



Fundació
La Marató de TV3

XVII SIMPOSIUM

Lesiones medulares y cerebrales adquiridas



NUEVA VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LAS LESIONES DEL LÓBULO FRONTAL BASADA EN LA HIPÓTESIS DE LA NEUROPLASTICIDAD DINÁMICA Y LA COMPENSACIÓN

Francisco Barceló Galindo

Departamento de Psicología, Universidad de las Islas Baleares (UIB)





1. Resumen del proyecto

Los enfermos con lesiones cerebrales padecen un enorme sufrimiento y representan un 35% de los costes de atención sanitaria en Europa (Documento de Consenso sobre la Investigación Cerebral en Europa EJM, 2011). Sorprendentemente, en la actualidad existen pocas maneras científicamente informadas de ayudar a la recuperación de las disfunciones cognitivas sufridas por estos pacientes, especialmente en el caso de las lesiones del lóbulo prefrontal. El presente trabajo de investigación tiene por objeto ampliar nuestro conocimiento de los mecanismos neurales que subyacen a la recuperación de lesiones en el lóbulo prefrontal, incluyendo una nueva herramienta de valoración neuropsicológica y medidas electrofisiológicas avanzadas de la cognición humana para aportar información y orientación sobre la recuperación funcional en pacientes con lesiones de lóbulo prefrontal. En este contexto, el presente proyecto aborda dos cuestiones principales: (a) si el comportamiento cognitivo aparentemente normal observado con frecuencia en pacientes con lesiones prefrontales unilaterales podría verse explicado por una compensación funcional de la corteza frontal homóloga intacta, y (b) si la recuperación y compensación de las funciones prefrontales podrían explicarse mejor a partir de un modelo dinámico —en vez de estático— de plasticidad neural. Para lograr estos objetivos, se desarrolló un nuevo procedimiento de valoración que integra los métodos más modernos de análisis del electroencefalograma (EEG) con un modelo informático de la cognición humana basado en una jerarquía de procesos de control en la corteza prefrontal (Koechlin y Summerfield, 2007).

2. Resultados

Para abordar nuestras preguntas de investigación, examinamos una muestra de 22 pacientes con lesiones cerebrales reclutados en hospitales de Mallorca, y otra muestra de 27 pacientes examinados en la Cognition and Brain Sciences Unit del Medical Research Council (MRC) de Cambridge. Asimismo, se sometió a la misma prueba a una muestra de normalización integrada por personas sanas de la misma edad, género y educación que los pacientes. Se administró a todos los sujetos el nuevo procedimiento de valoración consistente en la misma secuencia de estímulos visuales presentados en tres contextos de tarea diferentes (*oddball*, *Go/NoGo*,

switch) con exigencias cognitivas cada vez mayores. La duración de cada tarea era de 20 minutos aproximadamente (figura 1).

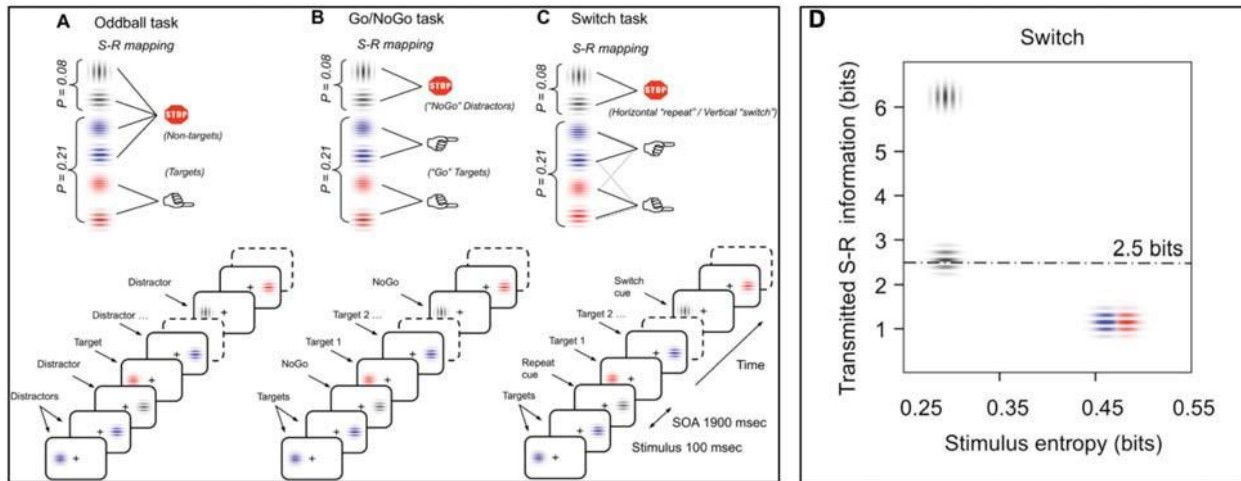


Figura 1. Nueva herramienta de valoración neuropsicológica. Las tres tareas consisten en la misma secuencia de estímulos Gabor de color mezclados con infrecuentes estímulos Gabor en gris. (A) Tarea de respuesta de elección forzada: «Pulsar un botón para Gabor rojos.» (B) Tarea de respuesta con dos elecciones forzadas: «Pulsar el botón 1 para Gabor rojos, y el botón 2 para Gabor azules.» (C) Tarea de cambio (*switch*) con estímulos grises horizontales y verticales, instruyendo a los pacientes a cambiar y repetir la tarea anterior, respectivamente. (D) Estimaciones *a priori* de la información sensomotriz en la tarea *switch* de mayor dificultad. La línea punteada señala el límite humano de retención de información en la memoria de trabajo (cf., Cooper *et al.*, 2016).

Empleando métodos convencionales de análisis de potenciales evocados (ERP) y descomposición tiempo-frecuencia de señales de EEG en la muestra de normalización integrada por controles sanos, se demostró la utilidad de las descripciones formales (es decir, basadas en la teoría de la información) de las demandas cognitivas para realizar una evaluación precisa, sensible y efectiva de los déficits cognitivos en pacientes con lesiones cerebrales. Nuestra nueva herramienta de evaluación neuropsicológica es altamente sensible a pequeños cambios, que a menudo pasan desapercibidos, en las demandas cognitivas, en correspondencia con respuestas electrofisiológicas registradas sobre el cuero cabelludo.

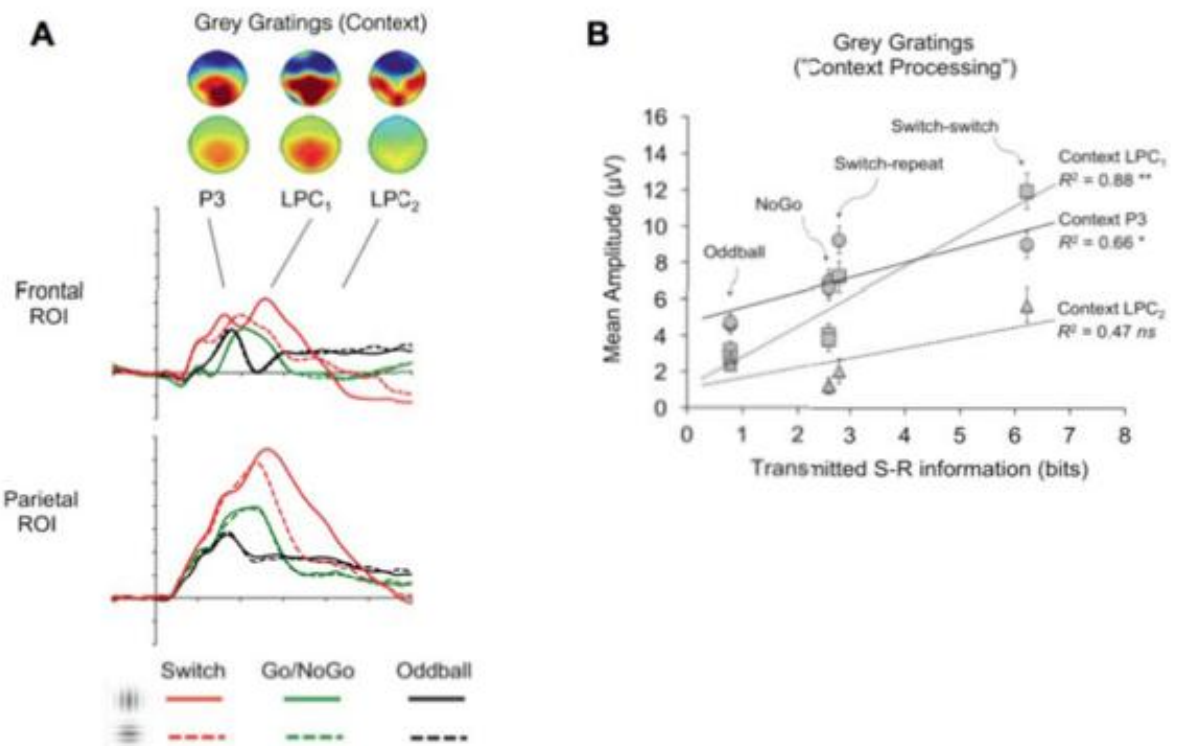


Figura 2. Análisis de respuestas cerebrales en la muestra de normalización de controles sanos. (A) Promedios de respuesta cerebral de las regiones frontal y parietal a los mismos estímulos Gabor grises presentados en tres contextos de tarea diferentes. Los incrementos graduales en las demandas cognitivas producen intensidades gradualmente crecientes de las respuestas cerebrales. (B) Asociación lineal significativa entre la información sensoriomotriz transmitida (medida en bits) y la intensidad de las respuestas cerebrales a los mismos estímulos en tareas diferentes, en consonancia con las predicciones de nuestro modelo (Barceló y Cooper, en prensa).

Grey Gratings (Context)

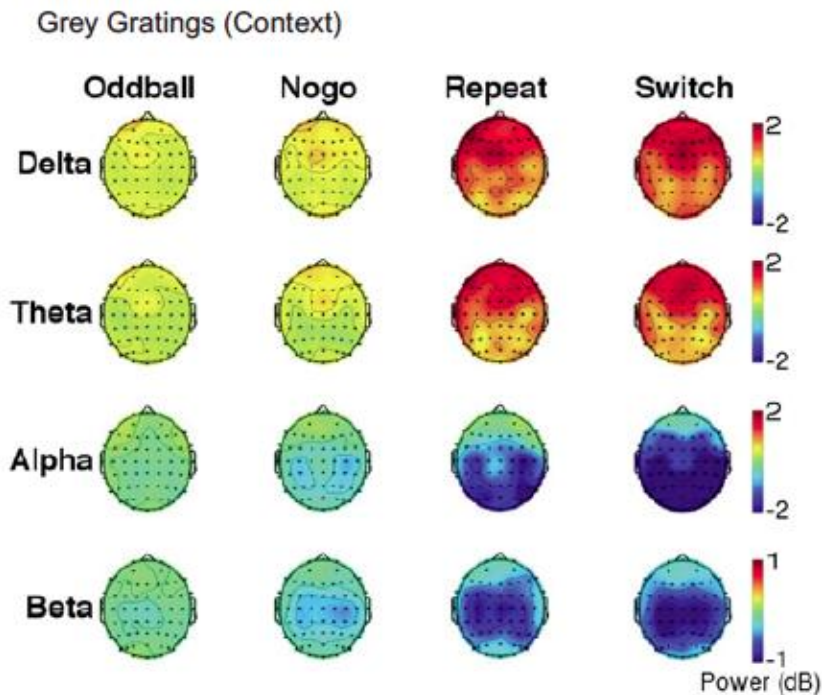


Figura 3. Topografías cerebrales que muestran una rica gama de oscilaciones en respuesta a los estímulos Gabor grises. Si bien las oscilaciones delta (2-4 Hz) y theta (4-7 Hz) se observaron en todas las condiciones, las regiones frontales mostraron mayores intensidades en respuesta ante los estímulos más informativos. Asimismo, una amplia reducción posterior en potencia alfa se asoció específicamente a estímulos grises de repetición y cambio que indicaban control cognitivo anticipativo (cf., Cooper *et al.*, 2016).

Identificamos un mapa dinámico y complejo de oscilaciones EEG relacionadas con la anticipación y ejecución de las tres tareas cognitivas utilizando nuestro nuevo procedimiento de valoración neuropsicológica. Concretamente, las oscilaciones delta frontoparietales (2-4 Hz) y las oscilaciones alfa centrales (8-12 Hz) reflejaban ejecución de la regla de tarea y el control motor, respectivamente; en tanto que las ondas theta frontales (4-7 Hz) mostraban sensibilidad a cantidades crecientes de información, y la desincronización alfa parietal reflejaba el control anticipatorio de la tarea. Se muestran ejemplos de dicha descomposición de señales de EEG tanto para sujetos de control sanos (figura 3) como para pacientes con lesiones cerebrales (figura 4B).

Muestra clínica

Algunas partes del proyecto aún no se han completado (por ejemplo, el reclutamiento

de pacientes en el MRC de Cambridge, el análisis de neuroimágenes, etc.). Por este motivo, únicamente se presentan aquí aquellos logros de los que se ha informado en foros internacionales. Actualmente estamos terminando algunos estudios clínicos debido a retrasos en el reclutamiento de pacientes que se ajusten a nuestros estrictos criterios de inclusión (es decir, lesiones prefrontales que cubran las áreas de Brodmann 6, 9, 44, 45 y 46 y lesiones temporoparietales en áreas de Brodmann 39 y 40). En los pacientes con lesiones frontales estudiados en Mallorca (figura 4A) y en Cambridge (figura 4B), se observaron respuestas electrofisiológicas anormalmente intensas procedentes de la corteza frontal contralesional intacta (a) únicamente cuando se mostraron estímulos al campo visual contralesional, y (b) exclusivamente en las condiciones de tarea que provocaban sobrecarga de información en el sistema cognitivo, conforme a una estimación basada en medidas de teoría de la información. Actualmente se están aplicando análisis avanzados de EEG desarrollados con la muestra de normalización a pacientes examinados en Mallorca y Cambridge.

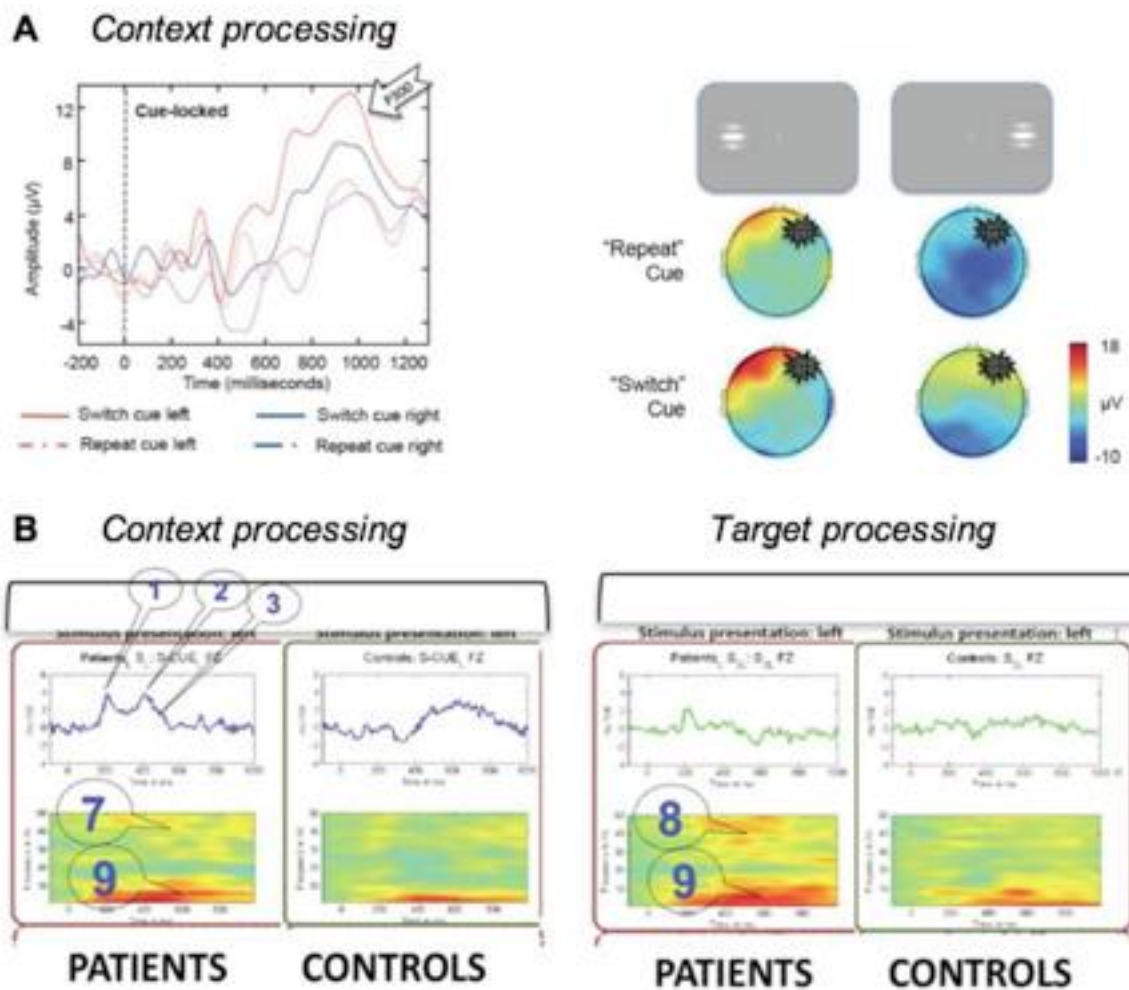


Figura 4. Compensación prefrontal dinámica. (A) Panel izquierdo: ERP frontales muestran el curso temporal de actividad en el córtex prefrontal intacto ante los estímulos grises de contenido informativo alto (líneas continuas) y bajo (líneas quebradas) presentados en los campos visuales ipsilesionales y contralesionales de los pacientes. Estas señales se midieron sobre la corteza prefrontal intacta. Panel derecho: compensación frontal dependiente de la carga informativa en la tarea de mayor dificultad. La positividad frontal lenta (600-1.000 ms) en pacientes es mayor en las regiones intactas en respuesta a los estímulos grises presentados contralateralmente a la lesión. No se observa dicha compensación en las presentaciones ipsilesionales. La estrella sombreada representa la posición relativa sobre el cráneo de la lesión de este paciente. (B) También se observan indicios de oscilaciones EEG compensatorias en las bandas alfa (8-12 Hz) y gamma (30-40 Hz) en varias condiciones de la tarea *switch* de mayor dificultad (Barceló, Enriquez-Geppert, Chamielec, 2015).

3. Relevancia y posibles implicaciones clínicas

- a) Los test neuropsicológicos convencionales para la valoración de déficits cognitivos en pacientes con lesiones frontales a menudo generan resultados asintomáticos. Nuestro novedoso procedimiento de valoración, con una presentación rápida de estímulos a los dos hemisferios visuales, demuestra ser sensible a sutiles déficits de control cognitivo que podrían pasar desapercibidos aplicando test neuropsicológicos convencionales.
- b) El comportamiento cognitivo relativamente normal observado en pacientes con daños frontales unilaterales puede explicarse —al menos en una proporción de los pacientes frontales examinados— por una compensación funcional de su corteza prefrontal intacta.
- c) La compensación de déficits cognitivos por parte de la corteza prefrontal intacta depende de factores dinámicos que cambian rápidamente de un momento a otro con las demandas de las tareas (por ejemplo, el hemisferio de visualización, cantidad y relevancia conductual de la información contextual).
- d) Los mecanismos de compensación neural pueden describirse como una intensificación de algunas respuestas cerebrales a los estímulos visuales. Esta compensación neural parece depender de un mapa complejo y dinámico de oscilaciones medidas mediante EEG.
- e) La valoración de déficits cognitivos en pacientes con lesiones cerebrales puede mejorarse significativamente mediante la utilización de estimaciones formales (por ejemplo, las matemáticas) de conceptos intuitivos tales como *carga mental* o *dificultad de la tarea*.
- f) Las conclusiones de este proyecto contribuirán a la detección sensible y efectiva en cuanto al coste de disfunciones de la atención, memoria y ejecución asociadas a las lesiones cerebrales.

4. Publicaciones o comunicaciones científicas resultantes de la investigación

Artículos científicos

Prada L, Barceló F, Herrmann CS, Escera C.

EEG delta oscillations index inhibitory control of contextual novelty to both irrelevant distracters and relevant task-switch cues.

Psychophysiology. 2014, 51, 658-672. JCR Impact factor: 2.986.

Cooper PS, Darriba Á, Karayanidis F, Barceló F.

Contextually sensitive power changes across multiple frequency bands underpin cognitive control.

NeuroImage. 2016, 132, 499-511. JCR Impact factor: 6.357.

Barceló F, Cooper PS.

An information theoretical account of late frontoparietal ERP positivities in cognitive control.

Psychophysiology. Impact factor: 2.986.

(En prensa.)

Enriquez-Geppert S, Barceló F.

Multisubject decomposition of event-related positivities in cognitive control: tackling the age related anterior shift.

(Entregado.)

Díaz-Blancat G, García-Prieto J, Maestú F, Barceló F.

Fast neural dynamics of target detection versus proactive rule updating in a task-switching analogue of the Wisconsin card sorting test.

(Entregado.)

Sastre M, Martorell R, Adrover M, Ibáñez J, Barceló F.

Relación de la hipótesis de la novedad-rutina con déficits neuropsicológicos disejecutivos en pacientes con daño cerebral frontal unilateral.

(Entregado.)

Chamielec M, Enriquez-Geppert S, Erzinclioglu S, Duncan J, Barceló F.

Novel assessment of dysexecutive deficits in patients with frontal lobe lesions based on the hypothesis of dynamic neuroplasticity and compensation.

(En preparación)

Comunicaciones orales

Barceló F, Chamielec M, Enriquez-Geppert S.

Novel assessment of dysexecutive deficits in patients with frontal lobe lesions.

Conferencia invitada a l'MRC Cognition and Brain Sciences Lab. Cambridge (Reino Unido), 19 de enero de 2015.

Barceló F, Chamielec M, Darriba Á.

Putting P300 in context: Its role in the updating of sensory versus sensorimotor representations during cognitive task-set switching.

Neuronus IBRO & IRUN Neuroscience Forum. Cracovia (Polonia), 17-19 de abril de 2015.

Barceló F.

Fast dynamics of a frontoparietal "multiple demand" system for cognitive control in cognitively impaired adults and neurological patients.

Conferencia invitada al VII Seminar on Clinical Neuropsychology. Scinawa (Polonia), 21-22 de mayo de 2014.

Barceló F, Chamielec M, Darriba Á.

Fast dynamics of a frontoparietal "multiple demand" system for cognitive control in brain damaged patients.

ICON Satellite Symposium on Cognitive Control. Newcastle (Australia), 21-22 de julio de 2014.

Pósteres

Chamielec M, Darriba Á, Villacampa J, Martorell R, Barceló F.

Interaction between the executive control and orienting networks: Evidence from event-related potentials in a task-switching paradigm.

British Association for Cognitive Neuroscience Conference (BACN 2015). Essex (Reino Unido), 10-11 de septiembre de 2015.

Darriba Á, Villacampa J, Martorell R, Chamielec M, Barceló F.

Fast dynamics of a frontoparietal "multiple demand" system for cognitive control.

International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON 2014). Brisbane (Australia), 27-31 de julio de 2014.

Frontiers Human Neuroscience.

doi: 10.3389/conf.fnhum.2015.217.00043.

Prada L, Barceló F.

Combined effects of aging and cognitive control on brain oscillations in a task-switching protocol. Conferencia invitada a la International Conference on Aging & Cognition.

Dortmund (Alemania), 25-27 de abril de 2013.

J. Psychophysiology, 27, Suppl. 1, 35-35.

Gálvez A, Darriba Á, Villacampa J, Martorell R, Prada L, Barceló F.

Effects of executive control on the flexible shifting of stimulus-response mappings in a bi-field visuomotor task with increasing cognitive demands.

International Conference on Aging & Cognition. Dortmund (Alemania), 25-27 de abril de 2013.

J. Psychophysiology, 27, Suppl. 1, 54-54.

Villacampa J, Darriba Á, Gálvez A, Martorell R, Prada L, Barceló F.

Combined effects executive control on task-set inhibition and maintenance as indexed by task-switch unspecific restart and mixing costs.

International Conference on Aging & Cognition. Dortmund (Alemania), 25-27 de abril de 2013.

J. Psychophysiology, 27, Suppl. 1, 73-73.