



Efectos del alcohol sobre la excitabilidad y la conectividad corticales estudiados mediante la combinación de estimulación magnética transcranial y electroencefalografía de alta resolución.

Seppo Kähkönen

La excitabilidad cortical puede estudiarse directamente combinando la estimulación magnética transcranial (EMT) con métodos de imágenes cerebrales como la electroencefalografía de alta resolución (EEG). Las áreas motoras y no motoras pueden estudiarse y la actividad cerebral concomitante puede medirse. El etanol puede modular las respuestas electroencefalográficas de la corteza motora evocadas por la EMT, observándose los efectos más importantes en la corteza prefrontal derecha, lo que indica que el etanol cambia la conectividad funcional. Es más, el etanol disminuye la amplitud de las respuestas EEG tras la estimulación prefrontal izquierda, principalmente en las zonas anteriores de la corteza, lo que puede asociarse con la disminución de la excitabilidad prefrontal cortical. En conjunto, la EMT combinada con la EEG aporta una nueva perspectiva de las acciones de las drogas que actúan en el sistema nervioso central en el nivel cortical.

Abstract

Cortical excitability can be studied directly by combining transcranial magnetic stimulation (TMS) with brain imaging methods such as electroencephalography (EEG). Motor and non-motor areas can be stimulated and subsequent brain activity can be measured. Ethanol has been shown to modulate EEG responses evoked by motor-cortex TMS, the effects being largest at the right prefrontal cortex, indicating that ethanol changes the functional connectivity. Furthermore, alcohol decreases the amplitude of EEG responses after left prefrontal stimulation mainly in anterior parts of the cortex, which may be associated with the decrease of the prefrontal cortical excitability. Taken together, TMS combined with EEG provides a new insight to the actions of CNS drugs at the cortical level.

La estimulación magnética transcranial (EMT) es una herramienta directa y no invasiva para el estudio de las propiedades neurofisiológicas del cerebro humano en reposo y en actividad.¹ En la EMT se genera un campo magnético que se modifica con el tiempo a través de la aplicación de pulsos de corriente generados por un estimulador en espiral colocado por sobre la cabeza. Esto induce un campo eléctrico en el cerebro, lo que resulta en una despolarización de las membranas y en la activación de las neuronas. Los potenciales motores evocados (PME) de diferentes músculos provocados por pulsos EMT únicos o dobles pueden utilizarse para obtener mediciones de la excitabilidad cortical tales como el umbral motor (UM) y el período silente (PS), las cuales reflejan el grado de inhibición de la corteza motora. Posteriormente se desarrollaron técnicas de pulsos apareados en las que se determinaron los efectos de un primer estímulo condicionante (S1) sobre la amplitud de los PME provocados por un segundo estímulo prueba (S2), como función del intervalo interestímulo (IIE).² Con IIE cortos, en el intervalo de 10 a 40 ms, la EMT es facilitada por el S1, mientras que a intervalos más prolongados, la EMT generalmente es inhibida. Se ha sugerido que los mecanismos intracorticales son los responsables de la facilitación así como de la inhibición de los pulsos apareados. Estos parámetros corticales evocados por la EMT han sido ampliamente utilizados por más de una década para estudiar los efectos de diferentes drogas, incluido el alcohol, sobre la corteza motora, mostrando cambios selectivos en distintos parámetros, dependiendo de la

acción sobre el sistema nervioso central (SNC) de cada droga por separado (véase referencia 3).

Sin embargo, la medición de las respuestas de los PME luego de la EMT nos permite estudiar la excitabilidad cortical sólo indirectamente. Además, sólo áreas corticales limitadas (p. ej.: con salida externa, las cortezas visual y motora) pueden explorarse con este método en ausencia de datos adicionales provistos por otros métodos de imágenes cerebrales que midan de manera directa la activación neuronal de diferentes áreas cerebrales.

Recientemente, la EMT fue combinada con distintas técnicas de imágenes cerebrales como la tomografía por emisión de positrones (PET),^{4,5} la resonancia magnética funcional (fMRI) y la electroencefalografía de alta resolución (EEG).⁷

Aunque la PET y la fMRI brindan información espacial precisa acerca de la activación cerebral inducida por la EMT tienen muy baja resolución temporal. Por otra parte, la EMT asociada con la EEG, desarrollada originalmente por el laboratorio BioMag (Helsinki, Finlandia), mide la activación neuronal en el intervalo de los milisegundos, adecuándose al estudio de respuestas neuronales transitorias y la extensión de la activación desde el sitio de estimulación a otras áreas del cerebro. Por ejemplo, la estimulación del área sensoriomotora izquierda de la mano provoca una respuesta inmediata dependiente de la intensidad en el sitio estimulado y una activación subsiguiente, tras 20 ms de estimulación, en el hemisferio contralateral.^{7,8} La EMT combinada con la EEG también se ha aplicado sobre áreas corticales no motoras tales como la corteza prefrontal. La EMT prefrontal provocó un aumento de las respuestas EEG dependientes de la intensidad, pero el grado de activación varió en diferentes intervalos tras la estimulación.⁹ La asociación entre la EMT y la EEG permite estudiar las diferencias de la excitabilidad entre diferentes áreas corticales. La reactividad cortical tras la EMT prefrontal fue más baja comparada con la observada tras la EMT de la corteza motora. Sin embargo, las reactividades tras las EMT de las cortezas prefrontales y frontales se correlacionan positivamente.¹⁰ Los estudios con EMT que evocaron las respuestas EEG dependientes de la intensidad confirmaron que la reactividad prefrontal cortical es menor que la de la corteza motora.¹¹

En este estudio, el giro frontal izquierdo medio (BA46) fue identificado a partir de MRI individuales y seleccionado como sitio de estimulación. La determinación estereotáxica de la corteza prefrontal nos permitió evitar la variabilidad en el sitio de estimulación entre los sujetos. Estos estudios indican que la EMT/EEG nos permite obtener pruebas directas de los cambios transitorios evocados por la EMT en cuanto a la activación neuronal, con una resolución espacial del orden de los milisegundos bajo diferentes condiciones.

La ingestión aguda de etanol posee efectos variados sobre las funciones cerebrales, especialmente en la corteza. Algunos de los síntomas de la intoxicación por alcohol pueden relacionarse con alteraciones de las funciones corticales. Los estudios electrofisiológicos llevados a cabo en humanos mostraron que el alcohol modifica los ritmos EEG espontáneos, lo que resulta en un aumento de la amplitud alfa y un enlentecimiento de la frecuencia alfa dominante (véase referencia 12).

Los estudios EEG cuantitativos muestran que el alcohol produce alteraciones en theta y un enlentecimiento de la actividad alfa. También se observó que con el etanol se atenúan diferentes potenciales relacionados con eventos, los cuales son cambios EEG promedio fijados temporalmente a estímulos externos. Se encontró que el etanol atenúa consistentemente las amplitudes de los potenciales auditivos N1, P3 y las de flexiones MMN (véanse 13, 14).

Sin embargo, estos estudios proveen información acerca de los efectos del alcohol sobre la activación neuronal y las funciones neurofisiológicas, pero aportan muy poco en cuanto a identificar las fuentes de las redes neuronales involucradas en la intoxicación alcohólica.

Los efectos del alcohol fueron estudiados sobre las respuestas EEG evocadas por la estimulación magnética, demostrando el potencial de la asociación EMT/EEG para los estudios neuropsicofarmacológicos. Se administró una dosis de 0.8 g/kg de etanol a sujetos sanos; las respuestas EEG a la EMT de la corteza motora izquierda fueron registradas antes y después de la

prueba con etanol.¹⁵ Aunque las respuestas evocadas por la EMT fueron bastante robustas, se las promedió para obtener una buena relación señal-ruido. Se pueden obtener respuestas de alta calidad al promediar 50 o más respuestas individuales tras eliminar los períodos con artificios (de técnica), por ejemplo, aquellos contaminados por el parpadeo. Para evitar los artificios en el EEG provocados por los pulsos de la EMT se diseñó un amplificador EEG para ser utilizado con dicha estimulación.¹⁶ El etanol modificó las respuestas EEG principalmente tras 45 ms de estimulación en el sitio predeterminado y en las áreas frontales derechas. Para localizar los efectos de manera precisa se utilizó la estimación de la norma mínima, un método de resolución inverso. La activación del área prefrontal pareció estar claramente afectada, lo cual sugiere que el alcohol modificó la conectividad funcional entre la corteza motora izquierda y la corteza prefrontal derecha.

En otro estudio se analizaron los efectos del alcohol sobre la corteza prefrontal.¹⁷ El diseño y el prototipo de la estimulación fueron similares al estudio previo, pero en lugar de la corteza motora se estimuló la corteza prefrontal izquierda. El sitio de estimulación se eligió de acuerdo con puntos de referencia externos, es decir 5 cm anteriores del sitio de estimulación óptima del abductor del dedo meñique derecho.

Los resultados mostraron que el alcohol disminuyó significativamente la amplitud del campo general (GMFA), el cual fue utilizado como un marcador de la activación cerebral global. Debido a que la EMT produjo un clic velado se utilizó una pieza de plástico para excluir el papel del estímulo auditivo. Cuando la activación inducida por el clic fue sustraída a la activación EMT real, la GMFA mostró una disminución similar. El efecto fue más grande para los electrodos anteriores, lo que indica que la disminución máxima de la excitabilidad provocada por el alcohol fue evidente en las áreas frontales. La disminución de la excitabilidad prefrontal puede estar asociada a los síntomas de la intoxicación alcohólica como la labilidad del estado de ánimo y las alteraciones de la atención, la memoria y el juicio.

En conclusión, la EMT/EEG es una nueva herramienta para el estudio de las diferentes drogas con acción en el SNC y que operan en el nivel cortical. Los diferentes procesos corticales pueden separarse y los efectos de las drogas sobre éstos pueden explorarse. La EMT combinada con la EEG nos permite investigar los efectos de las drogas sobre diferentes áreas corticales. Esto nos faculta para obtener datos espaciales y temporales precisos en cuanto a los efectos de dichas drogas sobre la excitabilidad y la conectividad entre las áreas corticales que no son accesibles con otros métodos de imágenes cerebrales

Bibliografía del artículo

1. Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Neurophysiol* 1991; 8: 26-37.
2. Ziemann U. Paired pulse techniques In Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (eds), *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. Arnold, London, New York, New Delhi, 2002, pp. 141-162.
3. Kähkönen S, Ilmoniemi RJ. Transcranial magnetic stimulation. Applications for neuropsychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 257-261.
4. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 3178-3184.
5. Bohning DE, Shastri A, McConnel KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts DR, Teneback C, Vincent DJ, George MS. A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatr* 1999; 45: 385-394.
6. Bohning D, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Andersen SW, Dannels WR, Haxthausen EU, Vincent DJ, George MS. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Invest Radiol* 1998; 33: 336-340.
7. Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen H, Näätänen R, Katila T. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *NeuroReport* 1997; 8: 3537-3540.
8. Komssi S, Kähkönen S, Ilmoniemi RJ. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2004; 21: 154-164.

9. Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ. Prefrontal TMS produces smaller EEG responses than motor-cortex TMS. Submitted
10. Kähkönen S, Wilenius J, Komssi S, Ilmoniemi RJ. Distinct differences in cortical reactivity of motor and prefrontal cortices to magnetic stimulation. Clin Neurophysiol 2004; 115: 583-588.
11. Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ. Prefrontal TMS produces intensity-dependent EEG responses in humans. Submitted
12. Noldy NE, Carlen PL Acute, withdrawal, and chronic alcohol effects in man: event-related potential and quantitative EEG techniques. Ann Med 1990; 5: 333-339.
13. Jääskeläinen IP, Näätänen R, Sillanauke P Effect of acute ethanol on auditory and visual event-related potentials: a review and reinterpretation. Biol Psychiatr 1996; 40: 284-291.
14. Kähkönen S, Marttinen Rossi E, Yamashita H. Alcohol impairs auditory processing of frequency changes and novel sounds: a combined MEG and EEG study. Psychopharmacol, in press
15. Kähkönen S, Kesäniemi M, Nikouline VV, Karhu J, Ollikainen M, Holi M, Ilmoniemi RJ. Ethanol modulates cortical activity: direct evidence with combined TMS and EEG. NeuroImage 2001; 14: 322-328.
16. Virtanen J, Ruohonen J, Näätänen R, Ilmoniemi RJ. Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation. Med Biol Eng Comp 1999; 37:322-326.
17. Kähkönen S, Wilenius J, Nikulin VV, Ollikainen M, Ilmoniemi RJ. Alcohol reduces prefrontal cortical excitability in humans. A combined TMS and EEG study. Neuropsychopharmacol 2003; 28: 747-754.

Seppo Kähkönen

Columnista Experto de SIIC

Senior researcher. Specialization field Psychiatry, psychopharmacology, neuroscience.

Institución:

BioMag Laboratory, Helsinki University Central Hospital and Cognitive Brain Research Unit, University of Helsinki, Finland.

Recepción del artículo: 30 de Agosto, 2004.

FUENTE: *Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)/Artículos.*

<http://www.siicsalud.com/dato/dat042/05406017.htm>

