly JF. Semantic cortical activation in dyslexic readers. *J Cogn Neurosci* 1999; 11: 535-50.
- Tarkiainen A, Helenius P, Salmelin R. Category-specific occipitotemporal activation during face perception in dyslexic individuals: an MEG study. *Neuroimage* 2003; 19: 1194-204.
- Joliot M, Ribary U, Llinás R. Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 11748-51.
- Nagarajan S, Mahncke H, Salz T, Tallal P, Roberts T, Merzenich MM. Cortical auditory signal processing in poor readers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 6483-8.
- Renvall H, Hari R. Auditory cortical responses to speech-like stimuli in dyslexic adults. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 757-68.
- Heim S, Eulitz C, Kaufmann J, Fuchter I, Pantev C, Lamprecht-Dinnesen A, et al. Atypical organisation of the auditory cortex in dyslexia as revealed by MEG. *Neuropsychologia* 2000; 38: 1749-59.
- Heim S, Eulitz C, Elbert T. Altered hemispheric asymmetry of auditory N100m in adults with developmental dyslexia. *Neuroreport* 2003;14: 501-4.
- Helenius P, Salmelin R, Richardson U, Leinonen S, Lyytinen H. Abnormal auditory cortical activation in dyslexia 100 msec after speech onset. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 603-17.
- Helenius P, Salmelin R, Service E, Connolly JF, Leinonen S, Lyytinen H. Cortical activation during spoken-word segmentation in nonreading-impaired and dyslexic adults. *J Neurosci* 2002; 22: 2936-44.
- Breier JI, Simos PG, Fletcher JM, Castillo, Zhang W, Papanicolaou AC. Abnormal activation of temporoparietal language areas during phonetic analysis in children with dyslexia. *Neuropsychology* 2003; 17: 610-21.
- Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR, et al. Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 207-13.
- Cohen L, Dehaene S. Specialization within the ventral stream: the case for the visual word form area. *Neuroimage* 2004; 22: 466-76.
- Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, Houkin K, Kawaguchi H, Iwasaki Y, et al. Gradual recovery from dyslexia and related serial magnetoencephalographic changes in the lexicosemantic centers after resection of a mesial temporal astrocytoma. Case report. *J Neurosurg* 2004; 100: 1101-6.
- Castles A, Coltheart M. Varieties of developmental dyslexia. *Cognition* 1993; 47: 149-80.
- Simos PG, Breier JI, Fletcher JM, Bergman E, Papanicolaou AC. Cerebral mechanisms involved in word reading in dyslexic children: a magnetic source imaging approach. *Cereb Cortex* 2000; 10: 809-16.

- Simos PG, Breier JI, Fletcher JM, Foorman BR, Mouzaki A, Papanicolaou AC. Age-related changes in regional brain activation during phonological decoding and printed word recognition. *Dev Neuropsychol* 2001; 19: 191-210.
- Simos PG, Fletcher JM, Foorman BR, Francis DJ, Castillo EM, Davis RN, et al. Brain activation profiles during the early stages of reading acquisition. *J Child Neurol* 2002; 17: 159-63.
- Simos PG, Fletcher JM, Bergman E, Breier JI, Foorman BR, Castillo EM, et al. Dyslexia-specific brain activation profile becomes normal following successful remedial training. *Neurology* 2002; 58: 1203-13.

Figura 1.

Sensor MEG de 148 canales que se coloca cubriendo la superficie craneal del sujeto.



Figura 2.
Localización y seguimiento MEG de las áreas corticales implicadas
en una tarea lingüística.



