

Técnicas biomagnéticas y su comparación con los métodos bioeléctricos

M. Sosa, J. J. Bernal Alvarado, J. L. González, G. Gutiérrez Juárez y M. Vargas Luna

*Instituto de Física, Universidad de Guanajuato
Apdo. Post. E-143, 37000 León, Gto., México*

C. Caudillo-Cisneros y S. Márquez Gamiño

*Instituto de Investigación sobre el Trabajo, Universidad de Guanajuato
Apdo. Post 1-607, 37000 León, Gto., México*

R. Huerta

*Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Guanajuato
Apdo. Post 874, 37320 León, Gto., México*

Recibido el 14 de mayo de 2002; aceptado el 22 de julio de 2002

Los seres vivos son capaces de generar campos magnéticos. Actualmente, estos campos, a pesar de ser muy débiles, pueden ser detectados por instrumentos sofisticados, lo que abre un nuevo campo de investigación. Estudios recientes sobre este fenómeno revelan que la detección y el análisis de los campos generados en órganos como el cerebro, corazón, pulmones, hígado y otros, pueden facilitar el diagnóstico y los tratamientos de diversas enfermedades, entre otras aplicaciones. En este trabajo se presenta una comparación entre las técnicas biomagnéticas y los métodos bioeléctricos estándares. El trabajo enfatiza la importancia del uso de ambas técnicas como métodos complementarios de investigación y su utilidad en el diagnóstico de enfermedades y resalta el hecho de que ambas están basadas en los mismos principios físicos.

Descriptores: Biomagnetismo; magnetobiología; bioelectricidad

Biological systems are able to generate magnetic fields. Despite these fields being so weak, now it is possible to detect them by means of sophisticated equipments, which opens a new research field. Recent studies on this phenomenon reveal that the measurement and analysis of the fields, generated in organs such as the brain, heart, lungs, liver, etc., can be useful in the detection and treatment of several sickness, among other applications. In this work a comparison between biomagnetic and standard bioelectric techniques is provided. The work emphasizes the importance of using both techniques as complementary methods in research and their usefulness in the diagnostic of pathologies and stand out the fact that both methods are based on the same physical principles.

Keywords: Biomagnetism; magnetobiology; bioelectricity

PACS: 87.01A; 85.25; 06.30Lz

1. Introducción

En el siglo XVIII, el médico austriaco Franz Anton Mesmer (1734-1815) propuso la teoría de que todos los seres vivos estaban constituidos por un “fluído magnético”, lo que permitía que fuesen influenciados por campos magnéticos. Con base en esas ideas, el aseguraba que podía curar enfermedades a través del contacto de partes del cuerpo con objetos imantados. Sin embargo, no demoró mucho para que sus procedimientos fuesen desenmascarados como pura charlatanería [1].

Lo que Mesmer no pudo saber en su época, es que de hecho los seres vivos generan por sí mismos campos magnéticos. Hoy las relaciones entre el magnetismo y los organismos vivos multicelulares (incluyendo no sólo al hombre, sino también animales y plantas), conforman un campo de investigación prometedor, el cual es dividido en dos áreas básicas: magnetobiología y biomagnetismo [2]. La primera trata de los efectos producidos por esos campos en los organismos, lo que incluye desde la capacidad de orientación de algunos animales, como las aves en sus vuelos migratorios, hasta los controversiales daños a la salud que provienen de la exposición a ondas electromagnéticas de baja frecuencia, como las generadas por teléfonos celulares o por redes de electri-

cidad [3]. El biomagnetismo por su parte trata del estudio de los campos magnéticos generados por los propios seres vivos (ver Fig. 1). El estudio de estos campos es útil para obtener información que ayude a entender los sistemas biofísicos, para realizar diagnósticos clínicos y para crear nuevas terapias. El biomagnetismo, por exigir instrumental altamente sensible, disponible sólo a partir de los años 70's, es un área relativamente nueva, si se compara con otras disciplinas que involucran a la física.

En este trabajo se presenta una comparación entre las técnicas biomagnéticas y bioeléctricas estándar. El trabajo enfatiza la importancia del uso de ambas técnicas como métodos complementarios de investigación y su utilidad en el diagnóstico de enfermedades y resalta el hecho de que están basadas en los mismos principios físicos.

Se describen además en detalle los fundamentos y aplicaciones del magnetismo en los seres vivos. En particular, se enfatiza la importancia del magnetismo biológico en la medicina y se discuten diversas aplicaciones en: neuromagnetismo, cardiomagnetismo, pneumomagnetismo y gastrromagnetismo. Al final se describen aspectos como el tipo de detectores utilizados en la medición de campos biomagnéticos, el ruido magnético ambiental y el problema inverso para la localización defuente.

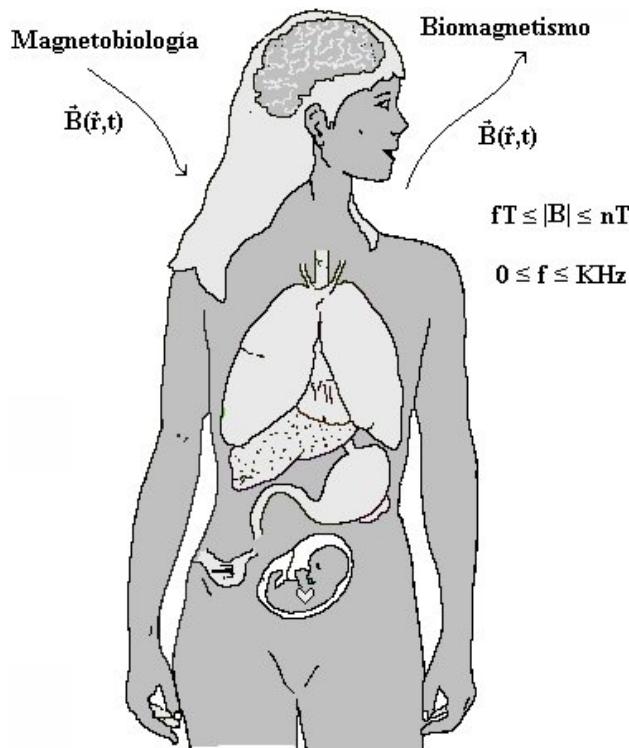


FIGURA 1. Representación esquemática del objeto de estudio de la Magnetobiología (que investiga los efectos de los campos magnéticos sobre los seres vivos) y el Biomagnetismo (que investiga los campos magnéticos generados por los propios seres vivos). La Figura muestra además los órganos donde estos estudios son de mayor relevancia, tales como: el cerebro, los pulmones, el corazón (particularmente relevante es el uso de estas técnicas en el estudio de la frecuencia cardiaca en el feto), etc.

2. Los campos magnéticos biológicos

Los campos magnéticos producidos por el cuerpo humano y por otros seres son extremadamente tenues, situándose en la escala de nT a fT . Como comparación, el campo magnético de la Tierra es del orden de $50 \mu T$ [4].

Los campos magnéticos biológicos tienen su origen en corrientes eléctricas que circulan en algunas células, como en el sistema nervioso y en el corazón, o en materiales magnéticos acumulados en ciertos órganos, como en el hígado y los pulmones. Medir tales campos permite localizar la región que los produce y determinar la intensidad de la corriente o la concentración de los materiales magnéticos acumulados [5]. Esa tarea es dificultada por la baja intensidad de dichos campos y por la presencia de otros campos magnéticos mucho más intensos como el de la Tierra y las redes eléctricas y que constituyen el llamado ruido ambiental, según se muestra en la Fig. 2.

En las células nerviosas, la corriente eléctrica responsable de la propagación de un pulso eléctrico a lo largo del cuerpo celular, es generada por variaciones en la permeabilidad de la membrana celular al paso de iones de sodio y potasio básicamente. En el corazón, la corriente es producida por el mismo mecanismo [6]. Por otra parte, diversos campos magnéticos

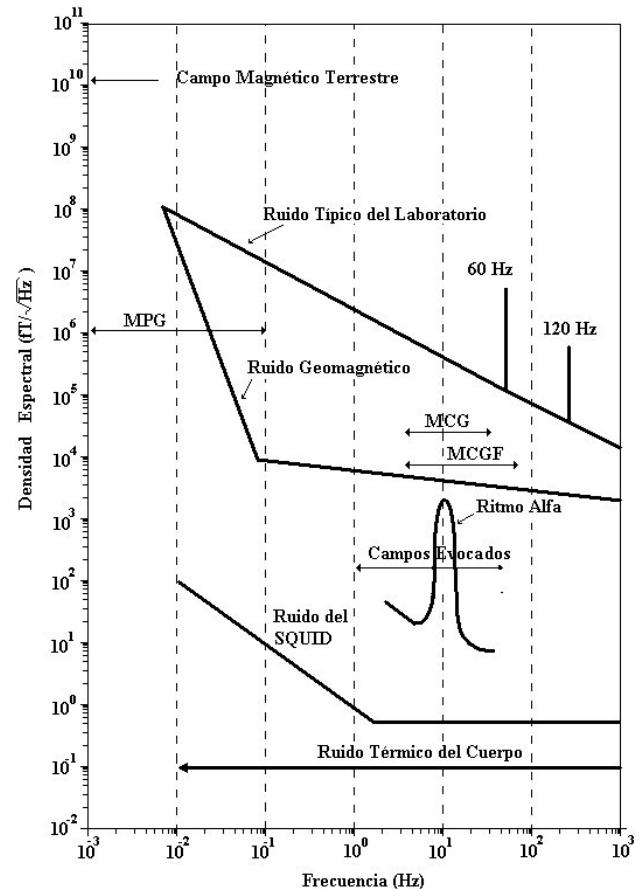


FIGURA 2. Campos magnéticos medidos en diferentes órganos y sus respectivos rangos de intensidades y frecuencias y su comparación con algunas fuentes de ruido magnético. Se observa que el ruido magnético ambiental es mucho mayor que las señales de interés. MPG – Magnetopneumograma – campos magnéticos asociados a partículas ferromagnéticas presentes en el pulmón. MCG – Magnetocardiograma – campos magnéticos producidos por la despolarización del corazón. MCGF – Magnetocardiograma Fetal – campos magnéticos producidos por la despolarización del corazón del feto. Ritmo Alfa y Campos Evocados – campos magnéticos producidos por el cerebro. Ruido del SQUID – ruido magnético de alta frecuencia. Ruido Térmico del Cuerpo – ruido magnético de baja frecuencia. Campo Magnético Terrestre – campo magnético terrestre constante. Ruido Tipico del Laboratorio – ruido ambiental típico de un laboratorio. 60 Hz y 120 Hz – señales de alta frecuencia.

producidos por otros órganos ya han sido medidos en seres humanos.

3. Posibles aplicaciones de las técnicas biomagnéticas

Los investigadores involucrados en el estudio del biomagnetismo, han explorado diversos métodos no invasivos de medición de los campos biomagnéticos, los cuales pueden ser usados para diagnósticos precisos, auxilio a tratamientos e identificación pre-quirúrgica de áreas afectadas en diferentes órganos del cuerpo. Otras técnicas, en general invasivas, consiguen en gran parte los mismos resultados, por lo que el biomagnetismo podrá ser una alternativa práctica, rápida, segura y, en algunos casos, menos costosa.

Las áreas de investigación que tienen mayor potencial para futuras aplicaciones del biomagnetismo son el neuro-

magnetismo [7], el cardiomagnetismo [8], el gastromagnetismo [9], el pneumomagnetismo [10] y la biosusceptometría [11].

3.1. Neuromagnetismo

Una de las áreas más interesantes de investigación actual es la dedicada al funcionamiento del cerebro. Preguntas fundamentales como ¿cuáles son los procesos físicos-químicos involucrados en el pensamiento y las emociones?, aún no han sido respondidas y, muy probablemente, con un largo camino por recorrer.

La contribución más reciente de la física para proponer teorías del funcionamiento del cerebro es el concepto de redes neuronales [12], que simulan cómo es que un arreglo de neuronas que trabajan en red, puede realizar una tarea de decisión, cálculo y lógica, entre otras. En la tentativa de responder algunas de esas preguntas, se han empleado varias técnicas experimentales. Hoy en día el avance tecnológico ha hecho posible la aparición de varias técnicas alternativas para el conocimiento de las funciones cerebrales. Dentro de ellas cabe destacar a la electroencefalografía (EEG), la medicina nuclear a través de la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de un fotón único (SPECT), la magnetoencefalografía (MEG) y, más recientemente la, imagen funcional por resonancia magnética (FM-RM). Todas estas técnicas presentan ventajas y desventajas, siendo una tendencia actual la combinación de varias de ellas, formando lo que se conoce como *imágenes multimodales*.

En el neuromagnetismo, que consiste en el registro de los campos magnéticos cerebrales, los datos obtenidos permiten diversas aplicaciones en la investigación sobre el funcionamiento mismo del órgano. Los campos pueden ayudar a *mappear* el procesamiento de las informaciones en el cerebro. El conocimiento de dónde y cuándo ciertas informaciones son procesadas, es importante para las neurociencias, y los datos también pueden ser una guía para entender ciertas patologías y para formular nuevas terapias.

El uso clínico de la MEG aún es limitado por el alto costo. Sin embargo, la rapidez en la obtención de datos, la no invasividad y la excelente resolución temporal la convierten en una técnica de gran potencial. Su aplicación es creciente en la determinación pre-quirúrgica de áreas afectadas del cerebro, en el mapeo de la actividad cerebral y en la localización de actividad ligada a la epilepsia [13,14].

El estudio de las actividades magnéticas cerebrales es realizado básicamente de dos maneras: i) por medio del registro de señales espontáneas del cerebro, como las ondas alfa; y ii) por el registro de respuestas a estímulos externos o campos evocados. En uno y otro, la medición necesita ser hecha en diversos puntos para que la fuente sea localizada. Los estímulos externos, por ejemplo, pueden ser producidos y aplicados de modo controlado, obteniéndose la información de interés por un proceso que promedia las señales magnéticas provenientes de las regiones activadas. Recientemente, imágenes de este tipo han sido combinadas con las obtenidas por resonancia

magnética nuclear, lo que genera las imágenes multimodales ya mencionadas [15,16].

Cabe destacar que la señal magnética generada por una sola neurona no es lo suficientemente intensa para ser detectada por los sensores magnéticos existentes actualmente. Es necesario que aproximadamente 10,000 neuronas sean activadas al mismo tiempo para producir un campo magnético detectable [5].

Un aspecto interesante es la comparación de la MEG con otros métodos estándar de uso cotidiano en la medicina. Particularmente relevante es su comparación con la EEG. Se pueden establecer diferencias importantes, así como similitudes entre los dos métodos. Ciertamente, las ventajas y validez (sensibilidad y reproducibilidad) de los resultados obtenidos con la EEG y la MEG han sido objeto de discusión en un gran número de trabajos [17-25].

Por un lado, tanto la MEG como la EEG, proporcionan información sobre la distribución de corrientes primarias en el cerebro. Cuando un tejido eléctricamente activo produce un campo eléctrico, éste simultáneamente produce un campo magnético. Así, el origen de ambas señales bioeléctricas y biomagnéticas es la actividad electromagnética del tejido. Por consiguiente la MEG y la EEG se basan en los mismos principios neuro-físico-químicos.

Sin embargo, la detección magnética de la actividad bioeléctrica de los tejidos es técnicamente distinta al método eléctrico. Una ventaja técnica del método magnético es que las señales biomagnéticas pueden ser detectadas sin colocar electrodos sobre la piel. Por otro lado, la tecnología biomagnética requiere de una instrumentación costosa, hasta el momento, especialmente en los estudios del cerebro. Así mismo, hay diferencias en el contenido de la información de las señales magnéticas y eléctricas, así como en la capacidad de estos métodos para localizar las fuentes eléctricas.

Las diferencias entre la MEG y la EEG, pueden resumirse como sigue:

1. En un modelo esférico del cráneo, la MEG es sensible sólo a las componentes tangenciales del campo, mientras que la EEG puede detectar las tres componentes ortogonales de corrientes primarias.
2. El campo eléctrico es afectado por las conductividades del cráneo y del cuero cabelludo. Por consiguiente, la interpretación de la señal de la EEG requiere un conocimiento más preciso del espesor y las conductividades de los tejidos peri e intra-craneales. En un modelo esférico, la ausencia de homogeneidad concéntrica no afecta al campo magnético en absoluto; sin embargo, esto debe ser tomado en cuenta en el análisis de los datos de la EEG.
3. La instrumentación necesaria para la MEG es hasta ahora más sofisticada y, por consiguiente, más costosa, que aquella utilizada para la EEG.
4. Las mediciones con la MEG son más rápidas, puesto que no se necesita establecer contacto entre electrodos

y el cuero cabelludo. Por otro lado, el sujeto debe estar inmóvil durante las mediciones de MEG, mientras que durante la EEG el paciente puede moverse, haciendo posible mediciones de mayor duración.

Otro aspecto, objeto de discusión respecto a las comparaciones entre estas dos técnicas, es la precisión absoluta en la determinación de la fuente eléctrica. Un ejemplo reciente es la discusión acerca del trabajo de Cohen *et al.* [18]. Estos autores argumentan que la MEG es sólo marginalmente más precisa que la EEG para localizar la actividad eléctrica cerebral. Ellos midieron simultáneamente el campo eléctrico con 16 electrodos sobre el cuero cabelludo y el campo magnético con un magnetómetro de un solo canal, basado en un dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID), colocado en 16 sitios fuera de la cabeza. La localización de varias fuentes de prueba fue calculada sobre la base de las mediciones con la MEG y la EEG, respectivamente. Este trabajo reportó un error promedio de 8 mm para MEG y 10 mm para EEG en la localización de las fuentes. Sin embargo, este artículo ha sido criticado por Hari *et al.* [26] y por Williamson [27], sobre las bases metodológicas del mismo. Otras discusiones sobre este tópico, también han sido presentadas por Anogianakis *et al.* [28] y por Van den Noort *et al.* [29].

Cohen *et al.* [18], durante su investigación, colocaron dos de las fuentes de prueba tangencialmente; en este caso el error reportado en la determinación magnética fue sólo de 5.5 mm. Por consiguiente, estos resultados apoyan la superioridad de la MEG en la localización de fuentes tangenciales. Esto concuerda razonablemente bien con el error máximo de 3 mm encontrado por Yamamoto *et al.* [30] en la localización de dipolos dentro de una esfera.

Por otro lado, Hämäläinen *et al.* [7] reportaron que bajo condiciones favorables, la MEG tiene una discriminación espacial de 2 a 3 mm para fuentes en la corteza cerebral, en tanto que su resolución temporal es superior a 1 ms.

De las discusiones presentadas se puede argumentar que la EEG y la MEG son métodos complementarios, en el sentido de que las mediciones con una técnica no siempre revelan todo lo que puede ser encontrado con la otra técnica. Por consiguiente, los mejores resultados se obtienen combinando la información de una y otra técnica. Así, el valor que tiene la MEG para el diagnóstico clínico y, más aún, la justificación de su uso (a pesar de su alto costo) comparado con el de la EEG, se basa precisamente en su utilidad en el desarrollo de estudios en paralelo a la EEG [31,32].

La MEG también puede ser utilizada en combinación con otros métodos de imágenes. La tomografía de rayos X asistida por computadora (CAT) y la imagen por resonancia magnética nuclear (MRI), proveen imágenes precisas de la anatomía del cerebro, las cuales tienen resolución de milímetros. Por su parte, las mediciones obtenidas mediante el uso de la PET dan información de la actividad metabólica con una resolución espacial de aproximadamente 4 mm, pero su resolución temporal es de decenas de segundos. Se puede considerar la combinación de estos métodos de imágenes con la

EEG y la MEG a varios niveles. Por ejemplo, podemos superponer la localización de la actividad cerebral, encontrada por la MEG, con las MRI's [33-36]. Otra aplicación de esta combinación de la MEG y los métodos de imágenes, es la determinación de las fuentes de corriente en el cerebro.

3.2. Cardiomagnetismo

Dentro de las aplicaciones del biomagnetismo, el corazón es el segundo órgano más importante, debido a la gran incidencia de enfermedades cardio-vasculares y también por las posibilidades de intervención.

Hace ya más de tres décadas que Baule y McFee [8] utilizaron bobinas de inducción para detectar el campo magnético del corazón humano, siendo ésta la primera detección realizada de un campo biomagnético. Hoy en día, la magnetocardiografía (MCG) tiene el mismo potencial de diagnóstico que la electrocardiografía (ECG) [37,38] siendo posible localizar fuentes de actividades eléctricas anormales en el corazón, sin la fijación de dispositivos en la piel del paciente o directamente en el órgano en cuestión [39]. La localización de esas fuentes de actividad anormal aún depende de la resolución del llamado problema inverso, es decir, encontrar las fuentes del campo magnético a partir de la medición de los mismos.

El avance de las investigaciones en ese sentido permitirá a la MCG identificar las áreas afectadas con gran precisión, orientando la cirugía. Hoy en día, los procedimientos quirúrgicos cardiovasculares son efectuados de modo extremadamente invasivo: un catéter introducido en el corazón, produce descargas eléctricas en varios puntos del músculo cardíaco, hasta que el área afectada es localizada. Por el contrario, la MCG facilita la localización de las áreas afectadas, reduce el trauma y agiliza la recuperación de los pacientes [40,41].

Otra aplicación del biomagnetismo es en el estudio de la frecuencia cardíaca fetal, a través de la magnetocardiografía fetal (MCGf). Desde que la primera MCGf fue registrada por Kariniemi *et al.* [42], varios grupos en todo el mundo han explorado el potencial de aplicación en el campo de la investigación de la actividad cardíaca fetal, tanto en embarazos normales, como en otros que involucran diversas patologías [43].

El bienestar del feto está reflejado por su actividad cardíaca, lo que torna importante monitorizarla durante el embarazo. El latido cardíaco fetal puede ser registrado, por medio de electrodos que se fijan en el abdomen de la madre, con ultrasonido y actualmente por biogradiómetros, que son dispositivos que detectan de modo selectivo los campos magnéticos a los que son expuestos [44]. En general, las señales obtenidas por los electrodos sufren interferencia del corazón de la madre, especialmente al final de la gestación, cuando la piel del feto está envuelta por una capa de cera (la *vérnix caseosa*), que actúa como aislante eléctrico. El ultrasonido tiene buena resolución señal/ruido, mas no proporciona la razón de latido cardíaco instantáneo, ni la forma de la onda de la actividad eléctrica del corazón. La magnetocar-

diografía fetal, en cambio, tiene buena relación señal/ruido durante toda la gestación y una óptima definición de la forma de la onda, lo que la hace excelente para observar la actividad eléctrica cardíaca de los fetos [45-48].

Al igual que en el caso de la EEG y la MEG, es importante enfatizar que ambas técnicas están fundamentadas sobre las mismas bases físicas. Las fuentes de corriente en el miocardio pueden ser investigadas por mediciones del potencial eléctrico y las componentes del campo magnético [49]. En el miocardio cada célula se polariza y despolariza durante el ciclo cardíaco y el vector de actividad eléctrica total, en cualquier instante, es la suma de los vectores para todas las células en el corazón. Inicialmente, todas las células están completamente polarizadas. Las células se comienzan a despolarizar a través de un estímulo eléctrico producido en el nodo seno-auricular (nodo SA), que queda localizado en la aurícula derecha y la onda de despolarización se propaga concéntricamente por todo el atrio (ver Fig. 3). Los vectores de las células que se están despolarizando constituyen una onda progresiva que se mueve a través del corazón, pudiendo ser captada por electrodos colocados en la piel de la región de la parrilla costal izquierda, dando origen a un trazado con diferencias de potenciales y campos magnéticos variables. En el punto de observación el potencial puede ser calculado para cada célula a través de la ecuación [5]

$$v = \frac{\vec{p} \cdot \vec{r}}{4\pi\sigma r^3}, \quad (1)$$

donde p es denominado vector de actividad eléctrica (dipolo eléctrico total) y apunta en la dirección de propagación de la onda de despolarización de un punto x_1 a un punto x_2 , como se muestra en la Fig. 3. \vec{r} es el vector que une a la célula hasta el punto de observación y es diferente para cada célula y σ es la conductividad.

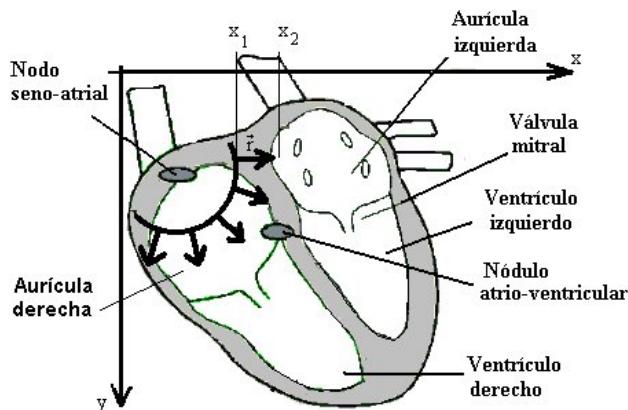


FIGURA 3. Diagrama esquemático del corazón mostrando sus principales características anatómicas. Las flechas indican los vectores de despolarización de la aurícula, propagándose en todas las direcciones a partir del nodo seno-auricular.

La onda de despolarización viaja primero sobre la aurícula derecha, dando origen a la onda P, y cuando está completamente despolarizado no existe ningún vector de actividad eléctrica debido a una pausa necesaria para el paso de la sangre a través de las válvulas atrio-ventriculares (AV). Despues

de que la señal atraviesa el nodo AV, la despolarización se dispersa rápidamente sobre el sistema de conducción en las paredes internas de los ventrículos y atraviesa el miocardio de cada ventrículo hasta la pared externa, dando origen a una onda de despolarización de los ventrículos que es conocida como el complejo QRS. La repolarización ventricular da surgimiento a la onda T. La trayectoria del vector de actividad eléctrica total durante el ciclo cardíaco normal es mostrada en la Fig. 4a. El eje x apunta hacia la izquierda del paciente, el eje y en la dirección de los pies y el eje z hacia el frente. La Fig. 4b muestra un ciclo de las ondas P, QRS y T, como es visto en una ECG [6]. En comparación al registro obtenido por la ECG, la MCG mide el campo magnético generado por estas ondas de despolarización y repolarización.

En general, ambas técnicas pueden ser usadas en forma complementaria, ya que no toda la información proporcionada por uno de estos métodos es necesariamente proporcionada por el otro [37]. En varios artículos se ha discutido además la importancia de la anisotropía y la falta de homogeneidad de la conductividad en el tejido cardíaco [50], lo cual produce algunas diferencias en la información contenida en la ECG respecto a la MCG [49].

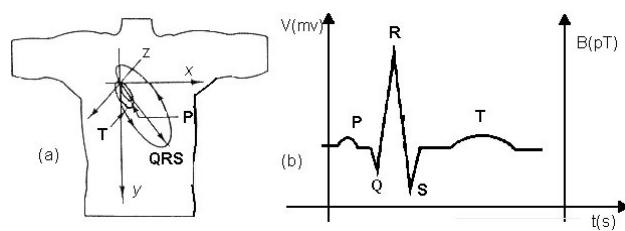


FIGURA 4. (a) Trayectoria del vector de actividad eléctrica total durante el ciclo cardíaco. El eje x apunta hacia la izquierda del paciente, el eje y en la dirección de los pies y el eje z hacia el frente. (b) Ciclo de las ondas P, QRS y T. La forma de la señal es idéntica tanto en una ECG como en una MCG [6].

3.3. Pneumomagnetismo y biosusceptometría

Por sus características físico-químicas, los tejidos biológicos, en su mayoría, tienen una susceptibilidad magnética muy próxima a la del agua, esto es, están compuestos por moléculas diamagnéticas. Órganos como el hígado, el bazo y el corazón presentan, sin embargo, propiedades paramagnéticas, por causa de la presencia de compuestos de ferritina en sus tejidos. Existen también algunos otros órganos, como los pulmones, que almacenan partículas magnéticas, siendo también objeto de estudios biomagnéticos. En general, las personas expuestas por mucho tiempo a ciertas ocupaciones y ambientes, como las minas, acumulan partículas ferromagnéticas en los pulmones, lo que puede afectar la respiración. La determinación de partículas ferromagnéticas acumuladas, como la magnetita (Fe_3O_4), ha sido reportada por varios autores en personas que trabajan con soldadura eléctrica de arco [10,51]. La magnetita se encuentra comúnmente en el polvo y es fácilmente inhalada. Existen además otros reportes sobre la acumulación de contaminantes magnéticos en los pulmones de trabajadores del área de la fundición y minería [52].

El hígado ha sido uno de los órganos más estudiados en virtud de la acumulación de Fe^{3+} . En su estado normal, el hígado posee concentraciones de Fe^{3+} que varían de 0.1- 0.5 mg/g de tejido. Cuando existe una acumulación anormal, la concentración de Fe^{3+} puede llegar a alcanzar hasta 50 mg/g de tejido.

En el hígado, el depósito de partículas paramagnéticas en la proteína ferritina ocurre, por ejemplo, en personas con talasemia, que es una alteración en la síntesis de la hemoglobina y quienes requieren de frecuentes transfusiones de sangre. La determinación de la concentración de estas partículas es, por lo tanto, indispensable. A través de varias técnicas de monitoreo hepático se consigue esto; sin embargo, la gran mayoría exige exámenes invasivos, lo que no ocurre con las medidas biomagnéticas. La concentración de partículas ferromagnéticas en los pulmones se obtiene midiendo la magnetización remanente, esto es, la que permanece después de la aplicación de un campo magnético externo. Este método se conoce como pneumomagnetismo. En el caso de la acumulación de partículas ferromagnéticas en otros órganos, como en el hígado o en otros tejidos, se mide la susceptibilidad magnética (biosusceptometría) [53-55]. La susceptibilidad magnética del volumen hepático es linealmente proporcional a la concentración de átomos de Fe^{3+} . Por tanto, una medida de la susceptibilidad magnética del hígado puede ser utilizada para cuantificar la cantidad de Fe^{3+} presente en él. La medición se realiza durante la aplicación de un campo magnético débil. El campo aplicado es alterado por el magnetismo inducido en las partículas paramagnéticas presentes en el órgano y el campo resultante es proporcional a la concentración de las partículas [10,54].

3.4. Gastromagnetismo

El estómago es otro órgano que puede ser estudiado con las técnicas biomagnéticas [9]. En general, el uso de las medidas magnéticas para estudiar el estómago puede ser dividido en dos categorías: la primera se refiere a campos magnéticos producidos intrínsecamente por corrientes eléctricas en este órgano, en tanto que la segunda se refiere a campos magnéticos producidos por la ingestión de trazadores magnéticos. En el primer grupo, las mediciones magnéticas son usadas para detectar corrientes eléctricas asociadas con el estómago. En el segundo grupo, la medición de los campos magnéticos, producidos por los marcadores ingeridos, permite la determinación de la posición, evolución temporal y cantidad del marcador, proveyendo información de la motilidad gástrica [9,56]. La medida del campo magnético generado por la actividad eléctrica del estómago es llamada magnetogastrografía. Esta técnica ha sido desarrollada para evaluar la frecuencia de las ondas de contracción generadas por el estómago, su velocidad de propagación y su comportamiento bajo diferentes condiciones en la ingesta de alimentos o de drogas. Tales ondas provocan la mezcla del alimento con el jugo gástrico y lo empujan en dirección del intestino. Los movimientos peristálticos del tracto gastro-intestinal,

también pueden ser estudiados a través de la susceptibilidad magnética y de la magnetización remanente. Esto se logra, aproximando un biosusceptómetro al órgano. Frei *et al.* [57] y Benmair *et al.* [58] fueron los primeros en usar un susceptómetro para estudiar el vaciamiento gástrico de trazadores ferromagnéticos. El mismo proceso puede ser estudiado midiendo la disminución de la magnetización remanente, con magnetómetros. Un alimento que contiene Fe_3O_4 es ingerido y a través de un campo magnético externo se magnetiza en una cierta dirección, pero la magnetización inducida pierde intensidad con el tiempo. Esta disminución está ligada al movimiento que el estómago impone sobre el bolo alimenticio en su interior. Tales estudios son una alternativa a ciertos métodos invasivos actuales, que usan sondas, tubos, radiación ionizante, medios de contraste con bario y con fármacos radiactivos [59,60].

4. Detectores de campos biomagnéticos

Sin lugar a dudas el primer detector de campo magnético inventado por el hombre fue la brújula. Otra manera común de medir campos magnéticos es a través de la medición de la diferencia de potencial inducida en las terminales de una bobina. De hecho éste fue el primer detector utilizado en biomagnetismo por Baule y McFee [8] para detectar el campo magnético del corazón.

En general, los detectores de campos magnéticos pueden ser clasificados en dos grandes grupos: aquellos que funcionan a temperatura ambiente y aquellos que funcionan a bajas temperaturas, es decir, temperaturas del helio o del nitrógeno líquido. A continuación se describen algunos de ellos.

4.1. Magnetómetros de flujo saturado

Los magnetómetros de flujo saturado son detectores de campos magnéticos que pertenecen al primer grupo y que permiten medir campos del orden de nT.

El principio de funcionamiento para la detección de campos magnéticos está basado en la cuantificación de la variación del flujo magnético. Esta variación puede ser producida de modo ingenioso, por la modulación de la permeabilidad magnética μ de un material ferromagnético. Esto puede ser conseguido según se muestra en la Fig. 5a. La permeabilidad relativa de un material está dada como la tangente de la curva BxH en un determinado punto, donde B es la inducción magnética y H el campo magnético y están relacionados por $B = \mu H$. Así, en la Fig. 5a, P_1 y P_2 representan puntos de permeabilidades magnéticas máximas y mínimas, respectivamente. La Fig. 5b muestra lo que ocurre con el campo en las vecindades de un material ferromagnético de permeabilidad magnética μ . Cuando la permeabilidad es alta ($\mu >> \mu_0$) comparada con la permeabilidad del vacío μ_0 , el campo magnético es drenado para dentro del material, según se muestra en la bobina superior de la Fig. 5b. Por su parte, cuando μ es baja ($\mu \approx \mu_0$), el campo es repelido del material, tal como muestra la bobina inferior de la Fig. 5b. En

terminos simplificados, la permeabilidad es la capacidad del material de absorber un campo magnético cuando es expuesto a él. Cuanto más alta es la permeabilidad, mayor campo es drenado hacia dentro del material. Si el material en estudio es insertado en el eje de una bobina, ocurre una variación de flujo, asociada a la absorción o no del campo, modulada por la alteración de la corriente y por tanto del campo. Por consiguiente, según la ley de Faraday, la variación del voltaje equivalente ε puede ser registrada por un voltímetro unido a las terminales de la bobina (ver Fig. 5b). Este principio es empleado en algunos dispositivos para medir campos estáticos o de baja frecuencia (comparada a la frecuencia de modulación de la permeabilidad magnética del material) con gran sensibilidad. Esos dispositivos son llamados magnetómetros de flujo saturado. En otras palabras, la modulación, a una cierta frecuencia, de la permeabilidad magnética del núcleo de la bobina es equivalente o puede ser simulada por un sistema que se cierra y abre al paso del flujo magnético, a la frecuencia deseada. Así, estos dispositivos pueden también ser apropiadamente denominados compuertas de flujo. En la Fig. 5c se presenta un diagrama esquemático de un sistema mecánico que simula este fenómeno. La rueda dentada girando con una frecuencia angular ω conecta-desconecta el flujo magnético que alcanza la bobina de la derecha.

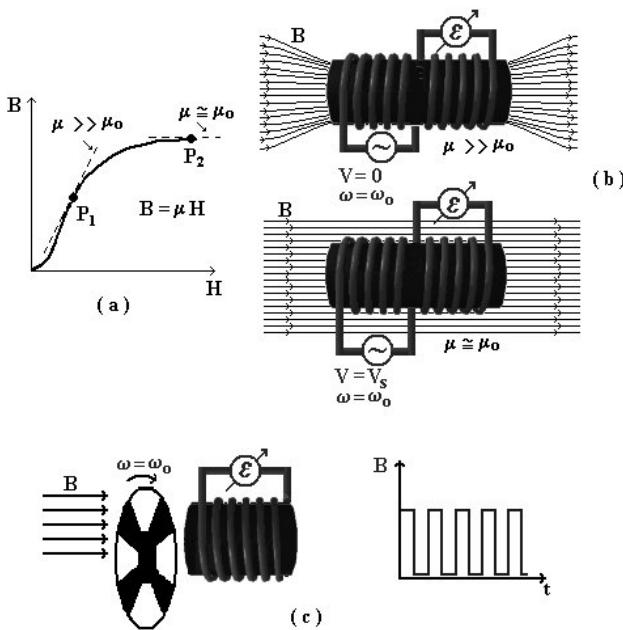


FIGURA 5. (a) Comportamiento de la permeabilidad magnética μ de un núcleo cuando es excitado por un campo magnético. La Figura muestra dos puntos P_1 y P_2 de la curva donde la permeabilidad es alta y baja, respectivamente, en comparación con la permeabilidad del vacío μ_0 . La permeabilidad se obtiene como la tangente de la gráfica BxH . (b) Se muestra lo que acontece con el campo magnético B en las vecindades de un material ferromagnético colocado dentro de una bobina, en cuyos extremos se conecta un voltímetro. (c) Análogo mecánico del principio de funcionamiento de un sensor de flujo saturado.

Los magnetómetros de flujo saturado tienen hoy una amplia aplicación en la detección de campos magnéticos generados por sistemas biológicos.

4.2. Sensores magnetorresistivos

Otros detectores que corresponden a este primer grupo son los sensores magnetorresistivos (MR). El principio de funcionamiento de los MR está basado en el fenómeno de la magnetorresistencia gigante, mediante el cual un material ferromagnético cambia su resistividad cuando es energizado por una corriente en presencia de un campo magnético.

El efecto de la magnetorresistencia fue observado por primera vez en materiales dispuestos en multicapas de Fe-Cr, donde las capas de Fe estaban en una configuración anti-ferromagnética. La aplicación de un campo magnético externo intenso cambiaba la configuración de las capas de Fe a un acoplamiento ferromagnético, con un cambio también en la resistencia eléctrica del material, la cual es reducida sensiblemente. En ausencia de campo magnético, el elemento MR tiene un vector de magnetización interno paralelo al flujo de corriente. Si un campo magnético externo es aplicado paralelamente al plano del elemento magnetorresistivo y perpendicular al flujo de corriente, entonces el vector de magnetización interno girará un ángulo ϕ (ver Fig. 6a), y como consecuencia la resistencia del material cambiará en función de este ángulo, según la ecuación [5]

$$R = R_0 + \Delta R_0 \cos^2 \phi, \quad (2)$$

donde R_0 es la resistencia específica del material.

Físicamente la Ec. (2) significa que la relación entre la resistencia del material y el campo magnético externo aplicado no es lineal. Así, un elemento MR simple no es apropiado para la medición de campos magnéticos. Ese problema puede ser resuelto al incorporar películas de materiales conductores al elemento MR en ángulos de 45° , tal como se muestra en la Fig. 6b, dando lugar a la linealización del efecto MR.

Tres criterios básicos deben ser considerados para un buen material MR:

1. Efecto MR elevado, que resulta en una señal elevada.
2. Resistencia específica R_0 elevada, para alcanzar un alto valor de la resistencia en un área pequeña.
3. Baja anisotropía.

Los materiales más usados como elementos MR son las aleaciones binarias o terciarias de Ni, Fe y Co, como por ejemplo NiFe (86:14), NiCo (50:50), NiCo (70:30), CoFeB (72:8:20), de los cuales el primero, denominado permalloy, es el más común. Estos sensores poseen sensibilidad en el orden de los nT, además de poder operar en una amplia franja de frecuencias y temperaturas.

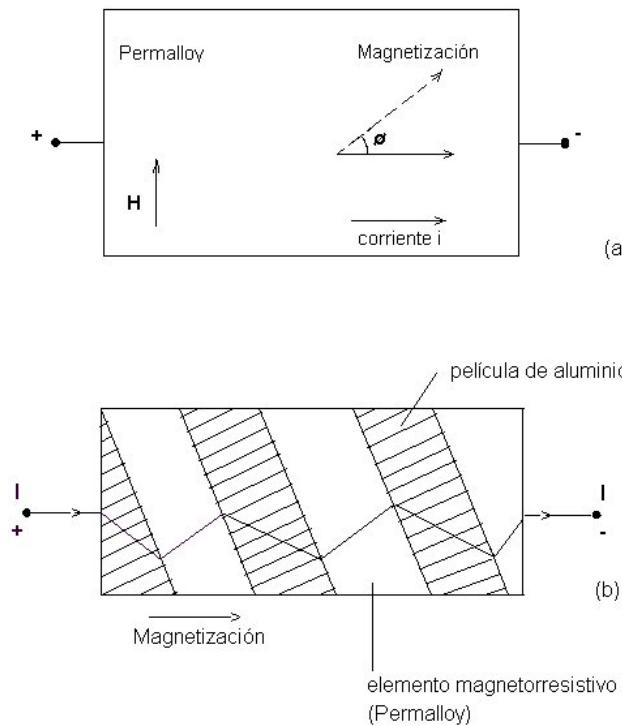


FIGURA 6. (a) Esquematización del efecto magnetorresistivo (MR). Un campo magnético externo \mathbf{H} es aplicado paralelamente al plano del elemento MR (permalloy) y perpendicular al flujo de corriente, haciendo que el vector de magnetización interno gire en un ángulo ϕ , produciendo un cambio en la resistencia eléctrica del material. (b) Linealización del efecto MR a través de la inserción de películas de un material conductor (aluminio) al elemento MR en ángulos de 45° .

Hoy en día los sensores MR son de gran aplicación en la industria y muy recientemente han sido aplicados en la detección de campos biomagnéticos por Sosa *et al.* [61], para medir la amplitud de vibración del tímpano.

4.3. Dispositivos superconductores de interferencia cuántica

Dentro de los detectores que funcionan a bajas temperaturas están los dispositivos superconductores de interferencia cuántica (SQUIDs). Estos son hoy los detectores de flujo magnético más sensibles que existen. Su funcionamiento se basa en un fenómeno cuántico, el efecto Josephson. En una corriente eléctrica que circula por un conductor separado de otro por una fina capa de material aislante, los electrones pueden, en condiciones especiales, atravesar esa barrera. El fenómeno, explicado por la mecánica cuántica, es llamado tunelamiento. Eso también ocurre en materiales superconductores, en estos casos los electrones están unidos en pares, llamados pares de Cooper. El tunelamiento de los pares de Cooper, en superconductores, es el efecto Josephson. En ese tunelamiento, el superconductor separado por una barrera aislante, llamada unión Josephson, mantiene sus propiedades, más la corriente superconductora es alterada en la presencia de un campo magnético. Los SQUIDs registran tal alteración

y eso permite determinar el flujo magnético [62,63].

Los SQUIDs pueden medir campos del orden de fT [64], y tienen amplia aplicación en la física, desde investigaciones con ondas gravitacionales hasta la construcción de voltímetros altamente sensibles. La elevada sensibilidad de los SQUIDs tiene un alto precio. Los utilizados hoy en el área de biomagnetismo son a base de niobio y titanio. Tales materiales solo adquieren superconductividad en temperaturas muy bajas, del orden de 4~K , por lo que tienen que ser enfriados a través de su inmersión en helio líquido. El helio líquido, además de su alto costo de producción, requiere, para ser conservado, un reciclaje también costoso [65]. La esperanza de reducción de costos en esa área aumentó con el descubrimiento en los años 80's de superconductores cerámicos, formados con uniones de itrio, bario, cobre y oxígeno, que tienen temperaturas de transición más altas. La superconductividad, en esos materiales, ocurre en torno a los 35~K . Pocos años después, fueron descubiertos materiales superconductores a cerca de 95~K , lo que ya permite usar nitrógeno líquido, mucho más barato, para su enfriamiento. La búsqueda de superconductores con temperaturas de transición más altas continúa, visualizando reducir el costo de fabricación de los SQUIDs.

Todos esos nuevos dispositivos permiten una serie de aplicaciones no-invasivas promisorias, tanto en la identificación de estructuras como en el planeamiento de terapias, que involucran regiones muy delicadas y poco comprendidas del cuerpo humano [66,67].

5. El ruido ambiental

Cuando se consigue construir un dispositivo para medir campos magnéticos tan débiles, surge un problema serio: el ruido magnético ambiental, el cual es, en algunos casos, decenas de millones de veces más intenso que los campos que pretenden detectarse, (Fig.~2). ¿Cómo superar ese problema?. La solución más simple es la construcción de una cámaras magnéticamente blindadas. Ellas de hecho, existen y son inevitables en ciertos casos, pero tienen como gran inconveniente su elevado costo [68].

Las cámaras magnéticamente blindadas se construyen recubriendo las paredes con materiales como el μ -metal, que es un material de alta permeabilidad magnética. Hoy en día se fabrican cámaras con varias capas de este material. Con estas cámaras, el ruido magnético residual en el interior de la cámara se reduce a unos pocos $\text{fT}/\sqrt{\text{Hz}}$, para frecuencias muy bajas, del orden de unos pocos Hz [68]. Es importante señalar que las señales biomagnéticas de interés son precisamente de bajas frecuencias.

Otra solución ingeniosa son los gradiómetros, dispositivos capaces de detectar las líneas de campos magnéticos que atraviesan el interior de sus bobinas, de forma selectiva. Dependiendo de su construcción, los gradiómetros pueden tener un detector (monocanal) o varios (multicanal). En general, el principio de operación de los arreglos gradiométricos es muy simple; haciendo uso del hecho de que el campo

magnético producido por un dipolo es proporcional a r^{-3} , al colocar dos sensores de campo, uno muy cerca de la fuente que se desea medir y el otro más alejado, ambos sensores registrarán una lectura que estará compuesta por señal + ruido. Debido a que el ruido se puede considerar uniforme en una región más o menos amplia y a que la señal registrada por el sensor más cercano a la fuente es mucho más intensa que la registrada por el sensor que se encuentra alejado, entonces al obtener la diferencia de lecturas de ambos registros se cancelará el ruido constante y se obtendrá esencialmente la medida del campo producido por la fuente que se desea medir.

Hoy en día existen biogradiómetros, conectados a SQUIDS, con varios cientos de canales, capaces de cubrir toda la cabeza y realizar una imagen instantánea de los campos magnéticos producidos por la actividad cerebral [69,15].

6. El problema inverso

La actividad eléctrica presente en una área limitada del cerebro puede ser vista como un segmento aislado de corriente. Esa corriente es la producida por los potenciales eléctricos generados en las sinapsis de las neuronas. Es posible calcular el campo magnético generado por un segmento dado. Ése es el llamado problema directo, esto es, la determinación del campo a partir de la fuente.

Ahora, localizar una región cerebral que está siendo activada es semejante a encontrar un alambre que genera un campo magnético. Para eso es preciso medir el campo magnético o una de sus componentes y resolver el llamado problema inverso, que consiste en determinar la fuente a partir del campo.

La determinación de las características de las fuentes de corriente a partir de la obtención de las señales magnéticas depende fundamentalmente de cómo es generado el campo magnético. La actividad eléctrica neuronal, por ejemplo, es modelada por un dipolo de corriente, definido como [70]

$$Q = \vec{i} \cdot d\vec{s}, \quad (3)$$

donde \vec{i} es la corriente que atraviesa la neurona y $d\vec{s}$ es su longitud. Por otro lado, de acuerdo a la ley de Biot-Savart, el campo magnético \vec{B} generado en un punto p por un elemento de corriente ds es

$$d\vec{B} = \frac{\mu_0 i}{4\pi r^3} d\vec{s} \times \vec{r}, \quad (4)$$

donde \vec{r} es el vector que va del elemento de corriente al punto donde el campo es calculado. Así, de acuerdo a la Ec (4), el campo magnético generado por una neurona en un punto p del espacio está dado por

$$d\vec{B} = \frac{\mu_0}{4\pi r^3} \vec{Q} \times \vec{r}, \quad (5)$$

donde se ha hecho uso de la Ec (3).

La Ec. (5) expresa que varias configuraciones de corriente pueden generar el mismo patrón de campo magnético. Así, la resolución del problema inverso exige la simulación teórica de las fuentes que generan los campos, a través de un modelo

computacional al cual son agregadas informaciones anatómicas y comparaciones con medidas experimentales directas de esos campos [71,72]. La simulación computacional está basada en algunas aproximaciones. La primera de ellas es que el cerebro consiste de un volumen conductor esféricamente simétrico y la segunda es que la actividad eléctrica es generada por una única fuente de corriente dentro del cerebro. El aumento de la precisión de esas simulaciones posibilitará la determinación de las áreas eléctricamente activas o que acumularon partículas magnéticas, abriendo una nueva era para los diagnósticos clínicos.

Por otra parte, la precisión de las soluciones del problema inverso puede ser mejorada suministrando información complementaria para restringir el conjunto de configuraciones posibles de las fuentes de corriente. Con la suposición de que la MEG principalmente refleja la actividad de la parte tangencial de las fuentes de corriente cortical [73], se puede, en principio, extraer información geométrica de la corteza por imágenes de resonancia magnética y usar el resultado como una restricción en el procedimiento de estimación de la fuente [74].

En la Fig. 7 se muestra un registro típico de una MEG tomada con un detector de 37 canales. Se observa la posición de las regiones activas, identificadas por la magnitud de la señal. Dos regiones activas de polaridad diferentes son distinguibles. Este tipo de registros es útil en la determinación de las fuentes de corriente cerebrales, las cuales se asumen como un dipolo localizado en el centro de las regiones activas de polaridad invertida.

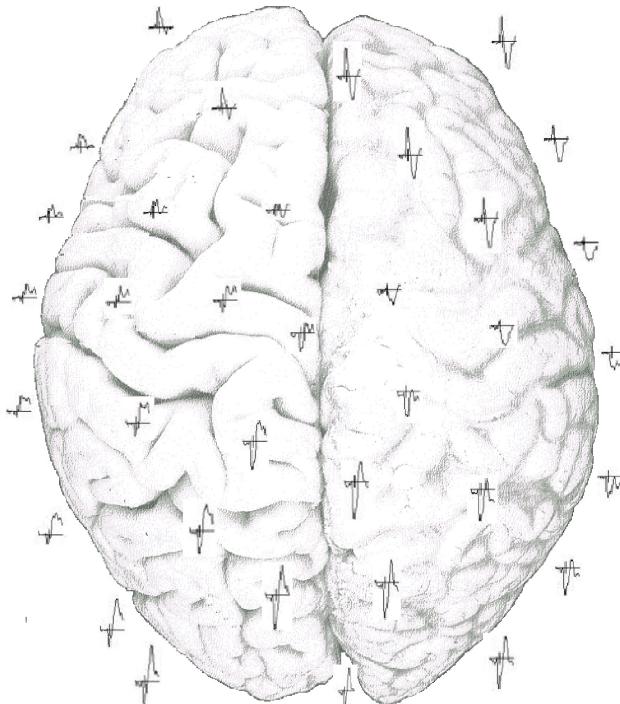


FIGURA 7. Registro típico de una MEG tomada con un detector de 37 canales. Se observa la inversión de la polaridad de la señal obtenida por sensores localizados en lados opuestos de la fuente, así como puntos donde la señal es casi nula. Este tipo de registros es útil en la determinación de las fuentes de corriente cerebrales.

7. Conclusiones

Se ha presentado una comparación entre las técnicas biomagnéticas y los métodos bioeléctricos estándares y se ha demostrado que ambas técnicas están basadas en los mismos principios físico-químicos. Igualmente, en el trabajo se

demuestra que los correspondientes métodos bioeléctricos y biomagnéticos, tales como EEG/MEG y ECG/MCG, presentan en ambos casos sensibilidades comparables. Se enfatiza además la importancia del uso simultáneo de ambas técnicas, como métodos complementarios en el diagnóstico de enfermedades.

-
1. R. Iannini, *Med. Secoli* **4** (1992) 71.
 2. S.J. Williamson and L. Kaufman, *J. Magnetism and Magnetic Materials* **22** (1981) 129.
 3. K.G. Blaasaas, T. Tynes, A. Irgens and R.T. Lie, *Occupational & Environmental Medicine* **59** (2002) 92.
 4. D. Halliday, R. Resnick and K.S. Krane, *Física. Vol. 2.* (Compañía Editorial Continental, México, 1996).
 5. A.A.O. Carneiro, A. Ferreira, E.R. Moraes, D.B. Araujo, M. Sosa and O. Baffa, *Rev. Bras. Ens. Fis.* **22** (2000) 324.
 6. E.A.C. García, *Biofísica* (SARVIER, São Paulo, 1997).
 7. M. Hämäläinen, R. Hari, R.J. Ilmoniemi, J. Knuutila and O.V. Lounasmaa, *Rev. Mod. Phys.* **65** (1993) 413.
 8. G.M. Baule and R. McFee, *Am. Heart. J.* **66** (1963) 95.
 9. A.A. Carneiro, O. Baffa and R.B. Oliveira, *Phys. Med. Biol.* **42** (1997) 1791.
 10. D. Cohen, *Science* **180** (1973) 745.
 11. W. Andrä and H. Nowak, *Magnetism in medicine: A handbook* (Wiley and Sons, New York, 1998).
 12. F. Pasemann, *Network* **13** (2002) 195.
 13. C. Baumgartner and L. Deecke, *Brain Topography* **2** (1990) 203.
 14. R.C. Knowlton, K.D. Laxer, M.J. Aminoff, T. Roberts, S. Wong and H.A. Rowley, *Ann. Neurol.* **42** (1997) 622.
 15. R.R. Fenici, D. Brisinda, P. Fenici, G. Morana and M.P. Ruggeri, *Proc. of the 12th International Conf. on Biomagnetism*, edited by J. Nenonen, R.J. Ilmoniemi and T. Katila (Helsinki, 2001) p. 542.
 16. P.M. Rossini, F. Tecchio, V. Pizzella, D. Lupoi, E. Cassetta, P. Pasqualetti and P. Paqualetti, *Neuroimage* **14** (2001) 474.
 17. M. Balish, S. Sato, P. Connaughton, and C. Kufta, *Neurology* **41** (1991) 1072.
 18. D. Cohen *et al.*, *Ann. Neurol.* **28** (1990) 811.
 19. R.P. Crease, *Science* **253** (1991) 374.
 20. B.N. Cuffin *et al.*, *Ann. Neurol.* **29** (1991) 132.
 21. J. Malmivuo, *Med. & Biol. Eng. & Comput.* **18** (1980) 365.
 22. J. Malmivuo, *Proc. of the 2nd Far Eastern Conf. Medical and Biological Engineering* (Beijing, 1993) p. 370.
 23. J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism – Principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields* (Oxford University Press, New York, 1995) p. 480.
 24. V. Suihko and J. Malmivuo, *Proc. of the 2nd Ragnar Granit Symp.*, (Tampere, 1993) p. 11.
 25. J.P. Wikswo, A. Gevins and S.J. Williamson, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **87** (1993) 1.
 26. R. Hari, M. Hämäläinen, R.J. Ilmoniemi and O.V. Lounasmaa, *Ann. Neurol.* **30** (1991) 222.
 27. S. Williamson, *Ann. Neurol.* **30** (1991) 222.
 28. G. Anogianakis *et al.*, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **82** (1992) 317.
 29. S. Van den Noort *et al.*, Report of the therapeutics and technology assessment. *Subcommittee of the American Academy of Neurology* (1992).
 30. T. Yamamoto, S.J. Williamson, L. Kaufman, C. Nicholson and R. Linás, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85** (1988) 8732.
 31. J. Malmivuo, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **44** (1997) 196.
 32. F. Babiloni *et al.*, *Hum. Brain Mapp.* **14** (2001) 197.
 33. J.S. George, P.S. Jackson, D.M. Ranken and E.R. Flynn, in *Advances in Biomagnetism*, edited by S.J. Williamson, M. Hoke, G. Stroink and M. Kotani, (Plenum, New York, 1989).
 34. S. Schneider *et al.*, in *Advances in Biomagnetism*, edited by S.J. Williamson, M. Hoke, G. Stroink and M. Kotani, (Plenum, New York, 1989).
 35. J. Suk, J. Cappell, U. Ribary, T. Yamamoto and R.R. Linás, in *Advances in Biomagnetism*, edited by S.J. Williamson, M. Hoke, G. Stroink and M. Kotani, (Plenum, New York, 1989).
 36. M. Hämäläinen, *Clin. Phys. Physiol. Meas. Suppl.* **A12** (1991) 29.
 37. I. Chaikovsky *et al.*, *Proc. of the 12th International Conf. on Biomagnetism*, edited by J. Nenonen, R.J. Ilmoniemi and T. Katila (Helsinki, 2001) p. 565.
 38. M. Mäkiäärvi, J. Montonen, L. Toivonen, P. Siltanen, M.S. Nieminen, M. Leiniö and T. Katila, *J. Electrocardiol.* **26** (1993) 117.
 39. S. Uchida, K. Goto, A. Tachikawa, K. Iramina and S. Ueno, *Proc. of the 12th International Conf. on Biomagnetism*, edited by J. Nenonen, R.J. Ilmoniemi and T.
 40. Katila (Helsinki, 2001) p. 534.
 41. M. Mäkiäärvi, *Herzschr. Elektrophys.* **8** (1997) 178.
 42. P. Korhonen, J. Montonen, M. Paavola, M. Mäkiäärvi and T. Katila, *Eur. Heart J.* **17** (1996) 502.
 43. V. Kariniemi, J. Ahopelto, P.J. Karp and T.E. Katila, *J. Perinat. Med.* **2** (1974) 412.
 44. P. Van Leeuwen, *Herzschr. Elektrophys.* **8** (1997) 184.
 45. G.L. Romani, S.J. Williamson and L. Kaufman, *Rev. Sci. Instr.* **53** (1982) 1815.

46. R. Wakai, A. Leuthold, A. Wilson and C. Martin, *Pediatr. Cardiol.* **18** (1997) 201.
47. P. Van Leeuwen, B. Hailer, W. Bader, J. Geissler, E. Trowitzsch and D. Grönemeyer, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **106** (1999) 1200.
48. R.T. Wakai, A.C. Leuthold and C.B. Martin, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **179** (1998) 258.
49. H. Hamada *et al.*, *Prenat. Diagn.* **19** (1999) 677.
50. O. Kosch, P. Meindl, U. Steinhoff and L. Trahms, *Proc. of the 12th International Conf. on Biomagnetism*, edited by J. Nenonen, R.J. Ilmoniemi and T. Katila (Helsinki, 2001) p. 553.
51. P.C. Franzone, L. Guerri, M. Pennacchio and B. Tarcadi, *Math. Biosci.* **147** (1998) 131.
52. T. Nakadate, Y. Aizawa, T. Yagami, Y. Zhen, M. Kotani and K. Ishiwata, *Occup. Env. Med.* **55** (1998) 673.
53. S.J. Swithenby, in *Advances in Biomagnetism*, edited by S.J. Williamson, M. Hoke, G. Stroink and M. Kotani, (Plenum, New York, 1989).
54. D.E. Farrell, *The magnetic biopsy. Biomagnetism. An interdisciplinary approach* (Plenum Press, New York, 1983).
55. G.M. Brittenham *et al.*, *Il Nuovo Cimento* **2D** (1983) 567.
56. D.N. Paulson, R. Engelhardt, R. Fischer and H.C. Heinrich, in *Advances in Biomagnetism*, edited by S.J. Williamson, M. Hoke, G. Stroink and M. Kotani, (Plenum, New York, 1989).
57. W. Weitschies, J. Wedemeyer, R. Stehr and L. Trahms, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **41** (1994) 192.
58. E.H. Frei, Y. Benmair, Y. Yerashalmi and F. Dreyfuss, *IEEE Trans. Magn.* **6** (1970) 348.
59. Y. Benmair, F. Dreyfuss, B. Fischel, E.H. Frei and T. Gilat, *Gastroenterology* **73** (1977) 1041.
60. A.A.O. Carneiro, O. Baffa and R.B. Oliveira, *Fis. Med. Biol.* **44** (1999) 1691.
61. M. Forsman, *Med. Biol. Eng. Comput.* **38** (2000) 169.
62. M. Sosa, A.A.O. Carneiro, J.F. Colafemina and O. Baffa, *J. Magnetism and Magnetic Materials* **226** (2001) 2067.
63. J.E. Zimmerman, in *Advances in Biomagnetism*, edited by S.J. Williamson, M. Hoke, G. Stroink and M. Kotani, (Plenum, New York, 1989).
64. K. Tsukada, J. Kawai, Y. Takada and A. Adachi, *IEEE Trans. Appl. Superconduct.* **5** (1995) 3488.
65. H.E. Hoenig, G.M. Daalmans, L. Bär, F. Bömmel, A. Paulus, D. Uhl and H.J. Weisse, *IEEE Trans. Magnetics* **27** (1991) 2777.
66. T. Takeda and T. Takae, *Proc. of the 12th International Conf. on Biomagnetism*, edited by J. Nenonen, R.J. Ilmoniemi and T. Katila (Helsinki, 2001) p. 951.
67. D. Cohen, *Appl. Phys. Lett.* **16** (1970) 278.
68. M. Koyanagi, N. Kasai, K. Chinone, M. Nakanishi and S. Kotsuka, *IEEE Trans Magnetics* **25** (1989) 1166.
69. G. Kajiwara, K. Harakawa and H. Ogata, *IEEE Trans. Mag.* **32** (1996) 2582.
70. N. Weiskopf, C. Braun and K. Mathiak, *Proc. of the 12th International Conf. On Biomagnetism*, edited by J. Nenonen, R.J. Ilmoniemi and T. Katila (Helsinki, 2001) p. 500.
71. R.J. Ilmoniemi, *Brain Topography* **15** (1993) 331.
72. U. Tenner, J. Haueisen, H. Nowak, U. Leder and H. Brauer, *Phys. Med. Biol.* **44** (1999) 1969.
73. C.J. Stok, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **34** (1987) 289.
74. T. Kawamura, N. Nakasato, K. Seki, A. Kanno, S. Fujita, S. Fujiwara and T. Yoshimoto, *Electroencephal. And Clin. Neurophysiol.* **100** (1996) 44.
75. A.M. Dale and M.I. Sereno, *J. Cognit. Neurosci.* **5** (1993) 162.