

Procesamiento de señales magnéticas del corazón y el cerebro fetales

LOS AVANCES DE LA DÉCADA PASADA EN CUESTIÓN TECNOLÓGICA HAN PERMITIDO A LOS CIENTÍFICOS DEL ÁREA INVESTIGAR DIRECTAMENTE EL DESARROLLO FUNCIONAL DEL CORAZÓN Y EL CEREBRO HUMANO DESDE LA GESTACIÓN MISMA. DIVERSAS TÉCNICAS PARA LA EXAMINACIÓN DE LOS SISTEMAS CARDIOVASCULARES Y NERVIOSO PRENATAL PERMITEN HACER UNA EVALUACIÓN DEL DESARROLLO FETAL EN CONDICIONES SALUDABLES, ASÍ COMO LA IDENTIFICACIÓN CLÍNICA DE PATOLOGÍAS RELEVANTES.

David Gutiérrez Ruiz

A pesar de que en el último siglo se alcanzaron logros significativos en el estudio del corazón y cerebro humanos, es muy probable que los desarrollos más importantes se encuentren aún por venir. Los avances de la década pasada en cuestión tecnológica han permitido a los científicos del área investigar directamente el desarrollo funcional del corazón y el cerebro humano desde la gestación misma. Diversas técnicas para la examinación de los sistemas cardiovasculares y nervioso prenatal permiten hacer una evaluación del desarrollo fetal en condiciones saludables, así como la identificación clínica de patologías relevantes.

Existe una gran variedad de técnicas invasivas y no invasivas que permiten obtener información de la actividad del corazón fetal, entre otras, el ultrasonido Doppler (utilizado para monitorear el ritmo cardiaco), el análisis ultrasónico de modo M y la electrocardiografía fetal (mediante electrodos uterinos o con electrodos colocados sobre la superficie abdominal de la madre). Todos estos métodos tienen la ventaja de que su instrumentación no es tan sofisticada y son

utilizables clínicamente con un grado razonable de entrenamiento. Sin embargo, su resolución no es óptima, especialmente en etapas tempranas de la gestación. Otros métodos, como la fonocardiografía, no son considerados de uso rutinario, mientras que la magnetocardiografía fetal es una técnica relativamente nueva, que usa registros del campo magnético del corazón fetal detectados cerca del abdomen materno. Esta última técnica supera en resolución a todas las mencionadas anteriormente, ya que es capaz de registrar ritmos cardiacos fetales en etapas tan tempranas como la semana 16 de la gestación. Sin embargo, la instrumentación requerida para medir los campos magnéticos fetales es aún sofisticada y muy cara para aplicaciones clínicas.

En lo que respecta al estudio de la actividad cerebral del feto *in utero*, clínicamente se llegan a realizar mediciones de electroencefalografía utilizando electrodos superficiales en la cabeza del feto, tras la ruptura de las membranas amnióticas durante la labor de parto. Sin embargo, en la actualidad sólo contamos con dos tipos de tecnologías no invasivas de reciente introducción para la

DAVID GUTIÉRREZ RUIZ Ingeniero Mecánico Electricista egresado de la UNAM en 1997, maestro en Ingeniería Electrónica y doctor en Bioingeniería por la Universidad de Illinois en Chicago en 2000 y 2005, respectivamente. Realizó una estancia posdoctoral en el Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas de la UNAM de marzo de 2005 a mayo de 2006. En junio de 2006 se incorporó al

Cinvestav, Unidad Monterrey, como investigador nivel 2B. Su investigación es en el área de procesamiento estadístico de señales y sus aplicaciones a la biomedicina. También está interesado en el procesamiento de imágenes, neurociencias y algoritmos en tiempo real. davidgtz@cinvestav.mx



Figura 2. Vista frontal del arreglo de SQUIDs del sistema SARA.

medición de la actividad cerebral fetal: la resonancia magnética funcional y la magnetoencefalografía. Ambas técnicas tienen varias ventajas y desventajas con respecto a su aplicación en estudios fetales. La resonancia magnética funcional tiene limitaciones inherentes que incluyen la dificultad de acceder al espacio de medición, altos niveles de sonido y problemas relacionados con la seguridad de exponer al feto a altos campos y gradientes magnéticos. Sin embargo, la resonancia magnética funcional provee información tanto funcional como anatómica. En contraste, la magnetoencefalografía fetal es un método totalmente pasivo y no invasivo con resolución temporal superior, pero que no provee información anatómica. Esta información adicional tiene que ser obtenida de alguna técnica de imagenología complementaria, tal como el ultrasonido.

En este artículo revisaremos los principales avances en las técnicas de examinación fetal basadas en señales magnéticas, es decir, la magnetocardiografía fetal (fMCG) y la magnetoencefalografía fetal (fMEG). Comenzaremos con una breve explicación del origen de los campos magnéticos que se producen en sistemas biológicos y las condiciones en las que se modela su comportamiento. Más adelante hablaremos de la instrumentación necesaria para la medición de dichos campos en el feto y, en especial, de nuestra experiencia con el sistema SARA (siglas en inglés del *SQUID Array for Reproductive Assessment*) en el análisis de señales de fMCG y fMEG. En ambos casos caracterizaremos las señales

que se obtienen: hablaremos de su magnitud, su comportamiento temporal y espacial, y de las fuentes de ruido que las afectan. Finalmente, veremos algunas técnicas de procesamiento utilizadas para obtener información de la actividad fisiológica del feto a partir de dichas señales magnéticas, así como sus ventajas y desventajas para su potencial aplicación clínica en examinación fetal.

Bioelectromagnetismo

El bioelectromagnetismo es una disciplina que examina los fenómenos eléctricos y magnéticos que se generan en los tejidos biológicos (J. Malmivuo y R. Plonsey, 1995). Estos fenómenos incluyen el comportamiento de los tejidos excitables (fuentes bioelectromagnéticas), las corrientes y los potenciales eléctricos generados en un volumen (en nuestro caso, un órgano como el corazón o el cerebro), los campos magnéticos dentro y fuera del cuerpo, entre otros.

En el contexto del bioelectromagnetismo estudiamos el comportamiento de grupos de células excitables, tales como neuronas o miocitos (células musculares), que responden a impulsos eléctricos y transmiten esa excitación a células vecinas. La respuesta de cientos o miles de células en una región pequeña produce una corriente eléctrica, que progresivamente se va distribuyendo en el volumen formando un campo eléctrico. La generación de campos eléctricos a partir de fuentes biológicas es a lo que llamamos *fenómeno bioeléctrico*. Este fenómeno tiene variaciones en tiempo y espacio, dependiendo de la magnitud y dirección de la excitación, la conformación del volumen y las propiedades eléctricas de los tejidos en cuestión. Dicha variación en el campo eléctrico genera un campo magnético; esto, de acuerdo con la ley universal establecida por Maxwell, la cual indica que siempre que exista un campo bioeléctrico, existirá un campo *biomagnético* y viceversa.

En el caso del cerebro, grupos de miles de neuronas se activan de manera organizada en regiones específicas de la corteza ante un estímulo. Esta activación produce un flujo eléctrico sobre la corteza, que a su vez genera un campo magnético del orden de 50-500 fT (fempta Teslas), lo que corresponde a 10^{-9} o 10^{-10} veces el campo gravitacional de la Tierra. La medición de estos campos fuera de la cabeza es a lo que se denomina magnetoencefalografía (MEG) y su implementación está basada en dispositivos superconductores de interferencia cuántica (SQUID, por sus siglas en inglés). Los SQUIDs son detectores sensibles a los pequeños

En la actualidad, sólo contamos con dos tipos de tecnologías no invasivas de reciente introducción para la medición de la actividad cerebral fetal: la resonancia magnética funcional y la magnetoencefalografía.

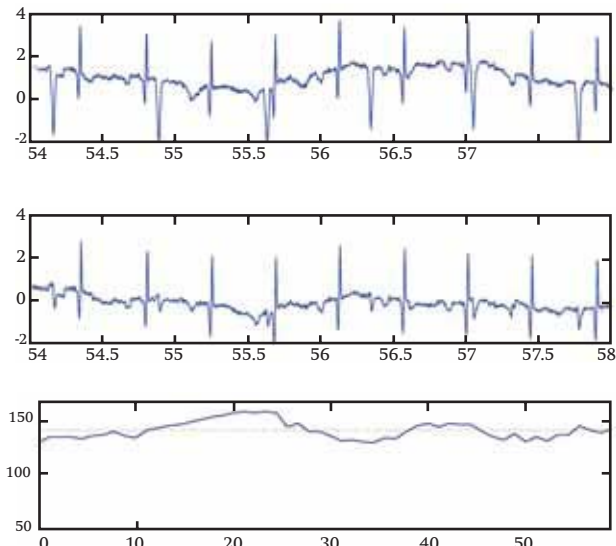


Figura 3. Monitoreo del ritmo cardiaco de un feto en la semana 33 de gestación utilizando señales de fMCG capturadas por un SQUID del sistema SARA. (Sup.) Sección de la señal combinada de mMCG y fMCG (ft vs. segundos). (Cen.) Señal de fMCG extraída. (Inf.) Ritmo cardiaco fetal (latidos por minuto vs. segundos).

campos biomagnéticos, y es mediante un arreglo de varios de estos detectores distribuidos sobre la cabeza que se logran las mediciones. Desde su introducción (D. Cohen, 1972), el MEG ha generado nuevas piezas de información acerca del funcionamiento del cerebro humano y se espera que esta tecnología crezca en importancia conforme emerjan nuevas aplicaciones clínicas. Más información de la teoría, la instrumentación y las aplicaciones clínicas del MEG puede encontrarse en M. Mähäläinen y cols. (1993).

En lo que respecta a mediciones fuera del tórax de los campos biomagnéticos producidos por la actividad cardíaca, éstas se realizan con la magnetocardiografía (MCG). La metodología del MCG está íntimamente relacionada con la del MEG: en lugar del cerebro, el volumen en cuestión es el corazón, en donde redes de miocitos distribuyen corrientes de excitación a sus células vecinas. Aunque el corazón es la fuente biomagnética más grande de nuestro cuerpo, la magnitud del MCG se encuentra alrededor de 100 pT (pico Teslas), que es aproximadamente 10^{-6} veces el campo gravitacional de la Tierra. Mucha de la teoría y la práctica relacionada con el MEG igualmente se aplica al MCG (J. Nenonen y cols., 1991) bajo la consideración de que la geometría del tórax es mucho más compleja que la de la cabeza, aunque el cerebro es funcionalmente más complejo que el corazón.

Hasta este punto hemos hablado en forma general del origen del fenómeno biomagnético y cómo es medido: en el cerebro usando MEG y en el corazón con MCG. Sin embargo, las condiciones volumétricas se complican aún más cuando estudiamos el mismo fenómeno en el feto. En la actualidad existe un gran interés en problemas relacionados con la selección del tipo de volumen (simple o realístico), el número y la geometría de cada uno de los

compartimentos a considerar (abdomen materno, cuerpo del feto, placenta, útero), la posición del feto, su orientación y periodo gestacional. Otro problema de gran importancia está relacionado con el diseño del arreglo óptimo de SQUIDS que proporcione una mejor señal de fMCG y fMEG. A continuación discutiremos algunos de los avances en estas áreas.

Adquisición de señales

Los estudios de fMCG y fMEG se realizan utilizando magnetómetros con uno o hasta varios SQUIDS colocados sobre el abdomen de la madre. Estos sistemas usualmente operan en cámaras blindadas que reducen el ruido externo. Algunos ejemplos de estos sistemas se muestran en la figura 1. De ellos, el sistema SARA es el único sistema no invasivo dedicado a estudios fetales (S. Robinson y cols., 2000). El sistema cuenta con un arreglo de 151 SQUIDS distribuidos sobre un área cóncava de 850 cm², diseñada específicamente para cubrir el abdomen materno (figura 2). Este diseño permite a la madre mantenerse sentada durante las mediciones, lo que es menos confinante y reduce el riesgo de producir compresión hipotensiva, como podría suceder en posición supina. Con SARA se pueden llevar a cabo investigaciones sobre la actividad cerebral del feto por respuesta evocada utilizando estímulos visuales y auditivos, así como mediciones de la actividad espontánea (H. Preissl y cols., 2005). Además, es posible monitorear en tiempo real el ritmo cardíaco fetal utilizando algoritmos de extracción de las señales cardíacas materna y fetal a partir de las señales adquiridas por el sistema SARA (D. Gutiérrez y cols., 2004).

La señal obtenida por el sistema SARA corresponde a un conjunto de campos generados por diversas fuentes biológicas, tales como el corazón materno, músculo uterino, estómago materno, así como ruido magnético producido por el movimiento, además de las señales de fMCG y fMEG deseadas. Es por ello que el primer paso en el estudio de las señales fetales corresponde a la separación de las componentes de interés mediante técnicas de procesamiento de señales. Una vez canceladas las fuentes no deseadas, el magnetocardiograma materno (mMCG) y el fMCG son las señales dominantes, quedando el fMEG oculto bajo ellas. La magnitud del fMEG se encuentra en el orden de los 10 a los 80 fT, mientras que el fMCG y mMCG pueden alcanzar valores de hasta 10 pT. Cerca del corazón materno, el mMCG tiene una magnitud de hasta 100 pT. Por ello, separar la señal de fMEG y comprobar su origen fisiológico no es tarea fácil. Para eso se utilizan métodos avanzados de proyección ortogonal y de redistribución topográfica de las señales (J. Vrba y cols., 2004).

fMCG

El uso de instrumentos como el sistema SARA permite monitorear continuamente al feto en forma segura, con el fin de caracterizar tanto su desarrollo normal como para identificar posibles patologías. La gran mayoría de

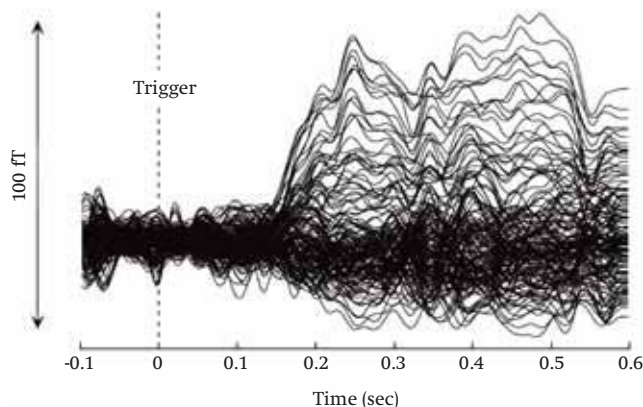


Figura 4. Colección de las 151 señales de fMEG en respuesta evocada auditiva obtenidas con SARA.

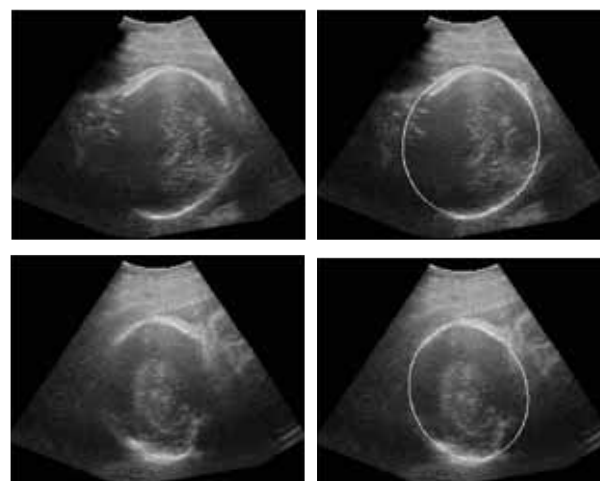


Figura 5. Imágenes de ultrasonido en los planos transaxial (fila superior) y sagital (fila inferior) mostrando la aproximación de la geometría de la cabeza del feto con elipses. En la primera columna se muestra la imagen original, mientras que en la segunda se muestra la aproximación lograda.

los esfuerzos se han enfocado al estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco (en inglés *heart rate variability* o HRV) y, en particular, al estudio de ciertas variables de la señal de HRV, que están íntimamente relacionadas con aspectos fisiológicos del desarrollo normal del feto. Actualmente, el seguimiento del ritmo cardiaco fetal representa uno de los elementos más importantes en la evaluación clínica y el estudio del desarrollo neuronal del feto. Sin embargo, la detección de la señal de fMCG depende de la habilidad de separarla de la señal de mMCG. Por ello, los sistemas de monitoreo del ritmo cardiaco fetal no sólo tienen que lidiar con este problema, sino que deben ser computacionalmente simples y con suficiente rapidez en el procesamiento para lograr captar pequeños cambios en el ritmo de un latido a otro.

En estas condiciones, se ha propuesto un método para monitoreo del ritmo cardiaco fetal en tiempo real (D. Gutiérrez y cols., 2004; S. Waldert y cols., 2005). Este método se basa en la detección de la componente R (pico positivo de la señal cardiaca asociado con la depolarización ventricular) del fMCG a partir de señales adquiridas por el sistema SARA de manera continua. Un ejemplo de los resultados obtenidos con este sistema de monitoreo se muestra en la figura 3, en donde la señal combinada de mMCG y fMCG (figura 3 sup.) es tratada con técnicas de filtrado adaptativo para extraer la señal de fMCG (figura 3 cen.). Una vez que se cuenta con la señal de fMCG, el ritmo cardiaco es calculado como un promedio móvil ponderado de la distancia entre las componentes R a cada latido (figura 3 inf.). Este método ha probado ser efectivo para la estimación del ritmo cardiaco fetal en tiempo real con un nivel bajo de error en la estimación, por lo que actualmente se estudia su implementación en sistemas de monitoreo clínico, donde el seguimiento de los signos vitales del feto es necesario.

Entre las ventajas con las que cuenta el fMCG, comparado con métodos clínicos convencionales de exploración fetal, podemos mencionar la detección temprana (el fMCG puede ser detectado desde la semana 16 de gestación) y su superior resolución temporal (con capacidad de detectar cambios en la señal en el orden de milésimas de segundo). Es por ello que actualmente se analiza el uso de esta tecnología para el estudio del HRV fetal y se busca establecer la relación existente entre este índice de variabilidad, la influencia del sistema nervioso autónomo y los procesos de maduración y plasticidad neuronal del feto (D. Gutiérrez y H. Preissl, 2007).

fMEG

El interés en usar MEG para estudiar el cerebro fetal ha crecido desde que se reportaron las primeras mediciones de respuesta neuronal fetal a estímulos auditivos (T. Blum y cols., 1985). Desde entonces, no sólo se han logrado avances significativos en la detección de respuesta evocada tanto a estímulos auditivos como visuales, sino también en la detección de actividad neuronal espontánea del cerebro fetal (H. Preissl y cols., 2004).

En la mayoría de los estudios de respuesta evocada, el procedimiento general se basa en la detección de cambios en la señal de fMEG alrededor de los 200 ms (milisegundos) después de alguna estimulación. Esto se asemeja al componente de actividad cerebral que se observa en adultos y se conoce como componente N100. Un ejemplo de este cambio en la actividad cerebral en el feto puede verse en la figura 4. En ese caso, el pico de la señal de fMEG alcanza magnitudes de entre 30 y 175 fT en un periodo de 125 ms a 200 ms después de que un sonido (*trigger*) es presentado sobre el abdomen de la madre.

La validez fisiológica de la respuesta evocada que se mide con fMEG puede ser comprobada mediante la localización de la fuente de actividad cerebral en un

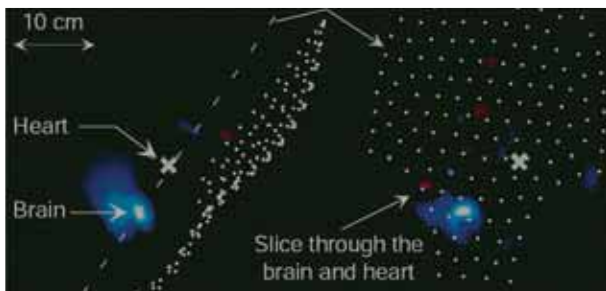


Figura 6. Mapa de actividad magnética obtenida con SARA (puntos en blanco indican la posición de los SQUIDS).

modelo fetal predefinido. Si determinamos que la señal medida realmente proviene de algún lugar en el cerebro del feto, entonces sabremos que muy posiblemente la señal sea representativa de actividad neuronal fetal. En D. Gutiérrez y cols. (2005) se propone un modelo que aproxima la geometría de la cabeza del feto a un elipsoide, mientras que la actividad cerebral se modela como un dipolo eléctrico. Entonces, a partir de mediciones de fMEG es posible determinar la magnitud, la dirección y la localización de la fuente de actividad mediante el método de estimación de máxima verosimilitud (*maximum likelihood estimate*, MLE, en inglés). Las dimensiones exactas del elipsoide que mejor aproxima la geometría de la cabeza del feto son determinadas a partir de imágenes de ultrasonido en distintos planos (figura 5). Las imágenes son captadas previo al estudio de fMEG con un equipo de ultrasonido en 3-D, con lo que se obtienen múltiples imágenes de cortes en los planos transaxial y sagital de la cabeza del feto. En cada imagen se aproxima una elipse y a partir de la colección de elipses se obtiene el elipsoide que mejor modele la cabeza del feto. Si juntamos la información funcional obtenida del fMEG (figura 4) con la información anatómica del ultrasonido (figura 5), podemos obtener mapas de actividad magnética del feto en cualquier instante de tiempo. En la figura 6 se muestra uno de esos mapas para el pico de la respuesta

evocada de un feto en la semana 33 de gestación. Podemos observar que el pico de la señal se encuentra muy cercano a la región uterina, en donde se espera localizar la cabeza del feto en esta etapa de la gestación.

El fMEG cuenta con una resolución temporal superior a la de otros métodos para analizar la actividad cerebral. Sin embargo, su resolución espacial es pobre y lejos de alcanzar los niveles obtenidos, por ejemplo, con resonancia magnética. Actualmente se trabaja en el desarrollo de métodos de procesamiento que implementan filtros espaciales para mejorar la resolución de mapas como el de la figura 6. Igualmente se planea la realización de estudios más extensos que incluyan tanto respuesta evocada como actividad espontánea, ya que el primer tipo de actividad tiene la limitante de sólo poderse observar a partir del sexto mes de gestación. El estudio de la actividad espontánea permitirá la evaluación del desarrollo neurológico fetal en conjunción con el análisis de HRV realizado con fMCG (D. Gutiérrez y H. Preissl, 2007).

Comentarios finales

Las técnicas no invasivas de fMCG y fMEG permiten el análisis de la actividad del corazón y cerebro fetales *in utero* mediante mediciones pasivas de los campos magnéticos que emanan del abdomen materno. Algunos factores que favorecen el empleo de estas técnicas sobre otras usadas en la actualidad son su gran resolución temporal, la temprana etapa de la gestación en la que se detectan y la seguridad del feto durante los estudios. Todo esto, conjuntado con técnicas avanzadas de procesamiento de señales, hace posible el análisis de distintas variables que son indicativas del normal desarrollo del feto o bien de posibles patologías. Aunque sistemas para medición como SARA todavía se encuentran lejos de su utilización clínica extensiva (principalmente por la sofisticación del sistema y su alto costo), existe gran interés en seguir trabajando en sistemas dedicados al estudio del desarrollo del corazón y el cerebro fetal. ●

[Bibliografía]

- Blum, T., Saling, E. y Bauer, R. First magnetoencephalographic recordings of the brain activity of the human fetus. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 92: 1224-1229. 1985.
- Cohen, D. Magnetoencephalography: Detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science*. 175: 664-666. 1972.
- Gutiérrez, D., Nehorai, A., McKenzie, D., Eswaran, H., Lowery, C.L. y Preissl, H. Online fetal heart rate monitoring using squid sensor arrays. En *Proceedings of the 14th International Conference in Biomagnetism*. Pp. 315-316. Boston, EUA. 2004.
- Gutiérrez, D., Nehorai, A. y Preissl, H. Ellipsoidal head model for fetal magnetoencephalography: forward and inverse solutions. *Physics in Medicine and Biology*. 50: 2141-2157. 2005.
- Gutiérrez, D. y Preissl, H. Analysis of the symptho-vagal balance in the fetus using MCG and MEG. Trabajo en progreso. 2007.
- Mähäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila, J. y Lounasmaa, O.V. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*. 65: 413-497. 1993.
- Malmivuo, J. y Plonsey, R. *Bioelectromagnetism – Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press. Nueva York. 1995.
- Nononen, J., Purcell, C.J., Horacek, B.M., Stroink, G. y Katila, T. Magnetocardiographic functional localization using a current dipole in a realistic torso. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 38: 658-664. 1991.
- Preissl, H., Lowery, C.L. y Eswaran, H. Fetal magnetoencephalography: current progress and trends. *Experimental Neurology*. 190: S28-S36. 2004.
- Preissl, H., Lowery, C.L. y Eswaran, H. Fetal magnetoencephalography: viewing the developing brain in utero. *International Review of Neurobiology*. 68: 1-23. 2005.
- Robinson, S.E., Burbank, M.B., Fife, A.A., Haid, G., Kubik, P.R., Seachev, I., Taylor, B., Tillotson, M., Vrba, J., Wong, G., Lowery, C.L., Eswaran, H., Wilson, J.D., Murphy, P. y Preissl, H. A biomagnetic instrument for human reproductive assessment. En *Proceedings of the 12th International Conference in Biomagnetism*. Pp. 919-922. Espoo, Finlandia. 2000.
- Vrba, J., Robinson, S.E., McCubbin, J., Murphy, P., Eswaran, H., Wilson, J.D., Preissl, H. y Lowery, C.L. Human fetal brain imaging by magnetoencephalography: verification of fetal brain signals by comparison with fetal brain models. *Neuroimage*. 21: 1009-1020. 2004.
- Waldert, S., Gutiérrez, D., Nehorai, A., McKenzie, D., Lowery, C., Murphy, P., Eswaran, H. y Preissl, H. Real-time access of magnetoencephalographic/cardio-graphic data: technical realization and application to online fetal heart rate recording. En *Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*. Pp. 5987-5990. Shanghai, China. 2005.