

Universidad de La Laguna

Facultad de Ciencias de la Salud



Tesis doctoral

Neuroimagen funcional en cerebro humano: Estudio comparativo del tratamiento de datos en Tomografía Óptica Difusa y Resonancia Magnética

Estefanía Hernández Martín

Director: José Luis González Mora

Co-director: Francisco José Marcano Serrano

Septiembre 2018

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Resumen

La tomografía óptica difusa (DOT), es una técnica de neuroimagen que se ha puesto en auge en la última década. Puede proporcionar imágenes tridimensionales de la actividad cerebral en humanos de forma no invasiva. Se basa principalmente en la irradiación de luz en el espectro del infrarrojo cercano (650-950 nm), al interior de la cabeza humana, para medir los cambios en las propiedades ópticas de las capas de tejido, registrado desde el cuero cabelludo. DOT utiliza, al menos, dos longitudes de onda en el espectro NIR para medir los cambios en los estados de la hemoglobina, oxigenada (HbO) y desoxigenada (HbR) durante una activación neuronal. En el momento actual, el procesado de datos en DOT es personalizado, no existiendo un protocolo general en el filtrado, ni herramientas informáticas que permitan la reproducibilidad de un estudio funcional, en cualquier área cerebral y mucho menos que los resultados sean comparables con otra técnica de neuroimagen como la imagen por resonancia magnética funcional. La presente tesis doctoral presenta un método de procesado de los datos DOT basado en la aplicación de un filtro bayesiano que permite eliminar el componente vascular y respiratorio de los datos DOT, la elección de parámetros de reconstrucción de la imagen, corregistro de los volúmenes DOT con la imagen anatómica y análisis estadístico de forma estandarizada, sin influencia del criterio subjetivo del investigador (no supervisada). Con el método propuesto es posible comparar o determinar una posible relación espacial entre los mapas de activación cerebral medidos por DOT y fMRI. Los resultados muestran la fiabilidad y robustez del tratamiento de datos DOT en regiones motoras y en regiones anatómica y funcionalmente complejas como el lóbulo frontal, tanto a nivel individual como a nivel de grupo. A nivel funcional, los mapas de activación cerebral muestran que los registros DOT cuantifican la actividad funcional de forma análoga a la fMRI, proporcionando, información complementaria sobre los niveles de HbO, HbR y Hb Total, que permiten comprender mejor los procesos que subyacen a la actividad cerebral.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Agradecimientos

Como se suele decir, “es de bien nacido ser agradecido”.

Agradezco todo el apoyo durante este camino a mis compañeros de trabajo, mis queridos doctores varones, que me han aconsejado en todo momento durante las dudas que me han ido surgiendo a lo largo de esta tesis. En especial, al Dr. Cristian Modroño por su ayuda en cuestiones de resonancia magnética y su dedicación para corregirme los manuscritos. Al Dr. Oscar Casanova, que sin su ayuda no hubiese comenzado este proyecto, gracias por enseñarme y por apoyarme incluso cuando ya no estabas día a día conmigo. Al Dr. Francisco Marcano, que sin su ayuda y sin su dedicación, hubiera sido imposible llegar al objetivo de esta tesis doctoral. Al Prof. José Luis González Mora, por haberme dado la oportunidad de trabajar en su equipo y enseñarme día a día cómo debo de enfrentar los obstáculos que van apareciendo.

Gracias por enseñarme cada uno lo mejor de sí, por aguantar mis impertinencias y por guiarme. Sin ustedes, no podría haber alcanzado este objetivo. No solo sois mis compañeros, sois mis consejeros, mis mentores tanto a nivel intelectual como personal, aunque me hayan cambiado el nombre a Catalina. Espero haber conseguido que sientan un poco de satisfacción por el tiempo y esfuerzo que me han dedicado.

A todos mis amigos y familiares que han visto cómo durante años solo me he dedicado a este trabajo. A los técnicos, administrativos y radiólogos de IMETISA por el apoyo ofrecido día a día.

Finalmente, dedico esta tesis doctoral a la persona más importante de mi vida, la que me lo ha enseñado todo, me ha apoyado siempre, la mujer más valiente que he conocido y forma parte de este trabajo tanto como yo, a ti mamá. Este trabajo no es mío, es tu obra. Eres mi ejemplo a seguir en tu lucha por la vida, por enfrentar los obstáculos llena de sonrisa y de optimismo, en ser una mujer luchadora, sin miedos y arriesgada. Todo lo que soy, te lo debo a ti. Gracias por ser la mejor madre.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Dedicada a la mujer más valiente.

A ti mamá

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Índice

Lista de figuras.....	iv
Lista de tablas.....	xviii
Lista de anotaciones.....	xix
Lista de abreviaciones.....	xxi
1. Introducción a la memoria de tesis doctoral.....	1
1.1. Imagen funcional del cerebro en humanos	1
1.2. Preguntas de investigación.....	3
1.3. Propósito científico	8
1.4. Esquema de la tesis.....	9
1.5. Bibliografía	11
2. Neuroimagen funcional.....	13
2.1. Fundamentos neurofisiológicos.....	14
2.2. Técnicas de neuroimagen para el estudio del cerebro humano	28
2.3. Principios de la imagen por resonancia magnética.....	34
2.4. Secuencias en MR para el estudio funcional del cerebro humano	39
2.5. Antecedentes de la propagación de la luz: absorción y difusión	43
2.6. Aplicaciones de la neuroimagen funcional basada en medidas en el infrarrojo cercano.....	47
2.6.5.a.a. Enfermedad de Alzheimer.....	49
2.6.5.a.b. Epilepsia.....	49
2.6.5.a.c. Enfermedad de Parkinson.....	50
2.6.5.a.d. Isquemia cerebral.....	50
2.6.5.b.a. Esquizofrenia	50
2.6.5.b.b. Trastornos de la ansiedad y procesos depresivos.....	51
2.7. Resumen	53
2.8. Bibliografía	55
3. Introducción a la imagen óptica difusa.....	60
3.1. Principios de la imagen óptica difusa.....	61
3.2. Configuración experimental	74
3.3. Resumen	86

i

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

3.4. Bibliografía	88
4. Modelización de la propagación de la luz NIR en la cabeza humana y reconstrucción de la imagen DOT	90
4.1. Modelo Forward.....	91
4.1.4.a. Segmentación del tejido	97
4.1.4.b. Generación de una malla.....	98
4.1.5.b.a. Puntos fiduciales	101
4.1.5.b.b. Coordenadas espaciales usando neuronavegación.....	102
4.2. Problema Inverso	104
4.2.2.a.a. Selección del número de valores singulares.....	108
4.3. Resumen	109
4.4. Bibliografía	112
5. Procesamiento de imágenes funcionales: DOT y fMRI.....	114
5.1. Tratamiento de datos DOT	115
5.1.1. Aplicación del algoritmo DRIFTER como método de filtrado para DOT... ..	117
5.1.2. SPM canónico.....	122
5.1.3. Adaptación de los volúmenes DOT a imágenes anatómicas.....	123
5.2. Tratamiento de datos fMRI	126
5.3. Análisis estadístico para series de volúmenes DOT y fMRI	129
5.4. Desarrollo de un software de procesado para los datos DOT	134
5.4.2.b.a. Normalización	138
5.4.2.b.b. Cálculo de los estados de la hemoglobina	138
5.4.2.b.c. Selección de valores singulares	139
5.5. Resumen y discusión	143
5.6. Bibliografía	146
6. Validación del tratamiento de datos DOT asociado a tareas motoras.....	148
6.1. Estudio de procesamiento motor para la validación del tratamiento de datos DOT.....	149
6.2. Discusión de experimentos en áreas motoras	174
6.3. Bibliografía	179
7. Validación del tratamiento de datos DOT asociado a tareas cognitivas.....	181
7.1. Morfología del seno frontal.....	182

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

7.2.	<i>Influencia del seno frontal en estudios de fMRI</i>	183
7.3.	<i>Influencia del seno frontal en estudios con DOT</i>	186
7.3.1.b.a.	<i>Adquisición de las señales ópticas</i>	188
7.3.1.b.b.	<i>Normalización de los canales ópticos</i>	189
7.3.1.b.c.	<i>Filtrado de los datos crudos DOT</i>	190
7.3.1.b.d.	<i>Resultados durante el influjo de ICG</i>	191
7.3.1.c.a.	<i>Secuencia de perfusión</i>	199
7.3.1.c.b.	<i>Procesado de volúmenes funcionales MRI</i>	200
7.3.1.c.c.	<i>Resultados durante el influjo de Gd-DO3A-butrol</i>	201
7.4.	<i>Estudio de procesamiento cognitivo para la validación del tratamiento de datos DOT</i>	215
7.5.	<i>Resumen y discusión</i>	239
7.6.	<i>Bibliografía</i>	250
8.	<i>Conclusiones y trabajos futuros</i>	254
8.1.	<i>Conclusiones</i>	254
8.2.	<i>Trabajos futuros</i>	256
	<i>Apéndice</i>	258

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Lista de figuras

Figura 1. Representación del encéfalo y médula espinal en humanos. ([http:// sistema-nervioso-central/](http://sistema-nervioso-central/)) 14

Figura 2. Morfología de una neurona compuesta por tres partes principalmente: dendritas, soma y axón 16

Figura 3. Sinapsis tripartita mediada por una neurona presináptica, una neurona postsináptica y astrocitos adyacentes. 1. Liberación de neurotransmisores. 2. Incremento del Ca^{+2} intracelular en los astrocitos para liberar neurotransmisor a la hendidura sináptica. 3. Liberación de neurotransmisor por parte del astrocito para modular la liberación de neurotransmisores en la neurona presináptica (Araque et al., 1999). 19

Figura 4. Reconstrucción 3D del sistema vascular cerebral. Sistema arterial (rojo) y sistema venoso (azul) parten desde el círculo o polígono de Willis (Nowinski, 2011). 21

Figura 5. Esquema del acoplamiento neurovascular (Tyler, Likova and Nicholas, 2015). La glucosa y O_2 son transportados en sangre a través de los capilares. Las ramificaciones del astrocito, que actúa como sustrato para el metabolismo neuronal, recoge la glucosa y el O_2 , transformándolos en compuestos energéticos necesarios para la neurotransmisión en la neurona presináptica. La posición estratégica de los astrocitos hace que puedan modular la sinapsis por reciclamiento de neurotransmisores desde la hendidura sináptica. Tras ser metabolizados en el citosol del astrocito, se unen a los receptores de membrana de la neurona presináptica para modular la neurotransmisión. 22

Figura 6. Esquema de la hemodinámica cerebral durante un incremento de la actividad neuronal. En respuesta a un estímulo se desencadena procesos metabólicos y bioquímicos para dar lugar a un incremento en la actividad neuronal. El incremento en la actividad neuronal provoca un incremento en el metabolismo del O_2 debido a la demanda metabólica. El acoplamiento neurovascular permite un incremento local del volumen y flujo de sangre cerebral para suplir el déficit de O_2 y nutrientes. Modelo fisiológico de la dinámica del flujo de sangre cerebral medido con técnicas de neuroimagen basada en resonancia magnética (). La resolución temporal muestra un retraso de 2 segundos en el inicio y 5 segundos en alcanzar el pico máximo de respuesta, tras la activación neuronal. 24*

Figura 7. Representación de la respuesta vascular frente a un estímulo medido con dos técnicas de neuroimagen. a) Representación de un promedio de 9 sujetos a los cuales se les midió el CBF, señal BOLD y $CMRO_2$. El modelo de señal BOLD predice los cambios en CBF (Buxton, 2012). b) Representación del incremento de HbO (línea roja) y decremento de HbR (línea azul) medido con técnicas ópticas (fNIRS) tras 20 segundos de estimulación. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos en a) y b). El eje de las ordenadas representa el cambio de la señal hemodinámica. 25

Figura 8. Estructura 3D de la hemoglobina humana PBD: 1GZX. Representación de las dos cadenas α (púrpura), las dos cadenas β (cian), grupos hemo (verde) y uniones de O_2 (rojo). 27

Figura 9. Esquema de la configuración de electroencefalografía (<https://hvmn.com/biohacker-guide/cognition/eeg-measures-of-cognition>). En el casco se ubican los electrodos que contactan con la superficie de la cabeza para detectar cambios en los potenciales excitatorios postsinápticos, EPSP

iv

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

generados en la corteza cerebral. El cuadro de registros representa las principales ondas que son registradas en EEG: ondas beta, alfa, theta y delta.29

Figura 10. Técnica de imagen óptica difusa basada en espectroscopía funcional en el infrarrojo cercano (fNIRS). a) Representación del camino óptico estimado desde un emisor a un detector (conos amarillos), colocados en la superficie a una distancia de 30 milímetros (mm) entre ellos en un espacio real. b) Casco que aloja los emisores y detectores para monitorizar cambios hemodinámicos y proporcionar imágenes de activación cerebral (<http://nirx.net/>).30

Figura 11. Esquema del funcionamiento de la magnetoencefalografía (<https://www.pinterest.co.uk/>). Colocación de los dispositivos de interferencia cuántica superconductora (SQUIDS) para detectar las corrientes eléctricas orientadas tangencialmente, generadas por axones activos en la corteza cerebral.31

Figura 12. Esquema del escáner para imagen por resonancia magnética funcional (<https://leticiateran.wordpress.com>). El escáner está compuesto por un gran imán para generar un campo magnético estático, una bobina de radiofrecuencia para transmitir una señal de radio a la parte del cuerpo que se está visualizando, una bobina receptora para detectar las señales resultantes y un gradiente de bobinas para proporcionar la localización espacial de las señales.32

Figura 13. Esquema de la configuración para tomografía de emisión por positrones (<http://neuroanaesthesia-and-neurointensive-care/>). Durante la descomposición del isótopo se emite positrones. El positrón viaja en el tejido antes de que se aniquile con un electrón y cause la liberación de dos fotones simultáneamente en direcciones opuestas (180°). Los fotones son detectados en la matriz cilíndrica. Los datos adquiridos en PET son procesados por ordenadores para corregir y reconstruir las imágenes. Usando modelos cinéticos se pueden usar los datos de radioactividad de sangre arterial para calcular parámetros fisiológicos.33

Figura 14. Precesión de un protón. Movimiento de rotación del protón sobre las curvas discontinuas. ...35

Figura 15. Efecto de un pulso de radiofrecuencia B1 sobre un momento magnético individual u. a) El vector u rota sobre el campo magnético estático B0 (en dirección z) a una frecuencia de Larmor. b) La aplicación de un pulso de radiofrecuencia B1 perpendicular al campo estático (dirección xy) hace que el momento magnético rote a una frecuencia $\omega_1 = \gamma B_1$ determinada por la amplitud del campo de radiofrecuencia B1. Un pulso de radiofrecuencia de $\theta = 90^\circ$ hace que u cambie desde la dirección z [u(0)] a la dirección y [u], fenómeno conocido como excitación (Brown et al., 2014).36

Figura 16. Trayectoria de relleno del espacio k en una secuencia de imagen eco planar (EPI).....41

Figura 17. Trayectoria de relleno del espacio k en una secuencia en espiral. La trayectoria comienza en el origen ascendiendo hasta el borde del espacio k.42

Figura 18. Espectro de absorción de componentes del tejido como desoxihemoglobina (línea roja), oxihemoglobina (línea azul), moléculas de agua (línea verde) y lípidos (línea naranja) (http://nirx.net).44

Figura 19. Esquema del comportamiento de los fotones en un medio turbio (Sun and Chuang, 2012). Se hace incidir un haz de luz a través de un medio turbio como el tejido. El camino óptico de los fotones puede ser balístico, cuasi-coherentes, difusos o retrodispersos.45

v

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Figura 20. Representación de un haz de luz blanca atravesando una mano en un entorno oscuro. Nótese el matiz rojo que atraviesa el tejido (<http://nirx.net/>). 61

Figura 21. Representación del camino óptico de los fotones NIR desde un emisor hasta un detector (semiesferas amarillas) en un espacio real. La trayectoria óptica es conocida como banana shape. 62

Figura 22. Esquema del fNIRS modo topográfico. Los emisores (rojo) y los detectores (verde) se encuentran colocados a una distancia de 2-4 cm entre ellos. La trayectoria óptica de los fotones forma un elipsoide conocida como onda banana. La combinación entre emisores y detectores forman los canales ópticos que representan los cambios de atenuación de la luz procedentes de la corteza cerebral. 64

Figura 23. En imagen DOT se aplica el enfoque multidistancia. Representación de una alta densidad de optodos colocados en la superficie de la cabeza, emisores (rojo) y detectores (verde) para formar los canales ópticos. La densidad de optodos permite registrar una gran cantidad de canales ópticos y cambios en la atenuación de luz NIR a distintas profundidades para formar imágenes tridimensionales de la actividad cerebral. 65

Figura 24. Imagen izquierda. Esquema de la trayectoria óptica (forma banana) de los fotones en un medio turbio como es el tejido humano. Flecha azul representa al emisor, mientras que la flecha roja representa al detector. Imagen derecha. Representación de a) intensidad de luz emitida y b) intensidad de luz detectada para un sistema de CW. La intensidad de luz es atenuada y constante. El eje de las abscisas representa el tiempo. El eje de las ordenadas representa la intensidad de luz. 66

Figura 25. Imagen izquierda. Esquema de la trayectoria óptica (forma banana) de los fotones en un medio turbio como es el tejido humano. Flecha azul representa al emisor, mientras que la flecha roja representa al detector. Imagen derecha. Representación de a) intensidad de luz emitida y b) intensidad de luz detectada para el sistema en FD. La amplitud disminuye y la fase cambia en la señal detectada. El eje de las abscisas representa el tiempo. El eje de las ordenadas representa la intensidad de luz. 67

Figura 26. Imagen izquierda. Esquema de la trayectoria óptica (forma banana) de los fotones en un medio turbio como es el tejido humano. Flecha azul representa al emisor, mientras que la flecha roja representa al detector. Imagen derecha. Representación de a) intensidad de luz emitida y b) intensidad de luz detectada para el sistema en TD. La intensidad de luz disminuye y aparece una cola en el TRPF. El eje de las abscisas representa el tiempo. El eje de las ordenadas representa la intensidad de luz. 68

Figura 27. a) Esquema de una configuración de optodos cuadrada. Los emisores (círculos rojos) y detectores (círculos blancos) están diagonalmente unos frente a otros. b) Imagen reconstruida desde la perturbación de un pixel por el uso de la configuración cuadrada (White and Culver, 2010). 71

Figura 28. a) Esquema de una configuración de optodos triangular. Los emisores (círculos rojos) están alineados entre dos detectores (círculos blancos). b) Imagen reconstruida desde la perturbación de un pixel por el uso de una matriz triangular (White and Culver, 2010). 72

Figura 29. a) Esquema de una configuración de alta densidad de optodos. Los emisores (círculos rojos) y detectores (círculos blancos) se encuentran a distancias cortas entre ellos. b) Imagen reconstruida desde la perturbación de un pixel por el uso de una matriz de alta densidad de optodos (White and Culver, 2010).
 c) Definición del vecino más cercano entre emisores (S) y detectores (ch). Suponiendo una distancia de 1cm

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

entre optodos; ch1, ch2, ch3 y ch4 se encuentran a 1, 2, 3 y 4 cm de distancia respectivamente desde el S. Flechas indican los canales ópticos (4) formados por las combinaciones entre el emisor y los detectores.

..... 73

Figura 30. Esquema de una configuración de alta densidad de optodos. Los emisores y detectores se encuentran a una distancia de ≤ 1 cm entre ellos. Los optodos están co-localizados, cada uno actúa como emisor y como detector simultáneamente, para registrar múltiples canales ópticos y mejorar la calidad de la imagen tridimensional en la reconstrucción..... 74

Figura 31. Esquema del funcionamiento del sistema DYNOT. La luz NIR es emitida por dos fotodiodos láser (DL1/DL2) y viaja por fibras trenzadas hasta el conmutador óptico. Allí, es superpuesta por el divisor de haz y dirigida hacia el espejo, que desvía la luz a la fibra óptica correspondiente, hasta alcanzar la diana. Cambios en la atenuación de la luz provocados por la diana son recogidos por los haces de fibras detectoras y la tarjeta de adquisición de datos ubicada en el ordenador. DPS1/DPS2: Son moduladores de la corriente del láser; TECD: control temperatura del láser. 75

Figura 32. A la izquierda se muestran los sistemas y piezas comerciales para la colocación de los pares de emisores y detectores en la cabeza durante un estudio con fNIRS. Imagen derecha muestra como el sistema comercial se ajusta a la anatomía de la cabeza (<http://nirx.net/>). 78

Figura 33. Matriz moldeable creada con un polímero elástico de neopreno para hacer estudios tomográficos. a) Representación de 64 fibras ópticas colocadas a una distancia de 1 cm entre ellas. b) Otra perspectiva de la misma matriz para representar la estructura rígida que rodea/mantiene la punta de las fibras. El acople piel-fibra óptica es asegurado con esta matriz. 79

Figura 34. Interfaz programada en el entorno LabView para el control del setup durante la adquisición de datos en el equipo DYNOT. a) Representación del rango dinámico de los pares de emisores-detectores, en verde corresponde a un par emisor-detector correcto. b) Matriz que representa el coeficiente de variación para cada canal, nivel de ruido. c) Matriz que representa las ganancias adjudicadas para cada canal detector. La línea de regresión negra corresponde a la correlación consigo mismos. d) Representa los cambios relativos de absorción de luz a lo largo del tiempo experimental registrados por los detectores para las dos longitudes de onda. 82

Figura 35. Imagen izquierda muestra el microcontrolador como parte del hardware del sistema DYNOT para sincronizar los pulsos de salida. 84

Figura 36. Registros fisiológicos medidos en un sujeto durante la ejecución de un experimento, sincronizados con el equipo DYNOT. Línea azul representa a la frecuencia respiratoria del sujeto medida con una banda respiratoria. Línea roja representa la frecuencia cardíaca del sujeto medido con un transductor de pulso. Líneas verdes corresponden a los pulsos de salida del equipo DYNOT cada 552 milisegundos. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos. El eje de las ordenadas representa los cambios en mV (-2,2) para la frecuencia respiratoria y cardíaca, y voltios para los pulsos de sincronismo (0-0.5). 85

Figura 37. Estudio de la propagación de la luz usando un modelo geométrico de tres capas (imagen izquierda) y de cuatro capas (imagen derecha). La sensibilidad espacial durante las medidas de un detector

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

(flecha roja) a una distancia de 30 mm desde un emisor (flecha verde) varía según el número de capas que conformen el modelo (Okada et al., 1997). 92

Figura 38. a) Representación de un modelo de cabeza humana real. b) Esfera que da una aproximación a la imagen a (Zhan et al., 2010). c) Modelo de cabeza semiesférico de 8 cm de radio que emula; regiones intracerebrales de 7 cm (amarillo) y regiones extracerebrales de 1 cm (rojo) (White and Culver, 2010) ..93

Figura 39. Generación de una malla para la materia gris (verde) y la materia blanca (azul) segmentada desde imágenes anatómicas dadas por MRI en a) vista sagital y b) vista coronal (Fang and Boas, 2009). 98

Figura 40. Librería de FEMs segmentado desde un volumen MRI específico de sujeto (Xu, Pei and Barbour, 2010)..... 100

Figura 41. Representación de las cuatro esquinas que marcan la posición de las fibras ópticas para la normalización. a) Volumen anatómico del sujeto con los marcadores fiduciales sobre la superficie de la cabeza en un espacio real. b) Volumen anatómico del modelo de cabeza genérico donde el FEM está creado. c) Volumen anatómico del sujeto deformado dentro del espacio del modelo de cabeza genérico. 102

Figura 42. a) Setup de neuronavegación formado por una cámara NDI Vicra para censar el posicionamiento del sujeto en un entorno 3D y rastrear el movimiento del puntero, ordenador que porta el software BrainSight y un sillón que permite fijar el movimiento de la cabeza. b) Imagen del puntero sobre el espacio real y su proyección en el espacio renderizado desde MRI (Ashburner et al., 2008). 103

Figura 43. Representación del promedio de 2048 canales ópticos en el tiempo. Línea azul muestra los datos crudos de DOT, línea roja muestra los datos DOT tratados con un filtro de paso banda (0.01-0.3 Hz), línea negra muestra los datos DOT tratados con el algoritmo bayesiano, DRIFTER. El eje de las abscisas corresponde al tiempo en frames. El eje de las ordenadas corresponde a unidades arbitrarias normalizadas con respecto al basal. 118

Figura 44. Representación del promedio de 2048 canales ópticos en el tiempo sin tratar (línea gris) y tratados con el algoritmo DRIFTER (línea azul). Eje de las abscisas corresponde al tiempo en segundos y el eje de las ordenadas a los cambios en la intensidad de luz NIR en unidades arbitrarias. b) Espectro de la señal, producto de la diferencia entre los canales ópticos tratados con DRIFTER y sin tratar. El eje de las abscisas corresponde a la frecuencia en Hz y el eje de las ordenadas corresponde a la potencia espectral en decibelios. Cuadro rojo indica el rango de frecuencias correspondientes a la respiración. La frecuencia cardíaca no es representada ya que cubre un rango de 1-2 Hz..... 119

Figura 45. Mapas-t corregistrado al anatómico del individuo (p-valor<0.001) durante el contraste contar> cruz en el mismo sujeto. a) Mapa-t de fMRI, b) Mapas-t producto de canales ópticos tratados con el algoritmo DRIFTER y c) Mapas-t producto del tratamiento de la imagen DOT reconstruida con el algoritmo DRIFTER. 121

Figura 46. Representación de un volumen de DOT corregistrado con la anatomía específica del sujeto para regiones prefrontal en vista a) sagital, b) coronal y c) axial y regiones motoras y sensitivas bilaterales en vista d) coronal y e) axial. 124

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Figura 47. Volumen DOT normalizado al espacio estándar MNI para a) región prefrontal y b) región motora y sensorial bilateral. 125

Figura 48. Representación de un volumen de fMRI dado por la secuencia en espiral y, corregido con la anatomía específica del sujeto para la vista a) sagital, b) coronal y c) axial. 128

Figura 49. Volumen funcional de MRI normalizado al espacio estándar MNI. 128

Figura 50. Representación de la matriz de diseño para el análisis estadístico de a) los volúmenes DOT y b) los volúmenes fMRI. Las primeras 3 columnas corresponden a las variables de interés y la última columna hace referencia a la cabeza entera. Nótese la presencia de 6 columnas que corresponden a covariables para el diseño en fMRI. 130

Figura 51. Representación de la sección de filtrado de datos crudos en el software DOTPRO. Lado izquierdo carga los archivos generados desde el sistema DYNOT que corresponden a las dos longitudes de onda (*wl1, *wl2), descripción del setup: frecuencia de muestreo, número de emisores, de detectores y de longitudes de onda, tiempo en frames *config_txt, archivo de ganancias aplicadas a cada lectura de un detector *set, y los regresores correspondientes a los registros electrofisiológicos *.mat. El lado derecho muestra los dos tipos de filtrado, parte superior el filtro convencional y parte inferior el filtro bayesiano. 134

Figura 52. Sección de la interfaz de DOTPRO para el filtrado digital (Conventional_filter), el ancho de banda o frecuencia de corte (High Pass y/o Low Pass) y la frecuencia de muestreo (Sampling Rate). 135

Figura 53. Sección de filtrado drifter en la interfaz de DOTPRO. Incluye el rango para estimar la frecuencia cardíaca (cardiac rate estimate), la frecuencia respiratoria (respiratory rate estimate) y la frecuencia de muestreo (sample rate). El checkpoint (detrnd) permite detender junto con la aplicación del drifter según la frecuencia de corte (High Pass Fc) dada desde la interfaz. 136

Figura 54. Sección de la interfaz DOTPRO dedicada a la reconstrucción de la imagen DOT (DOT Image Reconstruction). Tres archivos son leídos desde la interfaz: *.config_txt, *.Wsv y *dataInfo.mat. Los parámetros que definen la reconstrucción de la imagen son dados desde la interfaz (Parameters): umbral del coeficiente de variación (CV Threshold), rango de tiempo basal para el coeficiente de variación (CV Baseline Range), rango de tiempo basal para normalizar los canales (Baseline Range), todos los canales (All channels) incluye canales sin tratar en la reconstrucción de la imagen. Para la reconstrucción de la imagen DOT (Reconstruction) se muestra el tiempo experimental en frames (Time Range) y el porcentaje de valores singulares que determinan la dimensionalidad de la matriz jacobiana (RSVN). 137

Figura 55. Representación de los cortes de un volumen DOT reconstruidos desde la interfaz DOTPRO. Image View permite representar el volumen en el tiempo (frame), el estado de la hemoglobina (HbState), la vista de los cortes del volumen (View) y las distintas dimensiones de la imagen (Rescale), según el interés a estudiar. 139

Figura 56. Representación de un corte en un volumen DOT de HbO con un ROI seleccionado a mano alzada. 140

Figura 57. Ejemplo de un análisis de la secuencia temporal de un ROI seleccionado para HbO (línea roja) y HbR (línea azul) durante periodos de estimulación de 20 segundos (bloques color rosa). El gráfico superior

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

derecho representa el promedio y desviación estándar de los seis bloques de estimulación. Eje abscisas representa el tiempo en frames y eje ordenada unidades arbitrarias (10^6). 141

Figura 58. Sección de la interfaz DOTPRO dedicada a: la exportación de los volúmenes DOT para cada estado de la hemoglobina (imagen izquierda) y el coregistro (DOT coregistration) con la imagen anatómica del sujeto o normalización a un espacio estándar MNI (imagen derecha). 141

Figura 59. Representación de los cortes de un volumen DOT reconstruidos desde la interfaz DOTPRO y coregistrado sobre la imagen anatómica del sujeto por la selección del checkpoint CustomView (rectángulo rojo). Image View permite representar un corte de un volumen en el tiempo (frames) sobre la anatomía del sujeto según el estado de la hemoglobina (HbState), la vista de los cortes del volumen (View) y las distintas dimensiones de la imagen (Rescale). 142

Figura 60. Análisis espacial de las señales HbO (amarillo), HbR (rojo), HbT (azul) y BOLD (cian). Vista axial de los mapas de t-contraste normalizados a un espacio estándar MNI (p -valor <0.05 , corregido FDR). .144

Figura 61. a) Representación de la acción de pinza entre el dedo índice y pulgar tocando. b) Representación del movimiento de pinza entre el dedo índice y pulgar sin tocar. c) Esquema del diseño del paradigma motor. Un total de 12 bloques contrabalanceados para la pinza tocando y la pinza sin tocar fueron ejecutados en DOT y fMRI. La fila superior indica los tiempos de cada bloque. La fila inferior indica cada condición. 151

Figura 62. Esquema del diseño en bloques con el tiempo de cada condición. Un total de 6 bloques fueron ejecutados en fMRI y DOT. La fila superior indica el tiempo para cada bloque. La fila inferior indica cada condición. 152

Figura 63. a) Representación de los puntos fiduciales marcados con cápsulas de vitamina E cubriendo el área motora del hemisferio izquierdo y hemisferio derecho. b) Volumen anatómico del sujeto con los marcadores fiduciales sobre la superficie de la cabeza en un espacio real. c) Volumen anatómico del sujeto deformado dentro del espacio del modelo de cabeza genérico. d) Volumen anatómico del modelo de cabeza genérico donde el FEM está creado. 153

Figura 64. a) Esquema de la posición de la matriz de optodos sobre la corteza motora. Nótese que la matriz cubre la posición C3 y C4 según el sistema de referencia EEG 10-20 permitiendo medir los cambios en el hemisferio izquierdo y derecho simultáneamente. b) Representación de la configuración experimental para el estudio motor: matriz de fibra óptica colocada sobre área motora, sensores fisiológicos, restricción del movimiento de la cabeza y mano derecha libre para ejecutar el movimiento. 154

Figura 65. Selección de la malla de elementos finitos. a) Atlas con el FEM sobre el área motora izquierda. b) Localización de la fibra óptica en la superficie de la cabeza. Esferas rojas corresponden a los emisores y todos ellos (esferas rojas y verdes) actúan como detectores. 155

Figura 66. Selección de la malla de elementos finitos. a) Atlas con el FEM sobre el área motora derecha. b) Localización de la fibra óptica en la superficie de la cabeza cubriendo el área motora derecha. Esferas rojas corresponden a los emisores y todos ellos (esferas rojas y verdes) actúan como detectores. 156

Figura 67. Mapas t-contraste para el contraste pinza tocando > cruz en vista sagital. Los mapas-t son coregistrados con la imagen anatómica del sujeto. El p -valor <0.001 a nivel de vóxel para las señales a)

X

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

BOLD en el hemisferio izquierdo, b) HbO en el hemisferio izquierdo, c) BOLD en el hemisferio derecho y d) HbO en el hemisferio derecho. 159

Figura 68. Mapas-t para el contraste pinza sin tocar>cruz en vista sagital. Los mapas-t son corregistrados con la imagen anatómico del sujeto. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la señal BOLD (amarilla) y la HbO (roja) para ambos hemisferios..... 160

Figura 69. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la HbO en el hemisferio izquierdo. Nótese el aumento (rojo) y disminución (verde) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el área motora primaria (barra de colores). 162

Figura 70. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la HbO en el hemisferio izquierdo. Nótese el aumento (rojo) y disminución (verde) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbR en el área motora primaria (barra de colores). 162

Figura 71. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la señal BOLD en el hemisferio izquierdo. 163

Figura 72. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO en el hemisferio derecho. 163

Figura 73. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbR en el hemisferio derecho. 164

Figura 74. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la señal BOLD en el hemisferio derecho. 164

Figura 75. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio izquierdo (barra de colores). 165

Figura 76. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbR en el hemisferio izquierdo (barra de colores). 166

Figura 77. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y, p-valor<0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio derecho (barra de colores). 166

Figura 78. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y, p-valor<0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio derecho. 167

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Figura 79. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y p-valor<0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio izquierdo.....167

Figura 80. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbR (rojo y azul) y, p-valor<0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio izquierdo.....168

Figura 81. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y, p-valor<0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio derecho.168

Figura 82. Mapa-t para el contraste imaginería motora >cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y BOLD (blanco) en el hemisferio izquierdo.172

Figura 83. Mapa-t para el contraste imaginería motora >cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo) & HbR (azul) y p-valor<0.001 a nivel de vóxel para la señal BOLD (blanco) en el hemisferio derecho.....172

Figura 84. Figura del homúnculo de Penfield. Mapas-t para el contraste pinza tocando > cruz dados por un análisis de grupo, en vista coronal. Los resultados son normalizados a un espacio estándar MNI. P-valor<0.001, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbR (azul), HbO (roja) y BOLD (verde). Nótese el incremento de la HbR en el giro precentral y, de la HbO entorno a la HbR en la misma región anatómica que cubre la señal BOLD. Nótese la localización del movimiento del dedo pulgar a nivel del giro cerebral (línea roja).176

Figura 85. Estructura del seno frontal compuesta por el infundíbulo frontal (flecha verde), el ostium del seno frontal (flecha azul) y el receso frontal (flecha roja) ilustrados en a) imagen de tomografía computarizada (McLaughlin, Rehl and Lanza, 2001) y b) dibujo explicativo (Rice and Schaefer, 2004). .182

Figura 86. a) Representación del vector de gradiente de susceptibilidad magnética (G) según la orientación de un corte transversal en dirección de cabeza a pies y dirección de fase postero-anterior. b) Imagen funcional adquirida con la secuencia EPI según la orientación transversal del corte. Nótese el artefacto en la imagen en el lóbulo frontal.....183

Figura 87. a) Representación del vector de gradiente de susceptibilidad magnética según la orientación de un corte transversal inclinado 30° y una dirección de fase antero-posterior. b) Imagen funcional adquirida con la secuencia EPI dada por la inclinación de 30° del corte transversal. Nótese la reducción de artefacto en la imagen en el lóbulo frontal.....184

Figura 88. a) Representación de un corte axial orientado según el eje comisura anterior-posterior para la adquisición de imágenes funcionales. b) Imagen funcional adquirida con la secuencia en espiral in-out. Nótese la ausencia de artefacto y recuperación de la SNR en el lóbulo frontal.185

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Figura 89. a) Localización del volumen diana a estudiar que cubre parcialmente la corteza frontal incluyendo el seno frontal. b) Localizaciones de los optodos (círculos) contenidos en la matriz sobre la superficie de la cabeza. Círculos rojos corresponden a los emisores y todos ellos actúan como detectores.189

Figura 90. Representación del curso temporal de la lectura de un detector a una distancia de 30 mm desde un emisor para la longitud de onda de 760 nm. Los canales ópticos sin tratar son representados como señal de fondo y los canales ópticos tratados con la transformada wavelet son representados por la línea continua. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios medidos en la intensidad de luz NIR. 191

Figura 91. Esquema de la localización de la matriz rectangular que contiene la fibra óptica cubriendo la superficie de la corteza frontal en un espacio real en a) vista frontal y b) vista lateral. c) Representación de la matriz de fibra óptica (círculos). Círculos rojos corresponden a los emisores y todos actúan como detectores. Cambios en la intensidad de la señal NIR que sigue la forma banana (flechas) es detectada a 10 mm (ch1), 20 mm (ch2), 30 mm (ch3) y 40 mm (ch4) de distancia desde un emisor (S).192

Figura 92. Representación del curso temporal de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal lateral derecha (CPLD). a) Selección de optodos en la matriz rectangular de fibra óptica que cubre la superficie de la CPLD. Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm (línea azul), 20 mm (línea roja), 30 mm (línea verde) y 40 mm (línea fucsia) desde un emisor para b) la longitud de onda de 760 nm y c) la longitud de onda de 830 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. Las líneas discontinuas representan el tiempo de inyección de la ICG.194

Figura 93. Representación del curso temporal de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal lateral izquierda (CPLI). a) Selección de optodos en la matriz rectangular de fibra óptica que cubre la superficie de la CPLI. Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm (línea azul), 20 mm (línea roja) y 30 mm (línea verde) desde un emisor para b) la longitud de onda de 760 nm y c) la longitud de onda de 830 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. Las líneas discontinuas representan el tiempo de inyección de la ICG.195

Figura 94. Representación del curso temporal de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal medial superior (CPMS). a) Selección de optodos en la matriz rectangular de fibra óptica que cubre la superficie de la CPMS. Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm (línea azul), 20 mm (línea roja), 30 mm (línea verde) y 40 mm (línea fucsia) desde un emisor para b) la longitud de onda de 760 nm y c) la longitud de onda de 830 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. Las líneas discontinuas representan el tiempo de inyección de la ICG.196

Figura 95. Representación del curso temporal de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal medial inferior (CPMI). a) Selección de optodos en la matriz rectangular de fibra óptica que cubre la superficie de la CPMI. Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

(línea azul), 20 mm (línea roja), 30 mm (línea verde) y 40 mm (línea fucsia) desde un emisor para b) la longitud de onda de 760 nm y c) la longitud de onda de 830 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. Las líneas discontinuas representan el tiempo de inyección de la ICG.197

Figura 96. a) Posición de los ROIs de interés sobre un espacio MNI. b) Representación de los cambios en la intensidad de la señal MR a lo largo del tiempo durante el paso de Gd dentro de cada ROI.201

Figura 97. a) Posición de los ROIs sobre la imagen T1* seleccionados para representar la secuencia temporal de la señal MR en la corteza prefrontal medial y regiones extracerebrales. b) Cambios en la intensidad de la señal magnética dentro de los ROIs seleccionados. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos. El eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de la señal MR. Se representa el cambio en la intensidad de la señal MR durante el paso del Gd en regiones intracerebrales (línea roja) y región extracerebral (línea azul). Línea discontinua corresponde al final del tiempo de inyección del Gd.....202

Figura 98. Esquema de la dinámica de un marcador de sangre cerebral. Pocos segundos después de la inyección del marcador, la sangre marcada alcanza la corteza cerebral (rojo) y posteriormente, difunde hacia áreas extracerebrales (azul) finalizando en la piel, resultado del lavado del marcador desde la corteza cerebral.....203

Figura 99. a) Localización de las fibras ópticas dentro del coil circular de TMS para monitorizar los cambios hemodinámicos durante la estimulación. La fibra óptica esta co-localizada, todos actúan como emisores y como detectores simultáneamente proporcionando 324 canales ópticos. b) Posición de la configuración TMS-DOT sobre una simulación de cabeza (phantom).....204

Figura 100. Localización de la fibra óptica contenida en el coil circular de TMS (círculos rojos) en el FEM que cubre la corteza prefrontal. Las 18 fibras ópticas actúan como emisores y detectores (co-localizados) proporcionando 324 canales ópticos sobre medidas en a) la corteza prefrontal medial y b) la corteza prefrontal lateral derecha.206

Figura 101. Representación en vista a) sagital y b) axial de un volumen DOT reconstruido desde un FEM pre-calculado, corregistrado con la imagen anatómica del sujeto. Barra de colores indica cambios relativos de HbT (10^{-5}) generados por un tren de rTMS a 1 Hz. Las líneas rojas representan la posición de la configuración TMS-DOT colocada sobre la corteza prefrontal medial para medir a través del seno frontal. La línea negra representa la distancia desde la piel hasta el cerebro en un espacio real.207

Figura 102. a) Posición de una ROI sobre un corte desde un volumen de DOT reconstruido para medir los cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal medial detrás del seno frontal. b) Representación del curso temporal de HbO (línea roja) y HbR (línea azul) dentro del ROI durante rTMS a 1 Hz. Barras representan la duración de cada bloque de estimulación (20 segundos). El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos y el eje de las ordenadas las unidades arbitrarias de cambios relativos (10^{-6})....208

Figura 103. Representación en vista a) sagital y b) axial de un volumen DOT reconstruido desde un FEM pre-calculado, y corregistrado con la imagen anatómica del sujeto. Barra de colores indica cambios relativos de HbR (10^{-5}) generados por un tren de rTMS a 10 Hz. Las líneas rojas representan la posición de

xiv

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

la configuración TMS-DOT colocada sobre la corteza prefrontal medial para medir a través del seno frontal. La línea negra representa la distancia desde la piel hasta el cerebro en un espacio real. 209

Figura 104. a) Posición de un ROI sobre un corte desde un volumen de DOT reconstruido para medir los cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal medial detrás del seno frontal. b) Representación del curso temporal de HbO (línea roja) y HbR (línea azul) dentro del ROI durante una rTMS a 10 Hz. Barras representan los trenes de estimulación a alta frecuencia. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos y el eje de las ordenadas las unidades arbitrarias de cambios relativos (10^{-6}). 210

Figura 105. Representación de un volumen DOT reconstruido y corregistrado con la anatomía del sujeto en una vista a) sagital y b) axial. La barra de colores indica los cambios en la HbT (10^{-4}) durante un tren de estimulación rTMS a 1 Hz de frecuencia. Las líneas rojas representan la posición de la configuración TMS-DOT colocado sobre la corteza prefrontal lateral derecha. Las líneas negras representan la distancia entre la piel y la corteza cerebral en un espacio real. 211

Figura 106. a) Posición de un ROI sobre un corte desde un volumen de DOT reconstruido para medir los cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal lateral derecha. b) Representación del curso temporal de HbO (línea roja) y HbR (línea azul) dentro del ROI durante rTMS a 1 Hz. Barras representan la duración de cada bloque de estimulación (20 segundos). El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos y el eje de las ordenadas unidades arbitrarias de cambios relativos (10^{-7}). 212

Figura 107. Representación de un volumen DOT reconstruido y corregistrado con la anatomía del sujeto en una vista a) sagital y b) axial. La barra de colores indica los cambios en la HbR (10^{-4}) durante un tren de estimulación rTMS a una frecuencia de 10 Hz. Las líneas rojas representan la posición de la configuración TMS-DOT colocada sobre la corteza prefrontal lateral derecha. Las líneas negras representan la distancia entre la piel y la corteza cerebral en un espacio real. 213

Figura 108. a) Posición de un ROI sobre un corte desde un volumen de DOT reconstruido para medir los cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal lateral derecha. b) Representación del curso temporal de HbO (línea roja) y HbR (línea azul) dentro del ROI durante rTMS a 10 Hz. Barras representan los trenes de estimulación a alta frecuencia. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos y el eje de las ordenadas unidades arbitrarias de cambios relativos (10^{-7}). 214

Figura 109. Esquema del diseño en bloques con el tiempo de cada condición. Un total de 12 bloques incluyendo conteo fácil y difícil fueron ejecutados en fMRI y DOT. La fila superior indica el tiempo para cada bloque. La fila inferior indica cada condición. 217

Figura 110. a) Representación de la matriz de optodos colocada sobre el arco cigomático hasta la posición Fz sobre un espacio real según el sistema de referencia EEG 10-20. b) Configuración experimental durante la ejecución del estudio cognitivo en el sistema DOT: posición supina, gafas de para la presentación de estímulos, pulsador en la mano derecha, sensores fisiológicos y matriz de optodos. 219

Figura 111. Selección de la malla de elementos finitos. Localización de la fibra óptica en la superficie de la cabeza (círculos). Círculos rojos corresponden a los emisores y todos ellos actúan como detectores. El modelo de elementos finitos (azul) corresponde a la corteza prefrontal. 219

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Figura 112. Representación del espacio definido por el FEM seleccionado desde la librería FEM sin capas extracerebrales.....222

Figura 113. Representación de la frecuencia de presión del pulsador durante el periodo de ejecución de la tarea de cálculo. El eje de las abscisas muestra la primera y la última sesión de cada nivel de complejidad. El eje de las ordenadas muestra la media y error del tiempo de ejecución en segundos, en cada bloque de tarea. Barras azules corresponde a los bloques de conteo fácil. Barras rojas corresponde a bloques de conteo difícil (*p-valor < 0.05)..... 223

Figura 114. Mapas-T de activación cerebral para el contraste contar fácil > cruz para series de datos DOT y series de fMRI. Todos los resultados fueron corregidos con el anatómico del sujeto y representados en vista sagital. P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para las señales a) HbO, b) HbR, c) HbT y d) BOLD.224

Figura 115. Mapas-T de activación cerebral para el contraste contar difícil>estado basal para series de datos DOT y series de fMRI. Todos los resultados fueron corregidos con el anatómico del sujeto. El p-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para señales a) HbO, b) HbR, c) HbT y d) BOLD.225

Figura 116. Mapas-T de activación cerebral para el contraste contar difícil> contar fácil para series de datos DOT y series de fMRI. Todos los resultados fueron corregidos con el anatómico del sujeto. El p-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para señales a) HbO, b) HbR, c) HbT y d) BOLD.226

Figura 117. Mapas-T de activación cerebral para el contraste contar difícil>contar fácil medido por sistemas DOT y fMRI. Todos los resultados están normalizados a un espacio estándar (MNI). P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para las señales a) HbO b) HbR c) HbT and d) BOLD. 227

Figura 118. Representación del tiempo de respuesta en segundos durante la ejecución de la tarea cognitiva por un sujeto del grupo HAA (altas habilidades aritméticas) y del grupo LAA (baja habilidades aritméticas) durante una sesión experimental. El eje de las abscisas muestra el nivel difícil (barras negras) y el nivel fácil (barras rojas) para cada grupo. El eje de las ordenadas muestra el promedio y error del tiempo en segundos en cada conteo. Existen diferencias significativas *p<0.05 entre el nivel difícil y fácil para el grupo LAA. 228

Figura 119. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo HAAs medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales. 231

Figura 120. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo HAAs medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.232

Figura 121. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo HAAs medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales. 233

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Figura 122. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo LAAf medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.234

Figura 123. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo LAAr medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.235

Figura 124. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo LAAm medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.236

Figura 125. Representación del curso temporal desde el segundo 300-350 de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal medial inferior (CPMI). Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm (línea azul), 20 mm (línea roja), 30 mm (línea verde) y 40 mm (línea fucsia) desde un emisor para la longitud de onda de 760 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. La línea discontinua representa el final del tiempo de inyección de la ICG.242

Figura 126. Cambios en la intensidad de la señal magnética en el área prefrontal. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos. El eje de las ordenadas representa a la señal de MR. Se representa el cambio en la intensidad de la señal MR durante el paso del Gd de un conjunto de voxels promediados y, ubicados en la piel (línea azul), el cráneo (línea verde), el seno frontal (línea roja) y materia gris (línea cian). Línea discontinua corresponde al final del tiempo de inyección del Gd.243

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Lista de tablas

Tabla 1. Sistemas de medida en imagen de óptica difusa 68

Tabla 2. Características de los emisores para un sistema de imagen en óptica difusa 70

Tabla 3. Características de los detectores para un sistemas de imagen óptica difusa 70

En cuanto al sistema de detección de luz, DYNOT cuenta con 64 fotodiodos de avalancha que operan en paralelo. Cada uno de estos detectores recibe luz desde la diana a través de una fibra óptica, y genera una señal eléctrica proporcional a la potencia óptica. A continuación, 4 tarjetas de adquisición de datos NI-6052E de National Instruments (<http://www.ni.com/>) se encargan de digitalizar estas señales y enviarlas a un PC para su análisis. En la Tabla 4 se resumen las características de la tarjeta de adquisición de datos: 76

Tabla 5. Número de voxels comunes entre HbO y BOLD en estudio individual 161

Tabla 6. Representación del número de voxels comunes por área anatómica para una combinación entre HbO-BOLD y HbR-BOLD. 170

Tabla 7. Representación del número de voxels comunes por área anatómica para una combinación entre HbO-BOLD y HbR-BOLD. 173

Tabla 8. Representación del número de voxels por área anatómica dado en fMRI según una tarea cognitiva compleja. 223

Tabla 9. Clasificación de los subgrupos según las estrategias para resolver el cálculo 229

Tabla 10. Representación del número de voxels comunes por área anatómica para una combinación entre HbO-BOLD y HbR-BOLD. 237

Tabla 11. Porcentaje de voxels comunes dados por la superposición entre DOT y fMRI 248

xviii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Lista de anotaciones

- γ : Factor giromagnético
- B_0 : Campo magnético estático
- B_1 : Campo de radiofrecuencia
- $\vec{\mu}$: Momento magnético
- θ : Ángulo de inclinación
- OD: Atenuación de la luz
- λ : Longitud de onda
- ϵ : Coeficiente de extinción molar
- μ : Propiedades ópticas (en general)
- μ_a : Coeficiente de absorción
- D: Coeficiente de difusión
- μ'_s : Coeficiente de difusión reducido
- DP: Trayectoria de los fotones
- R: Cambios de energía
- Φ : Intensidad de luz (densidad de fotones)
- Q: Distribución de emisores de luz
- y: Medidas resultantes en superficie
- J: Matriz jacobiana

xix

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

UV: Matrices ortonormales

I: Matriz de identidad

Σ : Matriz diagonal

σ_m : Valores singulares

ρ : Parámetros de restricción

$X\beta$: Variables explicatorias estimadas

E: Error

H0: Hipótesis nula

cv: Coeficiente de variación

G: Gradiente de susceptibilidad magnética

T1*: Imagen anatómica de MRI

T2*: Volumen funcional de MRI

xx

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Lista de abreviaciones

DOT: Tomografía Óptica Difusa

MRI: Imagen por Resonancia Magnética

fNIRS: Espectroscopia en el infrarrojo cercano funcional

NIR: Espectro en el infrarrojo cercano

HbO: Oxihemoglobina

HbR: Desoxihemoglobina

BOLD: Nivel de sangre oxigenada

SNC: Sistema nervioso central

CBF: Flujo de sangre cerebral

CBV: Volumen de sangre cerebral

CMRO₂: Metabolismo del oxígeno

SNR: Relación señal-ruido

EPI: Secuencia de imagen eco-planar

EEG: Electroencefalografía

MEG: Magnetoencefalografía

PET: Tomografía por emisión de positrones

TMS: Estimulación magnética transcraneal

BCI: Interfaz cerebro-ordenador

xxi

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

CW: Sistema de onda continua

FD: Sistema de dominio en frecuencia

TD: Sistema de dominio en el tiempo

mV: Milivatio

Hz: Hertz

nm: Nanómetros

V: Voltios

DA: Aproximación de difusión

RTE: Ecuación de transporte radiativo

FEM: Modelo de elementos finitos

NM: número de medidas en superficie

NN: número de nodos del FEM

tSVD: Truncamiento de la Descomposición de valores singulares

MDL: Descripción de la longitud mínima

ICG: Indocianina verde

Gd: Gd-DO3A-butrol

ROI: Región de interés

SPM: Estadística paramétrica para el mapeo cerebral

GLM: Modelo general lineal

MNI: Espacio estándar normalizado

xxii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

DRIFTER: Dynamic retrospective filtering of physiological noise

CPL: Corteza prefrontal lateral

CPM: Corteza prefrontal medial

HAA: Altas habilidades aritméticas

LAA: Bajas habilidades aritméticas

BA: Área de Brodmann

xxiii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

Capítulo 1

Introducción a la memoria de tesis doctoral

1.1. *Imagen funcional del cerebro en humanos*

Se puede referir a la neuroimagen funcional como el estudio de las funciones cerebrales usando tecnología o métodos en neuroimagen que permiten localizar la distribución espacial de áreas cerebrales funcionalmente distintas, asociadas a una tarea o estímulo. La información proporcionada por la tecnología en neuroimagen permite profundizar en el conocimiento de la función cerebral de modo no invasivo, a diferencia de métodos invasivos como, por ejemplo, las intervenciones quirúrgicas. La información proporcionada por la tecnología en neuroimagen puede usarse con fines para el diagnóstico y pronóstico de patologías.

Muchos han sido los esfuerzos durante años para desarrollar y perfeccionar distintas técnicas que permitan el estudio del cerebro humano *in vivo* de forma no invasiva (Kleinberg and Jackson, 2001)(Martin and Pechura, 1991)(Brazier, 1984). Como resultado de dichos esfuerzos, algunas técnicas de imagen como la imagen por resonancia magnética funcional (en inglés *functional magnetic resonance imaging*, fMRI), la magnetoencefalografía (MEG) o la electroencefalografía (EEG) son usadas de forma rutinaria tanto para fines de investigación como para el diagnóstico en el ámbito clínico.

En las últimas décadas se ha puesto en auge una nueva técnica cuyo medio físico es el uso de la radiación infrarroja cercana (en inglés *near infrared*, NIR) para crear imágenes funcionales del cerebro humano, conocida como espectroscopía funcional en el infrarrojo cercano (en inglés *functional near infrared spectroscopy*, fNIRS) (Schlereth *et al.*, 1991)(Delpy *et al.*, 1988)(Villringer *et al.*, 1993). Esta tecnología óptica tiene algunas ventajas como la portabilidad y nula interferencia con objetos ferromagnéticos y otros metales, a diferencia de la fMRI o la MEG. Otra ventaja es que no aplica

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

radiaciones ionizantes, a diferencia de la tomografía por emisión de positrones (en inglés *positron emission tomography*, PET).

Una modalidad del fNIRS que provee imágenes bidimensionales de la actividad cerebral se le conoce como modo topográfico (Franceschini *et al.*, 2000). El modo topográfico ha sido usado principalmente en estudios funcionales asociados a tareas o estímulos (Boecker *et al.*, 2007), estudios de conectividad funcional (Sasai *et al.*, 2011) e incluso en aplicaciones clínicas (Peng *et al.*, 2016)(Maidan *et al.*, 2016)(Sokol *et al.*, 2000).

Con el fin de conseguir mejoras en la resolución de la imagen y la precisión de la localización en profundidad de la actividad cerebral, se ha creado una modalidad de fNIRS que provee imágenes tridimensionales, conocida como modalidad tomográfica (Durduran *et al.*, 2010). El modo tomográfico de fNIRS o tomografía óptica difusa (del inglés *diffuse optical tomography*, DOT) aplica teorías que permiten modelizar la propagación de la luz en la cabeza humana, además de un análisis y procesamiento de datos con mayor complejidad que el usado en el modo topográfico, y es en esta modalidad tomográfica el objeto de la presente tesis doctoral.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

1.2. Preguntas de investigación

El estudio de la actividad cerebral o neuronal ha sido el objeto científico de muchos grupos de investigación para profundizar en el conocimiento dentro del campo de la neurociencia. Desde 1890, la neurociencia se ha encargado del estudio del acoplamiento neurovascular que relaciona los cambios en el flujo de sangre cerebral y la fisiología que subyace a estos cambios durante una activación neuronal (Roy and Sherrington, 1890). Para ello se han desarrollado técnicas no invasivas e invasivas que dan información de lo que está ocurriendo en el cerebro en el momento de la medición.

El estudio de la función cerebral se divide por áreas anatómicas que están relacionadas con las tareas que se están desarrollando en un momento determinado y que forman parte de la vida cotidiana, como son la actividad motora, la visión o la audición. De forma generalizada, el cerebro se divide en cuatro lóbulos conocidos como lóbulo frontal, occipital, temporal y parietal. A su vez, cada lóbulo está dividido en áreas cerebrales que se ocupan de una función específica.

Por ejemplo, en la ejecución de un movimiento se encuentra implicada la corteza motora primaria que envía información a los músculos, pero también están implicadas otras regiones como:

- La corteza somatosensorial primaria que se encarga principalmente de interpretar información sensorial, y de recibir y transmitir información relacionada con la posición en la que se encuentra el cuerpo.
- La corteza premotora que se encarga de la orientación sensorial del movimiento para el control de los músculos (Fogassi *et al.*, 1996). Se encuentra especialmente vinculada a la programación y guía del movimiento, almacenando programas motores aprendidos mediante la experiencia (Roland, 1984). También incluye la percepción del habla (Iacoboni, 2008) y suele actuar en aquellas respuestas motoras guiadas por un estímulo exógeno, planificación y secuencias motoras, aprendizaje motor, preparación de movimientos, iniciación de movimientos, coordinación entre miembros (Roland, 1984) y movimientos sacádicos (Bruce *et al.*, 1985).

3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

- El área suplementaria motora que se asocia a la planificación, programación y coordinación en movimientos complejos, así como a la iniciación del movimiento (Roland, 1984). Participa también en aspectos como la adopción de posturas (Penfield and Welch, 1951) e influye en movimientos descoordinados .

Durante la ejecución de un movimiento estas áreas cerebrales se encuentran comunicadas, extendiéndose sobre el giro pre y postcentral que abarca parte del lóbulo frontal y parietal (Naccarato *et al.*, 2006). El mapeo de la actividad cerebral durante un movimiento ha sido extensamente estudiado (Yang, 2015)(Di Piero *et al.*, 1992) (Tsubaki *et al.*, 2017). Como resultado la localización espacial de la actividad cerebral es conocida y repetitiva en todos los sujetos, por lo tanto, los estudios motores son reproducibles siendo atractivos a la hora de validar nuevas técnicas (Koenraadt *et al.*, 2012).

A pesar de la gran cantidad de estudios que han permitido conocer la función de las áreas cerebrales (Martin and Pechura, 1991), los estudios en el lóbulo frontal no son de los que más abundan en la bibliografía, pues engloban procesamiento cognitivo y memoria de trabajo, entre otras funciones. La parte anterior del lóbulo frontal se encuentra clasificado principalmente en dos partes:

- Corteza prefrontal dorsolateral que ocupa las porciones más rostrales del giro frontal superior y medio. Es responsable de las funciones ejecutivas, planificación motora, integración de la información sensorial, regulación de la función intelectual como procesos numéricos y de cálculo, planificación, detección de errores, procesamiento de estímulos emocionales, procesamiento de emociones placenteras o no placenteras, procesamiento del lenguaje como comprensión metamórfica, y sobre todo está envuelto en la memoria de trabajo (Kane and Engle, 2002) (Stuss and Knight, 2002).
- Corteza prefrontal orbitofrontal que ocupa la parte medial de la superficie ventral. Es responsable del valor de recompensa, de la identificación de la expresión facial, recibe información de áreas corticales olfativas y visuales, y es responsable del comportamiento emocional y social (Rolls, 1996).

4

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

Dado que el lóbulo frontal está envuelto en funciones cognitivas, la complejidad de realizar estudios funcionales en él es mayor que en otras áreas como, por ejemplo, el área motora. En un estudio funcional asociado a una tarea cognitiva existe variabilidad entre sujetos y dentro del mismo sujeto (Deary, 2001) haciendo difícil la reproducibilidad del estudio. Si se compara las señales que genera una tarea cognitiva con las señales que genera una tarea motora, estas últimas tienen una amplitud mayor siendo más fácil su detección usando tecnología en neuroimagen (Toronov *et al.*, 2001).

Desde el punto de vista anatómico, la corteza frontal se ubica detrás del seno frontal que es una cavidad llena de aire y dificulta las medidas con técnicas de neuroimagen. Por ejemplo, en estudios cognitivos en fMRI, la interfaz aire-tejido genera heterogeneidad del campo magnético y da como resultado una imagen funcional alterada.

Generalmente, la función cerebral asociada a tareas o estímulos es estudiada con la fMRI, que proporciona información de la actividad cerebral a través de la señal BOLD (en inglés *blood oxygen level dependent*, BOLD). En la actualidad, existe una discrepancia entre algunos neurocientíficos sobre la relación de la señal BOLD con la hemoglobina oxigenada (HbO) o desoxigenada (HbR). Algunos autores consideran que se relaciona principalmente con la HbO (Strangman *et al.*, 2002), mientras otros autores apuestan por una relación con el flujo de sangre cerebral (Stefanovic *et al.*, 2006).

Esta discrepancia condujo al uso de la tecnología óptica difusa, debido a que mide HbO y HbR específicamente de forma no invasiva. Además, evita el estado de claustrofobia por parte de los pacientes y es una tecnología de menor coste que la fMRI.

A pesar de las ventajas que ofrece la tecnología óptica difusa, en estudios funcionales, la relación señal-ruido (en inglés *signal noise relationship*, SNR) incrementa en áreas extracerebrales, pero es menor a medida que aumenta en profundidad hasta alcanzar la corteza cerebral. Para compensar la pérdida de SNR en profundidad se podría incrementar la potencia de emisión de la luz. Sin embargo, un incremento en la potencia de emisión de luz puede provocar daños en la piel al superar los límites de exposición máxima. Los límites de exposición máxima abarcan un rango de 0.2 W/cm² para una

5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

longitud de onda de 630 nm hasta 0.4 W/cm² para una longitud de onda de 850 nm. Los límites exactos dependen de muchos factores como longitud de onda, coherencia, duración y área de exposición (Strangman, Boas and Sutton, 2002).

Además, la SNR varía según la región cerebral a estudiar, pues la SNR disminuye cuanto más lejana se encuentre la corteza cerebral de la superficie donde se ubican los emisores y/o detectores de luz. En el lóbulo frontal, por la presencia del seno frontal, la distancia desde la superficie (piel) hasta la corteza cerebral es mayor que en otras regiones de la cabeza, como regiones motoras. Si se añade la complejidad para detectar señales cerebrales evocadas por una tarea cognitiva, la calidad de las señales medidas por las técnicas de óptica difusa es insuficiente para representar activaciones cerebrales cognitivas.

Dado que la tecnología óptica difusa sigue siendo objeto de estudio en investigación, no existe un tratamiento de los datos ópticos que permita reproducir un estudio como hacen otras técnicas en neuroimagen. Algunos ejemplos que se pueden citar son: El procesado de datos electroencefalográficos (EEG) a través de softwares como Loreta (www.uzh.ch/keyinst/loreta), EEGLAB (sccn.ucsd.edu/eeglab/) o MNI (www.martinos.org/mne). En el caso de imágenes funcionales o imágenes de tensor difusión medidos en MRI existe un amplio abanico de softwares para el procesado de las imágenes como son: FSL (fsl.fmrib.ox.ac.uk), SPM (www.fil.ion.ucl.ac.uk), BrainVoyager (www.brainvoyager.com), AFNI (afni.nimh.nih.gov) o BioimageSuite (brainsuite.org).

Cuando se refiere al tratamiento de datos ópticos, los softwares disponibles son limitados. Se pueden citar algunos softwares como el HOMER2 (homer-fnirs.org) o el NIRS-SPM (Ye *et al.*, 2009), generalmente usados para la reconstrucción bidimensional de la activación cerebral.

En el caso de una reconstrucción tridimensional, cada grupo de investigación aplica un tratamiento de los datos que varía según el interés de cada investigador. Como resultado de la reconstrucción tridimensional, se obtienen mapas de activación cerebral al igual que los mapas proporcionados por otras técnicas de neuroimagen como la fMRI.

6

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

Si se asume que la información funcional dada por la fMRI es fiable, los mapas de activación cerebral dados por ambas técnicas podrían compararse. Sin embargo, en la actualidad no existe un método que permita dicha comparación.

Si, en el tratamiento de los datos ópticos se puede aplicar el mismo método de análisis que el aplicado en fMRI, se podrá reproducir cualquier estudio funcional y los mapas de activación cerebral dados por ambas técnicas podrán ser comparables.

Esta hipótesis ha llevado a realizar la presente tesis doctoral con el objetivo de adecuar la técnica de tomografía óptica difusa (DOT) para realizar estudios funcionales en cualquier área cerebral, incluyendo áreas cerebrales complejas como es la corteza prefrontal, cuyos resultados serán comparables con los datos proporcionados por la fMRI.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

1.3. Propósito científico

El objetivo principal de la presente tesis doctoral es crear un nuevo método para el tratamiento de datos en tomografía óptica difusa de forma no supervisada, que permita la reproducibilidad de estudios funcionales en cualquier área cerebral y cuyos resultados sean comparables con los datos proporcionados por fMRI.

Para lograr el objetivo principal se propone solucionar los objetivos específicos que se definen a continuación.

- Mejoras de la configuración experimental
 - Creación de una matriz moldeable para estudios sobre la cabeza humana
 - Calidad de los canales de detección
 - Sincronización entre el sistema DYNOT y presentador de estímulos
 - Sincronización entre el sistema DYNOT y los registros electrofisiológicos
 - Marcadores espaciales usando neuronavegación y puntos fiduciales
- Tratamiento de datos DOT
 - Adecuación de un filtro estandarizado
 - Reconstrucción de imagen DOT
 - Corregistro de volúmenes DOT con anatómico específico de sujeto
 - Normalización de volúmenes DOT a un espacio estándar
 - Adecuación de los volúmenes DOT para un análisis estadístico posterior
 - Análisis estadístico de volúmenes DOT aplicando una herramienta estándar
- Validación del tratamiento de datos DOT asociado a tareas motoras
 - Estudios comparativos entre volúmenes funcionales DOT y MRI en análisis individual y de grupo de sujetos para estudios motores
- Validación del tratamiento de datos DOT asociado a tareas cognitivas
 - Estudio comparativo entre medidas fMRI y DOT durante el influjo de sangre cerebral marcada en la corteza prefrontal
 - Estudio de los cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal evocados por estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta y baja frecuencia a través del seno frontal
 - Estudios comparativos entre volúmenes funcionales DOT y MRI en análisis individual y de grupo de sujetos para estudios cognitivos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

1.4. Esquema de la tesis

Con el fin de organizar la lectura de la presente memoria se describe de forma básica el contenido de cada capítulo. Cada capítulo consta de una breve introducción, desarrollo del contenido, resumen y/o discusión y bibliografía.

Capítulo 2, se introduce la neuroimagen funcional que incluye los fundamentos neurofisiológicos, los principios de la imagen por resonancia magnética funcional y fundamentos de la propagación de la luz en el tejido humano. Además, de una gruesa descripción de las aplicaciones de la neuroimagen funcional en espectroscopía en el infrarrojo cercano.

Capítulo 3, se introducen los principios de la imagen óptica difusa, diseño de un sistema, modos de imagen óptica difusa, calidad de la imagen según la cobertura de muestreo. Se describe el objetivo específico *mejoras de la configuración experimental* para la ejecución de un estudio funcional en las instalaciones donde se ha desarrollado el presente trabajo.

Capítulo 4, se introduce la modelización de la propagación de la luz en la cabeza humana que engloba modelos de simulación, el problema y soluciones *forward*. Además, se introduce el problema inverso durante la reconstrucción de la imagen DOT junto con posibles soluciones. Se describe parte de los objetivos específicos implicados en la creación de la imagen DOT denominados *marcadores espaciales usando neuronavegación y puntos fiduciales y reconstrucción de la imagen DOT*.

Capítulo 5, se describe un método novedoso que incluye el filtrado de datos, aplicación de índices en la reconstrucción de la imagen DOT, adaptación de los volúmenes DOT a imágenes anatómicas y el análisis estadístico. Se describe el objetivo específico *tratamiento de datos DOT*.

Capítulo 6, se presenta el objetivo específico *validación del tratamiento de datos DOT asociado a tareas motoras*. Se focaliza en la validación del método de procesado de datos DOT propuesto en estudios motores, tanto a nivel individual como de grupo de sujetos.

9

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

Capítulo 7, se presenta el objetivo específico *validación del tratamiento de datos DOT asociado a tareas cognitivas*. Se describe el problema del seno frontal a la hora de realizar estudios funcionales en la corteza prefrontal por el uso de técnicas en neuroimagen. Se presenta la validación del método de procesado de datos DOT propuesto en estudios cognitivos, tanto a nivel individual como de grupo de sujetos.

Capítulo 8, es dedicado a las conclusiones del trabajo presentado y trabajos futuros.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

1.5. Bibliografía

- Boecker, M. et al. (2007) 'Prefrontal brain activation during stop-signal response inhibition: an event-related functional near-infrared spectroscopy study', *Behavioural brain research. Elsevier*, 176(2), pp. 259–266.
- Brazier, M. A. B. (1984) 'Pioneers in the discovery of evoked potentials', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section. Elsevier*, 59(1), pp. 2–8.
- Bruce, C. J. et al. (1985) 'Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements', *Journal of neurophysiology. American Physiological Society Bethesda, MD*, 54(3), pp. 714–734.
- Deary, I. J. (2001) 'Human intelligence differences: a recent history', *Trends in cognitive sciences. Elsevier Science*, 5(3), pp. 127–130.
- Delpy, D. T. et al. (1988) 'Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement', *Physics in medicine and biology. IOP Publishing*, 33(12), p. 1433.
- Durduran, T. et al. (2010) 'Diffuse optics for tissue monitoring and tomography', *Reports on Progress in Physics. IOP Publishing*, 73(7), p. 76701.
- Fogassi, L. et al. (1996) 'Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4)', *Journal of neurophysiology. American Physiological Society Bethesda, MD*, 76(1), pp. 141–157.
- Franceschini, M. A. et al. (2000) 'On-line optical imaging of the human brain with 160-ms temporal resolution', *Optics express. Optical Society of America*, 6(3), pp. 49–57.
- Iacoboni, M. (2008) 'The role of premotor cortex in speech perception: Evidence from fmri and rtms', *Journal of Physiology-Paris. Elsevier*, 102(1–3), pp. 31–34.
- Kane, M. J. and Engle, R. W. (2002) 'The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective', *Psychonomic bulletin & review. Springer*, 9(4), pp. 637–671.
- Kleinberg, R. L. and Jackson, J. A. (2001) 'An introduction to the history of NMR well logging', *Concepts in Magnetic Resonance. Kingston, RI: NMR Concepts, c1989-c2002.*, 13(6), pp. 340–342.
- Koenraadt, K. L. M. et al. (2012) 'Multi-channel NIRS of the primary motor cortex to discriminate hand from foot activity', *Journal of neural engineering. IOP Publishing*, 9(4), p. 46010.
- Maidan, I. et al. (2016) 'The role of the frontal lobe in complex walking among patients with Parkinson's disease and healthy older adults: an fNIRS study', *Neurorehabilitation and neural repair. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA*, 30(10), pp. 963–971.
- Martin, J. B. and Pechura, C. M. (1991) *Mapping the brain and its functions: integrating enabling technologies into neuroscience research. National Academies Press.*
- Naccarato, M. et al. (2006) 'Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index-to-thumb opposition task? An fMRI study', *Neuroimage. Elsevier*, 32(3), pp. 1250–1256.
- Penfield, W. and Welch, K. (1951) 'The supplementary motor area of the cerebral cortex: a clinical and experimental study', *AMA Archives of Neurology & Psychiatry. American Medical Association*, 66(3), pp. 289–317.
- Peng, K. et al. (2016) 'Multichannel continuous electroencephalography-functional near-infrared spectroscopy recording of focal seizures and interictal epileptiform discharges in human epilepsy: a review', *Neurophotonics. Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers*, 3(3), p. 31402. doi: 10.1117/1.NPh.3.3.031402.
- Di Piero, V. et al. (1992) 'Motor recovery after acute ischaemic stroke: a metabolic study.', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd*, 55(11), pp. 990–996.
- Roland, P. E. (1984) 'Organization of motor control by the normal human brain.', *Human neurobiology*, 2(4), pp. 205–216.
- Rolls, E. T. (1996) 'The orbitofrontal cortex', *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. The Royal Society*, 351(1346), pp.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 1

1433–1444.

Roy, C. S. and Sherrington, C. S. (1890) 'On the regulation of the blood-supply of the brain', *The Journal of physiology*. Wiley Online Library, 11(1–2), pp. 85–158.

Sasai, S. et al. (2011) 'Frequency-specific functional connectivity in the brain during resting state revealed by NIRS', *Neuroimage*. Elsevier, 56(1), pp. 252–257.

Schlereth, F. H. et al. (1991) 'Multicomputer-based neural networks for imaging in random media', in *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1991.*, Conference Record of the 1991 IEEE. IEEE, pp. 2193–2197.

Sokol, D. K. et al. (2000) 'Near infrared spectroscopy (NIRS) distinguishes seizure types', *Seizure*. Elsevier, 9(5), pp. 323–327.

Stefanovic, B. et al. (2006) 'The effect of global cerebral vasodilation on focal activation hemodynamics', *Neuroimage*. Elsevier, 30(3), pp. 726–734.

Strangman, G. et al. (2002) 'A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation', *Neuroimage*. Elsevier, 17(2), pp. 719–731.

Strangman, G., Boas, D. A. and Sutton, J. P. (2002) 'Non-invasive neuroimaging using near-infrared light', *Biological psychiatry*. Elsevier, 52(7), pp. 679–693.

Stuss, D. T. and Knight, R. T. (2002) *Principles of frontal lobe function*. Oxford University Press.

Toronov, V. et al. (2001) 'Study of local cerebral hemodynamics by frequency-domain near-infrared spectroscopy and correlation with simultaneously acquired functional magnetic resonance imaging', *Optics Express*. Optical Society of America, 9(8), pp. 417–427.

Tsubaki, A. et al. (2017) 'Cortical Oxyhemoglobin Elevation Persists After Moderate-Intensity Cycling Exercise: A Near-Infrared Spectroscopy Study', in *Oxygen Transport to Tissue XXXIX*. Springer, pp. 261–268.

Villringer, A. et al. (1993) 'Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults', *Neuroscience letters*. Elsevier, 154(1–2), pp. 101–104.

Yang, J. (2015) 'The influence of motor expertise on the brain activity of motor task performance: A meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies', *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. Springer, 15(2), pp. 381–394.

Ye, J. C. et al. (2009) NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy, *NeuroImage*. doi://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.036.

<http://brainsuite.org/>.

<http://homer-fnirs.org/>.

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>.

<http://www.martinos.org/mne/stable/index.html>.

<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta>.

<https://afni.nimh.nih.gov/>.

<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>.

<https://scn.ucsd.edu/eeglab/index.php>.

<https://www.brainvoyager.com>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

Capítulo 2

Neuroimagen funcional

La neuroimagen funcional usa tecnología en neuroimagen para el estudio in vivo de la función cerebral. En el presente capítulo se introduce los fundamentos neurofisiológicos del acoplamiento neurovascular, que está directamente relacionado con la actividad cerebral puesto que mantiene el aporte continuo de nutrientes metabólicos y la eliminación de productos de desecho. El acoplamiento neurovascular ocurre en una escala espacio-temporal breve proporcionando las bases de las técnicas más utilizadas en neuroimagen funcional como, la imagen por resonancia magnética funcional o la espectroscopía en el infrarrojo cercano. Con el transcurso del tiempo, se han desarrollado una gran cantidad de técnicas no invasivas con el fin de entender la relación entre la actividad neuronal y los cambios hemodinámicos locales como son principalmente, la tomografía por emisión de positrones (PET), la magnetoencefalografía (MEG), la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI), la electroencefalografía (EEG) y la espectroscopía en el infrarrojo cercano (NIRS). En los últimos años se ha puesto en auge el uso de técnicas ópticas como la espectroscopía en el infrarrojo cercano para medir cambios funcionales tanto en el ámbito científico, como en el ámbito clínico. El conocimiento de las propiedades ópticas de los tejidos de la cabeza y del comportamiento de los fotones en las capas de tejidos de la cabeza es fundamental para la aplicación biomédica de la tecnología óptica difusa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.1. Fundamentos neurofisiológicos

El sistema nervioso central (SNC) es una estructura biológica formada por la médula espinal y encéfalo (cerebro, tallo encefálico y cerebelo) que se encuentran protegidas por meninges y envolturas óseas como son la columna vertebral y el cráneo (Snell, 2006). Desde el punto de vista evolutivo, la función principal del cerebro como órgano es el control centralizado sobre los demás órganos del cuerpo, permitiendo respuestas rápidas y coordinadas ante un cambio en el ambiente. Figura 1.



Figura 1. Representación del encéfalo y médula espinal en humanos.
([http:// sistema-nervioso-central/](http://sistema-nervioso-central/))

La complejidad de este órgano se debe a su unidad básica y funcional, las *neuronas*, y sus interconexiones que permiten crear estructuras complejas de comunicación entre diferentes áreas cerebrales. Las neuronas están especializadas en la recepción de estímulos y transmisión del impulso nervioso entre ellas o con otras formas celulares (Cayre *et al.*, 2002).

2.1.1. Breve historia

A mediados del siglo XIX la teoría reticular consideraba que el SNC se comportaba como un tejido conectado, donde el soma de las neuronas proporcionaba alimento al sistema nervioso (DeFelipe and Jones, 1988). La percepción del SNC como una red era debido a que las técnicas de tinción de la época no permitían aislar una neurona, por tanto, una sección de tejido cerebral era visualizada bajo el microscopio como una red compleja. Dado que las neuronas poseen protuberancias protoplasmáticas conocidas como axones, y que una neurona puede llegar a ser muy larga y compleja, resulta difícil de distinguir si se encuentra estrechamente asociada a otras células.

14

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

No fue hasta finales del siglo XIX cuando Santiago Ramón y Cajal modificando la tinción de Golgi y aplicándola sobre secciones de cerebro joven de pájaro, rico en axones no mielinizados, pudo aislar bajo microscopio una neurona individual. A partir de sus estudios en el SNC, se establece la *doctrina de la neurona* que le permitió ganar el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1906, junto con Camillo Golgi.

La doctrina de la neurona (Sabbatini, 2003) establece que la función neurológica radica en las neuronas, que se comportan como unidades discretas y se comunican entre ellas para dar respuestas complejas. Se basa en cuatro principios fundamentales:

- Las neuronas son la base estructural y funcional del SNC.
- Las neuronas son células individuales, no son continuas a otras células, ni anatómicamente, ni genéticamente.
- Las neuronas están formadas por tres partes: dendritas, soma y axón. Los axones tienen arborizaciones terminales para establecer contacto cercano con dendritas o somas de otras neuronas.
- La conducción de la información es en una dirección, de las dendritas al soma, y finaliza en las arborizaciones axónicas.

Aunque la doctrina de la neurona es la base de la neurociencia moderna, investigaciones en el campo cuestionan este punto de vista. Algunas críticas son la direccionalidad de transmisión de la información, donde los axones y las dendritas generan potenciales eléctricos transmitiendo la información desde y hacia el soma, no en una sola dirección. O la presencia de células gliales, que junto con las neuronas actúan en el procesamiento de la información (Kandel *et al.*, 2000).

2.1.2. Morfología

El número de neuronas varía entre las especies, por ejemplo, en la mosca de la fruta se encuentran ~ 100.000 neuronas, mientras que en el cerebro humano hay ~86⁹. La base morfológica de las neuronas consiste en tres partes:

El soma o pericarion que contiene el núcleo celular (se ubica la mayor parte del material genético), diversos orgánulos que rodean al núcleo como son: el retículo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

endoplásmico, aparato de Golgi y mitocondrias. Como parte del citoesqueleto, los neurofilamentos y neurotúbulos mantienen la estructura tridimensional y organización interna de la neurona.

El axón es una prolongación protoplasmática del soma que propaga las señales a larga distancia hacia otras células formando contactos en el terminal axónico. El axón puede encontrarse envuelto en mielina para incrementar la velocidad de transmisión de la información (Paniagua *et al.*, 1998), o sin mielina (desmielinizados) donde la transmisión de la información es por medio de botones sinápticos, cuyas hendiduras mantienen la transmisión de la señal (Robertson and Gummer, 1985).

Las dendritas son prolongaciones más cortas que los axones y se extienden desde el soma, envueltas por la membrana plasmática del propio soma (Paniagua *et al.*, 1998).

Figura 2.

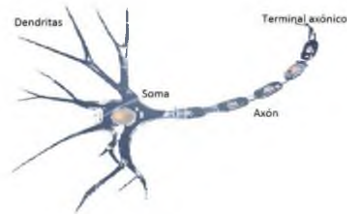


Figura 2. Morfología de una neurona compuesta por tres partes principalmente: dendritas, soma y axón

2.1.3. Comunicación neuronal

La información viaja por el SNC a través de un proceso conocido como sinapsis. La sinapsis permite la comunicación química o eléctrica entre estructuras neuronales (Kandel *et al.*, 2000). El término fue descrito por primera vez por Sherrington en 1897 para describir la unión entre dos elementos separados (Pearce, 2004).

Para poder entender la sinapsis es necesario conocer previamente cómo se genera el impulso nervioso o potencial de acción. El potencial de acción se define como una onda que modifica la carga eléctrica a lo largo de la membrana plasmática de una célula (Curtis and Cole, 1938). El descubrimiento del potencial de acción fue una revolución para el campo de la electrofisiología. Fue en 1952, cuando Hodgkin y Huxley publicaron

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

cinco artículos demostrando la generación y propagación del potencial de acción en el axón del calamar gigante, cuyo trabajo culminó con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1963.

El mecanismo de iniciación se basa en que la composición interna y externa celular se separan por medio de la membrana plasmática (compuesta fundamentalmente por fosfolípidos y proteínas). Entre el medio intra y extracelular de la membrana plasmática de las neuronas, hay una diferencia de cargas (positivas y/o negativas) conocido como potencial en reposo que ronda $\sim(-70 \text{ mV})$ (Hodgkin and Huxley, 1952b). Durante el potencial en reposo, la carga en el interior de la membrana plasmática se mantiene con valores negativos gracias a la bomba Na^+/K^+ , los canales de K^+ y los canales de Cl^- ubicados en la misma membrana. Cuando una neurona recibe un estímulo, los canales de Na^+ se abren entrando Na^+ a favor de gradiente de concentración y la membrana se despolariza en su interior, es decir, cambia el potencial de membrana a valores positivos. Si la despolarización alcanza un cierto umbral (-65 mV a -55 mV) se genera un potencial de acción, debido a que la corriente de entrada de iones de Na^+ supera a la salida de iones de K^+ (Hodgkin and Huxley, 1952a).

El ciclo de un potencial de acción se genera en milisegundos y consta de tres etapas: fase ascendente (cambia la polaridad de negativo a positivo, se abre el canal de Na^+), fase descendente o repolarización (la polaridad cambia de valores positivo a negativo, el canal de K^+ se abre y el canal de Na^+ se va cerrando haciendo que la neurona alcance el potencial de reposo) y la fase refractaria (hay más canales de K^+ abiertos que canales de Na^+ incrementando el voltaje transmembrana conocido como hiperpolarización, cuya implicación es el cierre de los canales de K^+ dependientes de voltaje, para recuperar el potencial en reposo) (Stuart, Schiller and Sakmann, 1997).

Conociendo que las neuronas son células que transmiten señales, la membrana plasmática de una neurona presináptica (donde se genera un potencial de acción frente a un estímulo) está próxima a la membrana plasmática de una neurona postsináptica (neurona que recibe el potencial de acción). Estas conexiones entre neuronas pueden ser mediadas por iones que pasan por uniones gap (proteínas) entre neuronas pre y postsinápticas conociéndose como sinapsis eléctrica, o pueden ser mediadas por

17

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

moléculas químicas conocidas como neurotransmisores, que se liberan tras un impulso nervioso desde la membrana presináptica y se unen a los receptores que se ubican en la membrana postsináptica, conociéndose como sinapsis química (Kandel *et al.*, 2000).

En la sinapsis eléctrica, la transmisión de los potenciales de acción es directa, bidireccional y más rápida entre dos neuronas, debido a la ausencia de mediadores químicos.

En la sinapsis química, la transmisión de la información es mediada por neurotransmisores, y es la más común en vertebrados complejos. Cuando llega un potencial de acción a una neurona presináptica, esta se despolariza provocando la apertura de los canales de Ca^{+2} ubicados en la membrana. La entrada de Ca^{+2} al medio intracelular desencadena una cascada de señalización (normalmente fosforilaciones y desfosforilaciones de proteínas implicadas en procesos bioquímicos) que culmina con la fusión de la membrana plasmática de la neurona presináptica con la membrana de las vesículas que acumulan neurotransmisores, ubicadas en el citoplasma de la misma neurona presináptica. Esta fusión entre membranas genera la liberación de neurotransmisores a la hendidura sináptica (espacio entre neurona pre y postsináptica). Los neurotransmisores se unen a los receptores ubicados en la superficie de la membrana de la neurona postsináptica o receptora, forzando la apertura de canales en la neurona receptora para cambiar su potencial en reposo.

Hablamos de sinapsis bipartita cuando nos referimos a dos elementos sinápticos (neurona pre y postsináptica) como se nombró anteriormente. Sin embargo, en las últimas décadas ha emergido la importancia de la glía (astrocitos) en las sinapsis conduciendo al concepto de sinapsis tripartita (Araque *et al.*, 1999).

Durante la sinapsis tripartita una neurona presináptica libera neurotransmisores a la hendidura sináptica para comunicarse con la neurona postsináptica. Los neurotransmisores una vez liberados en la hendidura, pueden unirse a receptores ubicados en las membranas de las células gliales adyacentes, incrementando las concentraciones de Ca^{+2} intracelulares. El incremento de Ca^{+2} intracelular genera la

18

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

liberación de un neurotransmisor a la hendidura sináptica, para posteriormente, unirse a receptores de la neurona postsináptica y modular la neurotransmisión. Figura 3.

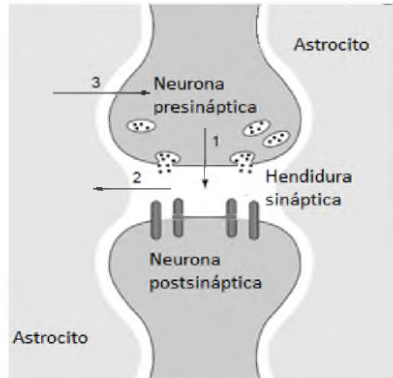


Figura 3. Sinapsis tripartita mediada por una neurona presináptica, una neurona postsináptica y astrocitos adyacentes. 1. Liberación de neurotransmisores. 2. Incremento del Ca^{2+} intracelular en los astrocitos para liberar neurotransmisor a la hendidura sináptica. 3. Liberación de neurotransmisor por parte del astrocito para modular la liberación de neurotransmisores en la neurona presináptica (Araque *et al.*, 1999).

Los astrocitos no solo intervienen en la sinapsis tripartita, sino que además desempeñan un papel fundamental en el flujo de sustratos energéticos hacia las neuronas desde los vasos sanguíneos, debido a su localización estratégica y versatilidad metabólica (López Bayghen and Ortega, 2010).

2.1.3.a. Implicación de las células gliales

En el SNC, las neuronas son las responsables de la función nerviosa, aunque no se encuentran solas. Hasta 1859 se creía que el SNC estaba formado solo por las neuronas que transmiten la información. En este año, Rudolf Virchow describió las células gliales, aunque para este patólogo no desempeñaban ninguna función relevante (Schultz, 2008). En 1891 fue Santiago Ramón y Cajal quien aísla por primera vez las células gliales (Sabbatini, 2003).

Las células gliales actúan como células de sostén a las neuronas cumpliendo un papel fundamental como soporte físico durante el proceso de migración de las neuronas (migración radial en fase embrionaria). Actúa en la comunicación e integración de redes neuronales y en el metabolismo eficiente de las neuronas. Además, aísla a las neuronas de posibles patógenos, repara daños y mantiene niveles de oxígeno, nutrientes y neurotransmisores (Volterra and Steinhäuser, 2004).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

En el SNC existen cuatro tipos de células gliales que forman la red de sostén y unión entre neuronas. Los astrocitos, que son los más abundantes y median la transferencia de moléculas entre la sangre y la neurona (Harder, Zhang and Gebremedhin, 2002). Los oligodendrocitos y células de Schwann, forman las vainas de mielina que envuelven los axones para transmitir la información a grandes velocidades (Raff, Mirsky and Fields, 1978). La microglía, que segregan factores de crecimiento cuando hay un daño encefálico y fagocitan bacterias, podríamos decir que es el sistema inmune del SNC (Kreutzberg, 1996). Y los endotelocitos, cuya función no ha sido bien definida, pero se cree que median el paso de moléculas entre el líquido cefalorraquídeo y el sistema hipofisario (Zimatkin *et al.*, 1992).

2.1.4. Acoplamiento neurovascular

El cerebro es uno de los órganos con mayor demanda energética, gastando el 20% del oxígeno y el 25% de glucosa consumida por el organismo, además de otras moléculas energéticas (Fox *et al.*, 1988). Debido al consumo y a las pocas reservas energéticas de este órgano, la regulación neurometabólica debe de ser rápida y eficaz, mediante el suministro de metabolitos a través del flujo de sangre cerebral (en inglés *cerebral blood flow*, CBF).

El CBF en humanos presenta un valor de 40-50 mililitros/100 gramos de tejido cerebral (Tolias and Sgouros, 2003). A presiones normales está regulado por mecanismos intrínsecos locales, miogénicos y metabólicos, permitiendo así una tasa de flujo constante.

Las grandes arterias cerebrales que llevan el CBF, surgen del círculo de Willis y se ramifican en arterias piales más pequeñas y arteriolas que viajan por la superficie del cerebro a través del espacio subaracnoideo. Figura 4. Desde las arterias piales hay ramificaciones en arteriolas penetrantes en la sustancia del cerebro cuya morfología se basa en células endoteliales, una capa de células musculares lisa y una capa adventicia (fibroblastos, colágeno y nervios perivasculares). Los vasos sanguíneos penetrantes están separados por el espacio Virchow-Robin, que a medida que incrementa la profundidad en el cerebro, este espacio va desapareciendo (Peters and Palay, 1991).

20

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2



Figura 4. Reconstrucción 3D del sistema vascular cerebral. Sistema arterial (rojo) y sistema venoso (azul) parten desde el círculo o polígono de Willis (Nowinski, 2011).

Los vasos sanguíneos cerebrales tienen características funcionales y estructurales que los difiere del resto de vasos. La característica distintiva es la interacción con las neuronas y glía. Existe una estrecha relación entre las neuronas, glía y células vasculares. Una evidencia de esta relación es el incremento del CBF provocado por una actividad cerebral (Girouard and Iadecola, 2006).

Los cambios locales en el sistema circulatorio debido a la actividad neuronal se conocen como *acoplamiento neurovascular*. El término acoplamiento neurovascular fue acuñado por Roy y Sherrington en 1890 y se refiere a la relación entre la actividad neural local y cambios durante y después de la actividad en el CBF (Roy and Sherrington, 1890).

Se han propuesto algunos mecanismos para la regulación del CBF como son:

- Factores que afectan a los cambios vasculares (vasodilatación y vasoconstricción) sensible a variaciones de concentración de iones como K^+ , óxido nítrico (NO), adenosina, dióxido de carbono (CO_2) y ácido araquidónico, que alteran el CBF debido a una despolarización de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos (Roy and Sherrington, 1890).
- La difusión de productos generados durante la actividad neuronal, sin la presencia de células gliales (Attwell and Iadecola, 2002).
- Una regulación mediada por células gliales (Harder *et al.*, 1998), que tiene la mayor aceptación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

Las terminaciones astrocitarias que se encuentran alrededor de los vasos sanguíneos permiten el transporte de nutrientes desde los capilares sanguíneos hasta las neuronas. A través de receptores, los astrocitos tienen la capacidad de detectar la actividad sináptica estimulando la glicolisis aeróbica astrocitaria para aportar energía a la neurona activada (Magistretti *et al.*, 1994).

Tanto las neuronas activas como astrocitos liberan una gran cantidad de factores vasoactivos para incrementar el CBF con el fin de suplir el consumo de energía. Los vasos sanguíneos cerebrales son el objetivo de estos factores vasoactivos para ejercer ajustes vasculares coordinados. Figura 5.

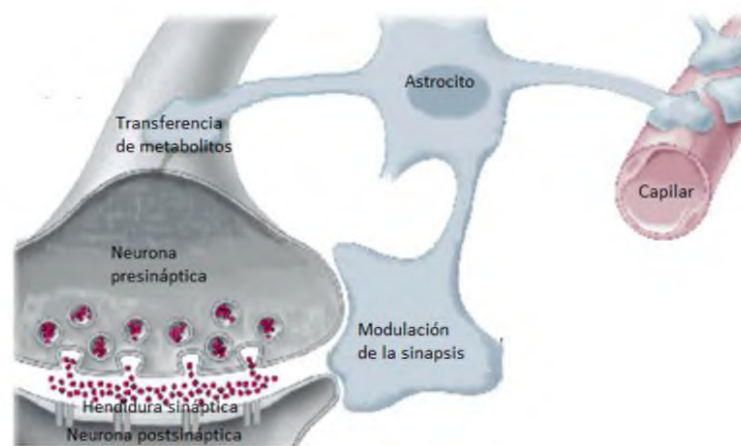


Figura 5. Esquema del acoplamiento neurovascular (Tyler, Likova and Nicholas, 2015). La glucosa y O_2 son transportados en sangre a través de los capilares. Las ramificaciones del astrocito, que actúa como sustrato para el metabolismo neuronal, recoge la glucosa y el O_2 , transformándolos en compuestos energéticos necesarios para la neurotransmisión en la neurona presináptica. La posición estratégica de los astrocitos hace que puedan modular la sinapsis por reciclamiento de neurotransmisores desde la hendidura sináptica. Tras ser metabolizados en el citosol del astrocito, se unen a los receptores de membrana de la neurona presináptica para modular la neurotransmisión.

Gracias al acoplamiento neurovascular, la función cerebral es continua ya que requiere nutrientes metabólicos y la eliminación de productos de desecho como CO_2 y calor excedente. Este proceso ocurre en una escala espacio-temporal breve y proporciona las bases de las técnicas actuales de neuroimagen, como la imagen por resonancia magnética funcional o la espectroscopía en el infrarrojo cercano.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.1.5. Escala espacio-temporal

Existen evidencias que muestran que, tanto el potencial de campo local (en inglés *local field potential*, LFP) (Destexhe, Contreras and Steriade, 1999) y el potencial en espiga (en inglés *spike*) (Destexhe, 1998) son reflejados en la actividad vascular. El uso de la respuesta vascular para dilucidar la actividad neuronal requiere el conocimiento de cómo ambas señales están acopladas.

Por un lado, la resolución espacial de la respuesta vascular depende de la vascularización del tejido que se está midiendo. Por ejemplo, una red capilar densa que penetre la sustancia gris del cerebro necesita una resolución espacial mayor que grandes redes de vasos o arterias que se encuentren dispersos y menos confinados (Pawlik, Rackl and Bing, 1981). Usando técnicas de imagen basada en densidad óptica se ha intentado distinguir las señales procedentes de componentes capilares, de señales procedentes de grandes vasos (Vanzetta *et al.*, 2004). Algunos estudios han estimado una localización espacial del máximo pico vascular a submilímetros (Harel *et al.*, 2006), 1-2 mm (Shmuel *et al.*, 2007) o 3.5 mm (Shmuel *et al.*, 2007). Las estimaciones de la resolución espacial dependen de la técnica de medición o de la región cerebral.

Por otro lado, tras la activación neuronal, se observa una caída inicial (en inglés *initial dip*) debido al consumo de oxígeno y transformación de HbO a HbR que ocurre durante la activación neuronal, posteriormente incrementa el CBF por vasodilatación que se detecta 1-2 segundos retrasado, cuyo pico máximo es al cabo de los 4-5 segundos. Este retraso temporal puede darse debido a la propia fisiología. Algunos estudios sugieren que la fidelidad temporal de la respuesta vascular puede ser lo suficientemente fina para detectar diferencias temporales (orden de milisegundos, ms) en la actividad neuronal (Ogawa *et al.*, 2000).

Con el paso del tiempo, se han desarrollado una gran cantidad de técnicas con el fin de entender la relación entre la actividad neuronal y los cambios hemodinámicos locales. La base de las técnicas de neuroimagen funcional es que la actividad funcional cerebral originada por el acoplamiento neurovascular local está directamente relacionada con la actividad cerebral. Figura 6.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

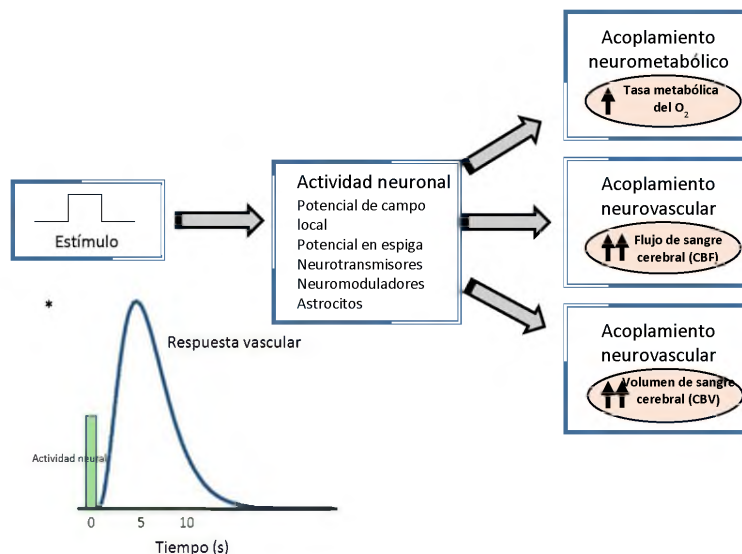


Figura 6. Esquema de la hemodinámica cerebral durante un incremento de la actividad neuronal. En respuesta a un estímulo se desencadena procesos metabólicos y bioquímicos para dar lugar a un incremento en la actividad neuronal. El incremento en la actividad neuronal provoca un incremento en el metabolismo del O₂ debido a la demanda metabólica. El acoplamiento neurovascular permite un incremento local del volumen y flujo de sangre cerebral para suplir el déficit de O₂ y nutrientes. Modelo fisiológico de la dinámica del flujo de sangre cerebral medido con técnicas de neuroimagen basada en resonancia magnética (*). La resolución temporal muestra un retraso de 2 segundos en el inicio y 5 segundos en alcanzar el pico máximo de respuesta, tras la activación neuronal.

Sin embargo, dependiendo de las técnicas de neuroimagen usadas para mostrar el acoplamiento neurovascular, los resultados varían. En imagen por resonancia magnética (en inglés *magnetic resonance imaging*, MRI), la señal BOLD se ha modelado como una función lineal de la respuesta del CBF. El CBF aumenta en una fracción mayor que la tasa metabólica cerebral de oxígeno (en inglés *cerebral metabolic rate of oxygen*, CMRO₂), cuando la actividad neuronal aumenta (Fox and Raichle, 1986).

Inicialmente, la respuesta hemodinámica fue considerada como algo unitario del CBF, aunque posteriormente, se reconoció que el cambio en la HbR local depende de los cambios combinados entre el CBF, CMRO₂ y volumen sanguíneo cerebral (en inglés

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

cerebral blood volumen, CBV) con una fuerte contribución de la sangre venosa (Buxton, 2012).

Es razonable pensar que conociendo los cambios fisiológicos es posible predecir la respuesta vascular. Sin embargo, las relaciones fisiológicas y el acoplamiento neurovascular no están del todo establecidas y por tanto, sigue siendo objeto de estudio en la actualidad (Ozturk and Tan, 2018).

Los primeros informes de mediciones de activación cerebral en MRI (Kwong *et al.*, 1992) mostraron que al realizar una estimulación se producía un incremento en la señal BOLD, pero tras el primer estímulo, la señal disminuía por debajo de su línea basal, al igual que ocurre con el CBF y con la CMRO₂. Figura 7a. Esta caída post estímulo hizo evidente que está ocurriendo un proceso dinámico, y que 20 años después no existe un consenso sobre la fuente de este fenómeno.

El comportamiento de la respuesta vascular a un estímulo también ha sido medido con técnicas ópticas, que muestran cambios que se ajustan a los modelos fisiológicos descritos (Wolf *et al.*, 1997). Figura 7b.

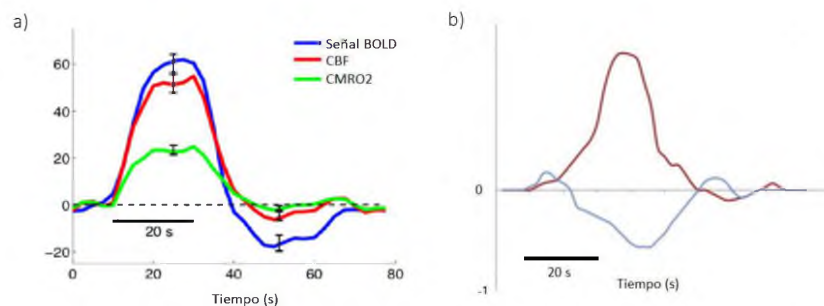


Figura 7. Representación de la respuesta vascular frente a un estímulo medido con dos técnicas de neuroimagen. a) Representación de un promedio de 9 sujetos a los cuales se les midió el CBF, señal BOLD y CMRO₂. El modelo de señal BOLD predice los cambios en CBF (Buxton, 2012). b) Representación del incremento de HbO (línea roja) y decremento de HbR (línea azul) medido con técnicas ópticas (fNIRS) tras 20 segundos de estimulación. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos en a) y b). El eje de las ordenadas representa el cambio de la señal hemodinámica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

Podemos concluir que los datos proporcionados por MRI como por técnicas ópticas se ajustan a los modelos de respuesta vascular generada por la activación neuronal evocada por un estímulo. La necesidad de optimizar y desarrollar técnicas de neuroimagen permitirá dilucidar las bases del acoplamiento neurovascular, que no son del todo conocidas.

2.1.6. Estados de la hemoglobina

Como se ha mencionado anteriormente, la base de las técnicas en neuroimagen funcional son los cambios en la respuesta vascular en relación con la demanda de O₂ por el incremento en la actividad neuronal. El transporte de O₂ desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, y el CO₂ desde los tejidos hasta los pulmones para su eliminación es realizado por la hemoglobina (Hb).

La Hb es una proteína tetramérica formada por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas α que constan de 141 aminoácidos y dos cadenas β que constan de 146 aminoácidos con una estructura primaria distinta entre ellas. Las cadenas α y β forman hélices alfa y cada cadena, está unida a un grupo hemo (átomo de hierro) para formar subunidades. El grupo hemo está formado por un anillo pirrólico (unión de succinilCoA-glicina). Cuatro anillos pirrólicos se unen para formar la protoporfirina y esta se une a Fe⁺² para formar el grupo hemo. Las cuatro subunidades terminan formando un tetraedro como estructura cuaternaria en cuya cavidad se aloja el grupo hemo, junto con residuos de histidina y valina. Figura 8.

En su estructura cuaternaria se divide dos dímeros; $\alpha_1 \beta_1$ y $\alpha_2 \beta_2$ cuyos cambios conformacionales determinan el estado relajado (R) o el estado tenso (T) de la molécula. Se define como estado T cuando la Hb está totalmente desoxigenada (HbR), mientras que, cuando la Hb está totalmente oxigenada (HbO), se define como estado R. La afinidad al O₂ está determinada por la presencia de 2,3-bifosfoglicerato. El estado T debe de permanecer estable a medida que se van uniendo moléculas de O₂ hasta cambiar la conformación al estado R (Paoli *et al.*, 1996).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2



Figura 8. Estructura 3D de la hemoglobina humana PDB: 1GZX. Representación de las dos cadenas α (púrpura), las dos cadenas β (cian), grupos hemo (verde) y uniones de O_2 (rojo)

El incremento de oxigenación en los tejidos depende del pH y la presión parcial de CO_2 (efecto Bohr). Cuando la Hb libera el O_2 en los tejidos, se une al CO_2 para transportarlo en sangre hasta los órganos respiratorios (Bohr, 1963).

En estudios de neuroimagen funcional, el estado de la Hb determina el tipo de señal registrada según la técnica de medición usada. A continuación, se nombran dos técnicas en neuroimagen cuya base para el registro de señales funcionales es el estado de la Hb.

En imagen por resonancia magnética, cada estado de la Hb tiene diferente susceptibilidad magnética. La susceptibilidad magnética indica en qué medida es magnetizado un material cuando se sitúa dentro de un campo magnético, que depende de la posición de sus electrones. En MRI, la HbO es diamagnética pues está orientada en dirección opuesta al campo principal (susceptibilidad débil), mientras que la HbR es paramagnética, está orientada en la misma dirección que el campo principal (susceptibilidad fuerte).

En imagen por espectroscopía en el infrarrojo cercano, cada estado de la hemoglobina HbO y HbR es medido directamente debido a sus propiedades de absorción en el espectro del infrarrojo cercano.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.2. Técnicas de neuroimagen para el estudio del cerebro humano

La imagen funcional cerebral ha proporcionado información sustancial sobre cómo se distribuyen los procesos dinámicos en el espacio y en el tiempo. Una gran cantidad de estudios de imagen basados en estudios del estado basal del cerebro o estudios asociados a tareas, constituyen un sistema integrado funcionalmente de redes neuronales en sujetos sanos. Las principales técnicas en neuroimagen para estudiar la función cerebral, invasivas como la tomografía por emisión de positrones (PET) y otras técnicas no invasivas, son presentadas a continuación.

2.2.1. Electroencefalografía (EEG)

La electroencefalografía permite registrar las diferencias de potencial eléctrico producidas en el cerebro (actividad bioeléctrica cerebral). Consiste esencialmente en registrar mediante electrodos, las corrientes eléctricas generadas en las neuronas, conocido como potenciales excitatorios postsinápticos (en inglés *excitatory postsynaptic potential*, EPSP), y que son la base del funcionamiento del sistema nervioso. Es una técnica portable y de bajo costo comparado con la MEG, no es invasiva y ofrece una alta resolución temporal (orden de ms).

La profundidad de medición está limitada debido a que los electrodos, que son colocados sobre la superficie de la cabeza, registran débilmente las señales generadas en profundidad. Además, la relación señal ruido (SNR) se ve afectada por señales procedentes de estructuras extracerebrales. Estos hechos hacen que la resolución espacial esté limitada a centímetros (Cuffin and Cohen, 1979). Figura 9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

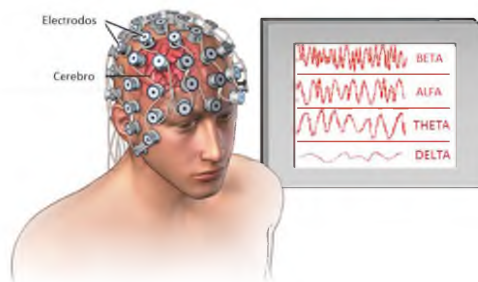


Figura 9. Esquema de la configuración de electroencefalografía (<https://hvmn.com/biohacker-guide/cognition/eeg-measures-of-cognition>). En el casco se ubican los electrodos que contactan con la superficie de la cabeza para detectar cambios en los potenciales excitatorios postsinápticos, EPSP generados en la corteza cerebral. El cuadro de registros representa las principales ondas que son registradas en EEG: ondas beta, alfa, theta y delta.

2.2.2. Imagen funcional por espectroscopía en el infrarrojo cercano (fNIRS)

La imagen funcional por espectroscopía en el infrarrojo cercano mide los cambios en la absorción en el espectro del infrarrojo cercano (650-950 nanómetros, nm) por la presencia de HbO y HbR en sangre. La luz NIR es emitida desde emisores que pueden ser diodos led o láser colocados en la superficie de la cabeza y los cambios ópticos en el tejido son detectados por fotodiodos colocados cerca de los emisores de luz. Los fotones NIR se propagan a través del tejido cerebral llevando la información de las propiedades ópticas del cerebro que se interpreta en información fisiológica o funcional. Posee una serie de ventajas como; que es una técnica no invasiva, no ionizante, portátil, de bajo coste si la comparamos con la fMRI o la MEG, no es incompatible con interferencias magnéticas, no restringe demasiado el movimiento, permite una alta flexibilidad, posee alta resolución temporal y mide directamente los dos estados de la Hb, proporcionando más información del acoplamiento neurovascular que la fMRI que solo mide la señal BOLD (Boas, Pitris and Ramanujam, 2016). Figura 10.

Sin embargo, a pesar de todas las ventajas de la tecnología fNIRS, la resolución espacial se ve limitada a unos pocos centímetros de profundidad. A medida que aumenta la profundidad en el tejido, los fotones difunden y no llegan a ser detectados en superficie. Además, la información procedente del cerebro se mezcla con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

información procedente de otras capas como la piel o el cráneo, debido a que la luz infrarroja debe atravesar todas las capas de la cabeza desde el cuero cabelludo hasta la corteza cerebral.

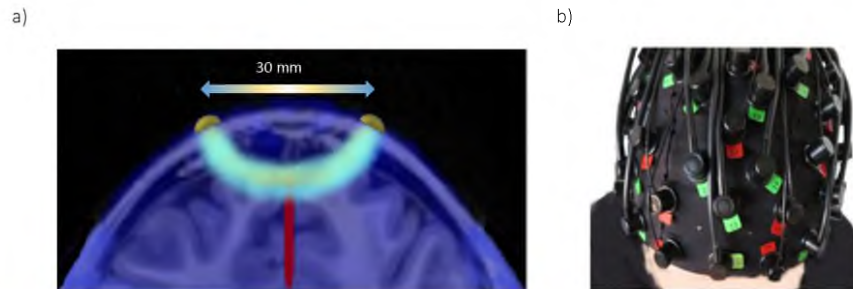


Figura 10. Técnica de imagen óptica difusa basada en espectroscopía funcional en el infrarrojo cercano (fNIRS). a) Representación del camino óptico estimado desde un emisor a un detector (conos amarillos), colocados en la superficie a una distancia de 30 milímetros (mm) entre ellos en un espacio real. b) Casco que aloja los emisores y detectores para monitorizar cambios hemodinámicos y proporcionar imágenes de activación cerebral (<http://nirx.net/>).

2.2.3. Magnetoencefalografía (MEG)

La magnetoencefalografía cartografía la actividad cerebral registrando los cambios en el campo magnético que se generan por la corriente intracelular en las dendritas de las neuronas durante la transmisión sináptica. Es una técnica no invasiva que utiliza magnetómetros altamente sensibles, normalmente dispositivos de interferencia cuántica superconductora (en inglés *superconducting quantum interference devices*, SQUIDs), para obtener magnitudes de la señal en el orden de femtotesla (10^{-5}). Entre las ventajas, la MEG no afecta al tejido cerebral y proporciona una alta resolución temporal (orden de ms).

Como desventajas, el equipamiento es altamente costoso y los campos magnéticos generados por corriente orientada radialmente no son detectados (Cuffin and Cohen, 1979). Figura 11.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

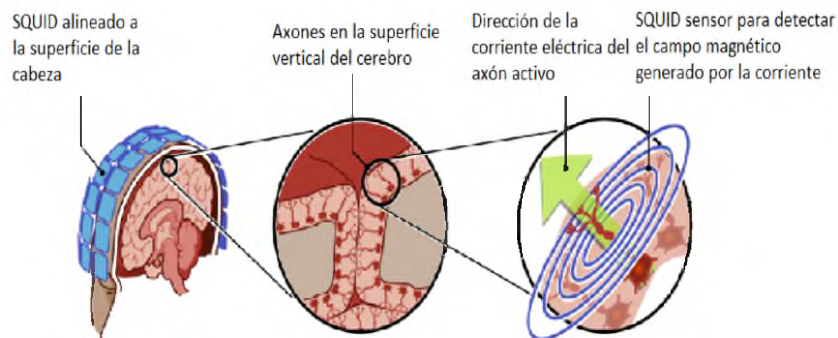


Figura 11. Esquema del funcionamiento de la magnetoencefalografía (<https://www.pinterest.co.uk/>). Colocación de los dispositivos de interferencia cuántica superconductor (SQUIDs) para detectar las corrientes eléctricas orientadas tangencialmente, generadas por axones activos en la corteza cerebral.

2.2.4. Imagen por Resonancia magnética funcional (fMRI)

La imagen por resonancia magnética funcional utiliza un campo magnético para medir cambios en la susceptibilidad magnética provocados por el flujo de sangre. Se basa en un campo magnético estático generado por un imán y un gradiente magnético variable generado por bobinas de gradiente. Una bobina de radiofrecuencia envía un pulso y se registra la señal de frecuencia resultante. Es una técnica no invasiva con alta resolución espacial y un buen campo de visión de todo el cerebro, alcanzando una buena profundidad de penetración. Como resultado proporciona imágenes tridimensionales de niveles en el flujo de sangre cerebral conocido como señal BOLD (en inglés *Blood Oxygen Level Dependence*) (Smith, Matthews and Jezzard, 2001).

Algunos inconvenientes de la fMRI son: la señal BOLD no proporciona una medida directa de cada estado de la Hb, el equipamiento es altamente costoso, restricción del movimiento para evitar artefactos en la imagen o incompatibilidad con interferencias magnéticas como el marcapasos y otros dispositivos ferromagnéticos. Finalmente, al ser una técnica de medición hemodinámica, la resolución temporal está comprometida si se compara con el EEG o MEG. Figura 12.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

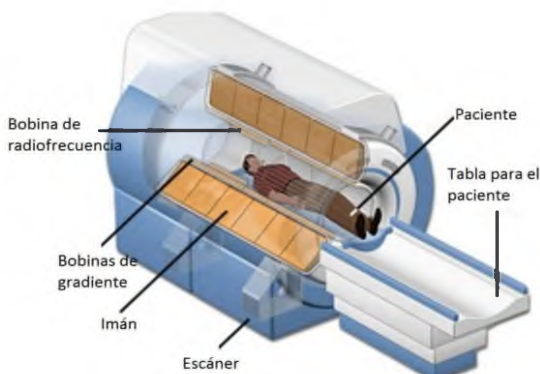


Figura 12. Esquema del escáner para imagen por resonancia magnética funcional (<https://leticiateran.wordpress.com>). El escáner está compuesto por un gran imán para generar un campo magnético estático, una bobina de radiofrecuencia para transmitir una señal de radio a la parte del cuerpo que se está visualizando, una bobina receptora para detectar las señales resultantes y un gradiente de bobinas para proporcionar la localización espacial de las señales.

2.2.5. Tomografía por emisión de positrones (PET)

Es una técnica con buena resolución espacial que requiere de la inyección de radioisótopos en el cuerpo humano para marcar moléculas biológicas como la fluorodesoxiglucosa (FDG). Cuando el radioisótopo se descompone, emite un positrón que colisiona con un electrón en el cuerpo, proceso conocido como aniquilación del positrón. Este a su vez, emite 2 fotones que viajan en direcciones opuestas y que son detectados mediante tubos fotomultiplicadores ubicados alrededor del sujeto en forma de anillo (Boss *et al.*, 2010). Figura 13.

Algunas desventajas del PET son: es una técnica invasiva e ionizante. Las señales medidas son atenuadas debido a la absorción de los fotones gamma por parte del tejido circundante antes de ser detectados.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

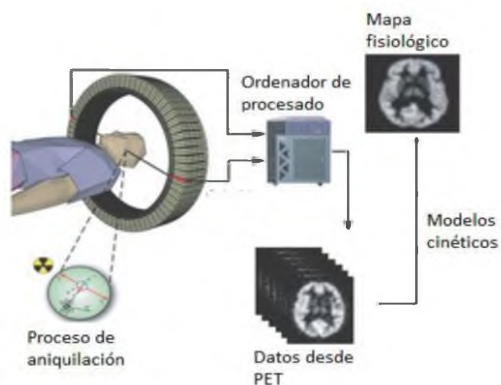


Figura 13. Esquema de la configuración para tomografía de emisión por positrones (<http://neuroanaesthesia-and-neurointensive-care/>). Durante la descomposición del isótopo se emite positrones. El positrón viaja en el tejido antes de que se aniquile con un electrón y cause la liberación de dos fotones simultáneamente en direcciones opuestas (180°). Los fotones son detectados en la matriz cilíndrica. Los datos adquiridos en PET son procesados por ordenadores para corregir y reconstruir las imágenes. Usando modelos cinéticos se pueden usar los datos de radioactividad de sangre arterial para calcular parámetros fisiológicos.

De la variedad de técnicas en neuroimagen, en la presente tesis doctoral se han usado principalmente dos técnicas: la imagen por resonancia magnética y la espectroscopía en el infrarrojo cercano. Por lo tanto, en las siguientes secciones del presente capítulo se define los principios físicos de la fMRI y las secuencias frecuentemente usadas en MRI para estudios funcionales. Además, se define los principios físicos de la propagación de la luz en un medio difuso como es el tejido humano para la aplicación biomédica de la tecnología óptica difusa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.3. Principios de la imagen por resonancia magnética

El inicio de la resonancia magnética comenzó en el campo de la química analítica y posteriormente, se aplicó a la imagen médica. Apoyándose en los trabajos de Stern y Gerlach en la década de 1920, Rabi y colaboradores en 1930 trabajaron sobre el giro del átomo de hidrógeno y su interacción con un campo magnético (Mansfield and Grannell, 1973). Con esta base, Bloch y Purcell en 1946, midieron la precesión de los giros alrededor de un campo magnético de una molécula de agua y de moléculas de parafina, explicando procesos teóricos y experimentales que se siguen usando en la actualidad. El trabajo culminó con el premio Nobel de Física en 1952.

Se define resonancia al intercambio de energía entre dos sistemas a una determinada frecuencia. La idea se basa en el momento intrínseco de rotación o espín de los átomos de hidrógeno que contiene un único protón. El protón rota de forma natural generando un circuito de corriente efectiva sobre el mismo eje en el que el protón está girando, que puede interactuar con campos magnéticos externos y es capaz de producir su propio campo magnético local.

Otro tipo de movimiento que puede sufrir el protón es el conocido como *precesión*, que se define como el cambio en la orientación del eje de rotación mientras un cuerpo está rotando. Un ejemplo de precesión es una peonza cuando está girando sobre un eje que no es vertical.

La interacción entre el espín de un protón y un campo magnético externo da como resultado la precesión del giro del protón en la dirección del campo Figura 14, siendo la base de la imagen por resonancia magnética.

La fuerza con la que el protón interactúa con un campo magnético externo y con su propio campo es conocido como momento dipolar magnético $\vec{\mu}$. La dirección de este vector es la misma que el eje del giro, y tenderá a alinearse a lo largo de cualquier campo magnético externo B_0 . El vector $\vec{\mu}$ precesa alrededor de la dirección del campo, es decir, cambia la orientación desde el eje de rotación hacia la dirección del campo B_0 (Brown *et al.*, 2014) con una frecuencia proporcional a la magnitud del campo magnético.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

El movimiento de precesión para el vector está dado por la ecuación de Larmor:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

(1)

donde γ es una constante conocida como factor giromagnético, que para el protón tiene un valor de 42.6 MHz/tesla, entendiéndose como tesla la unidad de inducción magnética.

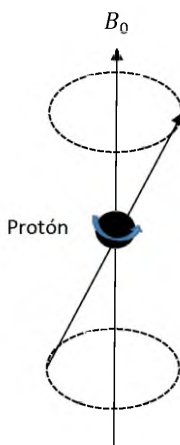


Figura 14. Precesión de un protón. Movimiento de rotación del protón sobre las curvas discontinuas.

El interés en imagen por resonancia magnética viene dado por los efectos que genera la combinación entre un campo magnético estático B_0 y un campo de radiofrecuencia B_1 perpendicular al campo estático sobre un momento magnético \vec{u} . El campo de radiofrecuencia es un campo electromagnético rotatorio de velocidad angular en el espectro de radiofrecuencia. Se podría decir que, cuando se aplican pulsos de radiofrecuencia a un conjunto de momentos magnéticos que están bajo el efecto del campo estático, los momentos magnéticos son “guiados” por el pulso de radiofrecuencia.

35

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

La aplicación de un pulso de radiofrecuencia aleja el momento magnético $\vec{\mu}$ del campo magnético estático (dirección z), según un ángulo de inclinación conocido en inglés como *flip angle*:

$$\theta = \gamma B_1 t \quad (2)$$

donde t es el tiempo de aplicación del pulso de radiofrecuencia, B_1 es el pulso de radiofrecuencia y θ es el ángulo de inclinación que generalmente es de 90° . Figura 15 (Brown *et al.*, 2014).

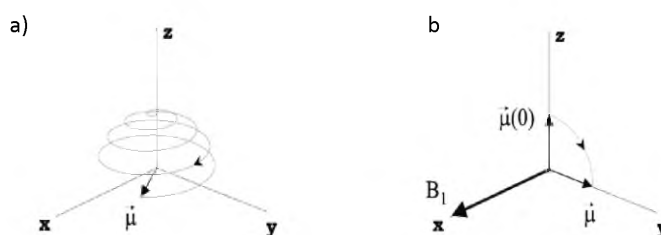


Figura 15. Efecto de un pulso de radiofrecuencia B_1 sobre un momento magnético individual $\vec{\mu}$. a) El vector $\vec{\mu}$ rota sobre el campo magnético estático B_0 (en dirección z) a una frecuencia de Larmor. b) La aplicación de un pulso de radiofrecuencia B_1 perpendicular al campo estático (dirección xy) hace que el momento magnético rote a una frecuencia $\omega_1 = \gamma B_1$ determinada por la amplitud del campo de radiofrecuencia B_1 . Un pulso de radiofrecuencia de $\theta = 90^\circ$ hace que $\vec{\mu}$ cambie desde la dirección z [$\vec{\mu}(0)$] a la dirección y [$\vec{\mu}$], fenómeno conocido como excitación (Brown *et al.*, 2014).

De forma natural los espines del protón en el tejido están orientados aleatoriamente, pero en presencia de un campo magnético estático, unos espines se alinean con el campo magnético (paralelamente) y otros en contra del campo (antiparalelos). Los espines tienen poca tendencia a alinearse antiparalelamente al campo, pero debido a la gran cantidad de espines que se encuentran en el tejido, se genera un campo magnético detectable.

Cuando los protones se encuentran en un campo magnético externo y son sometidos a pulsos de radiofrecuencia, los espines de baja energía absorben energía

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

pudiendo alcanzar un estado de alta energía temporalmente, en un proceso conocido como excitación.

El proceso contrario a la excitación es la relajación donde los espines regresan a su alineación original liberando energía electromagnética, cuando cesa el pulso de radiofrecuencia. Esta liberación de energía es la señal registrada por las bobinas para formar imágenes tridimensionales, cuyas intensidades de los voxels dependen de la intensidad de señal de resonancia medida. Un vóxel se define como una unidad cúbica que conforma un objeto tridimensional.

La relajación se mide con los tiempos T1 y T2. El tiempo T1 es constante para una sustancia y un campo magnético. Se debe al intercambio de energía de los espines con el medio por movimientos vibracionales y rotacionales. Algunas estructuras permiten un intercambio eficiente como por ejemplo, las moléculas de agua que permiten un intercambio rápido, mientras que en las grasas el intercambio es más lento por los enlaces de carbono (Brown *et al.*, 2014).

El otro proceso de relajación T2 o pérdida de coherencia de fase de los espines, ocurre simultáneamente con la relajación T1. Se define como fase a la posición relativa de un vector a lo largo de un tiempo que es medido por un ángulo. Este proceso de relajación T2 no requiere energía, viene dado por la entropía generada por heterogeneidades del campo magnético. Tanto el campo magnético aplicado como el campo magnético local de los espines vecinos generan desfases de los espines que se encuentran en estado de excitación. Para recuperar la señal de estos espines desfasados se aplica un pulso de reenfoque que los obliga a ponerse en fase de nuevo. El pulso de reenfoque es a $\theta = 180^\circ$ en el eje *xy*, recuperando la señal perdida y por tanto, la señal de eco (Brown *et al.*, 2014).

La relajación de magnetización cuando cesa un pulso de radiofrecuencia genera una señal que induce una corriente eléctrica en una bobina de recepción, según la ley de Faraday. Estas señales son conocidas como señales FID (en inglés *free induction decay*, FID) a partir de las cuales se forman las imágenes tridimensionales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

En este momento es posible definir el tiempo de repetición (en inglés *time repetition*, TR) que corresponde al tiempo entre dos pulsos de excitación y, el tiempo de eco (en inglés *echo time*, TE) que se refiere al tiempo entre la aplicación del pulso de radiofrecuencia y el registro de la señal.

La manipulación del TR y TE permiten obtener imágenes de diferentes características como son: las imágenes potenciadas en T1 (T1*), que usa TR y TE cortos, imágenes potenciadas en T2 (T2*), que usa TR y TE largos o imágenes potenciadas en densidad protónica, que aplica un TR largo y TE corto, entendiéndose como densidad protónica S el número de protones que entran en resonancia.

Se puede expresar la intensidad de la señal I como:

$$I = S \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}}\right) \cdot \left(1 - e^{-\frac{TE}{T2}}\right)$$

(3)

Para conseguir información concreta de cada punto de la imagen se aplica los gradientes de campos magnéticos generados por el paso de corriente alterna a través de las bobinas. De este modo, las señales de los tejidos presentan distinta frecuencia según su posición en el espacio (x,y,z) .

Para conseguir la excitación de los protones sobre el tejido de interés se irradia la muestra con energía de frecuencia igual a la frecuencia de Larmor de los protones. Este gradiente de campo en dirección z es conocido como un gradiente de selección de rodaja G_z .

Para conocer la posición en y de la muestra se usan gradientes de codificación de fase G_y , que permite una codificación espacial de los espines cuando están excitados. Cuanto mayor es la intensidad de gradiente, más rápida es la variación de la fase de los espines en el eje y . Para el eje x se usa una codificación en frecuencia G_x . Como resultado, la señal de eco que se obtiene corresponde a una determinada frecuencia espacial en G_y y todas las frecuencias espaciales en G_x (Brown *et al.*, 2014).

38

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

La señal de eco recogida puede definirse como un conjunto de funciones con distinta fase y frecuencia. Estas señales de eco son representadas en el espacio k .

El espacio k representa las señales en voltaje, en función de las coordenadas de frecuencia espacial k_x y k_y , que es transformada a coordenadas espaciales x e y en el espacio de la imagen por el uso de la transformada de Fourier (Hennig, 1999).

2.4. Secuencias en MR para el estudio funcional del cerebro humano

Una fuente de variación del campo magnético en el cuerpo humano es dada por diferencias de susceptibilidad entre tejidos, que es una propiedad intrínseca del tejido. Las variaciones locales en la susceptibilidad magnética pueden usarse para identificar propiedades o estados del cuerpo. Las variaciones en el campo pueden causar una distorsión y pérdida de la señal, sobre todo en imágenes potenciadas en T2* que son usadas para extraer información desde la muestra (Brown *et al.*, 2014).

La susceptibilidad magnética es una propiedad de los materiales que indican cuan es de magnetizado un material dentro de un campo magnético. En el presente trabajo solo se hace referencia al diamagnetismo y paramagnetismo. Los compuestos diamagnéticos tienen una susceptibilidad muy débil orientándose en dirección opuesta a un campo magnético, mientras que los compuestos paramagnéticos tienen susceptibilidad mayor puesto que se orientan a la misma dirección del campo (Schenck, 1996).

Los cambios en la actividad neuronal vienen acompañados de cambios en el flujo sanguíneo cerebral, volumen de sangre y oxigenación. Estos cambios hemodinámicos conducen a cambios detectables sobre imágenes potenciadas en T2*. En general la pérdida de señal en T2* refleja la heterogeneidad del campo magnético. A medida que la hemoglobina se desoxigena, el tejido circundante se vuelve más paramagnético y crea un entorno heterogéneo (Kwong *et al.*, 1992). Las imágenes potenciadas en T2* para detectar cambios en la señal hemodinámica usa cambios relativos en los niveles de señal, pues las intensidades absolutas de la imagen en MR no tienen un significado fisiológico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

De forma natural el cerebro tiene un movimiento intrínseco que puede crear variabilidad de la señal medida en el tiempo y pueden interpretarse como una verdadera activación. Para evitar falsas activaciones es importante que el tiempo de adquisición de las señales sea con la menor duración posible, coherente con la SNR y que cubra el cerebro. Así, se aboga por el uso de secuencias de adquisición como la imagen eco planar (Mansfield, 1977) o la imagen en espiral (Noll *et al.*, 1995).

2.4.1. Secuencia de imagen eco planar

La mayoría de estudios funcionales aplican la secuencia de imagen eco-planar (en inglés *Echo Planar Imaging*, EPI) caracterizada por la adquisición rápida de imágenes (Kwong *et al.*, 1992).

A pesar de ser la secuencia comúnmente usada en neuroimagen funcional, porta algunos inconvenientes como:

➤ La codificación en fase G_y es usada para rellenar todo el espacio k , en zigzag avanzando de arriba a abajo. Figura 16. Debido a la necesidad de doblar la esquina al final de cada línea en k_x , y que gran parte de la línea se adquiere durante la aceleración del gradiente G_x , la velocidad de relleno del espacio k no es constante.

➤ El desfase en $T2^*$ se mantiene al inicio y al final de la secuencia pudiéndose reducir si el periodo de muestreo es corto. Sin embargo, al reducir el periodo de muestreo, también se reduce la SNR y por tanto, es necesario aumentar la amplitud del gradiente en frecuencia G_x con el fin de obtener una resolución específica. De este modo, las secuencias de un único disparo tienen una resolución máxima de 128x256 puntos. Las secuencias multidisparo incrementan la calidad de la imagen basadas en una combinación de diferentes pulsos de excitación con distinto TR (Brown *et al.*, 2014).

En la práctica las distorsiones y el efecto fantasma de Nyquist (Jezzard and Clare, 1999) ocurre por la asimetría en el centro de la lectura k_x y, dado que la dirección cambia entre una línea y otra, el resultado es una perturbación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

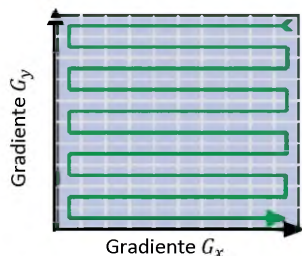


Figura 16. Trayectoria de relleno del espacio k en una secuencia de imagen eco planar (EPI)

Desafortunadamente, las adquisiciones rápidas se ven afectadas por condiciones externas a la resonancia que pueden causar distorsión en las imágenes y pérdida de la SNR, especialmente en regiones cerebrales adyacentes a las interfaces aire-tejido. Los efectos se ven agravados por las largas trayectorias de lectura k_x (Cho and Ro, 1992).

2.4.2. Secuencia en espiral

Descrita por primera vez por Ahn (Ahn, Kim and Cho, 1986). La trayectoria de relleno del espacio k comienza en el centro y asciende en espiral hasta el borde del espacio k. Figura 17.

La secuencia en espiral tiene una duración de lectura más corta que la secuencia EPI atribuida al uso de gradientes G_x y G_y , y a la ausencia de esquinas durante el relleno en el espacio k.

La lectura más corta reduce las distorsiones de la imagen y la pérdida de SNR generada por heterogeneidades del campo magnético en interfaces aire-tejido (Glover and Lai, 1998). A diferencia de la secuencia EPI, la secuencia en espiral tiene una trayectoria simétrica y, por lo tanto, no tiene una dirección rápida y una dirección lenta como ocurre en EPI. Cuando se dan heterogeneidades en el campo, las imágenes resultantes de la secuencia en espiral generan borrosidad, mientras que las imágenes resultantes de la secuencia EPI generan desplazamiento de voxels. La borrosidad es indiscutiblemente menos intrusiva que la distorsión generada por la secuencia EPI. Además, la pérdida de SNR en las regiones frontales es menor con el uso de la secuencia en espiral que con el uso de la secuencia EPI (Glover, 2012).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

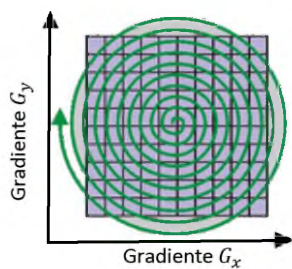


Figura 17. Trayectoria de relleno del espacio k en una secuencia en espiral. La trayectoria comienza en el origen ascendiendo hasta el borde del espacio k .

A pesar de las ventajas que ofrece la secuencia en espiral *versus* la secuencia EPI, se han mejorado las distorsiones en regiones adyacentes a interfaces aire-tejido en la secuencia en espiral. Las distorsiones en la imagen son corregidas por una combinación de imágenes generadas por la secuencia en espiral *in-out* (Preston *et al.*, 2004).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.5. *Antecedentes de la propagación de la luz: absorción y difusión*

En un medio turbio como es el tejido humano que contiene partículas distribuidas heterogéneamente como son células o grandes moléculas, los fotones son dispersos o absorbidos durante la propagación de la luz. La absorción de la luz en el tejido es dada por la presencia de cromóforos como bilirrubina (Madsen *et al.*, 2000), hemoglobina, mioglobina o citocromo (Heekeren *et al.*, 1999), mientras que la difusión es debida a la discontinuidad en el índice de refracción como interfaces lípido-acuoso de las membranas celulares.

En aplicaciones biomédicas el conocimiento de las propiedades ópticas del tejido es fundamental para seleccionar las longitudes de onda que permitan distinguir el cromóforo de interés de otros cromóforos exógenos o endógenos que se pueden encontrar en el tejido como lípidos y agua.

Las moléculas de agua son transparentes en el rango de luz visible, pero son capaces de absorber luz en un rango de 250-1000 nm (Heekeren *et al.*, 1999) siendo un componente crítico ya que se encuentra en grandes proporciones en el tejido. De igual modo se encuentran los lípidos, que absorben en un rango de 700-2500 nm (Holman and Edmondson, 1956). De forma significativa se puede apreciar en el espectro del infrarrojo (IR) que las moléculas de agua comienzan a absorber en aprox. 700 nm y los lípidos comienzan a absorber en aprox. 600 nm con respecto al resto de cromóforos de interés, como se muestra en la Figura 18.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

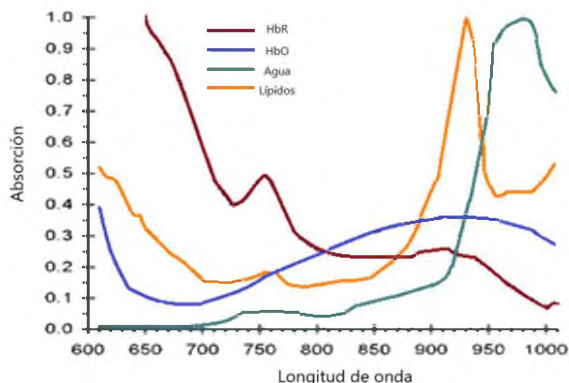


Figura 18. Espectro de absorción de componentes del tejido como desoxihemoglobina (línea roja), oxihemoglobina (línea azul), moléculas de agua (línea verde) y lípidos (línea naranja) (Cubeddu *et al.*, 1999)

2.5.1. Comportamiento de los fotones

Desde el punto de vista físico, el comportamiento de los fotones cuando se propagan en un medio turbio como es el tejido puede darse de cuatro formas como se muestra en la Figura 19:

- Fotones balísticos: atraviesan el medio sin ninguna dispersión significativa. Estos fotones alcanzan el detector tempranamente y se propagan en la misma dirección que el haz luz entrante. Utiliza el camino más corto, pero a medida que incrementa la distancia de propagación, la intensidad de luz incidente se va reduciendo.
- Fotones cuasi-coherentes: siguen la dirección del haz de luz incidente, pero su trayectoria es en zig-zag para bordear al obstáculo. Tanto los fotones cuasi-coherentes como los balísticos llegan tempranamente al detector.
- Fotones difusos: experimentan muchos procesos de dispersión y pierden información procedente de los fotones incidentes. Comparados con los fotones balísticos y cuasi-coherentes alcanzan el detector tardíamente.
- Fotones retrodispersos: retornan a la dirección de entrada del haz de luz incidente porque cambian el ángulo de viaje (Sun and Chuang, 2012).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

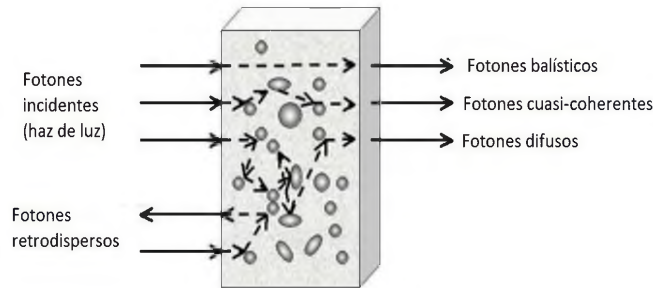


Figura 19. Esquema del comportamiento de los fotones en un medio turbio (Sun and Chuang, 2012). Se hace incidir un haz de luz a través de un medio turbio como el tejido. El camino óptico de los fotones puede ser balístico, cuasi-coherentes, difusos o retrodispersos.

Cuando la luz interactúa con el tejido, tanto la reflectancia como la absorción o la dispersión pueden darse por la heterogeneidad del tejido. Sin embargo, el comportamiento de los fotones en el tejido cerebral está ligado al sistema sanguíneo y gobernado por la absorción (μ_a) y la difusión (D). Los procesos de difusión son dados entre otros factores, por el volumen de células sanguíneas, mientras que los procesos de absorción están regidos por la presencia de cromóforos que absorben luz incidente.

La absorción (μ_a) consiste en la extracción de energía por parte de una molécula. Este fenómeno óptico puede ser mediado por un proceso irradiativo, que convierte la energía de la luz en energía térmica (Batal and Mearawi, 2012), o un proceso radiativo que emite fluorescencia a longitudes de onda más largas (Vanderkooi and Wilson, 1986).

La difusión (D) ocurre cuando hay una variación espacial en el índice de refracción, ya sea continua o abrupta. El proceso de difusión puede ser elástico, donde los fotones incidente y dispersos son de la misma frecuencia, como ocurre con la difusión de Mie (el tamaño de la partícula es directamente proporcional con la longitud de onda incidente). O puede darse un proceso de difusión inelástica, donde los fotones incidentes y dispersos son de distinta frecuencia como ocurre con la dispersión de Raman (los fotones dispersos son de frecuencia menor que los fotones incidentes) (Vanderkooi and Wilson, 1986). La dispersión inelástica es más débil que la elástica y, por tanto, es insignificante si se aplica en imágenes de ópticas difusa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.5.2. Aplicaciones biomédicas de la luz NIR

La primera publicación de aplicación biomédica de la luz NIR sobre el tejido humano fue en 1977 cuando Jöbsis demostró que era posible medir cambios en la oxigenación de la sangre usando luz NIR (Jobsis, 1977). El rango de longitudes de onda en el espectro del infrarrojo cercano que abarca desde 650 nm a 950 nm es capaz de atravesar el tejido. Este rango de longitudes de onda penetra algunos centímetros en el tejido conocido como ventana óptica (Strangman, Boas and Sutton, 2002).

Debido a la heterogeneidad del tejido, la propagación de la luz es altamente difusa y la dispersión de los fotones es elevada, comparada con procesos de absorción. Un estudio muestra que para una longitud de onda de 780 nm, en el cuero cabelludo, la dispersión es de 7.1 cm^{-1} , mientras que la absorción es de 0.167 cm^{-1} . En otro tejido como el cerebro, la dispersión es de 11.6 cm^{-1} y la absorción es de 0.170 cm^{-1} (Strangman, Franceschini and Boas, 2003).

A pesar de la fuerte dispersión de los fotones en el tejido humano, la imagen óptica está regida por la absorción de la luz NIR. Se debe a la presencia de cromóforos que se encuentran en el sistema sanguíneo y son los estados de la hemoglobina tanto oxidada (HbO) como reducida (HbR). Cada estado de la hemoglobina absorbe a una longitud de onda dada en la región del NIR representado en términos de coeficientes de extinción molar. El rango de longitudes de onda de 690 a 750 nm es usado para la detección de HbR, mientras que el rango de 830 a 850 nm es usado para la detección de HbO.

En estudios de neuroimagen basados en espectroscopía en el infrarrojo cercano, la luz NIR es emitida al interior de la cabeza, atraviesa las capas de tejido y es detectada en la superficie de la cabeza. La trayectoria de los fotones en el interior de la cabeza desde un emisor hasta un detector forma los *canales de datos ópticos*. De forma muy resumida se puede decir que, los cambios de atenuación de la luz medidos entre un emisor y un detector son transformados en cambios en la concentración de HbO y HbR usando la ley de Beer- Lambert modificada (Delpy *et al.*, 1988).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.6. Aplicaciones de la neuroimagen funcional basada en medidas en el infrarrojo cercano

El avance de la tecnología en el campo de la neuroimagen ha revolucionado las distintas disciplinas de la neurociencia incrementando el número de estudios en sujetos sanos y en aplicaciones clínicas. Las medidas ópticas juegan un papel fundamental para determinar los cambios fisiológicos que subyace en el cerebro, especialmente para investigar el acoplamiento neurovascular. La imagen óptica funcional basada en espectroscopía en el infrarrojo cercano ha sido ampliamente usada para medir cambios funcionales en el cerebro asociados a estímulos o tareas.

2.6.1. Estudios cognitivos

Los estudios cognitivos relacionan funciones cognitivas con áreas específicas del cerebro ubicadas normalmente en el lóbulo frontal. La imagen óptica permite visualizar regiones que son funcionalmente activas cuando el participante está ejecutando ciertas operaciones cognitivas. Algunas operaciones cognitivas descritas en la bibliografía son:

El estudio go/no-go que es el más usado en neurociencia cognitiva, se basa en presentar diferentes letras en una pantalla durante unos segundos, seguido de un periodo interestímulo de relajación de 1-2 segundos. Los participantes son instruidos para presionar un botón con su dedo índice derecho cada vez que aparece una letra en la pantalla, cualquier letra excepto la letra X, que cuando aparece no se presiona el botón (Boecker *et al.*, 2007)(Inoue *et al.*, 2012).

O estudios basados en tareas aritméticas para detectar actividad cognitiva, donde los participantes son instruidos para hacer un cálculo matemático (suma, resta, multiplicaciones) durante un periodo de tiempo determinado, seguido de un periodo interestímulo de descanso (Power, Falk and Chau, 2010).

2.6.2. Estudios visuales

Los estudios de visión se basan en el área visual ubicada en la corteza occipital. La corteza visual humana consiste en cuatro cuadrantes que se activan funcionalmente dependiendo del estímulo visual. Un ejemplo de estímulo visual son puntos aleatorios

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

presentados en dos imágenes, una para cada ojo debido a la visión binocular (Hisakata, Nishida and Johnston, 2016). Algunos estudios han usado tecnología óptica para determinar la relación HbO/ HbR con la percepción visual (Ward *et al.*, 2016).

2.6.3. Estudios somatosensoriales y motores

Los estudios somatosensoriales y motores usando tecnología óptica monitorizan la actividad funcional en la corteza motora primaria.

Estudios basados en tocar los dedos (del inglés *finger tapping*) (Huppert *et al.*, 2006), estimulación táctil usando dispositivos de vibración bajo los dedos (Becerra *et al.*, 2008) o tareas de flexión y extensión de los dedos (Strangman *et al.*, 2002) suelen ser los estudios somatosensoriales y motores más usados en la bibliografía.

A diferencia de otras áreas cerebrales, los estudios motores generan activaciones cerebrales cuyas amplitudes son mayores que las generadas, por ejemplo, en estudios cognitivos. Las activaciones cerebrales son reproducibles y la localización espacial de la actividad motora es conocida. Es por ello que estudios motores son especialmente usados en la validación de nuevos métodos como algoritmos de reconstrucción de imágenes, procedimiento de filtrado de señales o comprobación de modelos de simulación.

2.6.4. Estudios del estado basal del cerebro

Estudian la arquitectura funcional del cerebro para establecer patrones de conectividad funcional. En ausencia de tareas o estímulos, existe una fluctuación espontánea de baja frecuencia en la actividad cerebral que está ligada a regiones correlacionadas funcionalmente. Dada la resolución temporal de la tecnología óptica que es mayor que en fMRI, es posible estudiar hemodinámicamente solo los componentes de baja frecuencia (Sasai *et al.*, 2011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.6.5. Aplicaciones clínicas

Aunque no es del todo conocido la implicación de los modelos de acoplamiento neurovascular en casos de patología, la tecnología óptica difusa ha sido ampliamente usada en clínica debido a la portabilidad, flexibilidad y no invasividad, permitiendo realizar estudios en poblaciones como son, ancianos, niños o personas con implantes quirúrgicos que imposibilitan estudios de MRI, placas craneales, marcapasos, implantes cocleares, etc. que con otras modalidades de imagen sería impráctico.

2.6.5.a. Trastorno neurológico

Según la organización mundial de la salud, se define por desorden neurológico a enfermedades del sistema nervioso central y periférico, el cerebro, la médula espinal, los nervios craneales y periféricos, las raíces nerviosas, el sistema nervioso autónomo, la placa neuromuscular y los músculos. Existe un amplio abanico de enfermedades etiquetadas como trastornos neurológicos. A continuación, solo nombraremos algunos desórdenes neurológicos que han sido estudiados con tecnología óptica difusa para determinar los cambios vasculares.

2.6.5.a.a. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la pérdida de memoria inmediata y capacidades cognitivas superiores. Estudios en fMRI confirman una reducción de actividad en áreas parietales (Prvulovic *et al.*, 2002). El uso de tecnología óptica difusa también confirma una disminución de la HbO en la corteza parietal durante la ejecución de tareas de fluencia verbal en pacientes diagnosticados de Alzheimer (Arai *et al.*, 2006).

2.6.5.a.b. Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad del sistema nervioso generada por un desequilibrio eléctrico entre las neuronas. El cerebro tiene una predisposición a padecer convulsiones o crisis que pueden desencadenar consecuencias psicológicas, cognitivas o neurobiológicas. Estudios con tecnología óptica difusa demuestran la sensibilidad y especificidad del sistema óptico para localizar un foco epiléptico (Peng *et al.*, 2016).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.6.5.a.c. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa que está causada por la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, generando una descoordinación de los movimientos por una alteración en el circuito de los ganglios basales.

El déficit en la función ejecutiva contribuye a un congelamiento de la marcha, sugerido previamente en algunos estudios. La relación entre la disfunción ejecutiva y el lóbulo frontal solo ha sido demostrada durante la monitorización con tecnología óptica difusa antes y durante la congelación de la marcha (Maidan *et al.*, 2016).

2.6.5.a.d. Isquemia cerebral

La isquemia cerebral se debe a una interrupción del suministro de nutrientes y oxígeno que viajan en el flujo de sangre cerebral provocando la muerte neuronal. Tras un episodio isquémico, un tratamiento es la revascularización de la perfusión sanguínea en la zona isquémica. La monitorización usando técnicas de óptica difusa tras la cirugía de revascularización sugieren un aumento en el flujo sanguíneo cerebral, seguido por un incremento en la vasodilatación parenquimatosa y metabolismo neuronal del oxígeno (Shidoh *et al.*, 2015).

2.6.5.b. Trastornos mentales

Según la organización mundial de la salud, se define por trastornos mentales una combinación de alteraciones del pensamiento, la percepción, las emociones, la conducta y las relaciones con los demás. Muchos desórdenes han sido descritos y cada uno de ellos cursan con señales y síntomas que varían entre desórdenes específicos. En la presente tesis solo describimos dos desórdenes que han sido estudiados con tecnología óptica difusa.

2.6.5.b.a. Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental caracterizado por conductas anómalas como alteraciones en la percepción y/o expresión de la realidad. Causa con un cambio de la conciencia de la realidad y una desorganización de las funciones ejecutivas, que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

conlleven a la dificultad para mantener conductas motivadas y una disfunción social. Tanto estudios en fMRI y PET como estudios con tecnología óptica difusa han demostrado una disfuncionalidad en el lóbulo frontal asociado a una tarea de fluencia verbal (Koike *et al.*, 2013).

2.6.5.b.b. Trastornos de la ansiedad y procesos depresivos

El trastorno de la ansiedad se caracteriza por miedo y ansiedad patológica. Dentro de la definición de trastornos de la ansiedad se abarca un amplio abanico de trastornos desde el pánico hasta la fobia. Desde un punto de vista general, se caracteriza por una preocupación persistente, excesiva e irreal de aspectos de la vida cotidiana. La preocupación excesiva es acompañada de síntomas físicos y psíquicos. El uso de técnicas de óptica difusa permite medir respuesta cerebrovascular como una función del comportamiento social (Tuscan *et al.*, 2013).

2.6.6. Otras aplicaciones

2.6.6.a. Estimulación magnética transcraneal

Una reciente aplicación de la tecnología óptica es la monitorización de los cambios hemodinámicos desencadenados por cambios eléctricos en el cerebro durante la aplicación de estimulación magnética transcraneal (en inglés *transcranial magnetic stimulation*, TMS). Previos estudios han monitorizado los cambios bioeléctricos generados por el TMS usando EEG que proporciona buena resolución temporal, pero no aporta información hemodinámica (Bonato, Miniussi and Rossini, 2006). Con el fin de detectar cambios funcionales cerebrales generados por el TMS y debido a la incompatibilidad con interferencias magnéticas, algunos autores han propuesto intervalos de estimulación entre pulsos de radiofrecuencia o una estimulación previa al estudio funcional en fMRI (Bohning *et al.*, 1998). En este aspecto, la tecnología óptica difusa ofrece la posibilidad de medir cambios cerebrales funcionales generados por el TMS sin interferencias magnéticas. Estudios de TMS y monitorización con técnicas ópticas simultáneos son herramientas potenciales para el estudio de la fisiología que subyace a la estimulación y como posible herramienta clínica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.6.6.b. Interface cerebro-ordenador

En los últimos años ha habido un crecimiento exponencial en el diseño y creación de interfaces cerebro-ordenador (en inglés *brain computer interface*, BCI) con el fin de permitir la comunicación entre el usuario y su entorno. Constituyen una tecnología que se basa en la adquisición de señales biométricas cerebrales para luego ser procesadas e interpretadas por una máquina, miembros robóticos o dispositivos electromecánicos, entre otros. Para simplificar, establecen el camino para interactuar con el exterior mediante nuestro pensamiento ya que, estas interfaces permiten transformar las señales biométricas en acciones reales en nuestro entorno.

En la actualidad muchos grupos de investigación trabajan sobre este campo, pero cada uno de ellos tiene su "*modus operandi*" a la hora de utilizar técnicas de monitorización cerebral disponibles, con el fin de usar los registros cerebrales como entrada a un sistema BCI. Por las ventajas que ofrece las técnicas ópticas para medidas biométricas, es una herramienta potencial para crear sistemas BCI. Tres estudios publicados en 2007 demostraron la fiabilidad de un sistema BCI usando óptica difusa como sistema de monitorización (Coyle, Ward and Markham, 2007)(Sitaram *et al.*, 2007)(Naito *et al.*, 2007).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.7. Resumen

En el presente capítulo se ha mostrado brevemente los fundamentos neurofisiológicos desde los comienzos de la neurociencia moderna con la doctrina de la neurona definida por Santiago Ramón y Cajal hasta el acoplamiento neurovascular, que es la base fisiológica usada por las técnicas de neuroimagen funcional.

Para describir los fundamentos neurofisiológicos es necesario conocer la morfología de una neurona, la generación y propagación de un impulso nervioso entre dos elementos neuronales para la transmisión de la información. La implicación de los astrocitos en la propagación de la información y lo más relevante, su función en el acoplamiento neurovascular.

El cerebro es uno de los órganos con mayor demanda energética, gastando el 20% del oxígeno y el 25% de glucosa consumida por el organismo (Fox *et al.*, 1988). Debido al alto consumo y a las pocas reservas energéticas de este órgano, la regulación neurometabólica debe de ser rápida y eficaz, mediante el suministro de metabolitos a través del flujo de sangre cerebral. El acoplamiento neurovascular permite el aporte continuo de energía a través del incremento del flujo y volumen de sangre cerebral, gracias a la posición estratégica de los astrocitos para suplir la demanda metabólica durante la activación neuronal. La respuesta vascular medida con técnicas como MR y óptica difusa se ajustan a los modelos fisiológicos que se conocen actualmente, permitiendo el desarrollo, optimización y creación de tecnología en neuroimagen funcional.

Con el fin de ampliar el conocimiento en neurociencias, se han desarrollado técnicas no invasivas para el estudio del cerebro humano *in vivo*. En el presente capítulo se han descrito las técnicas mayormente usadas en estudios de neuroimagen con algunas ventajas e inconvenientes de cada una de ellas, y se ha destacado las ventajas de la espectroscopía en el infrarrojo cercano frente al resto de técnicas descritas.

Puesto que el objetivo principal de la presente tesis doctoral es la aplicación de una modalidad de espectroscopía en el infrarrojo cercano para medir actividad cerebral, se introduce el comportamiento de los fotones en un medio turbio como es el tejido

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

humano, donde la difusión de los fotones en las capas de tejido de la cabeza es mayor que la absorción, aunque la presencia de cromóforos como HbR y HbO hacen que la absorción de luz NIR sea las bases de la imagen óptica difusa.

Dado que, la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) ha sido usada como referencia (en inglés *golden estándar*) durante todo el desarrollo de la presente tesis doctoral, se introduce un resumen de los fundamentos de la fMRI para poner al lector en situación. Se describe brevemente los fundamentos físicos de la MRI hasta el relleno del espacio k. Según el relleno del espacio k, se distinguen la secuencia de imagen eco planar (EPI) y la secuencia en espiral, aplicadas en estudios funcionales en MRI.

Finalmente, se revisa el uso de tecnología de imagen óptica difusa en estudios funcionales basados en tareas cognitivas, motoras y visuales, e incluso en estado basal del cerebro. Además de su aplicación en clínica para el estudio de trastornos neurológicos y trastornos mentales.

La comprensión de la hemodinámica en sujetos sanos y pacientes puede ayudar al diagnóstico y tratamiento de enfermedades neuronales, motivación para continuar en el desarrollo de técnicas de imagen basadas en óptica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

2.8. Bibliografía

- Ahn, C. B., Kim, J. H. and Cho, Z. H. (1986) 'High-speed spiral-scan echo planar NMR imaging-I', *IEEE transactions on medical imaging*. IEEE, 5(1), pp. 2–7.
- Arai, H. et al. (2006) 'A quantitative near-infrared spectroscopy study: a decrease in cerebral hemoglobin oxygenation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Brain and cognition*. Elsevier, 61(2), pp. 189–194.
- Araque, A. et al. (1999) 'Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner', *Trends in neurosciences*. Elsevier, 22(5), pp. 208–215.
- Attwell, D. and Iadecola, C. (2002) 'The neural basis of functional brain imaging signals', *Trends in neurosciences*. Elsevier, 25(12), pp. 621–625.
- Batal, M. A. and Mearawi, G. (2012) 'Conversion of Absorbed Light Energy into Diffusive Thermal Energy in Biological Tissue', *Energy Procedia*. Elsevier, 19, pp. 158–166. doi: 10.1016/j.egypro.2012.05.195.
- Becerra, L. et al. (2008) 'Diffuse optical tomography of pain and tactile stimulation: Activation in cortical sensory and emotional systems', *NeuroImage*. Academic Press, 41(2), pp. 252–259. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.047.
- Boas, D. A., Pitris, C. and Ramanujam, N. (2016) *Handbook of biomedical optics*. CRC press.
- Boecker, M. et al. (2007) 'Prefrontal brain activation during stop-signal response inhibition: an event-related functional near-infrared spectroscopy study', *Behavioural brain research*. Elsevier, 176(2), pp. 259–266.
- Bohning, D. E. et al. (1998) 'Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation', *Investigative radiology*. LWW, 33(6), pp. 336–340.
- Bohr, D. F. (1963) 'Vascular smooth muscle: dual effect of calcium', *Science*. American Association for the Advancement of Science, 139(3555), pp. 597–599.
- Bonato, C., Miniussi, C. and Rossini, P. M. (2006) 'Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study', *Clinical neurophysiology*. Elsevier, 117(8), pp. 1699–1707.
- Boss, A. et al. (2010) 'Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT', *Journal of Nuclear Medicine*. Soc Nuclear Med, 51(8), pp. 1198–1205.
- Brown, R. W. et al. (2014) *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. John Wiley & Sons.
- Buxton, R. B. (2012) 'Dynamic models of BOLD contrast', *NeuroImage*. Elsevier, 62(2), pp. 953–961.
- Cayre, M. et al. (2002) 'The common properties of neurogenesis in the adult brain: from invertebrates to vertebrates', *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. Elsevier, 132(1), pp. 1–15.
- Cho, Z. H. and Ro, Y. M. (1992) 'Reduction of susceptibility artifact in gradient-echo imaging', *Magnetic resonance in medicine*. Wiley Online Library, 23(1), pp. 193–200.
- Coyle, S. M., Ward, T. E. and Markham, C. M. (2007) 'Brain-computer interface using a simplified functional near-infrared spectroscopy system', *Journal of neural engineering*. IOP Publishing, 4(3), p. 219.
- Cubeddu, R. et al. (1999) 'Noninvasive absorption and scattering spectroscopy of bulk diffusive media: An application to the optical characterization of human breast', *Applied Physics Letters*. AIP, 74(6), pp. 874–876.
- Cuffin, B. N. and Cohen, D. (1979) 'Comparison of the magnetoencephalogram and electroencephalogram', *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. Elsevier, 47(2), pp. 132–146.
- Curtis, H. J. and Cole, K. S. (1938) 'TRANSVERSE ELECTRIC IMPEDANCE OF THE SQUID GIANT AXON', *The Journal of General Physiology*. The Rockefeller University Press, 21(6), pp. 757–765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2141970/>.
- DeFelipe, J. and Jones, E. G. (1988) *Cajal on the Cerebral Cortex: An Annotated Translation of the Complete Writings*. Oxford Univ. Press.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

- Delpy, D. T. et al. (1988) 'Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement', *Physics in medicine and biology*. IOP Publishing, 33(12), p. 1433.
- Destexhe, A. (1998) 'Spike-and-wave oscillations based on the properties of GABAB receptors', *Journal of Neuroscience. Soc Neuroscience*, 18(21), pp. 9099–9111.
- Destexhe, A., Contreras, D. and Steriade, M. (1999) 'Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states', *Journal of Neuroscience. Soc Neuroscience*, 19(11), pp. 4595–4608.
- Fox, P. T. et al. (1988) 'Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity', *Science*, 241(4864), pp. 462–464. doi: 10.1126/science.3260686.
- Fox, P. T. and Raichle, M. E. (1986) 'Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects', *Proceedings of the National Academy of Sciences. National Acad Sciences*, 83(4), pp. 1140–1144.
- Girouard, H. and Iadecola, C. (2006) 'Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease', *Journal of applied physiology. Am Physiological Soc*, 100(1), pp. 328–335.
- Glover, G. H. (2012) 'Spiral imaging in fMRI', *Neuroimage. Elsevier*, 62(2), pp. 706–712.
- Glover, G. H. and Lai, S. (1998) 'Self-navigated spiral fMRI: Interleaved versus single-shot', *Magnetic resonance in medicine. Wiley Online Library*, 39(3), pp. 361–368.
- Harder, D. R. et al. (1998) 'Functional hyperemia in the brain', *Stroke. Am Heart Assoc*, 29(1), pp. 229–234.
- Harder, D. R., Zhang, C. and Gebremedhin, D. (2002) 'Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity', *Physiology. Am Physiological Soc*, 17(1), pp. 27–31.
- Harel, N. et al. (2006) 'Frontiers of brain mapping using MRI', *Journal of Magnetic Resonance Imaging. Wiley Online Library*, 23(6), pp. 945–957.
- Heekeren, H. R. et al. (1999) 'Noninvasive assessment of changes in cytochrome-c oxidase oxidation in human subjects during visual stimulation', *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. SAGE Publications Sage UK: London, England*, 19(6), pp. 592–603.
- Hennig, J. (1999) 'K-space sampling strategies', *European radiology. Springer*, 9(6), pp. 1020–1031.
- Hisakata, R., Nishida, S. and Johnston, A. (2016) 'An Adaptable Metric Shapes Perceptual Space', *Current Biology. Cell Press*, 26(14), pp. 1911–1915. doi: 10.1016/j.cub.2016.05.047.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952a) 'Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo', *The Journal of Physiology*, 116(4), pp. 449–472. doi: 10.1113/jphysiol.1952.sp004717.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952b) 'The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo', *The Journal of Physiology*, 116(4), pp. 473–496. doi: 10.1113/jphysiol.1952.sp004718.
- Holman, R. T. and Edmondson, P. R. (1956) 'Near-infrared spectra of fatty acids and some related substances', *Analytical chemistry. ACS Publications*, 28(10), pp. 1533–1538.
- Huppert, T. J. et al. (2006) 'A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans', *NeuroImage. Academic Press*, 29(2), pp. 368–382. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.065.
- Inoue, Y. et al. (2012) 'Reduced prefrontal hemodynamic response in children with ADHD during the Go/NoGo task: a NIRS study', *Neuroreport. LWW*, 23(2), pp. 55–60.
- Jezzard, P. and Clare, S. (1999) 'Sources of distortion in functional MRI data', *Human brain mapping*, 8(2–3), pp. 80–85.
- Jobsis, F. F. (1977) 'Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters', *Science. American Association for the Advancement of Science*, 198(4323), pp. 1264–1267.
- Kandel, E. R. et al. (2000) *Principles of neural science*. McGraw-hill New York.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

- Koike, S. et al. (2013) 'Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: a possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response', *Frontiers in psychiatry*. Frontiers Media SA, 4.
- Kreutzberg, G. W. (1996) 'Microglia: a sensor for pathological events in the CNS', *Trends in Neurosciences*, 19(8), pp. 312–318. doi: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(96\)10049-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(96)10049-7).
- Kwong, K. K. et al. (1992) 'Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation.', *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Acad Sciences, 89(12), pp. 5675–5679.
- López Bayghen, E. and Ortega, A. (2010) 'Células gliales y actividad sináptica: control traduccional del acople metabólico', *Rev Neurol*, pp. 607–609.
- Madsen, P. L. et al. (2000) 'Interference of cerebral near-infrared oximetry in patients with icterus', *Anesthesia & Analgesia*. LWW, 90(2), pp. 489–493.
- Magistretti, P. J. et al. (1994) 'Regulation of astrocyte energy metabolism by neurotransmitters', *Kidney and Blood Pressure Research*. Karger Publishers, 17(3–4), pp. 168–171.
- Maidan, I. et al. (2016) 'The role of the frontal lobe in complex walking among patients with Parkinson's disease and healthy older adults: an fNIRS study', *Neurorehabilitation and neural repair*. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 30(10), pp. 963–971.
- Mansfield, P. (1977) 'Multi-planar image formation using NMR spin echoes', *Journal of Physics C: Solid State Physics*. IOP Publishing, 10(3), p. L55.
- Mansfield, P. and Grannell, P. K. (1973) 'NMR diffraction in solids?', *Journal of Physics C: solid state physics*. IOP Publishing, 6(22), p. L422.
- Naito, M. et al. (2007) 'A communication means for totally locked-in ALS patients based on changes in cerebral blood volume measured with near-infrared light', *IEICE transactions on information and systems*. The Institute of Electronics, Information and Communication Engineers, 90(7), pp. 1028–1037.
- Noll, D. C. et al. (1995) 'Spiral K-space MR imaging of cortical activation', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. Wiley Online Library, 5(1), pp. 49–56.
- Nowinski, W. L. (2011) *The human brain in 1492 pieces: Structure, vasculature, and tracts*. Georg Thieme Verlag.
- Ogawa, S. et al. (2000) 'An approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds', *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Acad Sciences, 97(20), pp. 11026–11031.
- Ozturk, E. D. and Tan, C. O. (2018) 'Human cerebrovascular function in health and disease: insights from integrative approaches', *Journal of Physiological Anthropology*. BioMed Central, 37(1), p. 4.
- Paniagua, R. et al. (1998) *Citología e histología vegetal y animal*. McGraw-Hill Interamericana.
- Paoli, M. et al. (1996) 'Crystal structure of T state haemoglobin with oxygen bound at all four haems', *Journal of molecular biology*. Elsevier, 256(4), pp. 775–792.
- Pawlik, G., Rackl, A. and Bing, R. J. (1981) 'Quantitative capillary topography and blood flow in the cerebral cortex of cats: an in vivo microscopic study', *Brain research*. Elsevier, 208(1), pp. 35–58.
- Pearce, J. M. S. (2004) 'Sir Charles Scott Sherrington (1857–1952) and the synapse', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(4), p. 544 LP-544. Available at: <http://jnnp.bmj.com/content/75/4/544.abstract>.
- Peng, K. et al. (2016) 'Multichannel continuous electroencephalography-functional near-infrared spectroscopy recording of focal seizures and interictal epileptiform discharges in human epilepsy: a review', *Neurophotonics*. Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, 3(3), p. 31402. doi: 10.1117/1.NPh.3.3.031402.
- Peters, A. and Palay, S. L. (1991) *The fine structure of the nervous system: neurons and their supporting cells*. Oxford University Press, USA.
- Power, S. D., Falk, T. H. and Chau, T. (2010) 'Classification of prefrontal activity due to mental arithmetic

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

- and music imagery using hidden Markov models and frequency domain near-infrared spectroscopy', *Journal of neural engineering*. IOP Publishing, 7(2), p. 26002.
- Preston, A. R. et al. (2004) 'Comparison of spiral-in/out and spiral-out BOLD fMRI at 1.5 and 3 T', *NeuroImage*, 21(1), pp. 291–301. doi: //dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.017.
- Prvulovic, D. et al. (2002) 'Functional imaging of visuospatial processing in Alzheimer's disease', *Neuroimage*. Elsevier, 17(3), pp. 1403–1414.
- Raff, M. C., Mirsky, R. and Fields, K. L. (1978) 'Galactocerebroside is a specific cell-surface antigenic marker for oligodendrocytes in culture', *Nature*, 274, pp. 813–816.
- Robertson, D. and Gummer, M. (1985) 'Physiological and morphological characterization of efferent neurones in the guinea pig cochlea', *Hearing research*. Elsevier, 20(1), pp. 63–77.
- Roy, C. S. and Sherrington, C. S. (1890) 'On the regulation of the blood-supply of the brain', *The Journal of physiology*. Wiley Online Library, 11(1–2), pp. 85–158.
- Sabbatini, R. M. E. (2003) 'Neurons and synapses. The history of its discovery', *Brain and Mind.*, 17, pp. 1–6.
- Sasai, S. et al. (2011) 'Frequency-specific functional connectivity in the brain during resting state revealed by NIRS', *Neuroimage*. Elsevier, 56(1), pp. 252–257.
- Schenck, J. F. (1996) 'The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds', *Medical Physics*. American Association of Physicists in Medicine, 23(6), pp. 815–850. doi: 10.1118/1.597854.
- Schultz, M. (2008) 'Rudolf Virchow', *Emerging Infectious Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention, 14(9), pp. 1480–1481. doi: 10.3201/eid1409.086672.
- Shidoh, S. et al. (2015) 'The process of change in hemodynamics after revascularization in the ischemic brain', *NeuroReport*. LWW, 26(11), pp. 629–633.
- Shmuel, A. et al. (2007) 'Spatio-temporal point-spread function of fMRI signal in human gray matter at 7 Tesla', *Neuroimage*. Elsevier, 35(2), pp. 539–552.
- Sitaram, R. et al. (2007) 'Temporal classification of multichannel near-infrared spectroscopy signals of motor imagery for developing a brain-computer interface', *NeuroImage*. Elsevier, 34(4), pp. 1416–1427.
- Smith, S. M., Matthews, P. M. and Jezzard, P. (2001) *Functional MRI: an introduction to methods*. Oxford University Press.
- Snell, R. S. (2006) 'MD, PhD', *Neuroanatomía Clínica*. 6a Edición. Editorial Panamericana, pp. 156–160.
- Strangman, G. et al. (2002) 'A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation', *Neuroimage*. Elsevier, 17(2), pp. 719–731.
- Strangman, G., Boas, D. A. and Sutton, J. P. (2002) 'Non-invasive neuroimaging using near-infrared light', *Biological psychiatry*. Elsevier, 52(7), pp. 679–693.
- Strangman, G., Franceschini, M. A. and Boas, D. A. (2003) 'Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters', *Neuroimage*. Elsevier, 18(4), pp. 865–879.
- Stuart, G., Schiller, J. and Sakmann, B. (1997) 'Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons', *The Journal of Physiology*. Blackwell Science Ltd, 505(3), pp. 617–632. doi: 10.1111/j.1469-7793.1997.617ba.x.
- Sun, C.-W. and Chuang, C.-C. (2012) 'Hemodynamics Study Based on Near-Infrared Optical Assessment', in *Hemodynamics-New Diagnostic and Therapeutic Approaches*. InTech.
- Tolias, C. and Sgouros, S. (2003) 'Initial evaluation and management of CNS injury', *Emedicine*. com.
- Tuscan, L.-A. et al. (2013) 'Exploring frontal asymmetry using functional near-infrared spectroscopy: a preliminary study of the effects of social anxiety during interaction and performance tasks', *Brain imaging and behavior*. Springer, 7(2), pp. 140–153.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 2

Tyler, C. W., Likova, L. T. and Nicholas, S. C. (2015) 'Analysis of Neural-BOLD Coupling Through Four Models of the Neural Metabolic Demand', *Frontiers in neuroscience*. *Frontiers Media SA*, 9.

Vanderkooi, J. M. and Wilson, D. F. (1986) 'A new method for measuring oxygen concentration in biological systems', in *Oxygen transport to tissue VIII*. Springer, pp. 189–193.

Vanzetta, I. et al. (2004) 'Columnar resolution of blood volume and oximetry functional maps in the behaving monkey: implications for fMRI', *Neuron*. Elsevier, 42(5), pp. 843–854.

Volterra, A. and Steinhäuser, C. (2004) 'Glial modulation of synaptic transmission in the hippocampus', *Glia*. Wiley Online Library, 47(3), pp. 249–257.

Ward, L. M. et al. (2016) 'Using Functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS) to Study Dynamic Stereoscopic Depth Perception', *Brain topography*. Springer, 29(4), pp. 515–523.

Wolf M. et al. (1997) 'Measurement of absolute cerebral haemoglobin concentration in adults and neonates', in *Oxygen Transport to Tissue XIX*. Springer, pp. 219–227.

Zimatkin, S. M. et al. (1992) 'Regional Distribution of Low-Km Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase in the Rat Central Nervous System', *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Blackwell Publishing Ltd, 16(6), pp. 1162–1167. doi: 10.1111/j.1530-0277.1992.tb00713.x.

<http://conceptodefinicion.de/sistema-nervioso-central/>.

<http://nirx.net/>.

<http://what-when-how.com/neuroanaesthesia-and-neurointensive-care/plate-section-neuroanaesthesia-and-neurointensive-care-part-4/>.

<https://hvmn.com/biohacker-guide/cognition/eeg-measures-of-cognition>.

<https://leticiateran.wordpress.com/2013/01/21/mri-advantages-disadvantages-recent-advances-and-future-direction-of-the-mri>.

<https://www.pinterest.co.uk/pin/367395282082197578/>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

Capítulo 3

Introducción a la imagen óptica difusa

En el capítulo 2 se ha definido la interacción de los fotones en un medio turbio como son las capas de tejido de la cabeza humana. La heterogeneidad del tejido viene dada por la presencia de grandes moléculas o células con las cuales los fotones colisionan y se dispersan, mientras viajan a través de los tejidos. Sin embargo, por la presencia de cromóforos que absorben longitudes de onda en el rango del infrarrojo cercano como el estado de la hemoglobina, hacen que el proceso de absorción sea las bases de la imagen óptica difusa. En términos generales, un incremento en la actividad neuronal conlleva a un incremento en el flujo de sangre cerebral, que se traduce en un incremento en la absorción de la luz NIR, reflejándose como un decremento en la intensidad de luz detectada con respecto a la intensidad de luz emitida.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

3.1. Principios de la imagen óptica difusa

Como se ha mencionado en la sección 2.5.2, el rango de longitudes de onda comprendida entre los 650 nm y los 950 nm en el espectro del infrarrojo cercano puede penetrar unos centímetros en el tejido (Strangman, Boas and Sutton, 2002). Una forma de tener una idea visual de la ventana óptica a este rango de longitudes de onda es, si se hace incidir luz blanca a través de la mano en un entorno oscuro, se puede apreciar un matiz rojo que indica que parte del espectro ha podido atravesar el tejido. Figura 20.

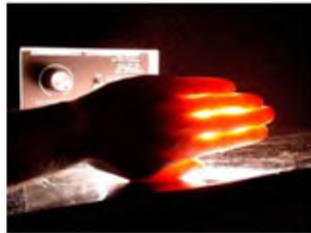


Figura 20. Representación de un haz de luz blanca atravesando una mano en un entorno oscuro. Nótese el matiz rojo que atraviesa el tejido (<http://nirx.net/>).

El conocimiento de las propiedades ópticas de las capas de tejido de la cabeza es fundamental para seleccionar las longitudes de onda que permitan distinguir el cromóforo de interés de otros cromóforos que pueden estar presentes en la muestra. Algunas propiedades ópticas del tejido que vienen definidas en la literatura son: coeficiente de absorción (μ_a) y coeficiente de difusión (D). Ambos coeficientes representan el promedio de eventos difusivos o absorbidos por unidad de distancia recorrida por el fotón.

Por la presencia de cromóforos naturales en el tejido como HbO y HbR que absorben la luz NIR, estos son usados como marcadores de la actividad cerebral (Villringer and Chance, 1997).

Dado un emisor y un detector, la distribución de los fotones difusos que mayormente se detectan en la superficie de la cabeza, siguen una trayectoria curva cóncava, que en inglés se conoce como *banana shape* (forma banana) (Hillman, 2007). Figura 21. La forma banana nos da una aproximación de la profundidad a la cual se están registrando cambios en las propiedades ópticas. La cabeza humana consta de varias capas de tejido, que son medidas según la distancia en superficie de los emisores y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

detectores (si los pares de emisores y detectores son de fibra óptica, se conocen como optodos). De forma que, a una distancia corta entre optodos (~1-2 cm) son medidos mayormente cambios en las propiedades ópticas procedente de capas extracerebrales, mientras que a una distancia mayor (~3-4 cm) son medidos mayormente los cambios procedentes de zonas más profundas como es el cerebro.

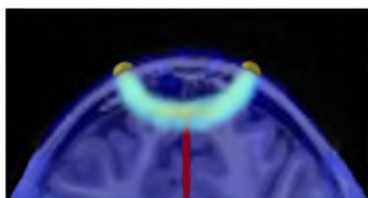


Figura 21. Representación del camino óptico de los fotones NIR desde un emisor hasta un detector (semiesferas amarillas) en un espacio real. La trayectoria óptica es conocida como *banana shape*.

La imagen óptica difusa utiliza luz en el espectro del infrarrojo cercano a partir de 650 nm para medir cambios en la hemodinámica cerebral provocados por una activación neuronal (Boas *et al.*, 2014). Cuando hablamos de tecnología de imagen óptica difusa nos referimos a una categoría que engloba dos modalidades que son definidas en la bibliografía como:

- Espectroscopía funcional en el infrarrojo cercano, modo topográfico.
- Espectroscopía funcional en el infrarrojo cercano, modo tomográfico o tomografía óptica difusa (en inglés *diffuse optical tomography*, DOT).

Ambas modalidades están basadas en el mismo concepto: una fuente emite fotones NIR al interior de la cabeza y los detectores registran parte de los fotones que han sido emitidos a unos milímetros o centímetros de distancia desde la fuente, durante su paso por el interior de la cabeza.

3.1.1. Espectroscopía en el infrarrojo cercano

Las primeras medidas usando las propiedades ópticas de los tejidos se hicieron con una fuente de luz y un detector, cuyo resultado era un valor cuantitativo de los cambios globales de absorción en el tejido, sin proporcionar imagen o información espacial. Los cambios de atenuación de la luz medidos entre el emisor y el detector se transforman en cambios en la concentración de HbO y HbR por el uso de la ley de Beer-Lambert modificada (Kocsis, Herman and Eke, 2006) que se define como:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

$$OD = \log \frac{\Phi}{\Phi_0} = DP\mu_a + D$$

(4)

donde OD es la atenuación de la luz, Φ intensidad de luz transmitida, Φ_0 intensidad de luz incidente. Los cambios en la atenuación de la luz son generados por la absorción μ_a y por la difusión D en el medio. DP estima la trayectoria de los fotones en el medio según la distancia r entre el emisor y el detector (Delpy *et al.*, 1988).

En el contexto de la neuroimagen los pequeños cambios de absorción y difusión medidos para cada par de emisor-detector son más relevantes que medidas de valores absolutos, quedando la ecuación así (Kocsis, Herman and Eke, 2006):

$$\Delta OD = DP \cdot \Delta \mu_a + \Delta D$$

(5)

cambios en la atenuación de la luz ΔOD son provocados por cambios en la absorción $\Delta \mu_a$ y la difusión ΔD en el tejido.

En los estudios con imagen óptica difusa se asume que la difusión ΔD en el tejido se mantiene constante durante todo el tiempo experimental y las fluctuaciones medidas son debidas a cambios en la absorción. Si los cambios en la difusión del tejido son despreciables ($\Delta D \approx 0$) se llega a la siguiente ecuación:

$$\Delta \mu_a = DP / \Delta OD$$

(6)

El interés en imagen óptica es medir los cambios de absorción en el tejido provocados por la presencia de HbO y HbR. Estos cambios pueden ser representados linealmente para ambos cromóforos, usando su coeficiente de extinción molar ϵ que se define como la cantidad de absorción de luz por una sustancia en una longitud de onda, por unidad de masa o concentración molar (Lakowicz, 1999).

Si se expresa los cambios de absorción en el tejido para una longitud de onda dada, se llega a la siguiente ecuación (Kocsis, Herman and Eke, 2006):

63

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

$$\Delta\mu_a(\lambda) = \varepsilon_{HbO}(\lambda) \cdot \Delta HbO + \varepsilon_{HbR}(\lambda) \cdot \Delta HbR \quad (7)$$

donde ε_{HbO} y ε_{HbR} tienen valores diferentes para cada longitud de onda.

Para diferenciar la absorción en el rango de luz NIR de los estados de la hemoglobina (HbO & HbR), de otras moléculas presentes en el tejido como agua o lípidos se aplican los coeficientes de extinción molar (Strangman, Franceschini and Boas, 2003).

3.1.2. Modo topográfico

Una modalidad de tecnología óptica difusa es la modalidad topográfica que provee imágenes bidimensionales de la activación cerebral. El fNIRS modo topográfico utiliza medidas de múltiples emisores y detectores situados a una distancia entre ellos de mínimo 2 cm para detectar fotones que mayormente han atravesado la corteza cerebral Figura 22. Los canales ópticos registrados son interpolados y representados en un plano bidimensional (Franceschini *et al.*, 2000).



Figura 22. Esquema del fNIRS modo topográfico. Los emisores (rojo) y los detectores (verde) se encuentran colocados a una distancia de 2-4 cm entre ellos. La trayectoria óptica de los fotones forma un elipsoide conocida como onda banana. La combinación entre emisores y detectores forman los canales ópticos que representan los cambios de atenuación de la luz procedentes de la corteza cerebral.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

3.1.3. Modo tomográfico o tomografía óptica difusa (DOT)

La tomografía óptica difusa es la técnica más avanzada dentro de las modalidades de espectroscopía en el infrarrojo cercano. DOT proporciona imágenes tridimensionales de la actividad cerebral con una mayor resolución espacial que el modo topográfico, gracias a la aplicación del enfoque multidistancia (Barbour *et al.*, 2001). La mayor densidad de optodos permite registrar una gran cantidad de canales ópticos con distintas distancias entre emisores y detectores y, por tanto, a distintas profundidades en las capas de tejido de la cabeza. Las señales registradas a distinta profundidad son transformadas en información que es representada en imágenes tridimensionales (Bluestone *et al.*, 2001). Figura 23.

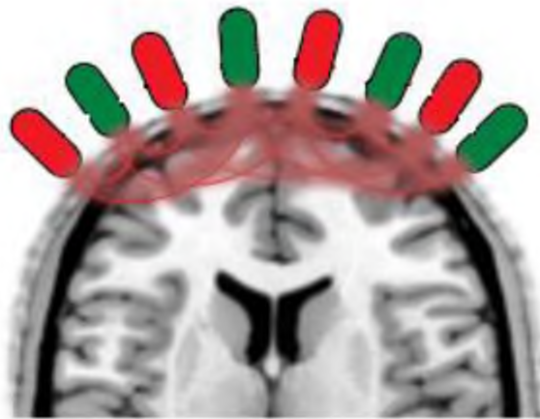


Figura 23. En imagen DOT se aplica el enfoque multidistancia. Representación de una alta densidad de optodos colocados en la superficie de la cabeza, emisores (rojo) y detectores (verde) para formar los canales ópticos. La densidad de optodos permite registrar una gran cantidad de canales ópticos y cambios en la atenuación de luz NIR a distintas profundidades para formar imágenes tridimensionales de la actividad cerebral.

3.1.4. Tecnología para la imagen óptica difusa

En la actualidad existen principalmente tres tipos de instrumentos que son aplicados para estudios con técnicas de óptica difusa:

- equipos de onda continua, en inglés *continuous wave*, CW.
- equipos de dominio en frecuencia, en inglés *frequency domain*, FD.
- equipos de dominio en el tiempo, en inglés *time domain*, TD.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

3.1.4.a. Continuous wave (CW)

En los equipos de onda continua, la luz es emitida a una frecuencia constante y amplitud modulada a unos pocos KHz para evitar interferencias de la luz ambiente. El sistema de CW únicamente mide el decaimiento de la intensidad de luz, siendo uno de los más usados en la comunidad investigadora, debido a que el hardware es barato de construir y la captura de datos proporciona información de las propiedades ópticas de los tejidos de la cabeza (Strangman, Boas and Sutton, 2002). Figura 24.

La sensibilidad de detección es mucho mayor cerca de la superficie, en el cuero cabelludo que, en zonas más profundas como la corteza cerebral. A medida que aumenta la profundidad, la detección desde la superficie es menor dada por la dispersión de los fotones en el medio. Además, el acoplamiento entre la fibra óptica y la superficie de la cabeza varía la intensidad de luz medida. Este acoplamiento se ve afectado por el pelo y la firmeza en el contacto entre los optodos y la piel.



Figura 24. Imagen izquierda. Esquema de la trayectoria óptica (forma banana) de los fotones en un medio turbio como es el tejido humano. Flecha azul representa al emisor, mientras que la flecha roja representa al detector. Imagen derecha. Representación de a) intensidad de luz emitida y b) intensidad de luz detectada para un sistema de CW. La intensidad de luz es atenuada y constante. El eje de las abscisas representa el tiempo. El eje de las ordenadas representa la intensidad de luz.

Como ejemplo, se pueden citar algunos sistemas comerciales de CW como son NIRO-200NX (Hamamatsu, Japan) (<http://www.hamamatsu.com>), ETG-4000 (Hitachi, Japan) (<http://www.hitachi-medical-systems.es/>), CW4-6 (TechEn, USA) (<https://www.techen.com/>) y DYNOT (NIRx, Optical Neuroimaging, USA) (<http://nirx.net/>).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

3.1.4.b. Dominio en frecuencia (FD)

En los sistemas de dominio en frecuencia la emisión de luz se modula en amplitud y se mantiene la frecuencia. La información sobre las propiedades ópticas de los tejidos es obtenida por un cambio de fase de la señal detectada con respecto a la señal incidente para identificar el camino óptico (Gibson, Hebden and Arridge, 2005). Figura 25. Los sistemas FD utilizan los mismos emisores y detectores que los sistemas CW, pudiendo combinarse ambos instrumentos (Culver *et al.*, 2003).

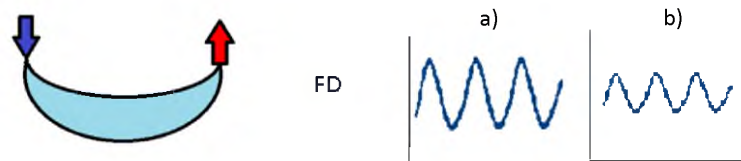


Figura 25. Imagen izquierda. Esquema de la trayectoria óptica (forma banana) de los fotones en un medio turbio como es el tejido humano. Flecha azul representa al emisor, mientras que la flecha roja representa al detector. Imagen derecha. Representación de a) intensidad de luz emitida y b) intensidad de luz detectada para el sistema en FD. La amplitud disminuye y la fase cambia en la señal detectada. El eje de las abscisas representa el tiempo. El eje de las ordenadas representa la intensidad de luz.

Un ejemplo de este sistema es el OxiplexTS (ISS, USA) (<http://www.iss.com/biomedical/instruments/oxiplexTS.html>).

3.1.4.c. Dominio en el tiempo (TD)

Los sistemas TD introducen dentro del tejido pulsos de luz extremadamente cortos del orden de picosegundos, cuya forma es modificada por las distintas capas de tejido (piel, cráneo, fluido cerebroespinal y cerebro). Cuando un pulso de luz se propaga a través de un medio altamente difuso, la función que representa la distribución temporal de los fotones es conocida en inglés como *temporal point spread function*, TPSF. Figura 26. Con sistemas TD es posible conocer la profundidad de penetración del fotón que depende del tiempo de llegada al detector desde un emisor. Los fotones que viajan a través del medio y son detectados a cientos de picosegundos, tienen baja probabilidad de alcanzar regiones profundas, mientras que los fotones que viajan a través del medio y son detectados en nanosegundos tienen una alta probabilidad de contener información procedente de zonas profundas (Gibson, Hebden and Arridge, 2005).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3



Figura 26. Imagen izquierda. Esquema de la trayectoria óptica (forma banana) de los fotones en un medio turbio como es el tejido humano. Flecha azul representa al emisor, mientras que la flecha roja representa al detector. Imagen derecha. Representación de a) intensidad de luz emitida y b) intensidad de luz detectada para el sistema en TD. La intensidad de luz disminuye y aparece una cola en el TRPF. El eje de las abscisas representa el tiempo. El eje de las ordenadas representa la intensidad de luz.

Los sistemas TD son más costosos que los de tipo CW o FD. Un ejemplo de sistema TD es el TRS-20 (Hamamatsu, Japan) (<http://www.hamamatsu.com>).

A continuación, se resumen las características de cada sistema para medidas en óptica difusa. Tabla 1.

Tabla 1. Sistemas de medida en imagen de óptica difusa		
Tipo de sistema	Ventajas	Desventajas
Onda continua	Coste Tamaño del instrumento y simplicidad	Dificultad para separar μ_a y μ_s Información de la profundidad de penetración
Dominio en frecuencia	Separación relativamente precisa del μ_a y μ_s	Información de la profundidad de penetración
Dominio en el tiempo	Información de la profundidad de penetración	Coste Tamaño y peso del instrumento

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

3.1.4.d. Componentes básicos de un sistema de óptica difusa.

Cualquier sistema de medidas en óptica difusa debe tener al menos tres tipos de componentes: un emisor, un detector y electrónica de control y adquisición.

- Un emisor de luz debe de proporcionar al menos dos longitudes de onda en el rango del espectro NIR. Las señales detectadas en un canal óptico son del orden de 10 picowatt (pW) o 7-9 órdenes de magnitud menor que la potencia de la luz incidente (Contini *et al.*, 2012). Si se incrementa la potencia de emisión de luz, incrementa la profundidad de penetración de los fotones.

- El detector es un componente importante en imagen óptica difusa, ya que el nivel de señal detectada es extremadamente bajo. La elección de un detector depende de las medidas que se vayan a realizar (Contini *et al.*, 2012). Los detectores deben de ser altamente sensibles y rápidos como son los tubos fotomultiplicadores (PMTs) o los fotodiodos de avalancha (APDs). Normalmente, se eligen aquellos que proporcionen una frecuencia de muestreo elevada, alta sensibilidad y alto rango dinámico (Contini *et al.*, 2012). En el caso de utilizar varias longitudes de onda desde emisores de luz blanca, los dispositivos de carga acoplada (CCDs) remiten la luz blanca a un prisma, que es colocado sobre el CCD para detectar simultáneamente varias longitudes de onda y separar espacialmente colores de luz.

- La electrónica debe de separar la detección de cada longitud de onda. Los emisores requieren de modulación y decodificación de la señal detectada para monitorizar los espectros y evitar la interferencia (en inglés *cross-talk*) de unos con otros (Gibson, Hebden and Arridge, 2005). El tamaño de la electrónica varía según el tamaño de los emisores, detectores y la intensidad de energía requerida para cada instrumento (Strangman, Boas and Sutton, 2002).

A continuación, se resume los tipos de emisores Tabla 2 y de detectores Tabla 3 usados para un sistemas de imagen en óptica difusa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

Tabla 2. Características de los emisores para un sistema de imagen en óptica difusa

Tipo de emisores	Disponibilidad espectral	Potencia de emisión
Luz blanca filtrada(lámparas de tungsteno con filtros NIR)	Resolución espectral variable y flexible	< 5 mW
Diodos emisores de luz (LEDs)	Bandas de luz de 30 nm	1-30 mW
Diodos laser	Elección de espectro limitado	1-500 mW

Tabla 3. Características de los detectores para un sistemas de imagen óptica difusa

Tipo de detectores	Velocidad de muestreo	Sensibilidad	Rango dinámico
Fotodiodos de silicio (SPDs)	>10 KHz	Baja	Aprox. 100dB
Fotodiodos de avalancha (APDs)	>100MHz	Alta	Aprox. 60 dB
Tubos fotomultiplicadores (PMTs)	>100 MHz	Alto en longitudes de onda inferiores a 820 nm	Aprox. 60 dB
Dispositivos de carga acoplada (CCDs)	Aprox. 1 KHz	Variable	>60 dB

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

3.1.5. Calidad de la imagen según la configuración de los emisores y detectores

Un aspecto importante en la imagen óptica difusa es la matriz de emisores y detectores. En estudios de fNIRS, tanto el modo topográfico como el modo tomográfico, el número de pares de emisores y detectores son colocados matricialmente.

Un estudio demuestra que la calidad de una imagen reconstruida está influenciada por la configuración de los pares de emisores y detectores. Este estudio se basa en simular una perturbación en un único pixel para luego reconstruir una imagen usando la función de dispersión de punto. El procedimiento permite cuantificar la resolución de la imagen en un volumen y la precisión de la localización del objeto a reconstruir (en este caso el punto). De esta forma se comparan las imágenes resultantes según la configuración matricial de los pares de emisores-detectores (White and Culver, 2010).

3.1.5.a. Matriz cuadrada

La configuración cuadrada contiene los emisores y los detectores diagonalmente unos frente a otros con una distancia que no supera los 3 cm. Figura 27a. Como resultado la imagen reconstruida tiene un error de localización de 5.3 ± 2.0 mm y una resolución lateral de 21.6 ± 4.6 mm (White and Culver, 2010). Figura 27.

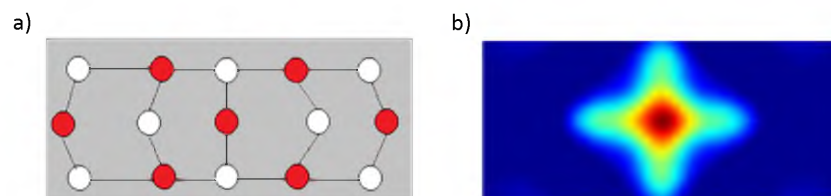


Figura 27. a) Esquema de una configuración de optodos cuadrada. Los emisores (círculos rojos) y detectores (círculos blancos) están diagonalmente unos frente a otros. b) Imagen reconstruida desde la perturbación de un pixel por el uso de la configuración cuadrada (White and Culver, 2010).

3.1.5.b. Matriz triangular

La configuración triangular contiene los emisores alineados perpendicularmente entre dos detectores con una distancia aprox. 3 cm. Figura 28a. Las imágenes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

reconstruidas usando esta configuración tiene un error de localización de 5.3 ± 2.0 mm y una resolución lateral de 20.9 ± 4.3 mm (White and Culver, 2010). Figura 28.

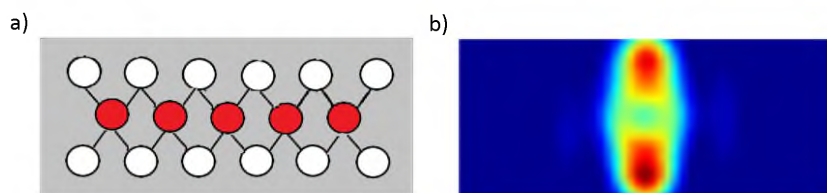


Figura 28. a) Esquema de una configuración de optodos triangular. Los emisores (círculos rojos) están alineados entre dos detectores (círculos blancos). b) Imagen reconstruida desde la perturbación de un pixel por el uso de una matriz triangular(White and Culver, 2010).

3.1.5.c. Matriz de alta densidad

La configuración de alta densidad es la más usada para registrar mayor cantidad de datos que dan información a distintas profundidades. Contiene una gran cantidad de pares de emisores y detectores, cuya distancia entre ellos es ~ 1 cm. Figura 29a. Aquí se define el término del vecino más cercano (en inglés *nearest neighbour*, NN) que indica la distancia de los detectores con respecto a un emisor. Las imágenes reconstruidas resultantes del uso de esta configuración tienen un error de localización de 1 ± 0.9 mm y una resolución lateral de 12.1 ± 1.4 mm (White and Culver, 2010). Figura 29.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

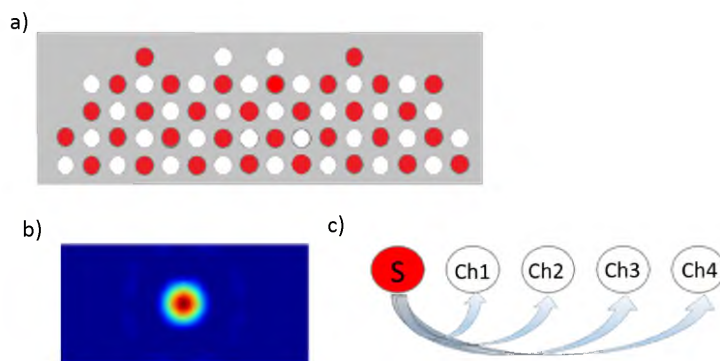


Figura 29. a) Esquema de una configuración de alta densidad de optodos. Los emisores (círculos rojos) y detectores (círculos blancos) se encuentran a distancias cortas entre ellos. b) Imagen reconstruida desde la perturbación de un pixel por el uso de una matriz de alta densidad de optodos(White and Culver, 2010). c) Definición del vecino más cercano entre emisores (S) y detectores (ch). Suponiendo una distancia de 1cm entre optodos; ch1, ch2, ch3 y ch4 se encuentran a 1, 2, 3 y 4 cm de distancia respectivamente desde el S. Flechas indican los canales ópticos (4) formados por las combinaciones entre el emisor y los detectores.

Se puede concluir que la configuración de alta densidad proporciona mejores resultados sobre la imagen reconstruida en términos de resolución y localización espacial. Además, de otras ventajas como: baja sensibilidad para modelizar los errores (Heiskala, Hiltunen and Nissilä, 2009), mejora de la SNR (Tian, Alexandrakis and Liu, 2009) y separación del ruido sistémico y del ruido superficial (Zeff *et al.*, 2007).

En imagen DOT la distancia de los pares de emisores-detectores depende de la tarea y del sistema usado. Algunos grupos de investigación utilizan matrices de pares de emisores y detectores con una distancia entre ellos de ~13-25 mm (Zeff *et al.*, 2007). Esta distancia puede excederse si:

Por un lado, se aplica una configuración más ajustada con un diseño delgado que permita disminuir la distancia entre pares de emisores y/o detectores.

Por otro lado, la co-localización de los emisores, que se refiere a un emisor que actúa como emisor de luz y detector simultáneamente, incrementando el número de canales ópticos registrados que mejoran la calidad de la imagen reconstruida. Figura 30.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1416140	Código de verificación: o8sd4C90
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

En la presente tesis doctoral se ha usado una configuración de alta densidad ajustada a 1 cm de distancia entre pares de emisores y detectores, junto con la co-localización de los emisores.

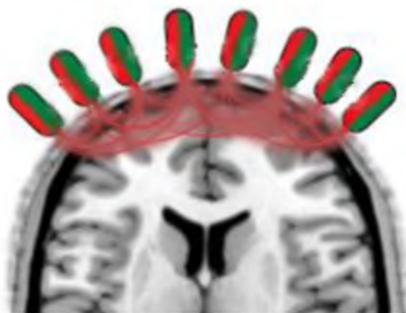


Figura 30. Esquema de una configuración de alta densidad de optodos. Los emisores y detectores se encuentran a una distancia de ≤ 1 cm entre ellos. Los optodos están co-localizados, cada uno actúa como emisor y como detector simultáneamente, para registrar múltiples canales ópticos y mejorar la calidad de la imagen tridimensional en la reconstrucción.

3.2. Configuración experimental

Se puede definir como configuración experimental al conjunto de equipos y herramientas que son necesarias para la ejecución de un experimento.

En la presente sección se define la configuración experimental necesaria para la ejecución de un experimento funcional en las instalaciones donde se ha desarrollado la presente tesis doctoral. Como sistema de imagen óptica difusa se usó el equipo DYNOT (NIRx Medical Technologies, LLC, USA.) Este equipo ha sido diseñado para emitir múltiples longitudes de onda continua en el rango de NIR, con el fin de medir cambios en las propiedades ópticas del tejido.

3.2.1. Especificaciones del equipo DYNOT

El DYNOT utiliza un sistema de iluminación multiplexada en tiempo basada en dos diodos láser (760 y 830 nm) y un sistema de detección de luz basado en múltiples fotodiodos que operan en paralelo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

Por un lado, los diodos láser integrados en el sistema de iluminación emiten una potencia óptica de 100 mW, sin embargo, las especificaciones del fabricante indican que la potencia óptica que alcanza la diana está entorno a los 20-25 mW. Por otro lado, el sistema permite modular la potencia óptica de cada láser con una onda sinusoidal en un rango de frecuencia entre 4-11 KHz.

La iluminación multiplexada en tiempo se consigue con un divisor de haz compuesto por dos etapas. En primer lugar, el haz emitido por los diodos DL1 y DL2 se superponen en un único haz de luz equivalente a la suma de la potencia óptica de los dos diodos. A continuación, éste haz resultante atraviesa una lente que focaliza la luz hacia un conmutador óptico. Finalmente, dicho conmutador desvía la luz secuencialmente hacia las diferentes fibras ópticas mediante un espejo rotativo accionado por un motor eléctrico. En total, el controlador dispone de 32 salidas a las que se conectan las fibras ópticas que guían la luz hasta la diana. Figura 31.

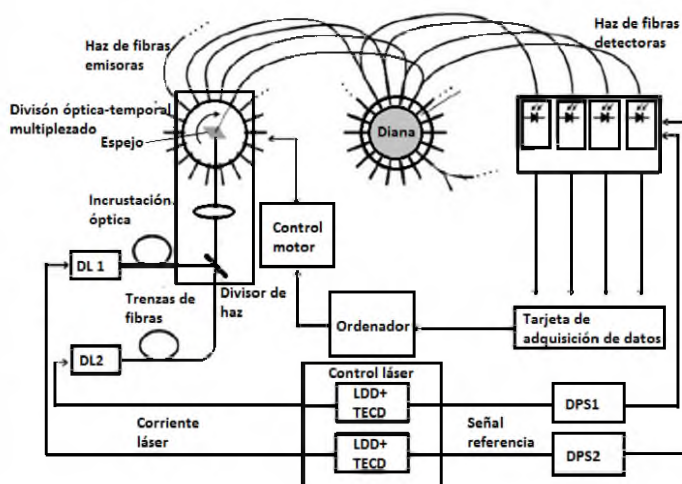


Figura 31. Esquema del funcionamiento del sistema DYNOT. La luz NIR es emitida por dos fotodiodos láser (DL1/DL2) y viaja por fibras trenzadas hasta el conmutador óptico. Allí, es superpuesta por el divisor de haz y dirigida hacia el espejo, que desvía la luz a la fibra óptica correspondiente, hasta alcanzar la diana. Cambios en la atenuación de la luz provocados por la diana son recogidos por los haces de fibras detectoras y la tarjeta de adquisición de datos ubicada en el ordenador. DPS1/DPS2: Son moduladores de la corriente del láser; TECD: control temperatura del láser.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

En cuanto al sistema de detección de luz, DYNOT cuenta con 64 fotodiodos de avalancha que operan en paralelo. Cada uno de estos detectores recibe luz desde la diana a través de una fibra óptica, y genera una señal eléctrica proporcional a la potencia óptica. A continuación, 4 tarjetas de adquisición de datos NI-6052E de *National Instruments* (<http://www.ni.com/>) se encargan de digitalizar estas señales y enviarlas a un PC para su análisis. En la Tabla 4 se resumen las características de la tarjeta de adquisición de datos:

Protocolo de comunicación	Entradas análogas	Resolución entradas	Frecuencia muestreo	Rango entradas	Salidas análogas
PCI PXI	16SE/ 8DI	16 bits	333 kS/s	±0.05-±10 V	2
Resolución salidas	Frecuencia salidas	Rango salidas	Digital I/O	Counter/Timers	Triggers
16 bits	333 kS/s	±10 V	8	2-24 bits	Analog Digital

Las señales de ambas longitudes de onda son medidas simultáneamente, y separadas electrónicamente por amplificadores *lock-in* en la unidad de detección multicanal.

Cada detector mide la intensidad de luz procedente desde la posición de un emisor, propagada a través de la cabeza y recogida por el haz de fibra correspondiente. Este proceso es repetido para cada posición de cada emisor secuencialmente, construyendo un conjunto de datos que serán usados en la reconstrucción de imagen. Los datos son adquiridos paralelamente para todos los detectores y todas las longitudes de onda emitidas, minimizando el tiempo requerido para adquirir un conjunto de datos y maximizando la frecuencia de muestreo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

Finalmente, las interferencias electrónicas, lumínicas y señales detectadas simultáneamente son separados por amplificadores *lock-in* en todos los canales de detección. A continuación, se presenta un esquema con las características del sistema DYNOT.

Emisor de luz	
Tipo	Diodos láser
Potencia de iluminación por λ	20 mW
Radiancia por λ	$2.5 \text{ mJ cm}^{-2} \text{ sr}^{-2}$
Numero de λ	2-4
Rango de λ	680-900 nm
Numero de posiciones de iluminación	32
Frecuencia de rotación	60 Hz
Detección	
Tipo	Fotodiodos de silicio
Número de detectores	64
Sensibilidad de un detector	$< 10 \text{ pW}$
Rango dinámico	7×10^8
Frecuencia de muestreo	Min. 2 Hz

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

3.2.2. Creación de una matriz moldeable para estudios sobre la cabeza humana

Para la realización de estudios funcionales la distancia entre la fibra óptica y la cabeza debe de ser mínima. Un acople eficiente de luz desde/hacia el tejido reduce las interferencias, incrementando la calidad de las señales registradas. Dada la variabilidad en el tamaño y forma de la cabeza, es necesario una matriz que permita fijar cada fibra óptica sobre el área de la cabeza a estudiar. Esta matriz debe de permitir que la punta de la fibra óptica, se encuentre a una distancia mínima de la cabeza y que se adapte a la anatomía del sujeto. Algunos sistemas han sido diseñados para permitir el acople como se muestra en la Figura 32.



Figura 32. A la izquierda se muestran los sistemas y piezas comerciales para la colocación de los pares de emisores y detectores en la cabeza durante un estudio con fNIRS. Imagen derecha muestra como el sistema comercial se ajusta a la anatomía de la cabeza (<http://nirx.net/>).

En los sistemas comerciales se pueden encontrar algunas deficiencias que evitan un acople perfecto como son:

- La rigidez que imposibilita un ajuste óptimo para asegurar el acople entre la piel y las fibras.
- La incomodidad de los sujetos mientras se realiza un estudio con fNIRS.

Las deficiencias en los sistemas comerciales nos condujeron a la creación de una matriz que fuese moldeable y adaptable a cualquier anatomía, pero rígida en la zona donde se ubican las puntas de las fibras para conseguir firmeza.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

Para la creación de la matriz se usó un polímero elástico de neopreno. La matriz creada tiene una distancia de 1 cm entre fibras compuesta por 6 filas x 18 columnas que permite modificar la configuración de pares de emisores y detectores según el interés del área a estudiar. Aunque la distancia entre fibras esté fijada a 1 cm, en principio el interés es hacer estudios en modo tomográfico usando una configuración de alta densidad de fibras que permite registrar una gran cantidad de datos, traducido en información a distintas profundidades, como se ha definido en la sección 3.1.5.c.

Las ventajas que proporciona la nueva matriz son: el acople piel-fibra óptica es mejorado, el tiempo de colocación de las fibras es reducido, la confortabilidad de los sujetos es adecuada para realizar un estudio durante un largo periodo de tiempo experimental (en el orden de horas). Figura 33.

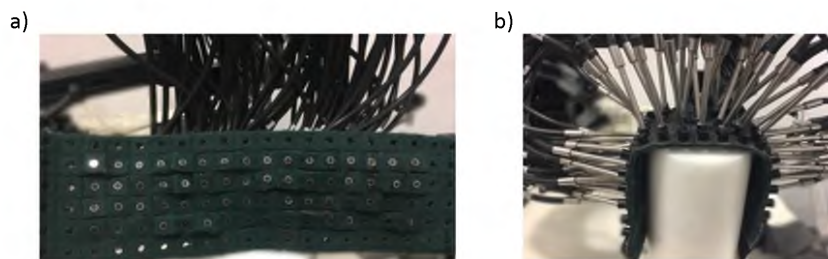


Figura 33. Matriz moldeable creada con un polímero elástico de neopreno para hacer estudios tomográficos. a) Representación de 64 fibras ópticas colocadas a una distancia de 1 cm entre ellas. b) Otra perspectiva de la misma matriz para representar la estructura rígida que rodea/mantiene la punta de las fibras. El acople piel-fibra óptica es asegurado con esta matriz.

3.2.3. Calidad de los canales de detección

El equipo DYNOT porta un ordenador con la interfaz “control motor” que controla el conmutador óptico para guiar la luz a través de la fibra óptica. Al usar múltiples posiciones, el motor hace una parada en cada posición del emisor y acopla la luz en la fibra óptica apropiada. Para cada parada, no solo se guía la luz en la fibra correcta, sino que se inicia una lectura paralela de los canales detectores.

La calidad de la configuración experimental determinada por factores como las distintas configuraciones de las fibras ópticas para cada experimento, la calidad de las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

fibras ópticas, la temperatura de la habitación, el ajuste de la matriz de fibras con la superficie de la cabeza o la calidad del control motor son comprobados a lo largo de todos los experimentos y/o pruebas ejecutados durante la presente tesis doctoral.

Se consideran que los parámetros más importantes que ayudan a determinar la calidad de la configuración experimental son: la amplificación de la señal y el acople piel-fibra óptica que son definidos a continuación.

3.2.3.a. Amplificación de la señal detectada

Las intensidades de luz detectadas en el equipo DYNOT son en rangos dinámicos extremadamente pequeños ($\sim 10^9$). A medida que incrementa la distancia entre el emisor y el detector, la intensidad de luz medida es menor, que puede traducirse como una pérdida exponencial en la intensidad de luz a medida que se propaga por el tejido. Para compensar esta pérdida de detección, el equipo DYNOT amplifica la señal aplicando un factor de ganancia para cada canal de detección. El sistema carga un valor de ganancia para cada canal a medida que el espejo va rotando a cada posición de iluminación. Como resultado se asigna valores de ganancias para cada combinación de emisores-detectores.

El factor de ganancia para cada canal detector y por ende su sensibilidad, varía sobre ocho órdenes de magnitud. Cada detector necesita un valor de ganancia en el que la señal registrada sea lo suficientemente amplificada para superar el nivel de ruido, sin llegar a saturar la electrónica.

Previa asignación de ganancias para cada canal de detección, es necesario una calibración de la corriente en oscuridad (en inglés, *dark-current*), que se refiere a la generación aleatoria de electrones entre los detectores que son arrastrados por el campo eléctrico generando ruido de fondo. La calibración permite reducir la corriente de oscuridad e incrementar la sensibilidad de los detectores.

3.2.3.b. Acople piel-fibra óptica

Como se ha mencionado en la sección 3.2.2, un acople eficiente de luz desde/hacia el tejido reduce las interferencias e incrementa la calidad de las señales registradas. La

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

interfaz ubicada en el ordenador del equipo DYNOT permite estimar el acople entre las fibras y la superficie de la cabeza para cada longitud de onda.

Los niveles de señal detectada son representados en un rango de 0.2-2 voltios para cada canal óptico, dados por la combinación de un emisor y un detector. Una matriz representa la diferencia relativa entre canales recíprocos que indica la calidad de la configuración experimental usando un código de colores (si es verde, es una buena configuración). El nivel de ruido es representado en porcentaje para el coeficiente de variación (desviación estándar de la señal/promedio de la señal) para cada canal.

La Figura 34 muestra una configuración experimental en condiciones óptimas para realizar un estudio funcional con DOT. Parámetros de medición como la calidad de las señales, el nivel de ruido, el acople piel-fibra óptica y la asignación de las ganancias para cada canal detector deben de comprobarse a la hora de hacer cualquier estudio con técnicas de imagen óptica difusa. Otros parámetros que deben de tenerse en cuenta son la temperatura de la habitación, estado físico de las fibras ópticas, estabilización del láser o condiciones de oscuridad durante los registros (evitar contaminación por fotones externos). Controlando estos parámetros es posible obtener una buena cantidad de datos de buena calidad, que posteriormente serán usados para reconstruir imágenes de activación cerebral.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

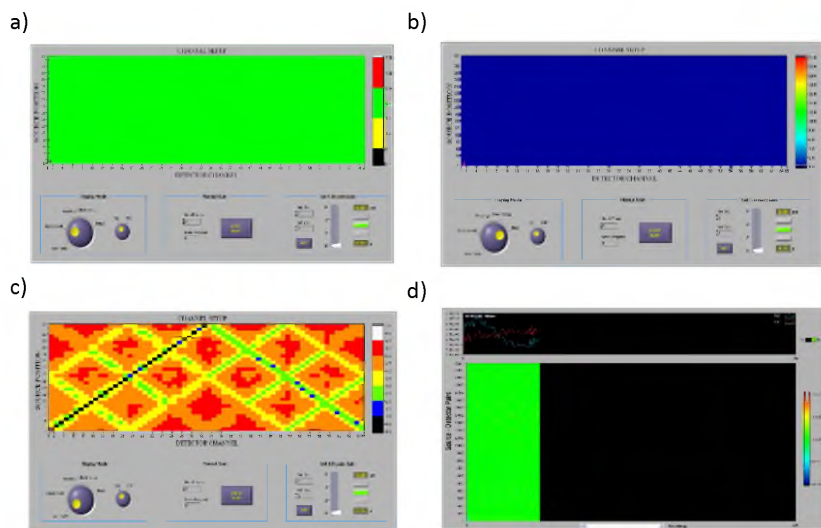


Figura 34. Interfaz programada en el entorno LabView para el control del setup durante la adquisición de datos en el equipo DYNOT. a) Representación del rango dinámico de los pares de emisores-detectores, en verde corresponde a un par emisor-detector correcto. b) Matriz que representa el coeficiente de variación para cada canal, nivel de ruido. c) Matriz que representa las ganancias adjudicadas para cada canal detector. La línea de regresión negra corresponde a la correlación consigo mismos. d) Representa los cambios relativos de absorción de luz a lo largo del tiempo experimental registrados por los detectores para las dos longitudes de onda.

3.2.4. Sincronismo entre DYNOT y presentador de estímulos

En los estudios funcionales, el sujeto realiza una tarea mientras se registra la actividad cerebral relacionada con la tarea ejecutada. Las tareas o estímulos se programan para que sean presentados a través de una pantalla con una precisión temporal de ms. Uno de los programas más usados en neuroimagen para este cometido es el Presentation®, (v.14.0, Neurobehavioral System, Inc., Berkeley, CA, www.neurobs.com) que permite programar estímulos multimodales (audio, vídeo, etc). La presentación de estímulos es lo suficientemente potente para realizar cualquier experimento psicológico, conductual o fisiológico usando equipos de neuroimagen como fMRI, movimiento ocular, medidas del tiempo de reacción, rendimiento, etc.

Para la presentación de estímulos o tareas, el ordenador periférico que contiene el entorno de programación del Presentation debe tener una conexión física con el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

equipo de neuroimagen que se utilice. Esta conexión permite sincronizar los tiempos de adquisición de las medidas con los tiempos de presentación de los estímulos.

El sistema DYNOT empleado en el presente trabajo posee un conector de entrada / salida por el que proporciona diversas señales de sincronismo mediante pulsos TTL (pulsos cuadrados con niveles físicos de 0 y 5 voltios). En concreto, la señal de salida que interesa observar es la que se envía por cada *frame* (muestreo de todos los optodos). Del lado del ordenador, el Presentation® u otro presentador de estímulos, es capaz de leer señales digitales mediante el empleo de un puerto paralelo, si bien su velocidad de muestreo es baja, por lo que es incapaz de leer consistentemente pulsos de duración inferior a los 10 ms. Como los pulsos enviados por el equipo DYNOT son de una duración inferior, a menudo estas señales de sincronismo se pierden.

En un estudio de neuroimagen, el sincronismo entre el presentador de estímulos y el equipo de adquisición de datos funcionales debe ser exacto. Para evitar los problemas antes mencionados, es necesario crear un repetidor digital que detecte los pulsos provenientes del equipo DYNOT e inmediatamente proporcione un pulso a la salida de 10 ms de duración, garantizando de esta forma la correcta detección de este.

El repetidor está basado en una placa Arduino UNO (<https://www.arduino.cc/>), que dispone de un microcontrolador Atmel ATmega328p. Para programar las funcionalidades requeridas, se empleó el sistema de desarrollo provisto por el fabricante. Figura 35.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3



Figura 35. Imagen izquierda muestra el microcontrolador como parte del hardware del sistema DYNOT para sincronizar los pulsos de salida.

3.2.5. Sincronismo entre DYNOT y registros electrofisiológicos

En los últimos años se ha mostrado la importancia de realizar registros fisiológicos simultáneos a la adquisición de neuroimágenes para examinar el control neuronal y mejorar la interpretación de la actividad cerebral regional evocada por tareas (Gray *et al.*, 2009).

El sistema de medida AD Instruments ML870/P PowerLab16/35 permite monitorizar los cambios fisiológicos en los sujetos durante todo el tiempo experimental. La monitorización es controlada mediante el software LabChart v.7.3.8 (ADInstrument, Sydney, Australia) que debe de estar instalado en un ordenador periférico.

Para comunicar el ordenador periférico que contiene el software LabChart y el sistema DYNOT, al igual que en el caso del ordenador que contiene el Presentation, usamos la salida de pulsos TTL. Un conector BNC en forma de T permite enviar los pulsos a dos ordenadores periféricos desde el microcontrolador. Figura 35. En resumen, el microcontrolador conectado a la salida de sincronismo de DYNOT permite la sincronización precisa con el ordenador que porta el presentador de estímulos y con otro equipo periférico donde se registran los cambios fisiológicos asociados a la actividad cerebral. Figura 36.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

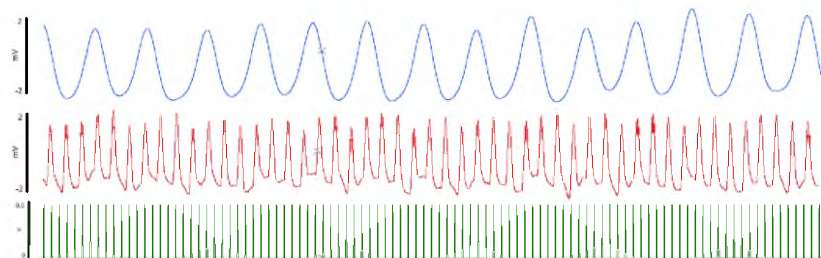


Figura 36. Registros fisiológicos medidos en un sujeto durante la ejecución de un experimento, sincronizados con el equipo DYNOT. Línea azul representa a la frecuencia respiratoria del sujeto medida con una banda respiratoria. Línea roja representa la frecuencia cardíaca del sujeto medido con un transductor de pulso. Líneas verdes corresponden a los pulsos de salida del equipo DYNOT cada 552 milisegundos. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos. El eje de las ordenadas representa los cambios en mV (-2,2) para la frecuencia respiratoria y cardíaca, y voltios para los pulsos de sincronismo (0-0.5).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

3.3. Resumen

En el presente capítulo se describe los fundamentos de la imagen óptica difusa que se basa principalmente en, una fuente emite fotones NIR al interior de la cabeza y los detectores registran parte de los fotones que han sido emitidos a unos milímetros de distancia desde la fuente, y que hayan pasado por el interior de la cabeza. La trayectoria óptica de la mayoría de los fotones desde un emisor hasta un detector en el interior de la cabeza sigue la forma curva cóncava conocida en inglés como *banana shape* (forma banana).

Se describe brevemente las dos modalidades en imagen óptica difusa distinguidas en la bibliografía: modo topográfico que proporciona imágenes bidimensionales de la actividad cerebral, y modo tomográfico o tomografía óptica difusa (DOT) que aplica el enfoque multidistancia para reconstruir imágenes tridimensionales de la actividad cerebral. La base del fNIRS es la aplicación de la ley de Beer-Lambert modificada, que transforma los cambios de atenuación de la luz medidos entre un emisor y un detector en cambios en la concentración de HbO y HbR, por el uso de coeficientes de extinción molar para una longitud de onda dada.

La tecnología óptica principalmente usada para desempeñar estudios funcionales con ambas modalidades de fNIRS son: el sistema de onda continua, dominio en frecuencia y dominio en el tiempo. Son definidos brevemente en el presente capítulo, junto con algunas ventajas e inconvenientes de cada sistema.

Se hace hincapié en las mejoras de las imágenes reconstruidas según la cobertura de muestreo dada por las configuraciones de alta densidad de optodos, que proporcionan mayor calidad de las imágenes en términos de resolución lateral y localización en profundidad. La calidad de las imágenes es mejorada si los optodos son co-localizados y si se disminuye la distancia entre ellos, como se ha ejecutado para la presente tesis doctoral.

Finalmente, se describe una configuración experimental óptima para la ejecución de un experimento funcional en las instalaciones donde se ha desarrollado esta tesis doctoral que incluye:

86

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

1. Especificaciones del equipo DYNOT.

2. La creación de una matriz de alta densidad de optodos ajustable a la anatomía de las cabezas de los sujetos durante la realización de estudios tomográficos para asegurar el acople piel-fibra óptica.

3. Determinación de la calidad del setup experimental incluyendo el control de parámetros como la amplificación de la señal detectada y el acople diana-fibra óptica.

4. Sincronismo entre el sistema DYNOT y ordenadores periféricos que porta el presentador de estímulos y registros electrofisiológicos.

En el presente capítulo se ha descrito el objetivo específico definido como mejoras de la configuración experimental que permite realizar estudios funcionales cerebrales controlando todas las posibles variables, como se ha ido haciendo en otros sistemas de neuroimagen tales como la fMRI o el MEG.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

3.4. Bibliografía

- Barbour, R. L. et al. (2001) 'Optical tomographic imaging of dynamic features of dense-scattering media', *JOSA A. Optical Society of America*, 18(12), pp. 3018–3036.
- Bluestone, A. Y. et al. (2001) 'Three-dimensional optical tomography of hemodynamics in the human head', *Optics Express. OSA*, 9(6), pp. 272–286. doi: 10.1364/OE.9.000272.
- Boas, D. A. et al. (2014) 'Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue'. Elsevier.
- Contini, D. et al. (2012) 'Brain and muscle near infrared spectroscopy/imaging techniques', *Journal of Near Infrared Spectroscopy. SAGE Publications Sage UK: London, England*, 20(1), pp. 15–27.
- Culver, J. P. et al. (2003) 'Three-dimensional diffuse optical tomography in the parallel plane transmission geometry: Evaluation of a hybrid frequency domain/continuous wave clinical system for breast imaging', *Medical physics. Wiley Online Library*, 30(2), pp. 235–247.
- Delpy, D. T. et al. (1988) 'Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement', *Physics in medicine and biology. IOP Publishing*, 33(12), p. 1433.
- Franceschini, M. A. et al. (2000) 'On-line optical imaging of the human brain with 160-ms temporal resolution', *Optics express. Optical Society of America*, 6(3), pp. 49–57.
- Gibson, A. P., Hebden, J. C. and Arridge, S. R. (2005) 'Recent advances in diffuse optical imaging', *Physics in Medicine and Biology. IOP Publishing*, 50(4), p. R1.
- Gray, M. A. et al. (2009) 'Physiological recordings: Basic concepts and implementation during functional magnetic resonance imaging', *Neuroimage. Academic Press*, 47(3–8), pp. 1105–1115. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.033.
- Heiskala, J., Hiltunen, P. and Nissilä, I. (2009) 'Significance of background optical properties, time-resolved information and optode arrangement in diffuse optical imaging of term neonates', *Physics in medicine and biology. IOP Publishing*, 54(3), p. 535.
- Hillman, E. M. C. (2007) 'Optical brain imaging in vivo: techniques and applications from animal to man', *Journal of biomedical optics. International Society for Optics and Photonics*, 12(5), p. 51402.
- Kocsis, L., Herman, P. and Eke, A. (2006) 'The modified Beer–Lambert law revisited', *Physics in medicine and biology. IOP Publishing*, 51(5), p. N91.
- Lakowicz, J. R. (1999) 'Fluorophores', in *Principles of fluorescence spectroscopy. Springer*, pp. 63–93.
- Strangman, G., Boas, D. A. and Sutton, J. P. (2002) 'Non-invasive neuroimaging using near-infrared light', *Biological psychiatry. Elsevier*, 52(7), pp. 679–693.
- Strangman, G., Franceschini, M. A. and Boas, D. A. (2003) 'Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters', *Neuroimage. Elsevier*, 18(4), pp. 865–879.
- Tian, F., Alexandrakis, G. and Liu, H. (2009) 'Optimization of probe geometry for diffuse optical brain imaging based on measurement density and distribution', *Applied optics. Optical Society of America*, 48(13), pp. 2496–2504.
- Villringer, A. and Chance, B. (1997) 'Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function', *Trends in neurosciences. Elsevier*, 20(10), pp. 435–442.
- White, B. R. and Culver, J. P. (2010) 'Quantitative evaluation of high-density diffuse optical tomography: in vivo resolution and mapping performance', *Journal of biomedical optics. International Society for Optics and Photonics*, 15(2), p. 26006.
- Zeff, B. W. et al. (2007) 'Retinotopic mapping of adult human visual cortex with high-density diffuse optical tomography', *Proceedings of the National Academy of Sciences. National Acad Sciences*, 104(29), pp. 12169–12174.
- <http://nirx.net/>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 3

<http://www.hamamatsu.com>.
<http://www.hitachi-medical-systems.es/>.
<http://www.iss.com/biomedical/instruments/oxiplexTS.html>.
<https://www.neurobs.com/>.
<https://www.techen.com/>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

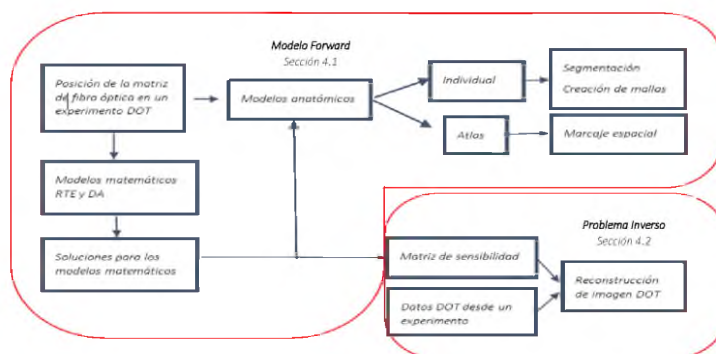
Capítulo 4

Modelización de la propagación de la luz NIR en la cabeza humana y reconstrucción de la imagen DOT

En el capítulo 3 se ha descrito la ley de Beer-Lambert modificada que se aplica en el modo topográfico de fNIRS para representar cambios hemodinámicos en imágenes bidimensionales. El presente capítulo se focaliza en la reconstrucción de imágenes tridimensionales a partir de las medidas ópticas. El modo tomográfico de fNIRS persigue estimar la localización en profundidad de las activaciones cerebrales mediante el uso de modelos matemáticos más complejos que los aplicados en el modo topográfico.

Se puede describir la creación de una imagen DOT en dos pasos: La modelización del comportamiento de la luz en un medio altamente difuso como es el tejido humano, conocido como modelo forward. El modelo forward permite estimar qué intensidad de luz se registraría en determinados puntos del espacio para canales dados. Y la reconstrucción de una imagen tridimensional de la actividad cerebral a partir de cambios de intensidad de luz medidos en la superficie de la cabeza, conocido como problema inverso.

El siguiente diagrama de flujo permite ilustrar los dos pasos en la creación de la imagen DOT para dar una vista más organizada al lector.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

4.1. Modelo Forward

Cuando un haz de luz incide en la cabeza requiere atravesar capas extracerebrales como piel, cráneo o meninges, antes y después de alcanzar el parénquima cerebral. La complejidad de hacer mediciones a través de la cabeza se ve incrementada por una geometría variable que impacta en las medidas de absorción de la luz. Dada la complejidad del medio que es heterogéneo y geoméricamente variable, es difícil calcular la trayectoria de los fotones de forma experimental sobre una cabeza real. Para ello se aplican métodos matemáticos que predicen la propagación de la luz en un medio heterogéneo y geoméricamente variable como es la cabeza humana (Okada *et al.*, 1997).

4.1.1. Propagación de la luz en un espacio geoméricamente variable

Para predecir la propagación de la luz en la cabeza, los cambios en las propiedades ópticas son adquiridas a partir de modelos de simulación (*phantom*), que emula la geometría de una cabeza adulta. La composición de los *phantoms* puede ser de resina epoxi, en cuyo interior contiene óxido de titanio para alterar el coeficiente de difusión D y colorantes que absorben luz NIR para alterar el coeficiente de absorción μ_a , imitando las propiedades ópticas del tejido.

La propagación de la luz ha sido ampliamente estudiada en geometrías homogéneas que proporcionan una gruesa descripción del comportamiento de los fotones en una estructura interna. Ha sido usada para validar el uso de algoritmos de compensación de profundidad (Niu *et al.*, 2010) o para evaluar pruebas de concepto de reconstrucciones de imagen usando sistemas basados en el dominio en frecuencia versus sistemas basados en onda continua (Selb, Dale and Boas, 2007) .

4.1.1.a. Geometría en capas

Los primeros modelos de propagación de la luz estaban basados en capas simples homogéneas. Con el paso del tiempo se fueron creando *phantoms* heterogéneos más sofisticados basados en tres o cuatro capas. Cada capa, está formada por medio homogéneo distinto. Por ejemplo, los modelos de tres capas están formados por una

Capítulo 4

capa superficial de 12 mm de grosor que imita el cuero cabelludo y el cráneo, una capa de 4 mm que imita a la materia gris y una capa que imita a la materia blanca, mientras que para modelos más sofisticados de cuatro capas, se incorpora una capa de 2 mm que imita el líquido cefalorraquídeo entre la capa más superficial y la capa de materia gris (Okada *et al.*, 1997). Figura 37.

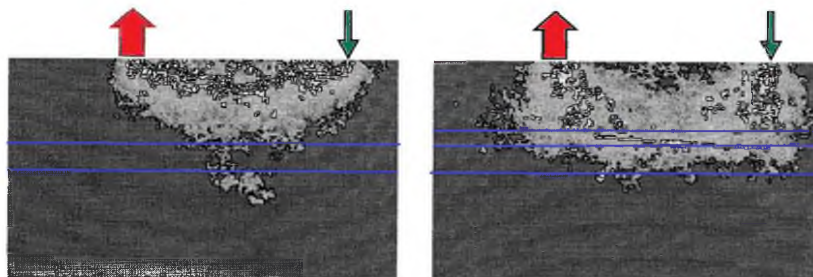


Figura 37. Estudio de la propagación de la luz usando un modelo geométrico de tres capas (imagen izquierda) y de cuatro capas (imagen derecha). La sensibilidad espacial durante las medidas de un detector (flecha roja) a una distancia de 30 mm desde un emisor (flecha verde) varía según el número de capas que conformen el modelo (Okada *et al.*, 1997).

4.1.1.b. Geometría esférica o semiesférica

La geometría en capas permite aproximarnos al comportamiento de los fotones en un medio heterogéneo. Sin embargo, la falta de curvatura como ocurre en la cabeza humana ha llevado a la creación de un modelo más realista, siguiendo a una esfera o semiesfera. El contorno de la superficie de la esfera se ajusta al contorno de la cabeza humana (White and Culver, 2010). La geometría esférica permite la especificación de capas para emular las capas de tejido de la cabeza humana como en la geometría en capas, pero en este caso se considera más realista (Zhan *et al.*, 2010) . Figura 38.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4



Figura 38. a) Representación de un modelo de cabeza humana real. b) Esfera que da una aproximación a la imagen a (Zhan *et al.*, 2010). c) Modelo de cabeza semiesférico de 8 cm de radio que emula; regiones intracerebrales de 7 cm (amarillo) y regiones extracerebrales de 1 cm (rojo) (White and Culver, 2010)

4.1.2. Modelos matemáticos

En el campo de la óptica ha habido una discrepancia en la interpretación de la luz como onda o como partícula. Las ecuaciones de Maxwell consideran que la luz es una forma de radiación electromagnética, mientras que las ecuaciones de Boltzmann considera que la luz es un flujo de partículas. Si se interpreta la luz como partículas (fotones) es posible describir el flujo de partículas en un volumen considerando la velocidad, la localización y los cambios provocados por colisiones entre los fotones y obstáculos en el medio donde se propagan (Kaltenbach, 1993).

Tomando el modelo de luz como partículas, se puede definir la densidad fotónica como el número de fotones por unidad de volumen, que en el caso de la luz se puede representar por su luminosidad. Cuando un haz de luz es proyectado en un medio, a medida que la luz se propaga, se van produciendo cambios en la luminosidad dados por las propiedades ópticas del medio y se puede definir como:

“Dada una distribución de emisores de luz {Q} en el borde $\partial\Omega$ de un objeto Ω , y una distribución de parámetros del tejido $\{\mu\}$ dentro del Ω , encuentra el conjunto de medidas resultantes $\{y\}$ en $\partial\Omega$ ”(Arridge and Hebden, 1997). Se puede expresar como:

$$\{y\} = J[\mu(r)] \tag{8}$$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1416140	Código de verificación: o8sd4C90
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

donde y son las medidas en el borde de un objeto $\partial\Omega$, μ es la distribución de parámetros del tejido (que corresponden a los coeficiente de absorción μ_a y difusión D), y r es la posición dentro del objeto Ω . El operador jacobiano $J = (\partial y)/(\partial \mu)$ relaciona la sensibilidad de las medidas y en el borde de un objeto $\partial\Omega$ y los cambios en las propiedades ópticas μ subyacentes.

Los modelos matemáticos que describen la propagación de la luz y usados generalmente para la reconstrucción de volúmenes 3D en modo tomográfico son: la ecuación de transferencia radiativa (en inglés *radiative transfer equation*, RTE) y la aproximación de difusión (en inglés *diffusion approximation*, DA).

La ecuación de transporte radiativo (RTE) es un modelo matemático que describe los cambios de energía $R(r, t, \hat{s})$ a un tiempo t , en una posición r y en una dirección \hat{s} en el medio (Chandrasekhar, 1950)(Ishimaru, 1978):

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} \frac{\partial R}{\partial t} + \hat{s} \cdot \nabla R(r, t, \hat{s}) + (\mu_a + D)R(r, t, \hat{s}) \\ = D \int_{4\pi} f(\hat{s}, \hat{s}') R(r, t, \hat{s}') d^2 \hat{s}' + Q(r, t, \hat{s}) \end{aligned}$$

(9)

donde $R(r, t, \hat{s})$ son los cambios de energía que varían según la absorción y la dispersión, μ_a, D son los coeficientes de absorción y difusión respectivamente, c es la velocidad de la luz en el medio, $f(\hat{s}, \hat{s}')$ es la función que describe la probabilidad de dispersión de la luz desde una dirección \hat{s}' a otra dirección \hat{s} , $Q(r, t, \hat{s})$ es la fuente de luz. La RTE se puede representar como una pérdida y ganancia de energía. El primer término representa los cambios de energía en el tiempo, el segundo término representa los cambios de energía provocados por el flujo de energía, el tercer término representa la pérdida de energía debido a la absorción y a la difusión, el cuarto término representa la ganancia de energía debido a la dispersión de la luz desde \hat{s}' a \hat{s} y el último término representa la emisión de luz.

Aunque la ecuación RTE ignora propiedades electromagnéticas de la onda como son polarización y propiedades de las partículas como las colisiones inelásticas, es

94

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

suficiente para describir la interacción entre la luz y el tejido en el contexto de la imagen óptica difusa.

Sin embargo, resolver la ecuación de transporte radiativo consume tiempo computacional y requiere capacidad de memoria (Surya Mohan *et al.*, 2011). Con el fin de reducir el coste computacional, la propagación de la luz en un medio difuso puede describirse bajo supuestos bastantes generales (Case and Zweifel, 1967).

Según la teoría de difusión, el tiempo requerido en un cambio de densidad de energía es menor, que el tiempo requerido por las partículas en movimiento para atravesar un medio difuso, caracterizado por colisiones sucesivas que modifican sus direcciones o alguna propiedad de las partículas.

Si a partir de la RTE, se define la densidad fotónica Φ como:

$$\Phi(r, t) = \int_{4\pi} R(r, t, \hat{s}) d^2\hat{s} \quad (10)$$

donde R es definida como la transferencia de energía por unidad de tiempo, medida en un espacio elemental (una esfera) dada por su proyección cónica $d^2\hat{s}'$ (ángulo espacial que abarca un objeto visto desde un punto en la superficie de la esfera).

Asumiendo lo anterior, por el uso de armónicos esféricos que permiten resolver ecuaciones diferenciales (Surya Mohan *et al.*, 2011), la RTE se simplifica hasta alcanzar la aproximación de difusión, DA que se describe como:

$$Q(r, r') = -\nabla \cdot D(r)\nabla\widehat{\Phi}(r) + \mu_a(r)\widehat{\Phi}(r) \quad (11)$$

donde $\widehat{\Phi}(r)$ representa la densidad de fotones (o intensidad de luz) medidos en respuesta a la emisión de luz $Q(r, r')$, que es usada para estimar la distribución de μ_a y D en un volumen 3D. $\mu_a(r)$ es el coeficiente de absorción-dependiente de la posición r ; $D(r)$ es el coeficiente de difusión-dependiente de la posición r ; el término $D(r)\nabla\widehat{\Phi}(r)$

95

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

expresa la ley de Fick que define la densidad de fotones en términos de gradiente para resolver D .

4.1.3. Soluciones para el modelo forward

Para resolver el problema forward y, por lo tanto, las ecuaciones RTE y DA, se han descrito en la bibliografía algunos métodos determinísticos y estocásticos:

Los métodos determinísticos proporcionan una solución numérica para resolver ecuaciones diferenciales como la RTE y la DA. Se conoce principalmente tres métodos determinísticos aplicados en imagen óptica difusa:

- La función de Green, que proporciona soluciones analíticas para la DA en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia, en medidas de propagación de la luz a través de modelos homogéneos, modelos cilíndricos o modelos en esfera (Arridge, Schweiger and Delpy, 1992).
- El método de elementos finitos (FEM), ampliamente usado para resolver la DA. El FEM reduce el problema forward a una matriz de tamaño finito, que puede ser resuelta por álgebra matricial (Arridge *et al.*, 1993).
- El método de diferencia finita que se aplica generalmente, en sistemas de dominio en frecuencia para resolver la RTE y DA (Pogue *et al.*, 1995).

Los métodos estocásticos proporcionan un modelo estadístico del comportamiento de los fotones en un medio heterogéneo.

- El método de Monte Carlo que es el más usado y estima la trayectoria de la luz usando un modelo de mínima varianza, para incrementar la confianza de la estimación. El método permite modelizar el comportamiento de la luz en geometrías complejas como la cabeza humana, pero son costosos computacionalmente (Arridge and Hebden, 1997). El gasto de tiempo computacional se debe a la necesidad de obtener estadísticas que den información de la propagación de la luz a partir de mediciones de millones de interacciones de los fotones en el medio. Tal ha sido la importancia del método, que en los últimos años se han aplicado modificaciones para

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

modelizar la propagación de los fotones sobre múltiples capas planas (MCML) (Wang, Jacques and Zheng, 1995) y sobre bordes variables (tMCimg) (Boas *et al.*, 2002).

- Otros métodos estocásticos y con menor repercusión son; el método de Campo aleatorio de Markov y la teoría RWT (en inglés *Random Walk Theory*, RWT) (Arridge and Hebden, 1997).

4.1.4. Modelización de la propagación de la luz en un modelo anatómico

Un aspecto importante durante la modelización de la propagación de la luz es el modelo anatómico de la cabeza humana. Los modelos anatómicos incorporan una distribución espacial de diferentes regiones que son caracterizadas por sus propiedades ópticas (Boas and Dale, 2005). Los cambios en las propiedades ópticas internas afectan a la sensibilidad de las medidas en la superficie y, por lo tanto, la precisión de la propagación de la luz en el modelo anatómico impacta sobre la calidad de la imagen reconstruida.

El creciente desarrollo en las técnicas de imagen como la MRI, ha permitido el acceso a imágenes anatómicas para crear modelos de propagación de la luz según la anatomía específica de un sujeto. Para construir estos modelos anatómicos es necesario la segmentación en capas de la imagen anatómica y la generación de mallas para cada capa, que permite incorporar detalles anatómicos a escala submilimétrica.

4.1.4.a. Segmentación del tejido

En los últimos años muchos han sido los esfuerzos y recursos ocupados para la segmentación de la imagen anatómica cerebral cuya complejidad se debe al número de capas a separar, la cantidad de situaciones experimentales o el uso de pocos datos. La segmentación se puede definir como la “extracción de un objeto de interés desde una imagen arbitraria” (Duda and Hart, 1973). La segmentación se basa principalmente en dos características de la imagen: la posición en el espacio de las partes que conforman la imagen y la intensidad de la señal de los píxeles. Generalmente, la segmentación de imágenes anatómicas se ejecuta según la intensidad de señal de los píxeles para separar

97

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

la anatomía en cinco capas: piel, cráneo, líquido cefalorraquídeo, sustancia gris y sustancia blanca.

Se pueden citar algunos softwares de segmentación anatómica como son el BrainSuite (<http://brainsuite.org>), herramienta BET de FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>), Freesurfer watershed (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) y herramienta new segmentation o DARTEL de SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>).

4.1.4.b. Generación de una malla

Para la representación discretizada de un volumen, por el uso del método de elementos finitos, se requiere la generación de una malla. Una malla consiste en la unión disjunta de regiones tetraédricas, donde cada región está definida por un conjunto de cuatro nodos (o vértices) que se encuentran totalmente conectados.

En un volumen 3D como es el caso de la imagen anatómica, se forman los bordes del volumen con una malla triangular y el resto del volumen se rellena con elementos tetraédricos. Figura 39. En la triangulación, las mallas deben de cubrir y cerrar la superficie o frontera del volumen. En algunos casos, podrían quedar vértices aislados, triángulos duplicados o triángulos con los mismos vértices que deben de ser reparados (Fang and Boas, 2009). Con el fin de mejorar la calidad de las mallas en la frontera del volumen se han usado métodos de suavizado (Bade, Haase and Preim, 2006).

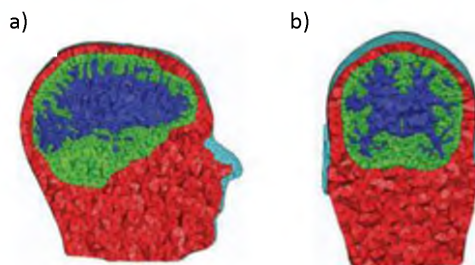


Figura 39. Generación de una malla para la materia gris (verde) y la materia blanca (azul) segmentada desde imágenes anatómicas dadas por MRI en a) vista sagital y b) vista coronal (Fang and Boas, 2009).

Capítulo 4

El procedimiento de generación de una malla a partir de una imagen anatómica segmentada es fundamental para resolver el problema *forward* a través del método de elementos finitos, que permite reflejar la heterogeneidad y complejidad de la geometría externa e interna de la cabeza humana.

Se pueden citar algunos softwares y rutinas que permiten la creación de la malla a partir de una imagen anatómica de MRI como son:

Nirfast (<http://www.dartmouth.edu/nir/nirfast/>),

Mimic (<http://www.materialise.com/en/medical/software/mimics>),

iso2mesh (<http://iso2mesh.sourceforge.net/cgi-bin/index.cgi>) o

Simpleware (<https://www.synopsys.com/simpleware.html>).

4.1.5. Coincidencia entre el espacio de medición y el espacio de reconstrucción usando anatomía de MRI

Es posible encontrar librerías que contengan el modelo *forward* pre-calculado sobre un atlas genérico, para evitar la creación de modelos de la propagación de la luz sobre una cabeza específica de sujeto.

En la presente tesis doctoral, se usa un modelo *forward* pre-calculado, que requiere el marcaje de las coordenadas espaciales (puntos fiduciales) como un procedimiento rutinario durante la realización de cualquier experimento DOT en las instalaciones donde se ha desarrollado este trabajo.

4.1.5.a. Modelo de cabeza genérica

La complejidad y el tiempo computacional que implica el cálculo del modelo *forward* en modelos de cabeza específicos de sujeto conduce al uso de modelos de cabeza genéricos, que muestran una suficiente calidad en las imágenes reconstruidas y pocos errores en la localización espacial (Custo *et al.*, 2010)(Cooper *et al.*, 2012).

Capítulo 4

La herramienta *BrainModeler Generator* de *NIRx NAVI imaging* contiene modelos de elementos finitos (FEM) que describe la distribución de la luz en diferentes capas de la cabeza humana. Esta herramienta ha sido usada en la presente tesis doctoral para obtener las soluciones *forward*. La librería contiene 25 FEMs para cubrir toda la cabeza. Figura 40. Simulaciones numéricas y datos experimentales confirman la precisión espacial y temporal del atlas individual (Xu, Pei and Barbour, 2010).

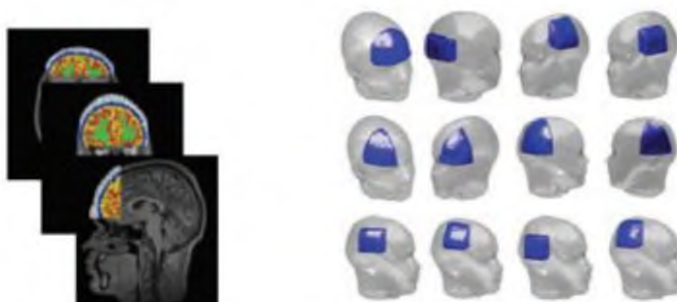


Figura 40. Librería de FEMs segmentado desde un volumen MRI específico de sujeto (Xu, Pei and Barbour, 2010)

Para la creación de modelos *forward* sobre cabezas específicas de sujeto es necesario la creación de mallas de alta densidad de tetraedros. Lo que conlleva al uso de ordenadores potentes para modelizar la propagación de la luz en cada sujeto.

La utilización de modelos de propagación de la luz pre-calculado sobre un anatómico genérico permite ahorrar tiempo de computación y estudiar áreas cerebrales de gran individualidad estructural y funcional.

Pero, no solo son ventajas lo que ofrecen los modelos pre-calculados, también poseen algunos inconvenientes como la posición real de los pares de emisores-detectores.

Las posiciones de los pares de emisores-detectores sobre el espacio de medida (cabeza individual) deben de integrarse en el espacio de modelización *forward* (FEMs

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

genérico). Para integrar ambos espacios se recurre al marcaje de las coordenadas espaciales en el espacio de medida que serán translocadas al espacio de modelización.

4.1.5.b. *Coordenadas espaciales anatómicas*

Los marcadores espaciales anatómicos requieren una imagen anatómica (T1*) del sujeto dada por MRI. La imagen T1* puede adquirirse antes o después de las mediciones con DOT. Las posiciones de los bordes de la matriz que contiene los pares de emisores-detectores u otros puntos de referencia son marcadas sobre el espacio de medición, para posteriormente, trasladar estas posiciones sobre el espacio donde el FEM ha sido modelizado usando el sistema de coordenadas EEG 10-20 (Klem *et al.*, 1999).

4.1.5.b.a. Puntos fiduciales

Las esquinas de las matrices que forman las configuraciones de emisores-detectores son usadas como puntos de referencia. Las cuatro esquinas de la matriz que soporta las fibras ópticas son marcadas con cápsulas de vitamina E sobre el espacio de medida. Las cápsulas (nombre comercial auxina E 200 UI) están rellenas de vitamina E (dl-alfa tocoferol acetato, compuesto liposoluble) que sirven como marcadores fiduciales de alto contraste en las imágenes T1* de MRI. La imagen T1* del sujeto que contiene las referencias espaciales marcadas con vitamina E es corregistrada con la imagen de la cabeza genérica que ha sido usada para la creación del FEM.

El procedimiento de corrección consiste en considerar la imagen T1* como imagen fuente y la imagen de la cabeza genérica como plantilla. Usamos la herramienta de normalización espacial de SPM8 (Statistic Parametric Mapping, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) que computa una transformación afin, y posteriormente una transformación no lineal entre las dos imágenes. Ambas imágenes son deformadas para ajustar la imagen fuente en la imagen plantilla, minimizando la pérdida de información estructural (Ashburner *et al.*, 2008). Finalmente, la posición de la matriz de fibras se interpola entre las coordenadas de los puntos fiduciales y se asignan a la superficie de la cabeza genérica donde se ha creado el FEM. Figura 41.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

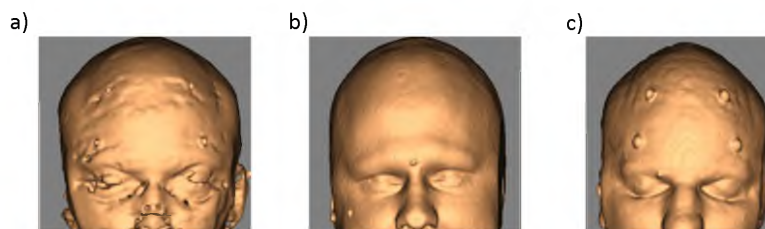


Figura 41. Representación de las cuatro esquinas que marcan la posición de las fibras ópticas para la normalización. a) Volumen anatómico del sujeto con los marcadores fiduciales sobre la superficie de la cabeza en un espacio real. b) Volumen anatómico del modelo de cabeza genérico donde el FEM está creado. c) Volumen anatómico del sujeto deformado dentro del espacio del modelo de cabeza genérico.

Es posible pensar que la deformación de las imágenes por parte de la herramienta de transformación espacial impacte en análisis estadísticos posteriores. Esto no ocurre pues, esta herramienta tiene en cuenta una especificación completa de la topografía espacial de cada imagen, que se puede caracterizar por medidas multivariantes y depende de estadísticas convencionales (Friston *et al.*, 1995). De este modo, los procedimientos de transformación espacial no distorsionan, ni aumentan la variación en análisis estadísticos posteriores.

4.1.5.b.b. Coordenadas espaciales usando neuronavegación

La imagen T1* dada por MRI para cada sujeto se carga en el sistema Brainsight neuronavigational system (Roger Research, Montreal) (<https://www.rogue-resolutions.com/>). Este sistema permite una localización 3D de los puntos de referencia en el espacio de medición. El neuronavegador contiene un sistema de seguimiento óptico NDI Vicra que detecta la posición del sujeto y sigue el movimiento de una herramienta puntero que permite marcar coordenadas espaciales en el espacio de medida a tiempo real. Figura 42.

El procedimiento consiste en definir 5 puntos de referencia: punta de la nariz, nasion, periauricular izquierdo, periauricular derecho e inion. Posteriormente, se definen las esquinas de la matriz de fibra óptica u otros puntos de interés de la matriz según el sistema de coordenadas EEG 10-20.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

Como resultado el sistema proporciona una tabla con las coordenadas espaciales de los puntos de interés marcados sobre la cabeza del sujeto. Finalmente, se interpolan las coordenadas del espacio de medida al espacio de modelización FEM.



Figura 42. a) Setup de neuronavegación formado por una cámara NDI Vicra para censar el posicionamiento del sujeto en un entorno 3D y rastrear el movimiento del puntero, ordenador que porta el software BrainSight y un sillón que permite fijar el movimiento de la cabeza. b) Imagen del puntero sobre el espacio real y su proyección en el espacio renderizado desde MRI (Ashburner *et al.*, 2008).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

4.2. Problema Inverso

La creación de una imagen representa las características ópticas internas desde una serie de medidas en el borde, que puede definirse como:

“Dada una distribución de emisores de luz $\{Q\}$ y una distribución de medidas $\{y\}$ en el borde $\partial\Omega$, deriva la distribución de parámetros $\{\mu\}$ de un tejido dentro del objeto Ω ”

(Arridge and Hebden, 1997). Y puede expresarse como:

$$\{\mu\} = J^{-1}[\{y\}]$$

El problema de reconstruir una imagen desde un medio difuso viene desde la ecuación de aproximación de difusión (11), donde la relación entre las medidas absolutas de la densidad de fotones (o intensidad de luz) Φ y las propiedades ópticas μ no es lineal.

Sin embargo, en medidas DOT los cambios tanto en la intensidad de luz $\Delta\Phi$ como en las propiedades ópticas $\Delta\mu$ son relativamente pequeños. Si se asume cambios relativos para $\Delta\mu$ y $\Delta\Phi$, en lugar de cambios absolutos, el problema pasa a ser lineal (Pei, Graber and Barbour, 2001).

4.2.1. Métodos de reconstrucción de una imagen desde un medio difuso

La presente sección resume dos métodos para reconstruir los cambios en las propiedades ópticas μ según la intensidad de la luz medida Φ . Solo se describe extensamente el método de perturbación, pues es el usado en la presente tesis doctoral.

- Método de optimización no lineal de Levenberg-Marquardt, encuentra la solución más apropiada a todas las posibles respuestas para reconstruir una imagen desde un medio difuso (Dehghani *et al.*, 2003). Reconstruye los cambios de las propiedades ópticas μ desde medidas absolutas en la intensidad de luz Φ .
- El método de perturbación requiere sin excepción alguna, una diferencia experimental que mida cambios en la intensidad de luz como la diferencia entre dos estados, como por ejemplo, una serie de datos con y sin elementos de absorción

Capítulo 4

embebidos en un *phantom* (Graber *et al.*, 1993). Pues, separa un conjunto de medidas que son calculadas antes y después de que ocurra una perturbación en el dominio de la imagen. Asume que los cambios en las propiedades ópticas $\Delta\mu$ y la intensidad de luz $\Delta\Phi$ son pequeños (cambios relativos) para reducir el problema de reconstrucción de imagen a un sistema de ecuaciones lineales:

$$\Phi^M - \Phi^C = \Delta y = J_r \delta\mu \quad (12)$$

donde Δy es el vector de diferencia entre la intensidad de luz medida en la diana Φ^M y la intensidad de luz calculada Φ^C para un medio de referencia seleccionado, J_r es el operador jacobiano, $\delta\mu = \Delta\mu = (\mu - \hat{\mu})$ es el vector de diferencia entre una o más propiedades ópticas de la diana μ y del medio de referencia $\hat{\mu}$. Las propiedades ópticas corresponden a los coeficientes de absorción μ_a y de difusión D ;

donde el coeficiente de difusión D se define como:

$$D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} \quad (13)$$

μ'_s es el coeficiente de difusión reducido y se define como $\mu'_s = (1 - g)\mu_s$ y g es el factor de anisotropía. El coeficiente de difusión se desprecia, el interés viene dado porque las fluctuaciones medidas son debidas a cambios en la absorción μ_a , mientras la D no varía a lo largo de un experimento, como se define en la sección 3.1.1.

Los operadores de la jacobiana tienen coeficientes que representan el cambio fraccional en la intensidad de luz medida en la superficie, causado por un incremento en las propiedades ópticas en un punto específico del medio, que se representa por el operador de diferencia parcial:

$$\frac{\partial y_i}{\partial \mu_j} \quad (14)$$

105

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

donde i se refiere a los pares de emisores y detectores en la superficie del medio y j al píxel o elemento del medio.

De este modo, la matriz jacobiana $J_r = (\partial y_i) / (\partial \mu_j)$ representa cambios en la amplitud de la intensidad de luz en la i^{th} medida del conjunto de todas las medidas en la superficie NM, que surgen por pequeños cambios en la absorción μ_a en el j^{th} elemento del medio o píxel, del conjunto de elementos o píxeles que conforman el volumen NN.

Es posible aplicar algoritmos que permitan la inversión (Hansen, 1996) para resolver el método de perturbación, pero la fiabilidad de los resultados puede ser limitada por la presencia de errores como la calidad de las medidas, inexactitudes en los modelos físicos que describen la propagación de luz en el tejido, insuficiente precisión del estado de referencia o insuficiente cantidad de datos. Para minimizar la influencia de estos errores, se puede expresar la ecuación de perturbación en la aproximación de Born:

$$\left[\frac{(y_1)_i - (y_2)_i}{(y_2)_i} \right] (y_r)_i = \sum_j (J_r)_{ij} \delta \mu_i$$

(15)

y_1 y y_2 representan dos medidas de interés adquirida por el par de emisor y detector i^{th} , donde $(y_r)_i$ y $(J_r)_{ij}$ han sido descritas previamente desde el medio de referencia. El sumatorio de la derecha de la ecuación define los elementos del volumen considerados para la reconstrucción de la imagen. La matriz que relaciona todas las medidas en superficie (pares de emisores y detectores) con las propiedades del medio es:

$$(\sum y_1 \sum y_2 - I) y_r = J_r \partial \mu$$

(16)

donde I es la matriz de identidad y \sum es la matriz diagonal.

Por la aplicación del método de diferencia normalizada (en inglés *normalized difference method*, NDM) (Pei, Graber and Barbour, 2001), la ecuación anterior queda:

106

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

$$\delta\mu = J_r^{-1}(y_1 - y_r) + J_r^{-1}(\sum y_1 \sum y_2^{-1} - I)y_1$$

(17)

donde J_r^{-1} es la matriz inversa usada para reconstruir la imagen DOT.

4.2.2. Parámetros de regularización

Por el uso del FEM para resolver la DA, la matriz jacobiana J_r representa la sensibilidad de las medidas de intensidad de luz en la superficie de la cabeza a los cambios en las propiedades ópticas subyacentes, con una dimensión NM (número de medidas en superficie) x NN (número de nodos del FEM).

En medidas DOT se asume que, la distribución de los cambios de absorción dentro de un volumen se puede explicar desde la misma superficie de medida, y que la luz NIR es atenuada a medida que incrementa la profundidad. En la corteza cerebral la sensibilidad de detección de la luz NIR es muy baja conduciendo a una matriz dispersa, donde una gran fracción del volumen contiene una gran cantidad de valores de sensibilidad pequeños.

Como el número de medidas es menor que el número de nodos de reconstrucción, la matriz inversa es indeterminada y la solución para μ_a puede ser obtenida bajo restricciones adicionales como son los parámetros de Tikhonov (Dehghani *et al.*, 2009). Un ejemplo es:

$$\Delta y = J_r \delta\mu$$

donde $J_r = J^T(JJ^T + \rho I)^{-1}$ es la matriz jacobiana y ρ es el parámetro de restricción de Tikhonov que incorporan información sobre la solución deseada. Existen diversos tipos de información adicional como la obtención de un parámetro obtenido por un procedimiento de calibración de los datos (McBride *et al.*, 2003) o el conocimiento *a priori* de la distribución de las propiedades ópticas (Dehghani *et al.*, 2003).

A menudo se observa que al invertir las matrices conducen a imágenes borrosas de la actividad cerebral y no permiten separar espacialmente sitios cerebrales activos,

107

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

conduciendo a soluciones dispersas, donde los mapas de actividad son valores pequeños en todo el volumen. Se han propuesto algunos parámetros de restricción que compensen las diferencias de valores en profundidad (Matsuura and Okabe, 1995)(Haufe *et al.*, 2008) para que distintas activaciones en el cerebro puedan ser diferenciadas.

4.2.2.a. Descomposición de valores singulares (SVD)

Una forma de computar la matriz inversa y la usada en el presente trabajo es la descomposición de valores singulares (en inglés *singular value decomposition*, SVD). La SVD descompone la matriz en tres matrices: una matriz diagonal Σ y dos matrices ortogonales UV^T . La matriz diagonal contiene los valores singulares σ_m que proporcionan una indicación de la propagación de errores desde $\Delta\Phi$ hasta $\Delta\mu$.

Una alternativa de regularización es el uso de los valores singulares σ_m como parámetros de restricción, de modo que es posible computar una matriz inversa con una dimensionalidad reducida por el uso del truncamiento del SVD (tSVD) (Gaudette *et al.*, 2000). La reconstrucción restringe la estimación de la fuente en un espacio m dimensional donde la actividad cerebral contribuye fuertemente a los sensores.

4.2.2.a.a. Selección del número de valores singulares

Estudios previos muestran que la calidad de la imagen reconstruida depende, entre otros factores, del número de valores singulares σ_m seleccionado (Habermehl *et al.*, 2014). Hasta ahora la selección del número de valores singulares se hace *ad hoc*, según el criterio del investigador. En el presente trabajo se propone la aplicación de índices que estimen aquellos σ_m que expliquen la dimensionalidad de los datos, independiente del criterio del investigador.

Un índice podría ser la descripción de la longitud mínima (en inglés, *minimum description length*, MDL), que se define como un modelo que describe brevemente los datos y el modelo en sí, para capturar las características de los propios datos (Rissanen, 2005). Otro índice podría ser el criterio de información de Akaike que se puede definir como una medida de la calidad relativa para un conjunto de datos (Rissanen, 2005).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

4.3. Resumen

En el presente capítulo se definen dos pasos para la reconstrucción de una imagen DOT a partir de un modelo de propagación de la luz. Ambos pasos son definidos en la literatura como modelo directo (en inglés *forward model*) y problema inverso (en inglés *inverse problem*).

Se define el modelo *forward* que describe los cambios registrados en la superficie de la cabeza causados por cambios en las propiedades ópticas en el tejido.

Debido a la complejidad de la cabeza humana que es un medio heterogéneo y geoméricamente variable, para estimar la propagación de la luz en cada capa de tejido, se aplican modelos matemáticos que ayudan al cálculo de la trayectoria de la luz en el medio. La propagación de la luz es medida en modelos de simulación (*phantoms*) que imitan la cabeza humana, pues es difícil calcular la trayectoria de los fotones de forma experimental sobre una cabeza real.

Los modelos matemáticos generalmente aplicados en imagen DOT que describen la propagación de la luz son: la ecuación de transferencia radiativa (RTE) y la ecuación de aproximación de difusión (DA). Ambas, pueden resolverse por métodos estocásticos como la modelización de Monte Carlo o por métodos determinísticos como el modelo de elementos finitos (FEM).

Los datos experimentales recogidos desde modelos de simulación son trasladados a geometrías complejas basadas en la anatomía de la cabeza humana. Por el uso del modelo de elementos finitos para resolver la aproximación de difusión, junto con la accesibilidad a imágenes anatómicas de MRI, es posible modelizar la propagación de la luz sobre la propia anatomía del sujeto. La modelización de la propagación de la luz sobre la anatomía individual requiere una segmentación de la imagen anatómica y creación de mallas de elementos finitos.

En lugar de crear el modelo *forward* sobre la anatomía específica del sujeto, es posible usar atlas que contienen modelos *forward* pre-calculados y representan la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

propagación de la luz en un modelo de cabeza genérico usado para la generación del FEM, como se ha usado en esta tesis doctoral.

Dado que la anatomía entre el atlas y un sujeto real difieren, la solución *forward* debe de estar integrada en la anatomía real de cada sujeto que es obtenida por MRI. Con el fin de solventar este problema, proponemos que las posiciones de los pares de emisores-detectores en el espacio real se integren en el espacio de modelización. Para integrar ambas imágenes es necesario marcar espacialmente sobre la cabeza real las coordenadas de las matrices que portan los pares de emisores y detectores. El marcaje de las coordenadas espaciales se puede hacer con el uso de vitamina E que tiene alto contraste en imágenes T1* de MRI o con técnicas de neuronavegación, si se dispone de este equipamiento. En ambos casos, las coordenadas espaciales en el espacio real son puestas en correspondencia con el espacio de modelización usando una herramienta de transformación espacial.

Se define el problema inverso generado durante la reconstrucción de los parámetros ópticos que han sido modelizados. Un problema durante la reconstrucción es que la relación entre la intensidad de luz y las propiedades ópticas no es lineal. Se puede resolver por la aplicación de dos métodos: el método de Levenberg-Marquardt y el método de perturbación.

Por medidas de cambios en intensidad de luz a través del sistema de onda continua DYNOT, el uso del modelo de elementos finitos para resolver el modelo *forward* y el método de perturbación se obtiene la matriz jacobiana J_r . La matriz jacobiana representa la sensibilidad de las medidas en la superficie a cambios en las propiedades ópticas subyacentes. Como la sensibilidad de detección de la luz en la superficie de la cabeza es muy baja, la matriz jacobiana es una matriz mal condicionada que genera problemas a la hora de reconstruir la imagen DOT. La matriz jacobiana se usa directamente, para ser invertida cuyo resultado son soluciones dispersas.

Métodos como los parámetros de regularización de Tikhonov ayudan a estabilizar la matriz durante la inversión. O la matriz diagonal producto de la descomposición de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

valores singulares σ_m , que puede actuar como parámetro de regularización mediante el truncamiento de SVD para mejorar la calidad de la imagen reconstruida.

Generalmente, el número de valores singulares σ_m se seleccionan con un criterio *ad hoc* (Habermehl *et al.*, 2014). Existe la necesidad de un método que seleccione el número de valores singulares más significativos que expliquen la dimensionalidad de la matriz jacobiana, independiente del criterio del investigador. Para este fin, proponemos aplicar un índice como el MDL o Akaike que estime el número de valores singulares que explican la matriz de datos. De este modo, la selección del número de los valores singulares se determina objetivamente mediante un criterio de teoría de la información.

Se puede concluir para el presente capítulo:

Por un lado, el uso de modelos *forward* pre-calculados sobre un modelo de cabeza genérico se acepta siempre que, la posición de los pares de emisores-detectores coincidan espacialmente entre la cabeza real y la cabeza donde se ha modelizado el FEM.

Por otro lado, la aplicación de un índice matemático para estimar el número de valores singulares que explican la dimensionalidad de la matriz jacobiana evita la influencia del investigador en la reconstrucción de los volúmenes DOT.

En el presente capítulo se ha descrito parte de los objetivos específicos implicados en la creación de la imagen DOT definidos como marcadores espaciales usando neuronavegación y puntos fiduciales, y reconstrucción de imagen DOT.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

4.4. Bibliografía

- Arridge, S. R. et al. (1993) 'A finite element approach for modeling photon transport in tissue', *Medical physics*. Wiley Online Library, 20(2), pp. 299–309.
- Arridge, S. R. and Hebden, J. C. (1997) 'Optical imaging in medicine: II. Modelling and reconstruction', *Physics in Medicine & Biology*. IOP Publishing, 42(5), p. 841.
- Arridge, S. R., Schweiger, M. and Delpy, D. T. (1992) 'Iterative reconstruction of near infrared absorption images', in *Proc. SPIE*, pp. 372–383.
- Ashburner, J. et al. (2008) 'SPM8 Manual Functional Imaging Laboratory', Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, UCL.
- Bade, R., Haase, J. and Preim, B. (2006) 'Comparison of Fundamental Mesh Smoothing Algorithms for Medical Surface Models.', in *SimVis*. Citeseer, pp. 289–304.
- Boas, D. A. et al. (2002) 'Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head', *Opt. Express*. OSA, 10(3), pp. 159–170. doi: 10.1364/OE.10.000159.
- Boas, D. A. and Dale, A. M. (2005) 'Simulation study of magnetic resonance imaging-guided cortically constrained diffuse optical tomography of human brain function', *Applied optics*. Optical Society of America, 44(10), pp. 1957–1968.
- Case, K. M. and Zweifel, P. F. (1967) 'Linear transport theory'. Addison-Wesley.
- Chandrasekhar, S. (1950) 'Radiative Transfer Clarendon Press'. Oxford.
- Cooper, R. J. et al. (2012) 'Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies', *NeuroImage*. Elsevier, 62(3), pp. 1999–2006.
- Custo, A. et al. (2010) 'Anatomical atlas-guided diffuse optical tomography of brain activation', *NeuroImage*. Elsevier, 49(1), pp. 561–567.
- Dehghani, H. et al. (2003) 'Multiwavelength three-dimensional near-infrared tomography of the breast: initial simulation, phantom, and clinical results', *Applied Optics*. Optical Society of America, 42(1), pp. 135–145.
- Dehghani, H. et al. (2009) 'Numerical modelling and image reconstruction in diffuse optical tomography', *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. The Royal Society, 367(1900), pp. 3073–3093.
- Duda, R. O. and Hart, P. E. (1973) 'Pattern recognition and scene analysis'. Wiley, New York.
- Fang, Q. and Boas, D. A. (2009) 'Tetrahedral mesh generation from volumetric binary and grayscale images', in *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009. ISBI'09. IEEE International Symposium on*. Ieee, pp. 1142–1145.
- Friston, K. et al. (1995) 'Spatial registration and normalization of images', *Human brain mapping*. Wiley Online Library, 3(3), pp. 165–189.
- Gaudette, R. J. et al. (2000) 'A comparison study of linear reconstruction techniques for diffuse optical tomographic imaging of absorption coefficient', *Physics in Medicine & Biology*. IOP Publishing, 45(4), p. 1051.
- Graber, H. L. et al. (1993) 'Near-infrared absorption imaging of dense scattering media by steady-state diffusion tomography', in *Photon Migration and Imaging in Random Media and Tissues*. International Society for Optics and Photonics, pp. 372–387.
- Habermehl, C. et al. (2014) 'Optimizing the regularization for image reconstruction of cerebral diffuse optical tomography', *Journal of biomedical optics*. International Society for Optics and Photonics, 19(9), p. 96006.
- Hansen, P. C. (1996) 'Rank-deficient and discrete ill-posed problems'.
- Haufe, S. et al. (2008) 'Combining sparsity and rotational invariance in EEG/MEG source reconstruction',

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 4

NeuroImage. Elsevier, 42(2), pp. 726–738.

Ishimaru, A. (1978) *Wave propagation and scattering in random media*. Academic press New York.

Kaltenbach, J.-M. (1993) 'Frequency-and time-domain modelling of light transport in random media', in *Medical optical tomography: functional imaging and monitoring*. International Society for Optics and Photonics, p. 1031106.

Klem, G. H. et al. (1999) 'The ten-twenty electrode system of the International Federation', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 52(3), pp. 3–6.

Matsuura, K. and Okabe, Y. (1995) 'Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. IEEE, 42(6), pp. 608–615.

McBride, T. O. et al. (2003) 'Strategies for absolute calibration of near infrared tomographic tissue imaging', in *Oxygen Transport to Tissue XXIV*. Springer, pp. 85–99.

Niu, H. et al. (2010) 'Comprehensive investigation of three-dimensional diffuse optical tomography with depth compensation algorithm', *Journal of biomedical optics*. International Society for Optics and Photonics, 15(4), p. 46005.

Okada, E. et al. (1997) 'Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head', *Applied optics*. Optical Society of America, 36(1), pp. 21–31.

Pei, Y., Graber, H. L. and Barbour, R. L. (2001) 'Influence of systematic errors in reference states on image quality and on stability of derived information for DC optical imaging', *Applied Optics*. Optical Society of America, 40(31), pp. 5755–5769.

Pogue, B. W. et al. (1995) 'Initial assessment of a simple system for frequency domain diffuse optical tomography', *Physics in Medicine & Biology*. IOP Publishing, 40(10), p. 1709.

Rissanen, J. (2005) 'An introduction to the MDL principle', Available online at www.mdl-research.org.

Selb, J., Dale, A. M. and Boas, D. A. (2007) 'Linear 3D reconstruction of time-domain diffuse optical imaging differential data: improved depth localization and lateral resolution', *Optics express*. Optical Society of America, 15(25), pp. 16400–16412.

Surya Mohan, P. et al. (2011) 'Variable order spherical harmonic expansion scheme for the radiative transport equation using finite elements', *Journal of Computational Physics*, 230(19), pp. 7364–7383. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcp.2011.06.004>.

Wang, L., Jacques, S. L. and Zheng, L. (1995) 'MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues', *Computer methods and programs in biomedicine*. Elsevier, 47(2), pp. 131–146.

White, B. R. and Culver, J. P. (2010) 'Quantitative evaluation of high-density diffuse optical tomography: in vivo resolution and mapping performance', *Journal of biomedical optics*. International Society for Optics and Photonics, 15(2), p. 26006.

Xu, Y., Pei, Y. and Barbour, R. L. (2010) '3-D DOT Brain Imaging: An Anatomical Atlas-Based Method', in *Biomedical Optics*. Optical Society of America, p. JMA66.

Zhan, Y. et al. (2010) 'Application of Subject Specific Models for Mapping Brain Function with Diffuse Optical Tomography', in *Digital Holography and Three-Dimensional Imaging*. Optical Society of America, p. JMA62. <http://brainsuite.org/>.

<http://iso2mesh.sourceforge.net/cgi-bin/index.cgi>

<http://www.dartmouth.edu/~nir/nirfast/>.

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>

<http://www.materialise.com/en/medical/software/mimics>.

<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>.

<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.

<https://www.rogue-resolutions.com/catalogue/product-category/neuro-navigation/>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

Capítulo 5

Procesamiento de imágenes funcionales: DOT y fMRI

En el capítulo 4 se ha definido la modelización forward y el problema inverso para reconstruir una imagen a partir de medidas con DOT. El uso de modelos que estiman la propagación de los fotones en las distintas capas de tejido de la cabeza y la aplicación de algoritmos de reconstrucción de imagen, permiten la creación de imágenes tridimensionales de la actividad cerebral asociada a un estímulo o tarea.

Sin embargo, en un experimento DOT, la calidad de la SNR disminuye cuanto más lejana se encuentre la corteza cerebral de la superficie donde se ubican los emisores y detectores de luz. Esto se entiende por el reducido número de fotones que se reciben de regiones profundas. Por ello, es necesario crear un tratamiento de los datos DOT, cuyos resultados deben de ser comparables con resultados proporcionados por otras técnicas de neuroimagen fiables como la fMRI, pues el sistema DOT sigue siendo objeto de estudio en investigación.

En la actualidad, cada investigador aplica un método para el tratamiento de los datos DOT según los intereses a estudiar, haciendo difícil reproducir un experimento concreto. La dificultad incrementa si se pretende comparar resultados, tanto aplicando la misma técnica de medición como si se aplican otras técnicas.

La necesidad de crear un tratamiento de datos DOT que permita la reproducibilidad de un estudio funcional y que los resultados sean comparables con los resultados que han sido medidos por otras técnicas de neuroimagen como la fMRI, ha sido un desafío para la presente tesis doctoral. El tratamiento de datos DOT presentado en el presente capítulo permite reproducir un estudio funcional en regiones motoras y anatómicamente complejas como la corteza prefrontal, de modo independiente del criterio del investigador y comparar los resultados que han sido medidos por ambas técnicas de neuroimagen, DOT y fMRI.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.1. Tratamiento de datos DOT

Los cambios hemodinámicos medidos por sistemas DOT son causados por la dinámica del volumen, flujo y oxigenación de la sangre. Las señales ópticas contienen fluctuaciones originadas por la propia fisiología como son el pulso cardiaco o la respiración (Tian *et al.*, 2011). En experimentos con DOT, las fluctuaciones rítmicas de origen fisiológico, como los cambios de oxigenación generados por la ventilación pulmonar y los cambios de volumen originados por el latido cardiaco (en adelante, ruido fisiológico) se mezclan con señales neurovasculares procedentes de la corteza cerebral contaminando las señales medidas e induciendo cambios espaciales y temporales que pueden dar una falsa interpretación de las activaciones cerebrales.

Algunos investigadores han tratado de crear métodos para separar el ruido fisiológico de las señales generadas por activación neuronal. Los métodos tradicionales y comúnmente usados son la aplicación de filtros como paso banda (Sato *et al.*, 2013), paso bajo (Moghimi *et al.*, 2012), paso alto (Bauernfeind *et al.*, 2011), filtros Kalman (Diamond *et al.*, 2006), filtros adaptativos (Zhang, Strangman and Ganis, 2009) o análisis de componentes independientes (Hu, Hong and Ge, 2011), según la tarea o el área cerebral a estudiar.

Dada la variabilidad personal en los parámetros fisiológicos, y que estos pueden ser influenciados por el tipo de paradigma usado, el problema durante el filtrado es la selección de filtros. La selección de un filtro depende del criterio del investigador y de las frecuencias de interés a estudiar, que pueden conducir a errores durante la selección de las frecuencias de corte. Es por ello la necesidad de crear un procedimiento independiente y robusto.

En el presente trabajo se propone la aplicación de un algoritmo bayesiano que permite modelar y eliminar fluctuaciones fisiológicas en los canales ópticos. El algoritmo bayesiano conocido como DRIFTER (en inglés *dynamic retrospective filtering of physiological noise*) (Särkkä *et al.*, 2012) se ha adaptado a los datos DOT para eliminar el ruido fisiológico causado por la actividad cardiaca y respiratoria, pues fue creado para volúmenes fMRI. De este modo, el filtrado de datos DOT se puede considerar un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

procedimiento independiente, sin influencia del investigador, tipo de paradigma o área cerebral a estudiar.

Al igual que el filtrado de datos DOT, la selección del número de valores singulares que reducen la dimensionalidad de la matriz jacobiana durante la reconstrucción de la imagen DOT, depende del criterio del investigador. En el presente trabajo proponemos el uso del índice MDL o Akaike para seleccionar el número de valores singulares siguiendo un criterio de la teoría de la información e independiente del usuario, como se define en la sección 4.2.2.a.a.

Por el uso de FEMs pre-calculados sobre un modelo de cabeza genérico, proponemos adaptar los volúmenes DOT a imágenes anatómicas con el fin de proyectar los mapas de activación cerebral sobre la anatomía específica de sujeto o normalizarlos a un espacio estándar conocido como MNI (en inglés *Montreal National Intitute*), de modo independiente del criterio del investigador.

En la actualidad, se pueden citar algunos softwares diseñados específicamente para procesar los datos DOT como son el NAVI (NIRx NAVI imaging) o el NIRS-SPM (Ye *et al.*, 2009). Sin embargo, para reproducir un estudio por diferentes grupos de investigación, no existe una herramienta que sea ampliamente usada para el análisis de los datos DOT, como ocurre con otras técnicas en neuroimagen tales como, el procesado de datos de DTI que puede usar el FSL (fsl.fmrib.ox.ac.uk) o para los datos de fMRI que puede usar el SPM (www.fil.ion.ucl.ac.uk), entre otras herramientas disponibles.

Dado que el SPM (*Statistical Parametric Mapping*) (Friston, Holmes, *et al.*, 1994) es una herramienta estadística ampliamente usada y validada para procesar series de volúmenes de fMRI, proponemos hacer que los datos DOT sean adecuados para el análisis en SPM canónico, sin modificar, aceptando los volúmenes DOT como si fuesen volúmenes de fMRI.

De este modo, en la presente tesis doctoral se ha desarrollado un tratamiento de datos DOT robusto e independiente del usuario, con el fin de hacer adecuados los volúmenes DOT para el análisis estadístico en SPM, al igual que los volúmenes de fMRI.

116

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

Finalmente, con el método propuesto es posible comparar o determinar una posible relación espacial entre los mapas de activación cerebral dados por SPM para medidas de fMRI y de DOT.

5.1.1. Aplicación del algoritmo DRIFTER como método de filtrado para DOT

Como ya se comentó anteriormente, en la actualidad existe una controversia en cuanto a la selección de un método de filtrado de los datos ópticos. Cada investigador aplica un tratamiento distinto según el área cerebral a estudiar o las frecuencias de interés. Según la bibliografía, las frecuencias de corte que generalmente se aplican, están en un rango de 0.01-0.3 Hz (Hu, Hong and Ge, 2012)(Liu *et al.*, 2013)(Hwang *et al.*, 2014)(Hong, Naseer and Kim, 2015). Estas frecuencias de corte son usadas para observar las diferencias entre un método de filtrado basado en un filtro de paso banda y el uso del DRIFTER como método de filtrado sobre los canales ópticos. Los dos métodos de filtrado se aplicaron sobre los canales ópticos obtenidos a partir de un experimento. La Figura 43 muestra que los canales ópticos tratados con el algoritmo DRIFTER contienen menos oscilaciones que los canales ópticos tratados con un filtro paso banda.

Para determinar la adecuación del algoritmo DRIFTER aplicado sobre los canales ópticos, se extrajo la señal producto de la diferencia entre los canales ópticos sin tratar y los canales ópticos tratados con DRIFTER. Figura 44a. Dado que el algoritmo DRIFTER modela y elimina las frecuencias fisiológicas de cada sujeto, se realizó un análisis espectral de la señal producto. El espectro muestra un pico a una frecuencia de 0.13 Hz que corresponde a la frecuencia respiratoria, la cual oscila en un adulto entre 0.1-0.3 Hz. Mientras, para la frecuencia cardiaca, que oscila en un adulto entre 1-2 Hz, no se aprecia el pico en el espectro. Esto se debe al uso de 64 optodos cuya frecuencia de muestreo por el sistema DOT es de 1.81 Hz. Si se reduce el número de optodos, la frecuencia de muestreo por el sistema DOT es mayor, detectándose el pico de frecuencia cardiaca en el espectro. Los armónicos que se aparecen en el espectro pueden proceder del ruido, pues el algoritmo DRIFTER elimina frecuencias consideradas ruido que sigue una distribución gaussiana (Särkkä *et al.*, 2012), procedente del ambiente físico donde se realizó las mediciones ópticas. Figura 44b.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

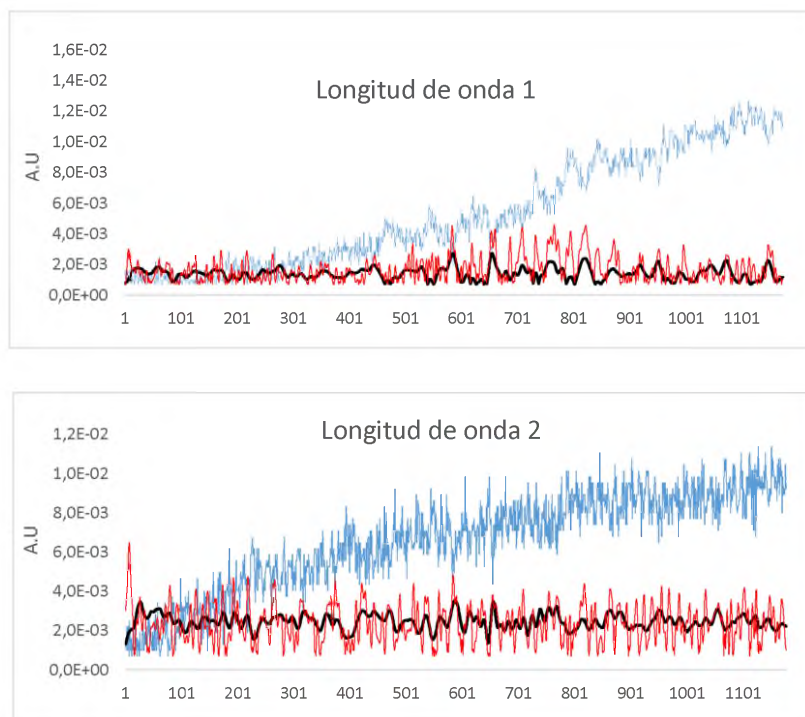


Figura 43. Representación del promedio de 2048 canales ópticos en el tiempo. Línea azul muestra los datos crudos de DOT, línea roja muestra los datos DOT tratados con un filtro de paso banda (0.01-0.3 Hz), línea negra muestra los datos DOT tratados con el algoritmo bayesiano, DRIFTER. El eje de las abscisas corresponde al tiempo en *frames*. El eje de las ordenadas corresponde a unidades arbitrarias normalizadas con respecto al basal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

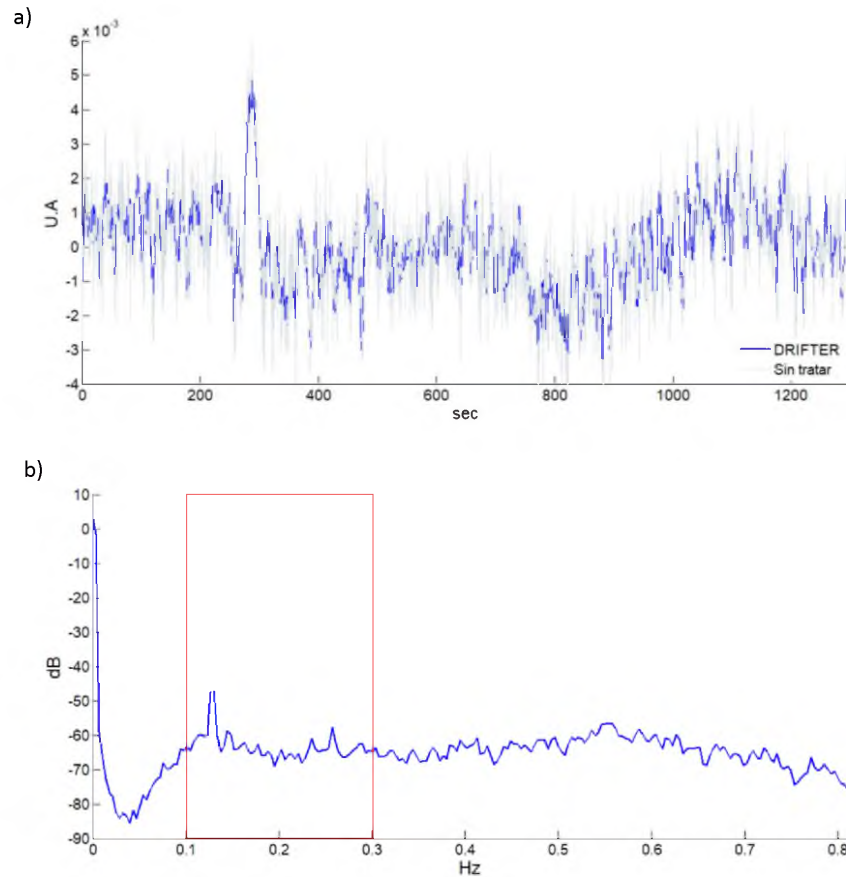


Figura 44. Representación del promedio de 2048 canales ópticos en el tiempo sin tratar (línea gris) y tratados con el algoritmo DRIFTER (línea azul). Eje de las abscisas corresponde al tiempo en segundos y el eje de las ordenadas a los cambios en la intensidad de luz NIR en unidades arbitrarias. b) Espectro de la señal, producto de la diferencia entre los canales ópticos tratados con DRIFTER y sin tratar. El eje de las abscisas corresponde a la frecuencia en Hz y el eje de las ordenadas corresponde a la potencia espectral en decibelios. Cuadro rojo indica el rango de frecuencias correspondientes a la respiración. La frecuencia cardíaca no es representada ya que cubre un rango de 1-2 Hz.

Los sistemas DOT se caracterizan por una rápida adquisición de datos (aprox. 500 ms) que marca la diferencia con la fMRI (~2000 ms) (Cui *et al.*, 2011). Los tiempos cortos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

de adquisición de datos hacen que frecuencias fisiológicas se mezclen con las frecuencias de interés y dan lugar a correlaciones en serie entre puntos consecutivos en el tiempo. Las correlaciones seriales infringen los supuestos estadísticos comunes de la independencia de datos en medidas repetidas a lo largo del tiempo, lo que contribuye a estimaciones inexactas y errores estadísticos de tipo I. La presencia de correlaciones seriales imposibilita un análisis estadístico basado en un modelo general lineal (en inglés *General Linear Model*, GLM) como el usado por el SPM (Friston, Holmes, *et al.*, 1994). La aplicación del algoritmo DRIFTER como método de filtrado evita las correlaciones seriales entre puntos consecutivos, producto de la contaminación por frecuencias fisiológicas, proporcionando una independencia a los datos y, por lo tanto, permite un análisis estadístico basado en el GLM.

Evidencias como la eliminación de correlación serial en la secuencia temporal que permite aplicar el GLM y el análisis espectral que muestran las frecuencias fisiológicas que han sido eliminadas indican la fiabilidad del algoritmo DRIFTER aplicado sobre los canales ópticos.

Dado que, el algoritmo DRIFTER fue diseñado para el filtrado de los volúmenes en fMRI, para conocer la influencia del DRIFTER sobre las imágenes DOT reconstruidas, hemos aplicado el DRIFTER sobre los volúmenes DOT reconstruidos. Para los volúmenes DOT reconstruidos se calculó la media y desviación estándar de toda la secuencia temporal de aquellos volúmenes que contienen datos significativos. Pues el DRIFTER en los volúmenes fMRI, calcula un factor de escala en base a la media y a la desviación estándar del primer volumen y posteriormente, este factor de escala lo aplica al resto de la secuencia temporal. El factor de escala es factible para los volúmenes fMRI que contienen datos significativos en los voxels en el primer volumen. En el caso de los volúmenes DOT iniciales, los voxels contienen señales poco significativas o están vacíos.

Como ejemplo, se puede observar las diferencias entre aplicar el DRIFTER sobre los canales ópticos o sobre la imagen reconstruida a través de los mapas de activación cerebral para la HbO (p -valor <0.001) generados en SPM, en el mismo estudio ejecutado por un sujeto en DOT y fMRI. Figura 45.

120

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

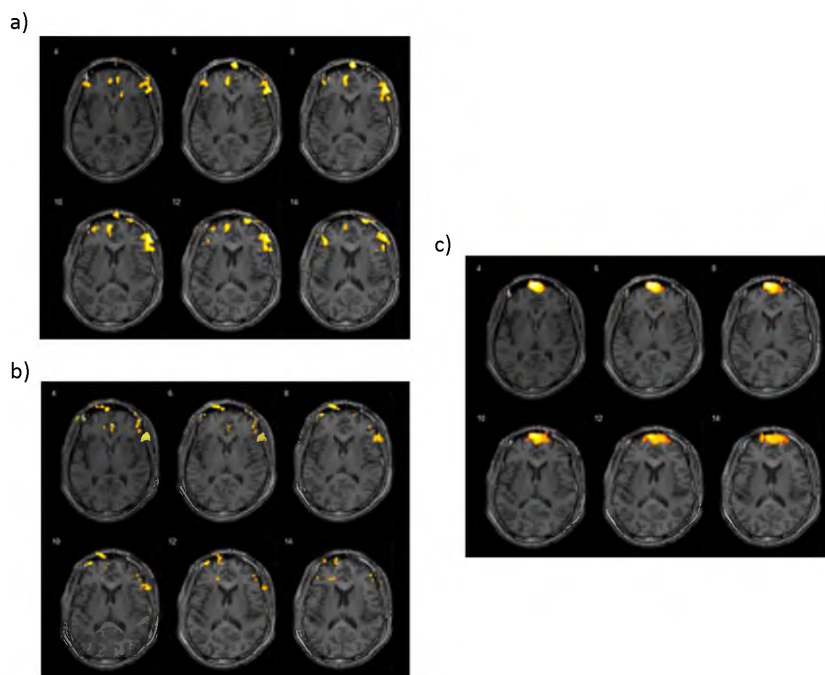


Figura 45. Mapas-t corregistrado al anatómico del individuo ($p\text{-valor} < 0.001$) durante el contraste $\langle \text{cruz} \rangle$ cruz en el mismo sujeto. a) Mapa-t de fMRI, b) Mapas-t producto de canales ópticos tratados con el algoritmo DRIFTER y c) Mapas-t producto del tratamiento de la imagen DOT reconstruida con el algoritmo DRIFTER.

El efecto del DRIFTER sobre los mapas de activación cerebral es distinto dependiendo de, si se aplica sobre la imagen DOT reconstruida o sobre los canales ópticos. A partir de estos resultados se recomienda la aplicación del DRIFTER sobre los canales ópticos, pues generan mapas de activación cerebral con una distribución similar a los mapas dados por medidas en fMRI.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.1.2. SPM canónico

El SPM a nivel de vóxel aplica por defecto el análisis estadístico sobre las señales contenidas en aquellos voxels que superen un umbral. Una máscara contiene un umbral con un valor determinado para seleccionar los voxels dentro del volumen de la imagen que van a ser evaluados (Ashburner *et al.*, 2008). El umbral son valores absolutos, resultado de la división de cada volumen por la media global de la serie temporal, multiplicado por un factor que por defecto tiene un valor de 0.8 (Grubb *et al.*, 1974).

Con el fin de tratar los volúmenes DOT como si fuesen volúmenes de fMRI, las señales contenidas en los voxels de los volúmenes DOT superan el umbral de SPM por medio de la aplicación de un factor de escala. Los voxels que forman los volúmenes DOT reconstruidos contienen valores muy pequeños (10^{-7}) y una gran cantidad de valores casi ceros. A las señales contenidas en los voxels DOT *img* se le aplica un factor de escala que se define:

$$img = K + h/A$$

(18)

donde $K = \frac{1}{1-0.8} + \varepsilon$ es un offset, h es un factor de escala 2^{14} y A valores absolutos de los mínimos y máximos globales.

La aplicación de un factor de escala permite que señales contenidas en los voxels de los volúmenes DOT sean evaluadas estadísticamente en SPM.

122

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.1.3. Adaptación de los volúmenes DOT a imágenes anatómicas

Los volúmenes DOT son corregistrados con la imagen anatómica específica de sujeto (imagen T1*) obtenida desde MRI. El objetivo del correregistro es proyectar las funciones cerebrales sobre la anatomía de cada sujeto. Para ello, la herramienta de normalización espacial de SPM es usada para el correregistro de los volúmenes de DOT con la imagen T1*.

El procedimiento de correregistro deforma las imágenes funcionales, para posteriormente, hacerlas coincidir con la imagen T1* por el uso de una transformación afín y una transformación no lineal (Friston *et al.*, 1995).

Los volúmenes DOT son creados en un formato de imagen conocido como *Analyze* que contiene la propia imagen *.img y la información de la imagen o cabecera *.hdr. En la cabecera de la imagen se ubica una matriz afín que permite la rotación, traslación y escalado de las imágenes funcionales. Esta matriz afín es modificada para el procedimiento de correregistro individual y normalización a un espacio estándar MNI de los volúmenes DOT.

5.1.3.a. Correregistro individual de volúmenes DOT

Los volúmenes DOT se ajustan a la superficie de la cabeza por la modificación de la matriz afín contenida en la cabecera de la imagen. En este punto se recuerda que mediciones con DOT se obtienen señales intra y extracerebrales, por lo tanto, no es necesario segmentar el anatómico para el proceso de correregistro. La parte crucial es el ajuste de la curvatura de la cabeza. Figura 46.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

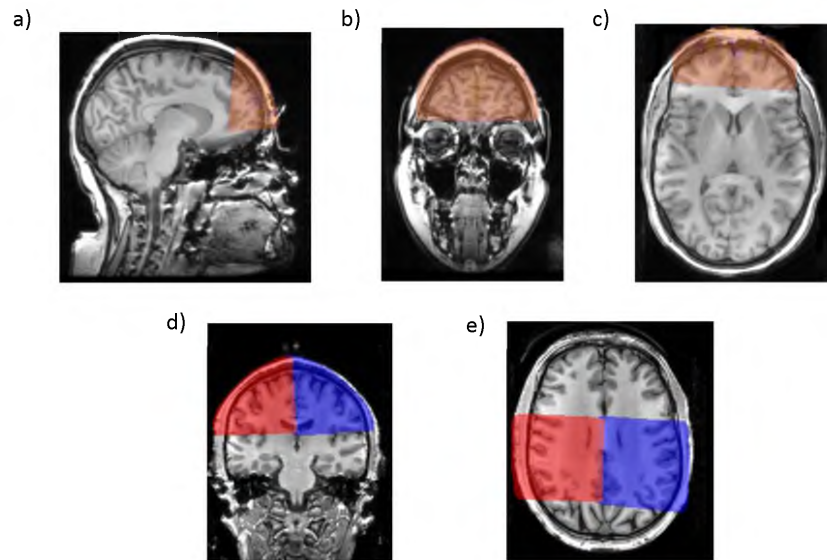


Figura 46. Representación de un volumen de DOT corregistrado con la anatomía específica del sujeto para regiones prefrontal en vista a) sagital, b) coronal y c) axial y regiones motoras y sensitivas bilaterales en vista d) coronal y e) axial.

5.1.3.b. Normalización a un espacio estándar

Debido a que la anatomía de cada sujeto varía, el espacio MNI es una imagen anatómica estándar que fue creada a partir del promedio de 152 anatómicos de sujetos controles normales para definir una cabeza que representa la población, conocida como ICBM152 (Lancaster *et al.*, 2007). Para el estudio de grupos de sujetos o entre sujetos es fundamental una normalización de los volúmenes funcionales a un espacio estándar MNI.

El procedimiento de normalización a MNI está basado en la herramienta de transformación espacial de SPM y el ajuste de las matrices afines de las imágenes funcionales para deformarlas a una plantilla, que en este caso es una imagen MNI.

Figura 47.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

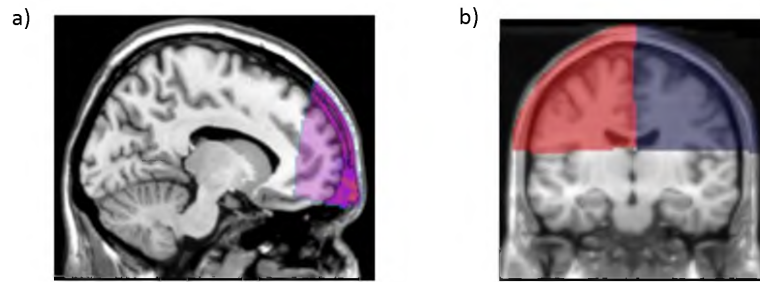


Figura 47. Volumen DOT normalizado al espacio estándar MNI para a) región prefrontal y b) región motora y sensorial bilateral.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.2. Tratamiento de datos fMRI

El procesado de datos funcionales de MRI se ha llevado a cabo usando el paquete SPM. A los volúmenes de fMRI se le aplica un preprocesado que permite eliminar frecuencias que no son de interés y preparar los volúmenes para el análisis estadístico. Previo al preprocesado, los volúmenes fMRI son transformados al formato *Analyze*. El preprocesado y procesado de las imágenes puede realizarse con el paquete estadístico SPM e incluyen varios pasos que son definidos a continuación.

5.2.1. Realineado de las imágenes funcionales

Los cambios en la intensidad de la señal a lo largo del tiempo para cualquier vóxel pueden proceder de movimientos de la cabeza, representando serios problemas de error. A pesar de restringir los movimientos durante el periodo experimental, se pueden realizar desplazamientos de varios milímetros. El realineamiento espacial engloba la estimación de seis parámetros que minimiza las diferencias entre volúmenes sucesivos y un volumen de referencia, que puede ser el primero o el promedio global de todos los volúmenes. Cuando no han sido corregidas del todo las distorsiones generadas por el movimiento tras aplicar el realineado de los volúmenes, el SPM contiene la opción que tiene en cuenta las distorsiones generadas por la susceptibilidad magnética y las distorsiones generadas por el movimiento de la cabeza (Penny *et al.*, 2011).

El realineamiento temporal puede aplicarse para corregir errores en la secuencia temporal que se generan por la adquisición de múltiples cortes sobre la cabeza a distintos tiempos. Generalmente, si el diseño del estudio es en bloques de tareas, no aplicamos este realineamiento temporal, pues el tiempo de muestreo de la fMRI es largo (aprox. 2 segundos) donde los errores temporales no se distinguen fisiológicamente. Además, la máxima respuesta fisiológica evocada se distingue en el orden de unos segundos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.2.2. Corregistro de volúmenes fMRI con imagen anatómica

Al igual que en los volúmenes DOT, el procedimiento de corregistro deforma los volúmenes fMRI para adaptarlos a la imagen T1*, por el uso de la herramienta de transformación espacial (Friston *et al.*, 1995). El procedimiento de corregistro y normalización a un espacio MNI para volúmenes funcionales generados por el uso de la secuencia EPI, definida en la sección 2.4.1, es ejecutado de manera rutinaria en SPM. Sin embargo, no ocurre lo mismo cuando los volúmenes funcionales proceden de la secuencia en espiral, cedida amablemente a nuestro grupo de investigación por el Prof. Gary H. Glover de la *Stanford University*, para la ejecución de la presente tesis doctoral.

5.2.2.a. Corregistro individual de volúmenes fMRI

Si los volúmenes de fMRI son obtenidos a partir de la secuencia en espiral definida en la sección 2.4.2, el equipo de resonancia magnética del que disponemos presenta una limitación de hardware en el almacenamiento de imágenes, y solo permite extraer imágenes funcionales de una región de interés sobre la cabeza, no de la cabeza entera como ocurre con el uso de la secuencia EPI. Como el número de cortes no cubre la cabeza entera, sino parte de ella, el procedimiento de corregistro en SPM es defectuoso.

Es por ello que para corregistrar los volúmenes funcionales dados por la secuencia en espiral con la imagen T1* de cada sujeto, nos basamos en el uso de herramientas de SPM para:

- Segmentar la imagen T1* de cada sujeto en 5 capas: piel, cráneo, líquido cefalorraquídeo, materia gris y materia blanca.
- Crear una máscara con la materia gris y materia blanca, que es usada como plantilla.
- Deformar los volúmenes funcionales y aplicar la transformación afin entre la plantilla y los volúmenes funcionales MRI.
- Obtener las imágenes funcionales corregistradas con la anatomía específica de sujeto. Figura 48.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

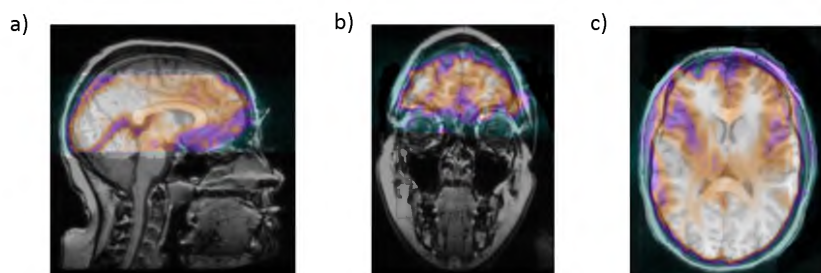


Figura 48. Representación de un volumen de fMRI dado por la secuencia en espiral y, corregistrado con la anatomía específica del sujeto para la vista a) sagital, b) coronal y c) axial.

5.2.2.b. Normalización a un espacio estándar

Por el uso de la herramienta de transformación espacial de SPM y la modificación de la matriz afín de cada volumen de fMRI generado desde la secuencia en espiral, se ajusta las series de volúmenes funcionales a la imagen MNI. Figura 49.

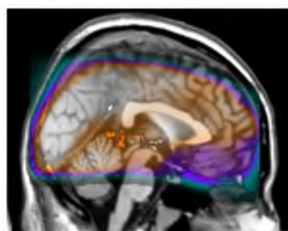


Figura 49. Volumen funcional de MRI normalizado al espacio estándar MNI.

5.2.3. Suavizado espacial

Un suavizado espacial suele ser beneficioso para aumentar el tamaño del efecto que se anticipa. A pesar de la potencia de alto campo de MR es aconsejable aplicar un kernel gaussiano para conseguir una distribución normal de los errores y mejorar los resultados de los test estadísticos. (Penny *et al.*, 2011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.3. *Análisis estadístico para series de volúmenes DOT y fMRI*

El análisis estadístico se basa en una modelización de los datos para observar una respuesta de interés y sus errores. Para ello se compara los efectos de interés con los errores. La comparación puede darse principalmente de dos formas (Penny *et al.*, 2011):

- Directamente por el análisis de la varianza, conocido como estadística-F.
- Estimando la respuesta de interés, dividida por un estimador de su desviación estándar, conocido como estadística-T.

En la bibliografía aparecen diversas formas para analizar series temporales de datos de imagen, como los t-test que asignan volúmenes a una condición u otra, análisis de regresión múltiple, coeficientes de correlación entre respuestas observadas, modelos lineales invariantes en el tiempo, etc. Todos ellos derivan del GLM que permite obtener estadísticas de cómo una serie temporal de datos puede ser descrita por una combinación de variables explicativas y se expresa en una ecuación:

$$Y = X\beta + E$$

(19)

donde la variable de respuesta observada Y (que será actividad cerebral en nuestro caso) en términos de una combinación lineal de variables explicatorias X (las condiciones y covariables del diseño experimental, que se especifican mediante una matriz de diseño), β son los parámetros a estimar para minimizar el error E que no está correlacionado y sigue una distribución normal de media 0. El error es la diferencia entre los datos observados Y y los predichos por el modelo $X\beta$ (Friston, Holmes, *et al.*, 1994).

5.3.1.a. *Matriz de diseño*

La matriz de diseño está formada por filas y columnas. Cada fila corresponde al periodo de adquisición de una imagen. Cada columna corresponde a una variable de interés dentro del experimento o una variable sin interés que puede confundir los resultados, definida como covariables. Estas variables explicatorias son conocidas como regresores.

129

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

Las condiciones de un experimento que son dadas en *onsets* y duraciones, se especifican en las primeras columnas de la matriz de diseño, de este modo los efectos de la variable respuesta son modelados según las condiciones definidas. Tras las condiciones experimentales, la matriz incluye varias covariables. Este diseño se lleva a cabo para el análisis de volúmenes de fMRI, mientras que para volúmenes de DOT, los términos de artefacto de la señal no son definidos, pues ya han sido eliminados en el filtrado de los datos. Figura 50.

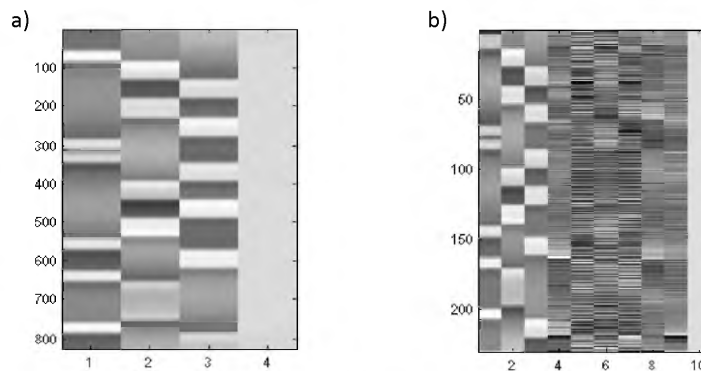


Figura 50. Representación de la matriz de diseño para el análisis estadístico de a) los volúmenes DOT y b) los volúmenes fMRI. Las primeras 3 columnas corresponden a las variables de interés y la última columna hace referencia a la cabeza entera. Nótese la presencia de 6 columnas que corresponden a covariables para el diseño en fMRI.

5.3.1.b. Contrastes

Utilizando un vector de contraste se puede comparar las diferencias en las respuestas evocadas según las condiciones definidas en la matriz de diseño (Penny *et al.*, 2011). Por ejemplo, mediante el vector $[-1 \ 1]$ se comparan dos condiciones correspondientes a la 1ª y la 2ª columna de la matriz. De este modo se obtiene las áreas del cerebro donde la actividad durante la segunda condición experimental fue significativamente mayor que durante la primera condición experimental.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.3.1.c. Convolución de señales

Las señales procedentes de la actividad cerebral que sobreviven a la convolución con la función de respuesta hemodinámica (en inglés *hemodynamic response function*, HRF) son analizadas estadísticamente, previa estimación de los parámetros.

La respuesta hemodinámica generalmente muestra un pico 5 segundos después de la estimulación, seguido por una caída por debajo del basal que puede durar hasta 30 segundos después de la estimulación. La respuesta hemodinámica varía según el área de estudio cerebral o de la técnica de medición. La modelización de la respuesta hemodinámica por defecto usa tres funciones gamma que se ajustan a los cambios en la respuesta cerebral evocada y modeliza pequeñas variaciones en el retraso y dispersión del HRF (Penny *et al.*, 2011).

Gracias al ajuste de las funciones gamma, es posible convolucionar las señales HbO y HbR con la HRF canónica, sin modificar ninguno de sus parámetros. Como el vector de contraste define qué condición convolucionara con la HRF, para los volúmenes de HbR cuyas señales contenidas en los voxels son negativas, el contraste se invierte (Uga *et al.*, 2014).

5.3.1.d. Análisis estadístico de primer orden

Una vez las β son estimadas para cada vóxel se usan para el análisis estadístico-T o estadístico-F. En el presente trabajo se aplica el análisis el estadístico-T que permite realizar comparaciones entre los regresores.

Un ejemplo es; un experimento con dos condiciones (condición 1: abrir la mano, condición 2: cerrar la mano) y, que son definidas en la matriz de diseño. Para conocer qué áreas cerebrales están implicadas en cerrar la mano el vector de contraste sería $c^t = (-1,1)$ y la hipótesis nula sería:

$$H_0: c^t \beta = 0.$$

$$\text{Así, } H_0: c^t \beta = 0 \Leftrightarrow \beta_1 - \beta_2 = 0 \Leftrightarrow \beta_1 = \beta_2$$

(20)

131

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

Como resultado del análisis estadístico-T en todos los voxels de la imagen funcional, se genera un mapa estadístico que representa las áreas cerebrales implicadas en la condición a estudiar, que si se realiza para un solo sujeto se conoce como análisis de primer orden.

5.3.1.e. Análisis estadístico de segundo orden

Generalmente, el interés en estudios funcionales es obtener resultados estadísticos de varios sujetos que representan a una población, conocido como análisis de segundo orden o de grupo. Para ello se aplica un análisis de efectos aleatorios en el segundo nivel, que trata cada sujeto como una observación independiente y aplica un análisis estadístico-T sobre los valores de contraste generados a partir del análisis de primer orden para cada sujeto, que formara el grupo a estudiar.

5.3.2. Visualización de imágenes estadísticas

Una vez se aplica los test estadísticos, el resultado dado por SPM son mapas de actividad cerebral referidos a valores T o F (un valor distinto por cada vóxel de la imagen) y las comparaciones de las condiciones definidas en la matriz de diseño.

Existe un amplio abanico de paquetes de visualización, pero en el presente trabajo solo se hace referencia al paquete de visualización que ha sido usado, que es el XjView (<http://www.alivelearn.net/xjview>). Sin entrar en detalles, el XjView muestra los mapas-t o mapas-f para un contraste positivo que ha sido definido por el vector de contraste y un contraste negativo que se refiere a la inversa del vector de contraste. Se puede determinar el p-valor para cada contraste, del cual dependerá si se rechaza o se acepta la hipótesis nula. Dado que el test estadístico es a nivel de vóxel de la imagen, para controlar los errores de tipo I (falsos positivos) el p-valor ha de ser disminuido. Por ejemplo, utilizando $p < .001$ en vez del habitual $p < .05$, o corregido para comparaciones múltiples (generalmente se aplica la corrección definida en inglés *false discovery rate*, FDR o *family-wise error*, FWE).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

Finalmente, el XjView permite comparar el número de voxels, áreas funcionales proyectadas en la anatomía específica de sujeto o en un espacio MNI, estudios de primer y de segundo orden de los mapas-t para medidas de fMRI y medidas DOT.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.4. Desarrollo de un software de procesado para los datos DOT

En el tratamiento de datos DOT, se han incluido todas las rutinas de programación en un software desarrollado en el entorno Matlab (The MathWorks, Natick, MA, USA) al que hemos denominado DOTPRO y que es definido en la presente sección del capítulo.

5.4.1. Eliminación de frecuencias fisiológicas en los canales ópticos

No solo el ruido fisiológico se mezcla con las señales de interés, sino que puede introducirse otros artefactos como la contaminación térmica, lumínica o por un mal acople piel-fibra óptica como se definió en la sección 3.2.3.b.

Del amplio abanico de filtros que se puede aplicar en el tratamiento de señales, en la presente sección solo se definen brevemente aquellos filtros que han sido incluidos en DOTPRO.

En la interfaz de DOTPRO una sección es dedicada al filtrado de datos denominada *Filtering Data*. Aquí se leen los archivos generados por el equipo DYNOT durante una sesión experimental. Los datos son tratados con un filtro y posteriormente, son usados en la reconstrucción de la imagen. Figura 51.

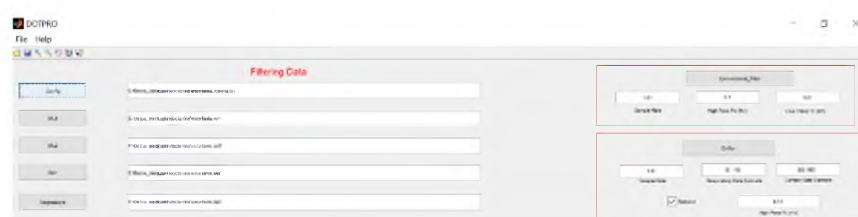


Figura 51. Representación de la sección de filtrado de datos crudos en el software DOTPRO. Lado izquierdo carga los archivos generados desde el sistema DYNOT que corresponden a las dos longitudes de onda (*w1, *w2), descripción del setup: frecuencia de muestreo, número de emisores, de detectores y de longitudes de onda, tiempo en frames *config_txt, archivo de ganancias aplicadas a cada lectura de un detector *set, y los regresores correspondientes a los registros electrofisiológicos *.mat. El lado derecho muestra los dos tipos de filtrado, parte superior el filtro convencional y parte inferior el filtro bayesiano.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.4.1.a. Filtros digitales

En la interfaz de DOTPRO se ha denominado *conventional filter* a los filtros digitales FIR (en inglés *finite impulse response*, FIR). El filtro digital fue creado con las herramientas de Matlab, que permiten la creación y diseño de filtros. El tipo de filtro que ha sido elegido minimiza las grandes ondulaciones que ocurren en el borde de las frecuencias de corte (Zahradnik and Vlcek, 2005).

Los parámetros del filtro son: atenuaciones en el primer y segundo stop a 60 dB, el ancho de banda es especificado desde la interfaz en Hz y la frecuencia de muestreo es dada en la interfaz o leída desde el archivo **config.txt*. Con este diseño de filtro es posible aplicar un filtro de paso alto, de paso banda o de paso bajo, según las frecuencias a estudiar. Figura 52.



Figura 52. Sección de la interfaz de DOTPRO para el filtrado digital (*Conventional filter*), el ancho de banda o frecuencia de corte (*High Pass* y/o *Low Pass*) y la frecuencia de muestreo (*Sampling Rate*).

5.4.1.b. Filtro DRIFTER

El filtro DRIFTER modeliza las variaciones en la frecuencia cardiaca y respiratoria, desde los datos fisiológicos que son recogidos durante todo el tiempo experimental y son exportados en formato **.mat*. Posteriormente, son leídos como regresores en DOTPRO.

Además, la interfaz DOTPRO contiene un *checkpoint* que se denomina *Detrend*. El *checkpoint* aplica un filtro de paso alto IRR de orden 6th (Diamond *et al.*, 2006) con una frecuencia de corte variable en Hz dada desde la interfaz. Generalmente, se aplica una

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

frecuencia de corte de 0.001 Hz para eliminar artefactos de movimiento. El filtro de paso alto se puede aplicar junto con el filtro drifter. Figura 53.

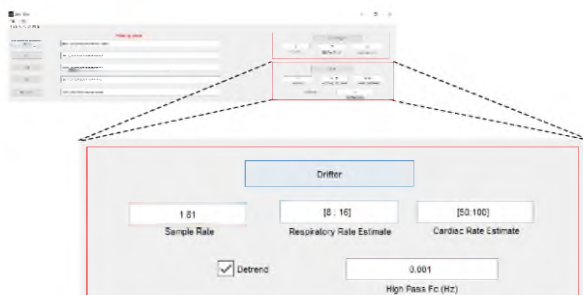


Figura 53. Sección de filtrado drifter en la interfaz de DOTPRO. Incluye el rango para estimar la frecuencia cardíaca (*cardiac rate estimate*), la frecuencia respiratoria (*respiratory rate estimate*) y la frecuencia de muestreo (*sample rate*). El *checkpoint (detrend)* permite detender junto con la aplicación del drifter según la frecuencia de corte (*High Pass Fc*) dada desde la interfaz.

5.4.2. Reconstrucción de imagen DOT

Una sección de la interfaz de DOTPRO es dedicada a la reconstrucción de los datos DOT con el nombre de *DOT Image Reconstruction*. Figura 54. A partir de los datos DOT tratados con el algoritmo drifter o con filtros digitales, los datos DOT son usados para reconstruir la imagen tridimensional. Para ello, tres archivos son leídos desde la interfaz:

- Descripción del setup usado en un experimento *.config_txt.
- La matriz jacobiana que relaciona los cambios en la intensidad de luz medidos en la superficie de la cabeza con las propiedades ópticas subyacentes *.Wsv.
- Un archivo que almacena todos los parámetros que son requeridos en los procedimientos *dataInfo.mat.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5



Figura 54. Sección de la interfaz DOTPRO dedicada a la reconstrucción de la imagen DOT (*DOT Image Reconstruction*). Tres archivos son leídos desde la interfaz: *.config.txt, *.Wsv y *dataInfo.mat. Los parámetros que definen la reconstrucción de la imagen son dados desde la interfaz (*Parameters*): umbral del coeficiente de variación (*CV Threshold*), rango de tiempo basal para el coeficiente de variación (*CV Baseline Range*), rango de tiempo basal para normalizar los canales (*Baseline Range*), todos los canales (*All channels*) incluye canales sin tratar en la reconstrucción de la imagen. Para la reconstrucción de la imagen DOT (*Reconstruction*) se muestra el tiempo experimental en *frames* (*Time Range*) y el porcentaje de valores singulares que determinan la dimensionalidad de la matriz jacobiana (*RSVN*).

5.4.2.a. Selección del modelo de elementos finitos pre-computado

El archivo *.Wsv contiene la matriz jacobiana que ha sido generada desde la librería *BrainModeler* de *NIRx NAVI imaging*. La librería contiene modelos de elementos finitos (FEMs) que describe la propagación de la luz NIR según las propiedades ópticas de cada capa de tejido que forma la cabeza humana, como ha sido definido en la sección 4.1.5.a. La construcción de los FEMs a partir de un atlas genérico para distintas regiones de interés de la cabeza, contiene la solución *forward* para una configuración de pares de emisores y detectores que son especificados por el usuario. Dependiendo de la posición espacial de los pares de emisores y detectores sobre el FEM seleccionado se construye la matriz jacobiana.

5.4.2.b. Selección del porcentaje de ruido de la señal

El coeficiente de variación *cv* es calculado para seleccionar aquellos canales ópticos que superen un umbral definido desde la interfaz DOTPRO y que formarán parte de la reconstrucción según:

$$cv = 100 * \frac{\sigma}{\bar{x}} \tag{21}$$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1416140	Código de verificación: o8sd4C90
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

donde σ es la desviación estándar, \bar{x} es la media.

Según el porcentaje de cv aquellos canales que superen el valor de cv son desechados. El *checkpoint All Channels* en la interfaz de DOTPRO, obvia el cv e incluye todos los canales para la reconstrucción.

5.4.2.b.a. Normalización

Los canales que son usados para reconstruir la imagen son normalizados. Se considera dos normalizaciones: una aplicada a la lectura de los detectores que se etiqueta como *normalización de referencia*, y otra aplicada a la secuencia temporal de datos que se etiqueta como *normalización con respecto al basal*.

La normalización de referencia corresponde a un canal de referencia que usa el sistema DYNOT. Se normalizan la lectura de todos los detectores con respecto al canal de referencia para que todas las lecturas oscilen en una misma escala.

La normalización con respecto al basal, en la interfaz DOTPRO se selecciona los *frames* que forman el estado basal. La normalización con respecto al basal se debe a que las señales medidas corresponden a los cambios de absorción en el tejido entre dos estados funcionales, como son el estado basal y el estado de activación.

5.4.2.b.b. Cálculo de los estados de la hemoglobina

En la sección 3.1 se define el cálculo de los estados de la hemoglobina para cada longitud de onda según los coeficientes de extinción de molar para HbO y HbR. A partir de la HbO y HbR calculada, se puede calcular la hemoglobina total HbT y el porcentaje de saturación HbO_2Sat según las siguientes ecuaciones:

$$HbT = HbO + HbR$$

$$HbO_2Sat = HbO / (HbO + HbR)$$

(22)

138

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

Desde *Image View* son visualizados el número de cortes de los volúmenes DOT. Para cada corte se puede seleccionar y crear un ROI (en inglés *region of interest*, ROI) a mano alzada, que permite un análisis temporal del ROI seleccionado. Figura 56.

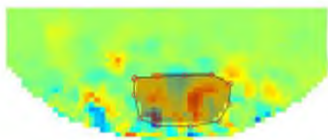


Figura 56. Representación de un corte en un volumen DOT de HbO con un ROI seleccionado a mano alzada.

5.4.2.d. Estudio de la secuencia temporal

Una sección de DOTPRO ha sido diseñada para el estudio de la secuencia temporal a partir de un ROI seleccionado a mano alzada. Figura 57.

En la representación de la secuencia temporal de los estados de la hemoglobina, se definen los *frames* o volúmenes que corresponden a cada condición usados en un experimento. Para definir el tiempo de cada condición se introduce en la interfaz el primer *frame* donde comienza la condición (*onset*) y su duración. A cada condición se le asigna un código de colores para ser representados en la secuencia temporal.

Las señales contenidas en los voxels que forman los volúmenes DOT a lo largo del tiempo son normalizadas con respecto a su mínimo y son representadas en valores positivos para la HbO y valores negativos para la HbR.

Finalmente, en el estudio de la secuencia temporal se representa la media y desviación estándar de las señales HbO y HbR contenidas en una condición, siempre que la condición haya sido especificada. De esta forma es posible estudiar la dinámica de HbO y HbR según un diseño experimental en bloques, como se define en la sección 2.6.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

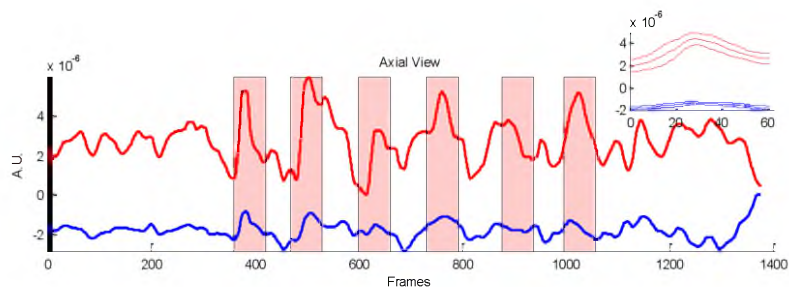


Figura 57. Ejemplo de un análisis de la secuencia temporal de un ROI seleccionado para HbO (línea roja) y HbR (línea azul) durante periodos de estimulación de 20 segundos (bloques color rosa). El grafico superior derecho representa el promedio y desviación estándar de los seis bloques de estimulación. Eje abscisas representa el tiempo en frames y eje ordenada unidades arbitrarias (10^{-6}).

Una vez analizada la secuencia temporal, desde la interfaz DOTPRO se exportan los volúmenes DOT en formato *Analyze* para cada estado de la hemoglobina (*ExportData*). Durante el proceso de exportación se aplica el factor de escala a las señales contenidas en los voxels que conforman los volúmenes DOT, como se define en la sección 5.1.2. Posteriormente, los volúmenes DOT reconstruidos en formato *Analyze*, se coregistran con la imagen anatómica del sujeto o se normaliza a un espacio estándar MNI como se define en la sección 5.1.3 desde la interfaz DOTPRO en una sección denominada *DOT coregistration*. Figura 58.

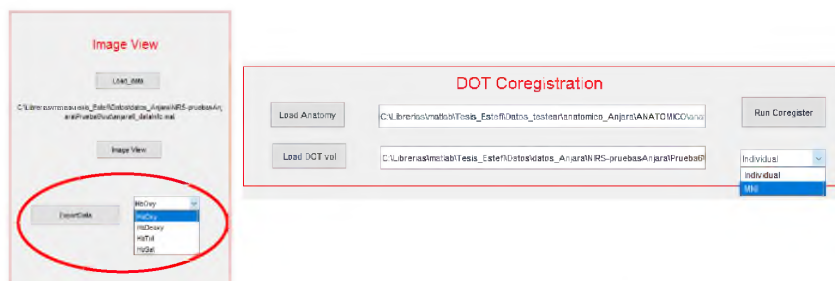


Figura 58. Sección de la interfaz DOTPRO dedicada a: la exportación de los volúmenes DOT para cada estado de la hemoglobina (imagen izquierda) y el coregistro (*DOT coregistration*) con la imagen anatómica del sujeto o normalización a un espacio estándar MNI (imagen derecha).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

Tras el proceso de correregistro, cada corte de los volúmenes DOT corregistrado con el volumen anatómico se puede visualizar en *Image View*, por el uso de un *checkpoint* definido como *CustomView* como se muestra en la Figura 59.

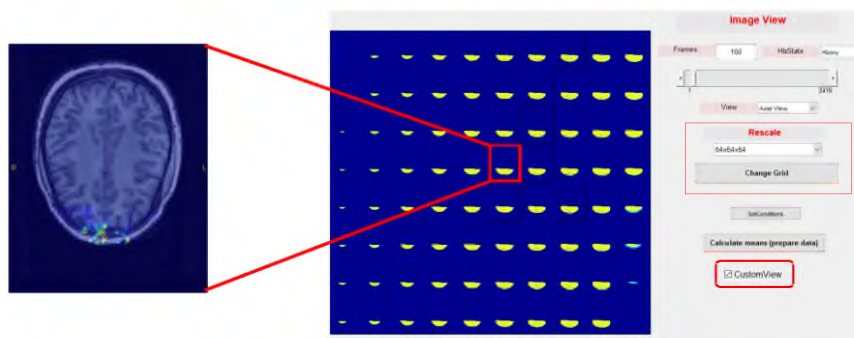


Figura 59. Representación de los cortes de un volumen DOT reconstruidos desde la interfaz DOTPRO y corregistrado sobre la imagen anatómica del sujeto por la selección del *checkpoint CustomView* (rectángulo rojo). *Image View* permite representar un corte de un volumen en el tiempo (*frames*) sobre la anatomía del sujeto según el estado de la hemoglobina (*HbState*), la vista de los cortes del volumen (*View*) y las distintas dimensiones de la imagen (*Rescale*).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.5. Resumen y discusión

En el presente capítulo se ha presentado un método novedoso para procesar las series de datos DOT usando el paquete estadístico SPM, aceptando los volúmenes DOT como si fueran volúmenes de fMRI. El tratamiento de datos DOT se basa en la aplicación de un algoritmo bayesiano sobre los canales ópticos para eliminar las fluctuaciones fisiológicas, la aplicación del índice MDL para seleccionar una serie de valores singulares que explican la dimensionalidad de datos durante la reconstrucción de imágenes y la adaptación de los volúmenes DOT a imágenes anatómicas, tanto individuales como a un espacio estándar (MNI). Tras el tratamiento de datos DOT, las series de volúmenes DOT se pueden analizar en el paquete estadístico SPM. El método propuesto es independiente, sin influencia del investigador, tipo de paradigma o área cerebral a estudiar. Permite la reproducibilidad de un estudio funcional por cualquier grupo de investigación, pues se ha eliminado el criterio del investigador.

La controversia que existe durante la selección del filtro para procesar los datos DOT se resuelve con la aplicación del DRIFTER, que filtra los datos como un procedimiento independiente y evita una falsa interpretación en los resultados que generalmente, se debe a una mezcla de ruido fisiológico con la actividad neuronal.

La aplicación de un factor de escala a nivel de señales contenidas en los voxels permite que los volúmenes DOT puedan ser analizados estadísticamente con el SPM canónico, sin modificar o crear ninguna extensión del software, a diferencia de otros paquetes de análisis como el NIRS-SPM (Ye *et al.*, 2009), generalmente usado en el modo topográfico.

Finalmente, el corregistro permite proyectar las funciones cerebrales sobre la anatomía de cada sujeto o sobre una imagen anatómica estándar MNI. El método propuesto permite reproducir activaciones cerebrales en un mismo sujeto a lo largo de varias sesiones experimentales con el fin de determinar la variabilidad intrasujeto, pudiendo ser una herramienta potencial en el mapeo individual en pacientes pre o postoperatorios. Además, la normalización al espacio MNI permite la realización de un análisis de grupo para detectar la variabilidad entre sujetos.

143

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

Si se hace referencia a los volúmenes fMRI, en el presente capítulo se ha definido el pretratamiento y análisis estadístico usando el paquete SPM. La adaptación de los volúmenes fMRI a la anatomía del sujeto y la normalización al espacio MNI se implementó para el desarrollo de la presente tesis doctoral, pues la adquisición de los datos de fMRI dados por la secuencia en espiral contenían limitaciones.

Dado que procesamiento de datos DOT sigue siendo objeto de estudio en investigación, con el fin de calibrar los resultados generados por el SPM como herramienta estadística, los mapas de activación cerebral producto de mediciones con DOT y fMRI son comparables como se muestra en la Figura 60.

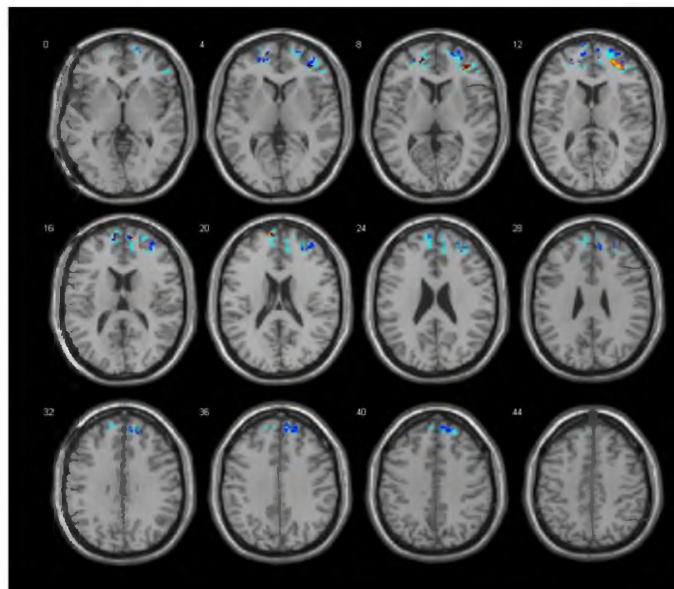


Figura 60. Análisis espacial de las señales HbO (amarillo), HbR (rojo), HbT (azul) y BOLD (cian). Vista axial de los mapas de t-contraste normalizados a un espacio estándar MNI (p-valor < 0.05, corregido FDR).

Se concluye que DOT proporciona información más completa de la hemodinámica y el metabolismo que la señal BOLD. DOT puede medir cambios en HbO, HbR y HbT a una frecuencia de muestreo mayor que la fMRI, y podría ser una herramienta fundamental para el estudio del acoplamiento neurovascular en humanos,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

especialmente porque el acoplamiento neurovascular no es del todo conocido (Ozturk and Tan, 2018).

*En el presente capítulo se ha descrito el objetivo específico definido como
tratamiento de datos DOT.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

5.6. Bibliografía

- Ashburner, J. et al. (2008) 'SPM8 Manual Functional Imaging Laboratory', Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, UCL.
- Bauernfeind, G. et al. (2011) 'Single-trial classification of antagonistic oxyhemoglobin responses during mental arithmetic', *Medical & biological engineering & computing*, Springer, 49(9), pp. 979–984.
- Cui, X. et al. (2011) 'A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks', *NeuroImage*, 54(4), pp. 2808–2821. doi://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.069.
- Diamond, S. G. et al. (2006) 'Dynamic physiological modeling for functional diffuse optical tomography', *NeuroImage*, 30(1), pp. 88–101. doi://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.016.
- Friston, K. et al. (1995) 'Spatial registration and normalization of images', *Human brain mapping*, Wiley Online Library, 3(3), pp. 165–189.
- Friston, K. J. et al. (1994) 'Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach', *Human brain mapping*, Wiley Online Library, 2(4), pp. 189–210.
- Grubb, R. L. et al. (1974) 'The effects of changes in PaCO₂ cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time', *Stroke*, Am Heart Assoc, 5(5), pp. 630–639.
- Hong, K.-S., Naseer, N. and Kim, Y.-H. (2015) 'Classification of prefrontal and motor cortex signals for three-class fNIRS-BCI', *Neuroscience letters*, Elsevier, 587, pp. 87–92.
- Hu, X.-S., Hong, K.-S. and Ge, S. S. (2011) 'Recognition of stimulus-evoked neuronal optical response by identifying chaos levels of near-infrared spectroscopy time series', *Neuroscience letters*, Elsevier, 504(2), pp. 115–120.
- Hu, X.-S., Hong, K.-S. and Ge, S. S. (2012) 'fNIRS-based online deception decoding', *Journal of neural engineering*, IOP Publishing, 9(2), p. 26012.
- Hwang, H.-J. et al. (2014) 'Evaluation of various mental task combinations for near-infrared spectroscopy-based brain-computer interfaces', *Journal of Biomedical Optics*, International Society for Optics and Photonics, 19(7), p. 77005.
- Lancaster, J. L. et al. (2007) 'Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template', *Human brain mapping*, Wiley Online Library, 28(11), pp. 1194–1205.
- Liu, Y. et al. (2013) 'Towards a hybrid P300-based BCI using simultaneous fNIR and EEG', in *International Conference on Augmented Cognition*, Springer, pp. 335–344.
- Moghimi, S. et al. (2012) 'Automatic detection of a prefrontal cortical response to emotionally rated music using multi-channel near-infrared spectroscopy', *Journal of neural engineering*, IOP Publishing, 9(2), p. 26022.
- Ozturk, E. D. and Tan, C. O. (2018) 'Human cerebrovascular function in health and disease: insights from integrative approaches', *Journal of Physiological Anthropology*, BioMed Central, 37(1), p. 4.
- Penny, W. D. et al. (2011) *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*, Elsevier.
- Särkkä, S. et al. (2012) 'Dynamic retrospective filtering of physiological noise in BOLD fMRI: DRIFTER', *NeuroImage*, 60(2), pp. 1517–1527. doi://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.067.
- Sato, H. et al. (2013) 'A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task', *NeuroImage*, 83, pp. 158–173. doi://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.043.
- Tian, F. et al. (2011) 'Enhanced Functional Brain Imaging by Using Adaptive Filtering and a Depth Compensation Algorithm in Diffuse Optical Tomography', *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(6), pp. 1239–1251. doi: 10.1109/TMI.2011.2111459.
- Uga, M. et al. (2014) 'Optimizing the general linear model for functional near-infrared spectroscopy: an adaptive hemodynamic response function approach', *Neurophotonics*, International Society for Optics and Photonics, 1(1), p. 15004.
- Ye, J. C. et al. (2009) NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy, *NeuroImage*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 5

doi://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.036.

Zahradnik, P. and Vlcek, M. (2005) 'Analytical design method for optimal equiripple comb FIR filters', IEEE Transactions on Circuits and Systems II: Express Briefs. *IEEE*, 52(2), pp. 112–115.

Zhang, Q., Strangman, G. E. and Ganis, G. (2009) 'Adaptive filtering to reduce global interference in non-invasive NIRS measures of brain activation: How well and when does it work?', *NeuroImage*. Elsevier, 45(3), pp. 788–794. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.048.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

Capítulo 6

Validación del tratamiento de datos DOT asociado a tareas motoras

En el capítulo 5 se define un método novedoso para el procesamiento de datos DOT que implica el filtrado de los canales ópticos, uso del índice MDL en la reconstrucción de la imagen DOT, corrección con la imagen anatómica específica de sujeto y normalización a un espacio estándar MNI, con el fin de tratar los volúmenes DOT como si fuesen volúmenes de fMRI para aplicar el paquete estadístico SPM sin modificaciones.

Los estudios motores son especialmente usados en la validación de nuevos métodos, debido a que las activaciones cerebrales generadas por una tarea motora son reproducibles y la localización espacial de la actividad motora es conocida. Este motivo nos condujo a validar el método de procesamiento de datos DOT en la corteza motora durante la ejecución e imaginación de un movimiento. Por el tratamiento de los volúmenes DOT como si fuesen volúmenes de fMRI, es posible comparar los mapas de activación cerebral, producto de medidas con sistemas DOT y fMRI.

148

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

6.1. Estudio de procesamiento motor para la validación del tratamiento de datos DOT

Estudios en fMRI y PET muestran que durante la ejecución de tocar con los dedos (en inglés, *finger tapping*) se activa principalmente, la corteza motora primaria (M1), la corteza premotora (CPM) y el área motora suplementaria (AMS) (Cramer *et al.*, 1999)(Gemignani *et al.*, 2004)(Boecker *et al.*, 2002). Con el objetivo de comprobar si el tratamiento de datos DOT usado en la presente tesis doctoral es reproducible y fiable, se diseñó y ejecutó un estudio motor basado en el movimiento de pinza con los dedos. Además, estudios previos han demostrado que durante la imaginación motora se activan las mismas regiones motoras y circundantes, que durante la ejecución del movimiento de pinza con los dedos (Boecker *et al.*, 2002)(Hanakawa, Dimyan and Hallett, 2008)(Guillot *et al.*, 2009). La realización de una tarea de imaginación podría determinar si, con el tratamiento de los datos DOT podemos identificar regiones motoras asociadas a la imaginación, cuyas amplitudes en las activaciones cerebrales son menores que durante la ejecución.

Como se ha definido en la sección 2.6.3, los estudios en áreas motoras generan activaciones cerebrales cuyas amplitudes son mayores que las generadas, por ejemplo, en estudios cognitivos. Las activaciones cerebrales son reproducibles y la localización espacial de la actividad motora es conocida. Las ventajas que ofrecen los estudios motores hacen que sean especialmente usados en la validación de nuevos métodos.

6.1.1. Diseño del paradigma y sujetos experimentales

Con el fin de validar el método propuesto en la presente tesis doctoral para el tratamiento de los datos DOT, se diseñó un paradigma motor basado en el movimiento de pinza entre el dedo índice y el pulgar, definido como estudio de ejecución motora. Con respecto a la imaginación motora, se diseñó otro paradigma basado en imaginar la acción de pinza entre el dedo índice y pulgar, definido como estudio de imaginación motora.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

6.1.1.a. *Diseño experimental del estudio de ejecución motora*

Un diseño en bloques fue desarrollado en el que se empezaba con 20 segundos de tiempo de tiempo muerto (en inglés *dummies scans*). *Dummy* se refiere a un elemento definido en un sistema, pero carente de funcionamiento. El tiempo muerto permite la estabilización de la absorción fotónica cuando el experimento es ejecutado en el sistema DOT y el estado inicial de magnetización cuando el experimento es ejecutado en fMRI. El periodo de descanso consistía en la observación de una cruz estática proyectada en el centro de la pantalla. Las instrucciones, por ejemplo, “Haga la pinza tocando” o “Haga la pinza sin tocar” fueron presentadas en la lengua materna de los participantes y aparecía 4 segundos antes que el bloque de tareas, que empezaba cuando el mensaje desaparecía.

Dos condiciones de movimiento de pinza fueron diseñadas para determinar si, existen diferencias funcionales durante el movimiento de pinza entre el dedo índice y dedo pulgar de la mano derecha tocando (pinza tocando), y la misma acción entre el dedo índice y el dedo pulgar de la mano derecha sin alcanzar a tocar las puntas de los dedos (pinza sin tocar). La frecuencia de ejecución del movimiento de pinza es a 2 Hz, determinada por una cruz blanca que parpadea en medio de la pantalla. Las condiciones de pinza tocando y pinza sin tocar se presentaron aleatoriamente al comienzo de cada periodo de ejecución, que tiene un tiempo de duración de 27 segundos.

Un total de 12 bloques de tareas, con un orden aleatorio de las instrucciones, fueron ejecutadas en ambos equipos, DOT y fMRI. Los bloques de tarea fueron divididos en 6 bloques para la condición de pinza tocando y 6 bloques para la condición de pinza sin tocar. El paradigma fue mostrado a través de una pantalla usando el Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany CA) definido en la sección 3.2.4. Figura 61.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

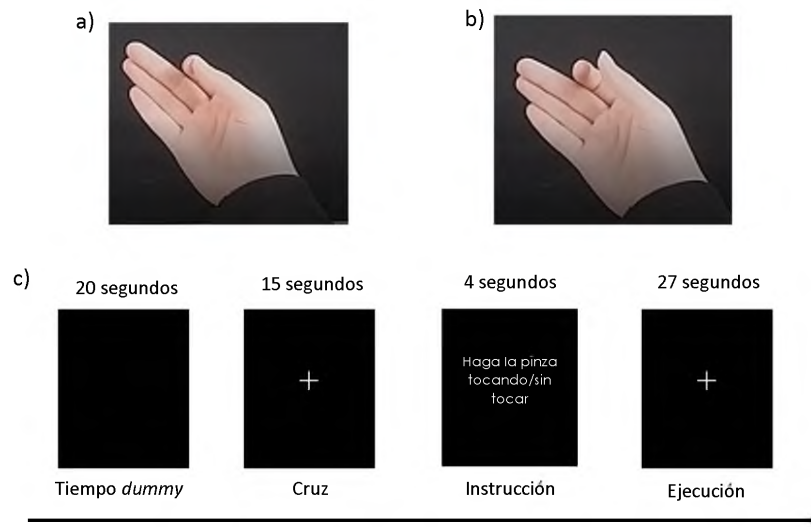


Figura 61. a) Representación de la acción de pinza entre el dedo índice y pulgar tocando. b) Representación del movimiento de pinza entre el dedo índice y pulgar sin tocar. c) Esquema del diseño del paradigma motor. Un total de 12 bloques contrabalanceados para la pinza tocando y la pinza sin tocar fueron ejecutados en DOT y fMRI. La fila superior indica los tiempos de cada bloque. La fila inferior indica cada condición.

6.1.1.b. *Diseño experimental del estudio de imaginación motora*

Previo a los estudios funcionales, los participantes practicaron la tarea de ejecución e imaginación motora para familiarizarse con el protocolo y las tareas experimentales durante un periodo de cinco minutos, guiados por el experimentador. Todos los participantes estaban sentados, con sus manos colocadas frente de ellos sobre una mesa. Los participantes fueron instruidos para ejecutar una tarea motora con dos condiciones: una condición de ejecución y una condición de imaginación motora, presentadas aleatoriamente. La condición de ejecución consistía en realizar el movimiento de pinza entre el dedo índice y pulgar con la mano derecha a una frecuencia de 2 Hz durante un tiempo de 27 segundos. La condición de imaginación motora consistía en imaginar la misma acción que habían ejecutado, pero absteniéndose de cualquier movimiento, durante un periodo de 30 segundos. El diseño en bloques incluye periodos de reposo de 20 segundos donde se les explicó que debían estar relajados sin ejecutar ningún movimiento y sin pensar. A los participantes se les indicó que realizaran imaginación cinestésica, que requiere sentir el movimiento sin ejecutarlo. Es decir,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140 Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

percibir sensaciones asociadas a la ejecución como contracción y relajación del músculo (Hétu *et al.*, 2013).

Tras el periodo de familiarización, cada participante ejecutó el paradigma de imaginería motora en los equipos DOT y fMRI. Un diseño en bloques fue desarrollado en el que se empezaba con 20 segundos de tiempo *dummy*. El periodo de descanso consistía en la observación de una cruz estática proyectada en el centro de la pantalla con una duración de 20 segundos. La instrucción, “Imaginería” fue presentada en la lengua materna de los participantes y aparecía 6 segundos antes que el bloque de tarea, que empezaba cuando el mensaje desaparecía. La condición de imaginería se presentó al comienzo de cada periodo de ejecución, con un tiempo de duración de 30 segundos mientras la pantalla permanecía oscura.

Un total de 6 bloques de tarea fueron ejecutadas en ambos equipos DOT y fMRI, cuyas sesiones son contrabalanceadas entre sujetos. El paradigma fue mostrado a través de una pantalla usando el Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany CA).

Figura 62.

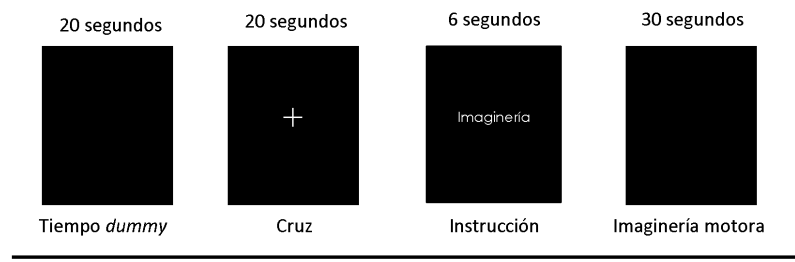


Figura 62. Esquema del diseño en bloques con el tiempo de cada condición. Un total de 6 bloques fueron ejecutados en fMRI y DOT. La fila superior indica el tiempo para cada bloque. La fila inferior indica cada condición.

6.1.1.c. Sujetos experimentales

Ocho voluntarios diestros que participaron en el estudio no padecían ninguna enfermedad neurológica. El consentimiento informado fue explicado y firmado previamente al estudio, que fue aceptado por el comité de ética local (Universidad de La Laguna), según la declaración de Helsinki.

Capítulo 6

6.1.2. Calidad de los datos y marcaje de las coordenadas espaciales en estudios funcionales DOT

Los sujetos fueron monitorizados fisiológicamente durante todo el tiempo experimental. Los datos fisiológicos registrados para cada sujeto son usados como variables para aplicar el algoritmo drifter sobre los canales ópticos de DOT.

La matriz de fibra óptica es posicionada en cada sujeto para marcar los puntos de referencia con cápsulas de vitamina E en el espacio real de medida. Se hizo uso de la herramienta de transformación espacial de SPM para ajustar la imagen T1* de cada sujeto con el modelo de cabeza genérico que ha sido usado para la creación de los FEMs. Figura 63. Las coordenadas de los puntos de referencia marcados con vitamina E se interpolaron y se asignaron al FEM.

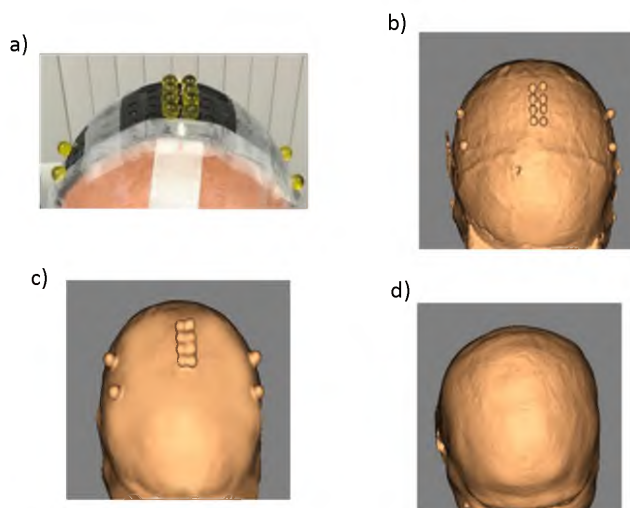


Figura 63. a) Representación de los puntos fiduciales marcados con cápsulas de vitamina E cubriendo el área motora del hemisferio izquierdo y hemisferio derecho. b) Volumen anatómico del sujeto con los marcadores fiduciales sobre la superficie de la cabeza en un espacio real. c) Volumen anatómico del sujeto deformado dentro del espacio del modelo de cabeza genérico. d) Volumen anatómico del modelo de cabeza genérico donde el FEM está creado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

6.1.3. Adquisición de los datos ópticos

Los datos ópticos se adquirieron el sistema de onda continua DYNOT 232. Para el presente estudio se usó 64 fibras ópticas (optodos) que actúan como detectores y 32 de ellas como emisores (co-localizados) proporcionando 2048 canales ópticos, con una frecuencia de muestreo de 1.81 Hz. Los optodos son colocados en una matriz rectangular de 4x16 con una distancia de 1 cm entre ellos. La matriz rectangular se colocó sobre el área motora abarcando el centro de la matriz de optodos, la posición C3 y C4 según el sistema de referencia EEG 10-20 (Klem *et al.*, 1999). Figura 64.

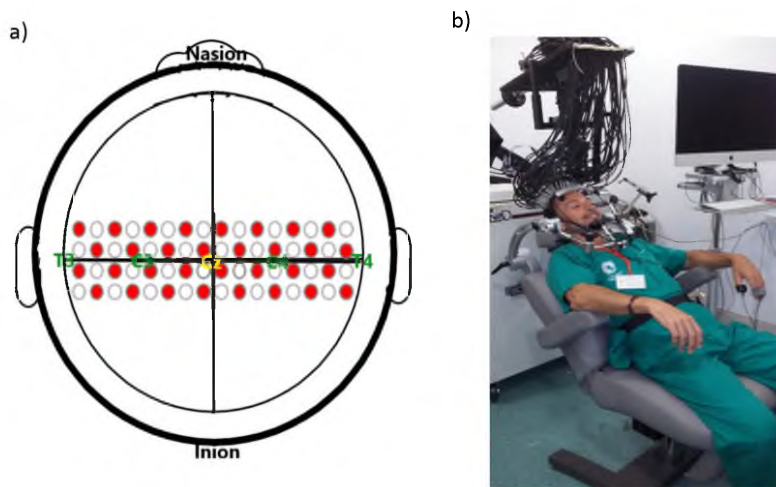


Figura 64. a) Esquema de la posición de la matriz de optodos sobre la corteza motora. Nótese que la matriz cubre la posición C3 y C4 según el sistema de referencia EEG 10-20 permitiendo medir los cambios en el hemisferio izquierdo y derecho simultáneamente. b) Representación de la configuración experimental para el estudio motor: matriz de fibra óptica colocada sobre área motora, sensores fisiológicos, restricción del movimiento de la cabeza y mano derecha libre para ejecutar el movimiento.

6.1.4. Reconstrucción de volúmenes DOT

Para la reconstrucción de los volúmenes DOT se usó la librería de *BrainModeler de NIRx NAVI imaging* que contiene FEMs con las soluciones *forward* para distintas regiones de la cabeza (Xu, Pei and Barbour, 2010), pero no contiene FEMs que cubran áreas motoras para ambos hemisferios cerebrales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

Dado que la matriz de fibra óptica cubre el hemisferio derecho y el hemisferio izquierdo, se seleccionaron dos FEMs que mejor se aproximan a las áreas de medidas. A cada FEM se le asignó las posiciones translocadas de la fibra óptica para cada hemisferio cerebral. El FEM del hemisferio izquierdo contiene 4518 nodos y 19573 tetraedros cuyas dimensiones son 7.65 cm de ancho x 7.05 cm de alto x 7.20 cm de grosor. Figura 65.

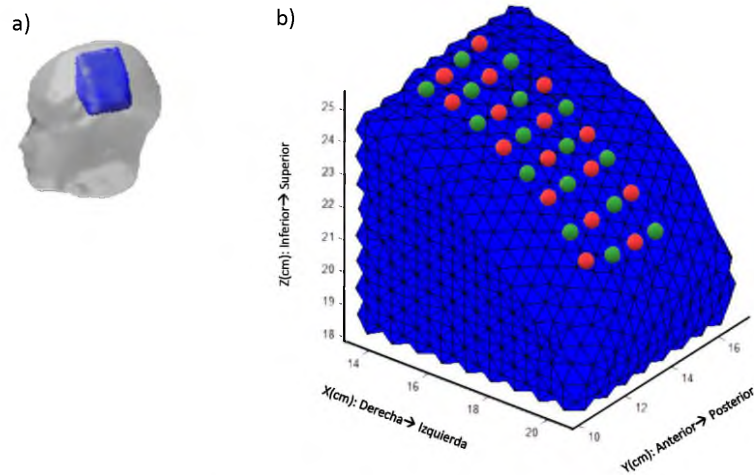


Figura 65. Selección de la malla de elementos finitos. a) Atlas con el FEM sobre el área motora izquierda. b) Localización de la fibra óptica en la superficie de la cabeza. Esferas rojas corresponden a los emisores y todos ellos (esferas rojas y verdes) actúan como detectores.

El FEM del hemisferio derecho contiene 4211 nodos y 18049 tetraedros cuyas dimensiones son 7.33 cm de ancho x 7.08 cm de alto x 7.10 cm de grosor. Figura 66.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

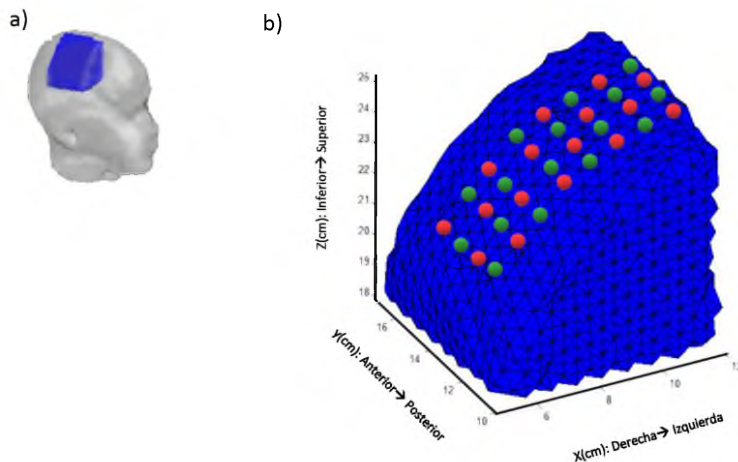


Figura 66. Selección de la malla de elementos finitos. a) Atlas con el FEM sobre el área motora derecha. b) Localización de la fibra óptica en la superficie de la cabeza cubriendo el área motora derecha. Esferas rojas corresponden a los emisores y todos ellos (esferas rojas y verdes) actúan como detectores.

La matriz jacobiana para cada hemisferio cerebral es obtenida por la relación entre el número de nodos del FEM (4518 nodos para el hemisferio izquierdo y 4211 nodos para el hemisferio derecho) y los canales ópticos (512) medidos por la combinación de 16 emisores y 32 detectores localizados en la superficie de la cabeza, cubriendo las áreas motoras de ambos hemisferios cerebrales. Para reconstruir las imágenes DOT, se aplica el método de perturbación definido en la sección 4.2.1.

Un total de 826 volúmenes DOT para el estudio de ejecución motora y 657 volúmenes DOT para el estudio de imaginación motora con una dimensión de 64 x 64 x 64 son reconstruidos en formato *Analyze*, para cada hemisferio cerebral y para cada estado de la hemoglobina (HbO & HbR). La adquisición de todos los volúmenes funcionales es verificada con un tiempo de repetición de 552.5 ms/volumen.

6.1.5. Análisis estadístico para los volúmenes DOT

Los mapas de t-contraste son calculados en SPM8 (Statistic Parametric Mapping, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London). El diseño de la matriz para el estudio de ejecución motora consistía en tres regresores con *onsets*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1416140		Código de verificación: o8sd4C9O
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

para el periodo de descanso (cruz) y *onsets* para los bloques de ejecución de la pinza tocando y sin tocar. El diseño de la matriz para el estudio de imaginería consistía en un regresor con *onsets* para el periodo de descanso (cruz) y *onsets* para los bloques de imaginería motora.

Los regresores fueron convolucionados con la función HRF. La polaridad de la función HRF fue invertida para visualizar la respuesta negativa (HbR) (Uga *et al.*, 2014). Tras la estimación, los mapas de activación fueron generados para los sujetos por aplicación de un análisis de modelo de efecto fijo (Friston *et al.*, 1999). Tres contrastes para el estudio de ejecución motora fueron computados: pinza tocando > cruz, pinza sin tocar > cruz y pinza tocando > pinza sin tocar. Un contraste para el estudio de imaginería motora fue computado: imaginería motora > cruz.

6.1.6. Adquisición de imágenes funcionales en MR

Las imágenes funcionales de MR se adquirieron en un escáner 3.0 T Signa Excite HD (General Electric). Las imágenes T1* fueron adquiridas para precisar la localización anatómica (TR= 6 ms, TE = 1 ms, ángulo de inclinación = 12°, tamaño de la matriz 256x256 pixeles, .98x .98 mm en resolución del plano, espaciado entre cortes = 1mm, grosor de corte = 1mm). Los cortes anatómicos cubren la cabeza entera y fueron adquiridos paralelamente a la comisura anterior-posterior (AC-PC). Dos secuencias de imagen eco-planar (EPI) potenciadas en T2* de 230 volúmenes para el estudio de ejecución motora y 190 volúmenes para el estudio de imaginería motora fueron adquiridas con los siguientes parámetros: 36 cortes axiales, campo de visión de 25.6 mm, grosor del corte = 4mm, espaciado entre corte = 1mm, matriz de 64 x 64 mm, ángulo de inclinación de 90°, TR = 2000 ms, TE = 22.1 ms.

6.1.7. Procesado y análisis estadístico de datos fMRI

Los volúmenes fMRI fueron pre-procesados en SPM8 para aplicar: un realineamiento, un corregistro con la imagen anatómica (T1*) y la normalización a un espacio estándar (en inglés *Montreal Neurological Institute*, MNI). Un suavizado espacial con un diámetro del kernel gaussiano de 8-mm y un filtro de paso alto con una banda

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

de corte de 128s de periodo para eliminar ruido de baja frecuencia correspondiente a la respiración y pulso.

Un modelo general linear fue construido en SPM8 para cada condición. El diseño de la matriz para el estudio de ejecución motora consistía en 3 regresores con *onsets* para el periodo de descanso y *onsets* para los bloques de movimiento de pinza tocando y sin tocar. El diseño de la matriz para el estudio de imaginería motora consistía en un regresor con *onsets* para el periodo de descanso (cruz) y *onsets* para los bloques de imaginería.

Los regresores fueron convolucionados con la función HRF canónica. Tras la estimación, para el estudio de ejecución se ejecutó un análisis de modelo de efecto fijo para generar mapas t-contraste comparando pinza tocando > cruz, pinza sin tocar > cruz y pinza tocando > pinza sin tocar. En el estudio de imaginería motora, el análisis de modelo de efecto fijo se ejecutó para generar mapas t-contraste para comparar imaginería motora > cruz.

6.1.8. Mapas-t individuales

En los resultados solo se representa el área cerebral que abarca el FEM, las regiones extracerebrales son enmascaradas.

Previo al estudio de grupo se analizaron los mapas de activación cerebral sobre un sujeto sano y diestro, que ejecutó el movimiento de pinza entre el dedo índice y pulgar tocando *versus* a una condición de reposo (cruz). El análisis individual permite observar la distribución espacial de las activaciones cerebrales dadas por la señal BOLD y la HbO en ambos hemisferios cerebrales tras un análisis de primer nivel computado en SPM8. Figura 67.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

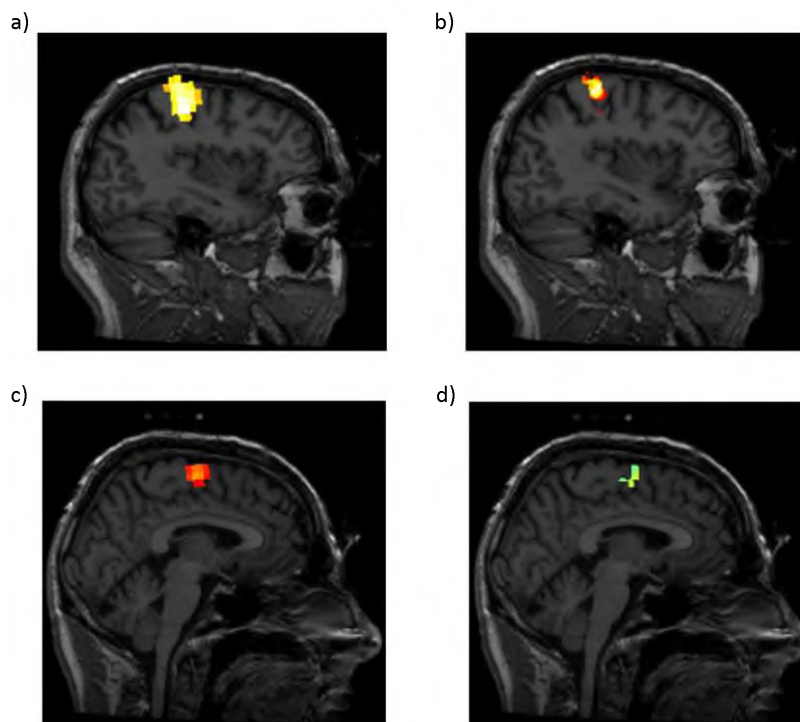


Figura 67. Mapas t-contraste para el contraste pinza tocando > cruz en vista sagital. Los mapas-t son corregistrados con la imagen anatómica del sujeto. El p-valor <0.001 a nivel de vóxel para las señales a) BOLD en el hemisferio izquierdo, b) HbO en el hemisferio izquierdo, c) BOLD en el hemisferio derecho y d) HbO en el hemisferio derecho.

El análisis individual muestra que, tanto para medidas en fMRI como para medidas DOT, las activaciones cerebrales se ubican principalmente en el área motora primaria izquierda y el área motora suplementaria. Los focos de activación cerebral se ubican en la misma región anatómica para ambas señales, BOLD y HbO.

Un análisis individual en SPM8 se computó para comparar el movimiento de pinza entre el dedo índice y pulgar sin tocar *versus* a una condición de reposo (cruz). Figura 68.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1416140	Código de verificación: o8sd4C9O
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

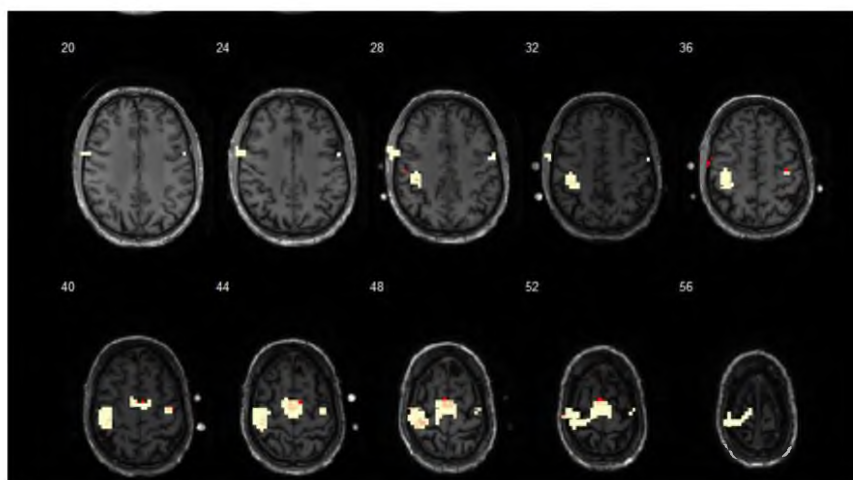


Figura 68. Mapas-t para el contraste pinza sin tocar>cruz en vista sagital. Los mapas-t son corregistrados con la imagen anatómico del sujeto. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la señal BOLD (amarilla) y la HbO (roja) para ambos hemisferios.

Al igual que para la acción tocando los dedos vs cruz, para la acción sin tocar los dedos índice y pulgar vs al periodo de descanso, los mapas t-contrastes muestran activaciones cerebrales principalmente en el área motora primaria izquierda y en el área motora suplementaria.

Con el fin de determinar una posible relación entre los mapas-t para los contrastes pinza tocando > cruz y pinza sin tocar > cruz proyectados sobre la imagen anatómica del sujeto, se analizaron el número de voxels comunes entre los focos de activación cerebral representados por la señal HbO y la señal BOLD en ambos hemisferios cerebrales. Tabla 5.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

Contraste	Hemisferio	Coordenadas del pico en individual			Número de voxels comunes
		x	y	z	
Pinza tocando > cruz (T:3.9 , p < 0.001)	Izquierdo	-33	10	29	41
Pinza tocando > cruz (T:3.9 , p < 0.001)	Izquierdo	-45	18	30	10
Pinza tocando > cruz (T:2.36 , p < 0.001)	Derecho	6.5	29	41	20
Pinza sin tocar > cruz (T:4.17 , p < 0.001)	Izquierdo	38	21	40	5
Pinza sin tocar > cruz (T:4.17 , p < 0.001)	Izquierdo	-1	29	41	15
Pinza sin tocar > cruz (T:4.17 , p < 0.001)	Derecho	-33	5.3	38	12

Los resultados muestran mayor número de voxels comunes en el hemisferio izquierdo que en el hemisferio derecho para la conjunción de HbO-BOLD, pues la acción de pinza se ejecutó con la mano derecha.

Se concluye con este estudio que, los focos de activación cerebral dados por los mapas-t medidos por DOT siguen una distribución espacial ajustada a los mapas-t proporcionados por medidas en fMRI.

6.1.9. Mapas-t de grupo para el estudio de ejecución motora

Un análisis de efecto fijo para un grupo de ocho participantes fue computado usando el SPM8. Todos los resultados son normalizados a un espacio estándar MNI y representados en el software XjView 8.1 definido en la sección 5.3.2. Por el uso de dos FEMs independientes para cada hemisferio cerebral, se representan por separado los mapas-t de activación cerebral para cada hemisferio. Además, en los resultados solo se representa el área que abarca el FEM, las regiones extracerebrales son enmascaradas.

El mapa de activación cerebral para el contraste pinza tocando > cruz medido por DOT y correspondiente al hemisferio izquierdo son representados en vista sagital para la señal HbO (T:4.17, p<0.001) como muestra la Figura 69.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1416140	Código de verificación: o8sd4C90
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

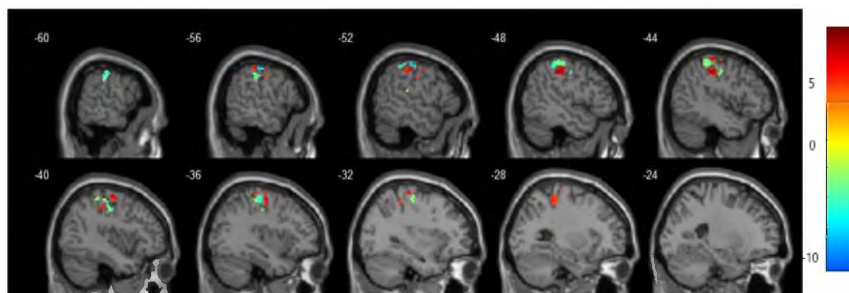


Figura 69. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la HbO en el hemisferio izquierdo. Nótese el aumento (rojo) y disminución (verde) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el área motora primaria (barra de colores).

El mapa de activación cerebral para el contraste pinza tocando> cruz medido por DOT y correspondiente al hemisferio izquierdo son representados en vista sagital para la señal HbR (T:4.69, p<0.001) como muestra la Figura 70.

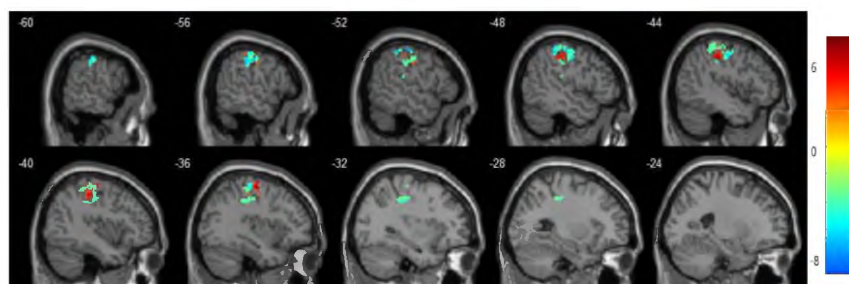


Figura 70. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la HbO en el hemisferio izquierdo. Nótese el aumento (rojo) y disminución (verde) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbR en el área motora primaria (barra de colores).

El mapa de activación cerebral para el contraste pinza tocando> cruz medido por la fMRI y correspondiente al hemisferio izquierdo son representados en vista sagital para la señal BOLD (T:4.7, p<0.001) como muestra la Figura 71.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

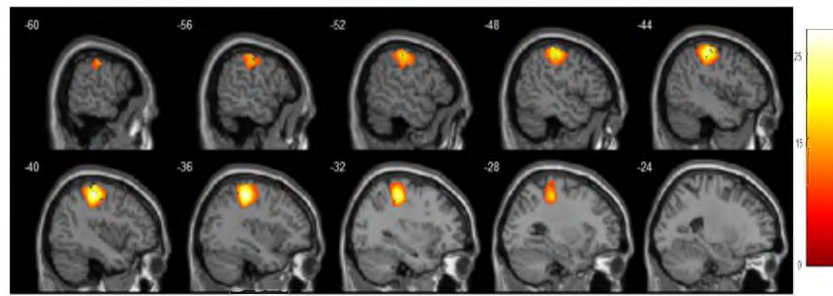


Figura 71. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la señal BOLD en el hemisferio izquierdo.

El mapa de activación cerebral para el contraste pinza tocando> cruz medido por DOT y correspondiente al hemisferio derecho son representados en vista sagital para la señal HbO (T:1.95, p<0.05) como muestra la Figura 72.

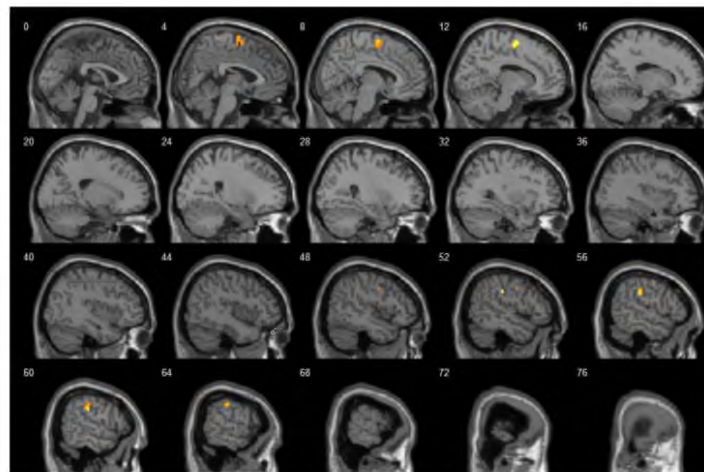


Figura 72. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO en el hemisferio derecho.

El mapa de activación cerebral para el contraste pinza tocando> cruz medido por DOT y correspondiente al hemisferio derecho son representados en vista sagital para la señal HbO (T:1.9, p<0.05) como muestra la Figura 73.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

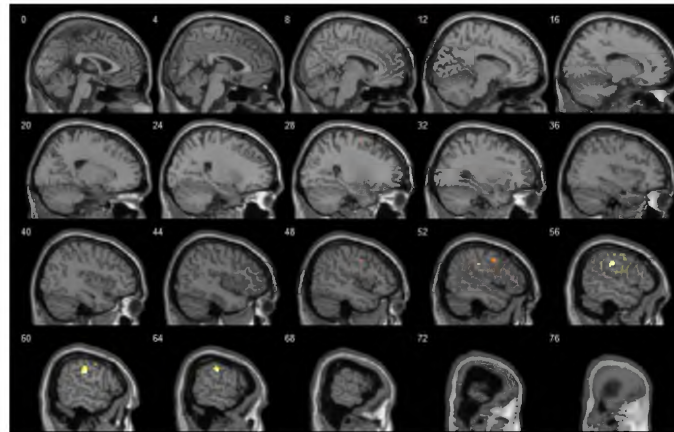


Figura 73. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbR en el hemisferio derecho.

El mapa de activación cerebral para el contraste pinza tocando > cruz medido por la fMRI y correspondiente al hemisferio derecho son representados en vista sagital para la señal BOLD (T:5.7, $p < 0.001$) como muestra la Figura 74.

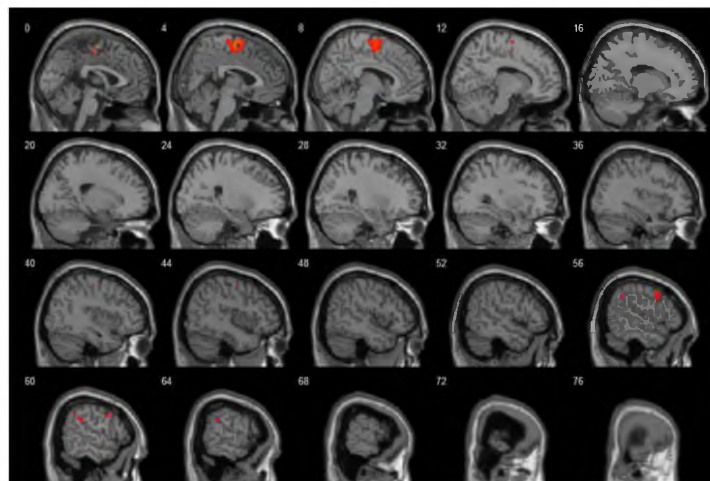


Figura 74. Mapa-t para el contraste pinza tocando>cruz normalizado a un espacio estándar MNI en vista sagital. P-valor<0.001 a nivel de vóxel para la señal BOLD en el hemisferio derecho.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

Los mapas-t para el contraste pinza tocando > cruz representados en el hemisferio izquierdo muestran focos de activación cerebral en el área motora izquierda primaria (M1). Mientras que los mapas-t representados en el hemisferio derecho, los focos de activación cerebral se muestran principalmente en el área motora suplementaria (AMS).

Para observar las áreas cerebrales implicadas en el contraste pinza sin tocar > cruz, se computó un análisis de efecto fijo en SPM8 para un grupo de ocho participantes. Todos los resultados son normalizados a un espacio estándar MNI y representados en xjView 8.1. Los mapas-t de activación cerebral medido por DOT y fMRI, correspondiente al hemisferio izquierdo son representados en vista sagital para la señal HbO (T:4.17, $p < 0.001$) y para la señal BOLD (T: 8.2, $p\text{-valor} < 0.001$) como muestra la Figura 75.

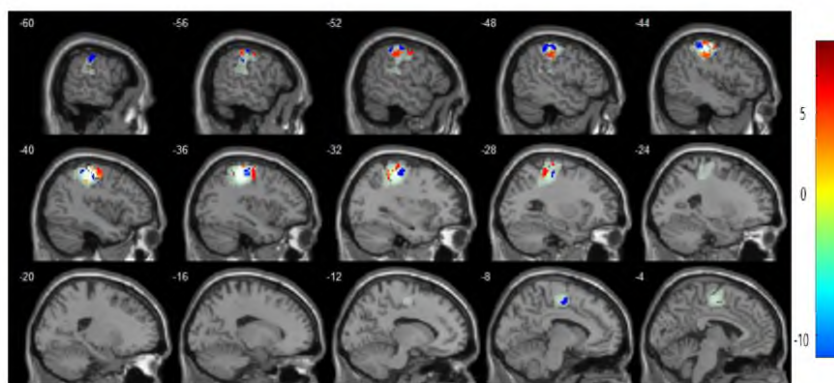


Figura 75. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar > cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor < 0.001 a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio izquierdo (barra de colores).

Los mapas-t de activación cerebral medido por DOT y fMRI, correspondiente al hemisferio izquierdo son representados en vista sagital para la señal HbR (T:3.09, $p < 0.001$) y para la señal BOLD (T: 8.2, $p\text{-valor} < 0.001$) como muestra la Figura 76.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

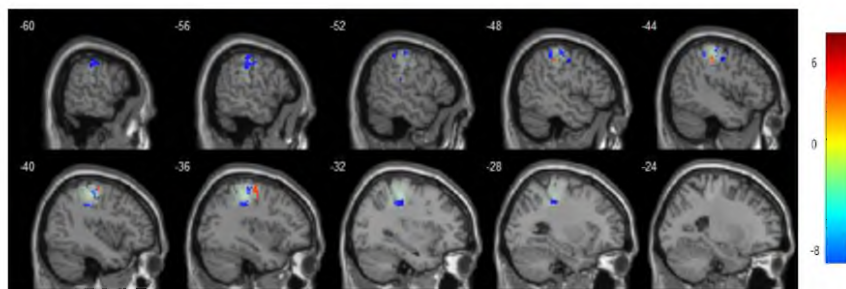


Figura 76. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar > cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor < 0.001 a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbR en el hemisferio izquierdo (barra de colores).

Los mapas-t de activación cerebral medido por DOT y fMRI, correspondiente al hemisferio derecho son representados en vista sagital para la señal HbO (T:1.64, p<0.05) y para la señal BOLD (T: 3.92, p-valor<0.001) como muestra la Figura 77.



Figura 77. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar > cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y, p-valor < 0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio derecho (barra de colores).

Los mapas-t de activación cerebral medido por DOT y fMRI, correspondiente al hemisferio derecho son representados en vista sagital para la señal HbR (T:1.64, p<0.05) y para la señal BOLD (T: 3.92, p-valor<0.001) como muestra la Figura 78.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

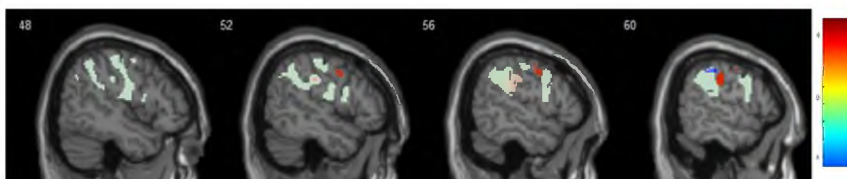


Figura 78. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar > cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y, p-valor < 0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio derecho.

Los mapas-t para el contraste pinza sin tocar > cruz muestran focos de activaciones cerebrales en el área motora primaria izquierda y en el área motora suplementaria para las señales HbO, HbR y BOLD, al igual que los resultados mostrados por el contraste pinza tocando > cruz.

Con el fin de observar el efecto de la acción pinza, se computó en SPM8 un análisis de efecto fijo para el contraste pinza tocando > pinza sin tocar. Todos los resultados son normalizados a un espacio estándar MNI y representados en el software xjView 8.1. Los mapas-t de activación cerebral medido por DOT y fMRI, correspondiente al hemisferio izquierdo son representados en vista sagital para la señal HbO (T: 1.64, p < 0.05) y para la señal BOLD (T: 6.3, p-valor < 0.001) como muestra la Figura 79.

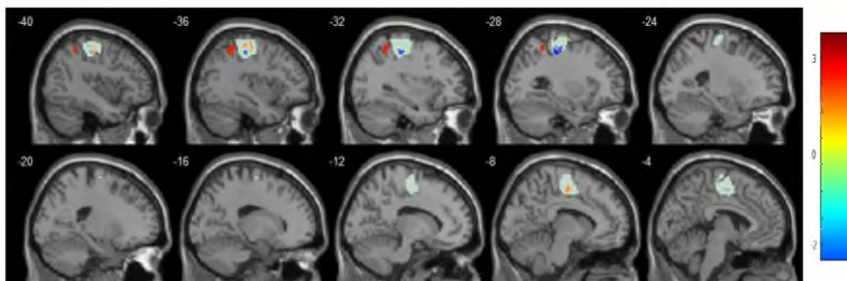


Figura 79. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar > cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y p-valor < 0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio izquierdo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

Los mapas-t de activación cerebral medido por DOT y fMRI, correspondiente al hemisferio izquierdo son representados en vista sagital para la señal HbR (T:1.64, $p < 0.05$) y para la señal BOLD (T: 6.3, $p\text{-valor} < 0.001$) como muestra la Figura 80.

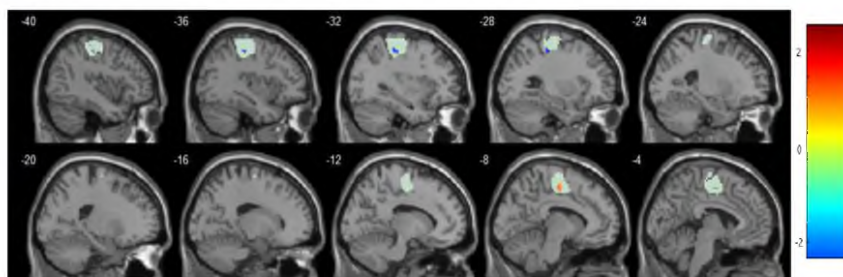


Figura 80. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar > cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbR (rojo y azul) y, p-valor < 0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio izquierdo.

Los mapas-t de activación cerebral medido por DOT y fMRI, correspondiente al hemisferio derecho son representados en vista sagital para la señal HbO (T:1.64, $p < 0.05$) y para la señal BOLD (T: 6.3, $p\text{-valor} < 0.001$) como muestra la Figura 81. Dado que no existen voxels comunes entre la señal BOLD-HbO y la señal BOLD-HbR solo se representa la HbO.

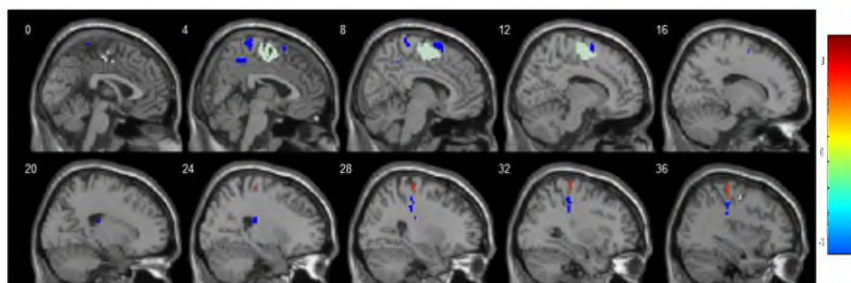


Figura 81. Mapa-t para el contraste pinza sin tocar > cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbO (rojo y azul) y, p-valor < 0.001 a nivel de vóxel señal BOLD (verde). Nótese el aumento (rojo) y la disminución (azul) con respecto al basal (amarillo) de la señal HbO en el hemisferio derecho.

Los mapas-t para el contraste pinza tocando > pinza sin tocar muestran menor número focos de activación cerebral en el área motora izquierda, que las activaciones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

mostradas por los mapas-t cuando se compara la acción de pinza con respecto a un periodo basal. Además, en el hemisferio derecho tanto las señales HbO & HbR, como la señal BOLD muestran incrementos menos significativos ($p < 0.05$, FDR corregido) que el hemisferio izquierdo ($p < 0.001$).

Los mapas-t resultado de medidas con DOT y fMRI fueron analizados espacialmente mediante análisis de conjunción espacial que permite determinar activaciones comunes a través de todos los sujetos o tareas creando una intersección de los mapas estadísticos con un umbral de $p < 0.05$ (Nichols *et al.*, 2005). De este modo se puede determinar el nivel de complementariedad entre las señales HbO-BOLD y HbR-BOLD. Tabla 6.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

Tabla 6. Representación del número de voxels comunes por área anatómica para una combinación entre HbO-BOLD y HbR-BOLD.

Área anatómica	Coordenadas del pico en MNI			Número de voxels
	x	y	z	
<i>Hemisferio Izquierdo</i>				
<i>Contraste pinza tocando > cruz (T:4.7, p < 0.001) HbO∩BOLD</i>				
Giro Postcentral Izquierdo	-52	-16	38	7
Parietal Inferior Izquierdo BA2	-44	-28	40	164
Giro Postcentral Izquierdo BA3	-54	-12	44	10
Giro Postcentral Izquierdo BA4	-50	-8	46	6
Giro Precentral Izquierdo BA4	-28	-40	50	60
Giro Precentral Izquierdo BA6	-36	-14	52	47
Giro Postcentral Izquierdo Lóbulo Parietal	-44	-30	60	15
Giro Precentral BA4	-34	-28	62	26
<i>Contraste pinza tocando > cruz (T:4.7, p < 0.001) HbR∩BOLD</i>				
Giro Postcentral Izquierdo	-56	-14	38	7
Parietal Inferior Izquierdo	-46	-26	40	171
Precentral Izquierdo BA6	-36	-12	52	41
Giro Postcentral Izquierdo	-40	-42	62	7
Giro Postcentral Izquierdo BA4	-36	-30	64	6
<i>Hemisferio Derecho</i>				
<i>Contraste pinza tocando > cruz (T:1.9, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
Área Suplementaria Motora Derecha	12	-8	56	153
<i>Contraste pinza tocando > cruz (T:1.9, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
Giro Postcentral Derecho	56	-28	30	132
Giro Precentral Derecho	52	0	36	69
Frontal Superior Derecho	30	-4	60	17
<i>Hemisferio Izquierdo</i>				
<i>Contraste pinza sin tocar > cruz (T:3.09, p < 0.001) HbO∩BOLD</i>				
Giro Postcentral Izquierdo BA2	-42	-28	48	168
Giro Postcentral Izquierdo BA3	-54	-10	42	15
Giro Postcentral Izquierdo BA4	-32	-34	58	112
Giro Precentral Izquierdo	-40	-24	60	135
<i>Contraste pinza sin tocar > cruz (T:3.09, p < 0.001) HbR∩BOLD</i>				
Giro Postcentral Izquierdo BA2	-40	-28	48	28
Giro Precentral Izquierdo BA4	-38	-18	58	49
<i>Hemisferio Derecho</i>				
<i>Contraste pinza sin tocar > cruz (T:1.64, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
Área Suplementaria Motora Derecha	12	-8	56	120
<i>Contraste pinza sin tocar > cruz (T:1.64, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
Área Suplementaria Motora Derecha	56	-28	30	29
<i>Hemisferio Izquierdo</i>				
<i>Contraste pinza tocando > pinza sin tocar (T:1.64, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
Giro Postcentral Izquierdo BA3	-38	-22	48	46
Área Suplementaria Motora Izquierda	-8	-14	48	20
<i>Contraste pinza tocando > pinza sin tocar (T:1.64, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
Giro Postcentral Izquierdo BA3	-40	-22	48	6

170

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

Área Suplementaria Motora Izquierda	-8	-14	48	23
<i>Hemisferio Derecho</i>				
<i>Contraste pinza tocando > pinza sin tocar (T:1.64, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
No presenta voxels comunes				
<i>Contraste pinza tocando > pinza sin tocar (T:1.64, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
No presenta voxels comunes				

Los resultados del análisis de conjunción entre los mapas-t de HbO-BOLD y HbR-BOLD muestran que durante la ejecución de la pinza se activan áreas circundantes a los giros precentrales y giros postcentrales en el hemisferio izquierdo. Además, la acción de pinza tocando recluta más áreas cerebrales que la acción de pinza sin tocar. En el hemisferio derecho se muestra un menor número de áreas cerebrales implicadas durante la acción de pinza, si se compara con el hemisferio izquierdo.

Los resultados de un grupo de sujetos muestran regiones anatómicas comunes entre cada estado de la hemoglobina (HbO y HbR) y la señal BOLD. Pues, indica que el tratamiento de las señales DOT desarrollado en la presente tesis doctoral permite la realización de estudios en áreas motoras, tanto a nivel individual como en estudios de grupo donde los mapas-t son normalizados a un espacio estándar MNI.

6.1.10. Mapas-t de grupo para el estudio de imaginación motora

Estudios previos muestran que existen dos tipos de imaginación motora, la imaginación visual donde los participantes imaginan el movimiento y la imaginación cinestésica donde los participantes imaginan y sienten las sensaciones que producen el movimiento (Batula *et al.*, 2017). Dado que la imaginación cinestésica muestran activaciones cerebrales, sobre todo, en áreas motoras y asociadas (Hétu *et al.*, 2013), en el presente trabajo se llevó a cabo la imaginación cinestésica por parte de los sujetos experimentales.

Con el fin de identificar áreas motoras durante la ejecución de la tarea, se computó un análisis de efecto fijo en SPM8 para un grupo de ocho participantes para el contraste imaginación motora > cruz. Todos los resultados son normalizados a un espacio estándar MNI y representados en el software xjView 8.1. Los mapas-t de activación cerebral resultado de medidas por sistemas DOT y fMRI, correspondiente al hemisferio izquierdo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

son representados en vista sagital para las señales HbO & HbR (T:3.09, $p < 0.001$) y para la señal BOLD (T: 6.3, $p\text{-valor} < 0.001$) como muestra la Figura 82.

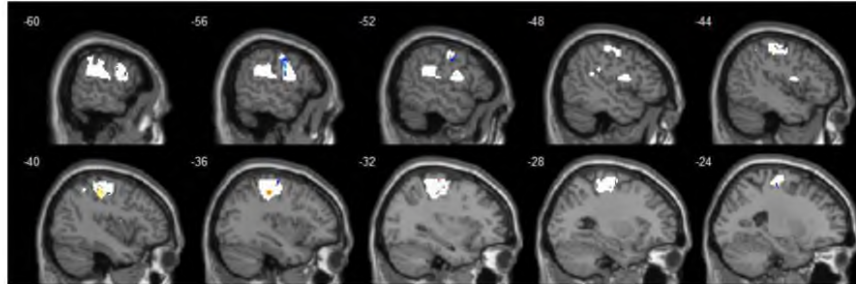


Figura 82. Mapa-t para el contraste imaginaria motora >cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor < 0.001 a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y BOLD (blanco) en el hemisferio izquierdo.

Los mapas-t resultado de medidas con sistemas DOT y fMRI, son representados en vista sagital para la señal HbO & HbR (T:1.64, $p < 0.001$) y para la señal BOLD (T: 6.3, $p\text{-valor} < 0.001$) en el hemisferio derecho como muestra la Figura 83.

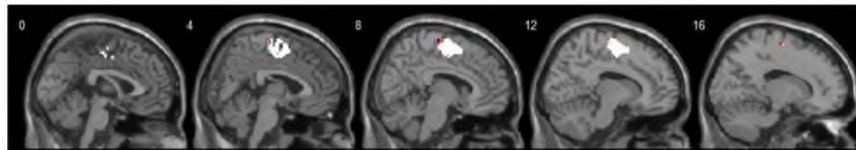


Figura 83. Mapa-t para el contraste imaginaria motora >cruz normalizado a un espacio estándar MNI, en vista sagital. P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo) & HbR (azul) y p-valor < 0.001 a nivel de vóxel para la señal BOLD (blanco) en el hemisferio derecho.

Los mapas-t muestran que las señales HbO & HbR tienen una distribución espacial similar a los mapas-t de la señal BOLD cubriendo regiones anatómicas motoras. Las señales de HbO & HbR muestran mayor significación en el hemisferio izquierdo ($p < 0.001$) que en el hemisferio derecho ($p < 0.05$, FDR corregido).

Los mapas-t para DOT y fMRI fueron analizados espacialmente para determinar el nivel de complementariedad y áreas funcionales coincidentes durante la imaginaria motora. Tabla 7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

Tabla 7. Representación del número de voxels comunes por área anatómica para una combinación entre HbO-BOLD y HbR-BOLD.				
Área anatómica	Coordenadas del pico en MNI			Número de voxels
	x	y	z	
<i>Hemisferio Izquierdo</i>				
<i>Contraste imaginería > cruz (T:3.09, p < 0.001) HbO∩BOLD</i>				
Giro Postcentral Izquierdo BA2	-38	-28	44	75
Giro Precentral Izquierdo	-38	-18	56	5
Giro Precentral Izquierdo BA4	-34	-26	64	5
<i>Contraste imaginería > cruz (T:3.09, p < 0.001) HbR∩BOLD</i>				
Giro Postcentral Izquierdo BA2	-54	-6	20	32
Giro Postcentral Izquierdo BA6	-52	-10	40	16
Giro Precentral Izquierdo	-26	-20	56	7
Giro Precentral Izquierdo	-36	-16	60	7
<i>Hemisferio Derecho</i>				
<i>Contraste imaginería > cruz (T:1.64, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
Área Suplementaria Motora Derecha	58	-34	30	6
Área Suplementaria Motora Derecha	14	-14	62	49
Giro Precentral Derecho	34	-10	50	16
<i>Contraste imaginería > cruz (T:1.9, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
Giro Precentral Derecho	34	-12	50	18

El análisis de conjunción entre los mapas-t para HbO-fMRI y HbR-fMRI muestran que las áreas anatómicas complementarias entre señales DOT y señal BOLD cubren regiones motoras y regiones circundantes durante la ejecución de la imaginería motora (Batula *et al.*, 2017).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

6.2. *Discusión de experimentos en áreas motoras*

Una gran cantidad de estudios funcionales se han focalizado en detectar patrones de actividad cerebral durante tareas motoras como movimientos simples de la mano o de los dedos (Cramer *et al.*, 1999)(Rao *et al.*, 1993)(Verstynen *et al.*, 2005). La cantidad de información que proporciona los movimientos simples, ha generado la aplicación de paradigmas motores en diversos aspectos de la clínica (Chen *et al.*, 2006)(Ward and Cohen, 2004).

Estudios previos muestran que durante movimientos simples de los dedos se activan regiones cerebrales en la corteza motora y somatosensorial, tanto contralateral como ipsilateral, extendiéndose sobre el giro pre y postcentral (Naccarato *et al.*, 2006)(Calautti, Serrati and Baron, 2001). Los mapas-t contrastes dados para el estudio de ejecución motora muestran que se activan principalmente el hemisferio contralateral para medidas de fMRI, como para medidas DOT.

La acción de pinza tocando entre el dedo índice y pulgar al final del movimiento y la acción de pinza sin tocar el dedo índice y pulgar al final del movimiento, con la mano derecha inducen cambios significativos ($p < 0.001$) en las señales HbO, HbR y BOLD en la circunvolución precentral o área motora primaria izquierda (Brodmann, BA4). Además, se observa la activación de áreas motoras suplementarias (AMS), encargada del planeamiento, preparación y ejecución de acciones motoras (Obrig *et al.*, 1996)(Christensen *et al.*, 2000).

Para el contraste pinza tocando > pinza sin tocar, los resultados muestran que se activan principalmente dos áreas anatómicas bilaterales: el área motora suplementaria (BA6) y áreas somatosensorial (BA1, BA2 y BA3), principalmente BA3. Los resultados para HbO, HbR y BOLD son esperados, pues BA6 y BA3 forman parte del sistema somatosensorial que está implicado en el proceso de percepción de estímulos como es el tacto.

Si los participantes imaginan la acción de pinza entre el dedo índice y pulgar, se asume que se activan las mismas regiones motoras. Al igual que el estudio de ejecución, en el estudio de imaginación motora, los mapas-t para la HbO, HbR y BOLD muestran

174

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

activaciones principalmente en BA4, BA2 y BA6 bilateral, que corresponden a regiones motoras, somatosensoriales y suplementaria.

Por un lado, la activación en regiones BA4 durante la imaginación motora dado por los mapas-t han sido observados en estudios con estimulación magnética transcranial (Menz *et al.*, 2009) y en estudios sobre sujetos individuales (Hétu *et al.*, 2013). La excitabilidad en regiones motoras incrementa durante la imaginación motora.

Por otro lado, se muestran activaciones en BA2 y BA6 bilateral, que no solo es responsable de la preparación y ejecución del movimiento. Además, suprime movimientos que son representados en el sistema motor, pero no son ejecutados (Enzinger *et al.*, 2008) hecho que ocurre durante la imaginación cinestésica.

Se concluye que el tratamiento de datos DOT presentado en la presente tesis doctoral es validado con el estudio motor de ejecución, tanto a nivel individual como para un grupo de sujetos. Además, es posible identificar activaciones cerebrales durante la imaginación motora, tarea que genera activaciones cerebrales con amplitudes menores que tareas de ejecución. Tanto la bibliografía, como los mapas-t resultado de medidas en fMRI muestran la fiabilidad y reproducibilidad de estudios funcionales motores por el uso del tratamiento de datos DOT.

Acoplamiento neurovascular

Los estados de la hemoglobina medidos por DOT proporcionan información complementaria a las mediciones de fMRI. Cuando se comparan espacialmente mapas-t obtenidos por DOT y por fMRI, tanto la HbO como la HbR muestran voxels comunes con la señal BOLD. Si se analizan por separado, puede parecer que HbO y BOLD están en mayor concentración que la HbR (Strangman *et al.*, 2002).

La vasodilatación generada por la activación neuronal se refleja en las señales HbO y BOLD. En algunos casos, la HbR se muestra en mayor cantidad en el hemisferio contralateral. En el caso de la HbO o BOLD aparecen en regiones cerebrales aisladas. Una posible explicación es que la HbR aumentó durante la activación neural y posteriormente, se lavó con sangre oxigenada que provenía de la vasodilatación

175

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

(Stefanovic *et al.*, 2006). El sistema DOT puede detectar estos aumentos de HbR que no se han lavado como se muestra en la Figura 84.

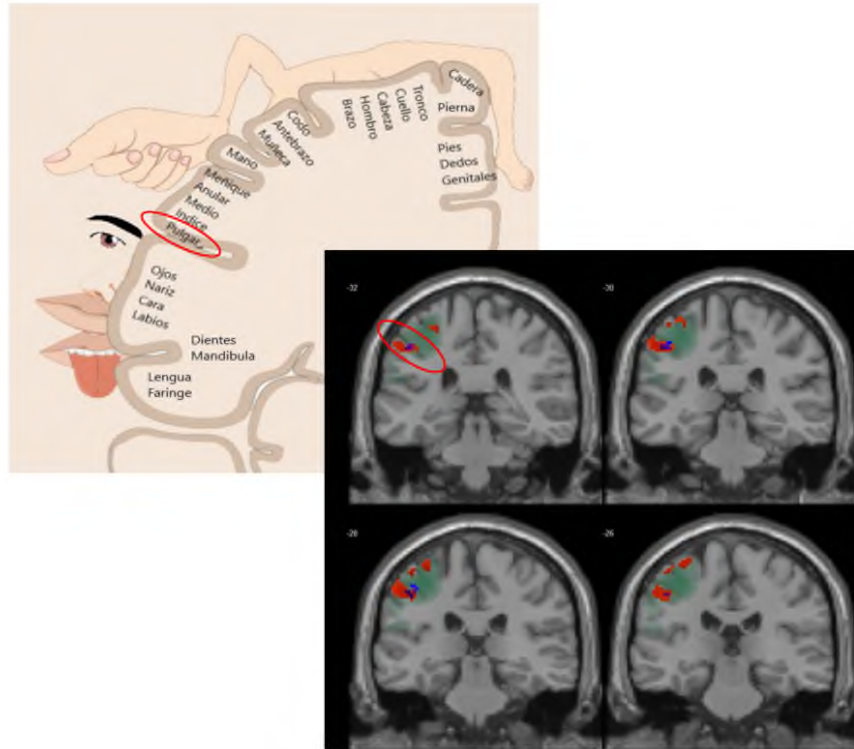


Figura 84. Figura del homúnculo de Penfield. Mapas-t para el contraste pinza tocando > cruz dados por un análisis de grupo, en vista coronal. Los resultados son normalizados a un espacio estándar MNI. P-valor<0.001, FDR corregido a nivel de vóxel para la HbR (azul), HbO (roja) y BOLD (verde). Nótese el incremento de la HbR en el giro precentral y, de la HbO entorno a la HbR en la misma región anatómica que cubre la señal BOLD. Nótese la localización del movimiento del dedo pulgar a nivel del giro cerebral (línea roja).

Durante la ejecución de la pinza entre el dedo índice y el dedo pulgar se activan regiones motoras que se extienden por el giro pre y postcentral contralateral. Los resultados dados por DOT muestran que la HbR incrementa en el giro precentral, que corresponde con el movimiento del pulgar según el homúnculo cortical, que representa el mapa motor (Saladin, 2003). Mientras, la HbO incrementa entorno a la HbR, pues aún no ha sido lavada. Estas diferencias hemodinámicas en una región concreta no pueden

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

distinguirse en medidas de fMRI, pues la señal BOLD es representada como una mezcla de HbR y HbO.

Desde el punto de vista del acoplamiento neurovascular, DOT brinda mayor información sobre los cambios hemodinámicos con una resolución espacial a nivel de cisura cerebral.

Consideraciones generales para los estudios funcionales asociados a tareas

El uso de FEMs creados en una cabeza genérica para resolver el modelo *forward* hace necesario corregir la anatomía específica de sujeto (imagen T1*) con el modelo de cabeza genérico donde se ha creado el FEM. El procedimiento podría reducir la precisión espacial de las activaciones, pues existe variabilidad en las estructuras cerebrales y el grosor del tejido extracerebral entre sujetos (Koch *et al.*, 2010). Los patrones de activación medidos solo pueden corregirse con las imágenes MRI para un sujeto individual, teniendo en cuenta las coordenadas espaciales, que son necesarias para las correlaciones cráneo-cerebro.

Un enfoque que podría minimizar errores de reconstrucción y mejorar la precisión espacial podría ser, crear FEMs para una plantilla cerebral estándar (Li *et al.*, 2017) o específica de sujeto (Cooper *et al.*, 2012) donde el modelo *forward* considere diferentes propiedades ópticas para cada capa de tejido.

El uso de SPM como herramienta hace que en estudios de fMRI, la probabilidad de obtener uno o más focos de activación a nivel de vóxel sea pequeña, por ejemplo, a un $p < 0.05$. El suavizado espacial que aplica un kernel gaussiano permite un avance en la detección de focos de activación en SPM, así la información del volumen de activación está incluida en el análisis de cambios significativos (Friston, Worsley, *et al.*, 1994). En estudios DOT, la probabilidad de obtener focos de activación es mayor al mismo p-valor. Los volúmenes DOT obtenidos tras el tratamiento de datos propuesto en la presente tesis doctoral son lo suficientemente robustos para ser estimados, proporcionando focos de activación cerebral sin aplicar kernel gaussiano, a diferencia de otros paquetes estadísticos como el NIRS-SPM (Ye *et al.*, 2009) que aplica un tratamiento para el ruido en datos de fNIRS.

177

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

SPM aplica una estadística paramétrica a nivel de vóxel. Los resultados estadísticos son proyectados en una imagen que posteriormente, es interpretada como un proceso estadístico espacialmente extendido (Friston, Holmes, *et al.*, 1994). El tratamiento de datos DOT permite un análisis GLM vóxel a vóxel sobre volúmenes DOT reconstruidos para cada estado de la hemoglobina HbR y HbO, a diferencia de otros autores que aplican el GLM previa reconstrucción de la imagen (Lin *et al.*, 2014).

Consideraciones metodológicas

Los principios físicos de transporte de fotones en un medio dispersivo pueden restringir la precisión de la reconstrucción de la imagen. Asumir las propiedades ópticas en un sujeto limita la precisión de reconstrucción (Koch *et al.*, 2010).

La localización de las fibras ópticas sobre la cabeza del sujeto para la generación del FEM puede introducir errores de localización espacial debido a procedimientos de transformación. Además, el FEM pre-calculado sobre una cabeza genérica no tiene en cuenta que el grosor de las capas extracerebrales que varía entre sujetos y puede reducir la precisión espacial de los focos de activación cerebral.

En el presente capítulo se ha descrito el objetivo específico definido como validación del tratamiento de datos DOT asociado a tareas motoras.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

6.3. Bibliografía

- Batula, A. M. et al. (2017) 'Comparison of brain activation during motor imagery and motor movement using fNIRS', Computational intelligence and neuroscience. *Hindawi*, 2017.
- Boecker, H. et al. (2002) A H2150 positron emission tomography study on mental imagery of movement sequences—the effect of modulating sequence length and direction, *NeuroImage*. Elsevier.
- Calautti, C., Serrati, C. and Baron, J. C. (2001) 'Effects of age on brain activation during auditory-cued thumb-to-index opposition: a positron emission tomography study', *Stroke. Am Heart Assoc*, 32(1), pp. 139–146.
- Chen, X. K. et al. (2006) 'Functional magnetic resonance mapping of motor cortex in patients with mass lesions near primary motor and sensory cortices', in Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE. *IEEE*, pp. 1877–1880.
- Christensen, L. O. D. et al. (2000) 'Cerebral activation during bicycle movements in man', *Experimental Brain Research*. Springer, 135(1), pp. 66–72.
- Cooper, R. J. et al. (2012) 'Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies', *NeuroImage*. Elsevier, 62(3), pp. 1999–2006.
- Cramer, S. C. et al. (1999) 'Activation of distinct motor cortex regions during ipsilateral and contralateral finger movements', *Journal of neurophysiology. Am Physiological Soc*, 81(1), pp. 383–387.
- Enzinger, C. et al. (2008) 'Brain motor system function in a patient with complete spinal cord injury following extensive brain-computer interface training', *Experimental brain research*. Springer, 190(2), pp. 215–223.
- Friston, K. J., Worsley, K. J., et al. (1994) 'Assessing the significance of focal activations using their spatial extent', *Human brain mapping. Wiley Online Library*, 1(3), pp. 210–220.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., et al. (1994) 'Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach', *Human brain mapping. Wiley Online Library*, 2(4), pp. 189–210.
- Friston, K. J. et al. (1999) 'Multisubject fMRI studies and conjunction analyses', *Neuroimage*. Elsevier, 10(4), pp. 385–396.
- Gemignani, A. et al. (2004) 'Influence of mental motor imagery on the execution of a finger-to-thumb opposition task.', *Archives italiennes de biologie*, 142(1), pp. 1–9.
- Guillot, A. et al. (2009) 'Brain activity during visual versus kinesthetic imagery: an fMRI study', *Human brain mapping. Wiley Online Library*, 30(7), pp. 2157–2172.
- Hanakawa, T., Dimyan, M. A. and Hallett, M. (2008) 'Motor planning, imagery, and execution in the distributed motor network: a time-course study with functional MRI', *Cerebral cortex. Oxford University Press*, 18(12), pp. 2775–2788.
- Héту, S. et al. (2013) 'The neural network of motor imagery: an ALE meta-analysis', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Elsevier, 37(5), pp. 930–949.
- Klem, G. H. et al. (1999) 'The ten-twenty electrode system of the International Federation', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 52(3), pp. 3–6.
- Koch, S. P. et al. (2010) 'High-resolution optical functional mapping of the human somatosensory cortex', *Frontiers in neuroenergetics*. *Frontiers*, 2, p. 12.
- Li, L. et al. (2017) 'Are there gender differences in young vs. aging brains under risk decision-making? An optical brain imaging study', *Brain imaging and behavior*. Springer, 11(4), pp. 1085–1098.
- Lin, Z. et al. (2014) 'Atlas-guided volumetric diffuse optical tomography enhanced by generalized linear model analysis to image risk decision-making responses in young adults', *Human brain mapping. Wiley Online Library*, 35(8), pp. 4249–4266.
- Menz, M. M. et al. (2009) 'Dissociating networks of imitation', *Human brain mapping. Wiley Online Library*, 30(10), pp. 3339–3350.
- Naccarato, M. et al. (2006) 'Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index-to-thumb opposition task? An fMRI study', *Neuroimage*. Elsevier, 32(3), pp. 1250–1256.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 6

Nichols, T. et al. (2005) 'Valid conjunction inference with the minimum statistic', *Neuroimage. Elsevier*, 25(3), pp. 653–660.

Obrig, H. et al. (1996) 'Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation', *Journal of applied physiology. Am Physiological Soc*, 81(3), pp. 1174–1183.

Rao, S. M. et al. (1993) 'Functional magnetic resonance imaging of complex human movements', *Neurology. AAN Enterprises*, 43(11), p. 2311.

Saladin, K. S. (2003) 'Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function 3 ed'.

Stefanovic, B. et al. (2006) 'The effect of global cerebral vasodilation on focal activation hemodynamics', *Neuroimage. Elsevier*, 30(3), pp. 726–734.

Strangman, G. et al. (2002) 'A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation', *Neuroimage. Elsevier*, 17(2), pp. 719–731.

Uga, M. et al. (2014) 'Optimizing the general linear model for functional near-infrared spectroscopy: an adaptive hemodynamic response function approach', *Neurophotonics. International Society for Optics and Photonics*, 1(1), p. 15004.

Verstynen, T. et al. (2005) 'Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity', *Journal of neurophysiology. American Physiological Society*, 93(3), pp. 1209–1222.

Ward, N. S. and Cohen, L. G. (2004) 'Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke', *Archives of neurology. American Medical Association*, 61(12), pp. 1844–1848.

Xu, Y., Pei, Y. and Barbour, R. L. (2010) '3-D DOT Brain Imaging: An Anatomical Atlas-Based Method', in *Biomedical Optics. Optical Society of America*, p. JMA66.

Ye, J. C. et al. (2009) NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy, *NeuroImage*. doi://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.036.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Validación del tratamiento de datos DOT asociado a tareas cognitivas

En el capítulo 6 se muestra la validación del método de procesado de datos DOT sobre regiones motoras por el uso de tareas de ejecución e imaginación motora. Dado que el objetivo del presente trabajo es la reproducibilidad de estudios funcionales en cualquier área cerebral, se propone validar el tratamiento de datos DOT en regiones prefrontales por el uso de tareas cognitivas, que presentan algunas limitaciones.

En un estudio funcional asociado a una tarea cognitiva existe variabilidad entre sujetos y dentro del mismo sujeto haciendo difícil la reproducibilidad del estudio. Si se compara las señales que genera una tarea cognitiva con las señales que genera una tarea motora, estas últimas tienen una amplitud mayor siendo más fácil su detección usando tecnología en neuroimagen.

Además, a la hora de aplicar algunas técnicas en neuroimagen, los estudios de la actividad cerebral que engloben activaciones en la corteza prefrontal generan ciertas dificultades, por su ubicación detrás de una cavidad llena de aire conocida como seno frontal. En el presente capítulo se describe la implicación del seno frontal en medidas de MR, que provoca heterogeneidad en el campo magnético y como resultado las imágenes funcionales son distorsionadas en regiones adyacentes al seno frontal. Además, se describe la influencia del seno frontal en medidas con técnicas de óptica difusa, pues no ha sido descrito previamente hasta ahora.

Finalmente, se presenta la validación del tratamiento de los datos DOT a través de un estudio cognitivo que implica activaciones cerebrales en la corteza prefrontal. Los resultados muestran que el método de procesamiento de datos DOT propuesto en la presente tesis doctoral permite el estudio de activaciones cerebrales en regiones anatómicamente complejas como la corteza prefrontal a través del seno frontal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

7.1. Morfología del seno frontal

En el lóbulo frontal se localiza la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal. En ellas se alojan algunas funciones como la memoria de trabajo (Kane and Engle, 2002) o en la regulación del comportamiento emocional y social (Rolls, 2004). Desde un punto de vista anatómico, se ubican detrás del seno frontal.

El seno frontal son cavidades asimétricas que están separadas por un tabique central con unas dimensiones variables. En adultos un promedio del tamaño del seno es de 24.3 mm de alto, 29 mm de ancho y 20.5 mm de profundidad (Lang, 1989). Está rodeado por el hueso frontal con un espesor de aproximadamente 0.5 mm y se divide en dos: la región horizontal y la región vertical. La región vertical forma la frente y aloja al seno frontal en dos paredes: una anterior y otra posterior. La pared anterior está formada por hueso esponjoso. La pared posterior contacta con la duramadre y representa la parte anterior del surco olfatorio. La región horizontal del hueso frontal forma el techo de la órbita que coincide con el techo de la cavidad nasal (McLaughlin, Rehl and Lanza, 2001).

El seno frontal se divide en tres unidades funcionales encargadas del drenaje de la mucosa: el infundíbulo frontal ubicado en la parte superior del seno frontal, el ostium ubicado posterior-medial y el receso frontal que desemboca en la cavidad nasal (McLaughlin, Rehl and Lanza, 2001). Figura 85.

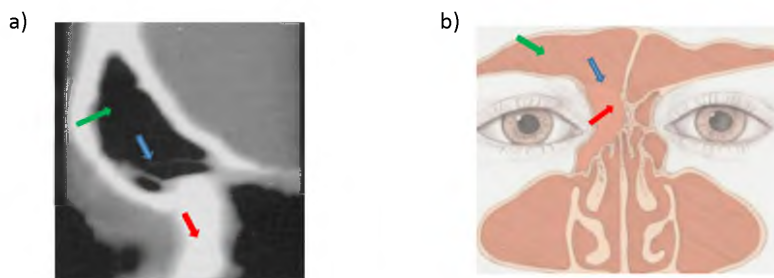


Figura 85. Estructura del seno frontal compuesta por el infundíbulo frontal (flecha verde), el ostium del seno frontal (flecha azul) y el receso frontal (flecha roja) ilustrados en a) imagen de tomografía computarizada (McLaughlin, Rehl and Lanza, 2001) y b) dibujo explicativo (Rice and Schaefer, 2004).

Capítulo 7

Las siguientes secciones del capítulo son dedicadas a la influencia del seno frontal en medidas funcionales por el uso de técnicas en neuroimagen como la fMRI y DOT.

7.2. Influencia del seno frontal en estudios de fMRI

Frecuentemente, los estudios funcionales en MRI se realizan con secuencias potenciadas en T2* para detectar la señal BOLD, que representa el cambio hemodinámico. Secuencias potenciadas en T2* como la secuencia de imagen eco-planar (EPI) es la utilizada por la mayoría de los estudios en imagen funcional (Mansfield, 1977).

En la adquisición de las secuencias funcionales los parámetros que se aplican generalmente son: una orientación del corte axial, la lectura del gradiente es de derecha a izquierda, la fase es en dirección postero-anterior y la dirección del corte es de cabeza-pies, como se muestra en la Figura 86. Según la dirección del corte y la fase se puede representar el gradiente de susceptibilidad magnética, G (Deichmann *et al.*, 2003).

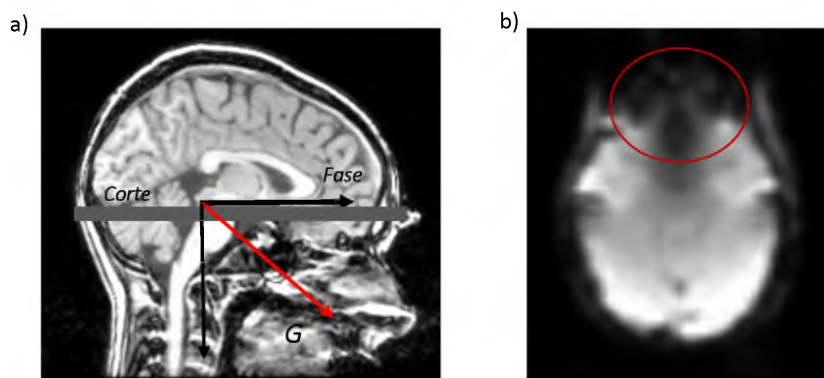


Figura 86. a) Representación del vector de gradiente de susceptibilidad magnética (G) según la orientación de un corte transversal en dirección de cabeza a pies y dirección de fase postero-anterior. b) Imagen funcional adquirida con la secuencia EPI según la orientación transversal del corte. Nótese el artefacto en la imagen en el lóbulo frontal.

Como se ha definido en la sección 2.4, la secuencia EPI rellena el espacio k con una trayectoria en zigzag que genera una pérdida de la SNR y distorsiona la imagen funcional en zonas adyacentes a una interfaz aire-tejido, como ocurre en el seno frontal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Para compensar la pérdida de señal y disminuir los artefactos en la imagen funcional generados en regiones cercanas a interfaces aire-tejido, se ha propuesto como método de compensación, cambiar la inclinación de los cortes y la dirección de fase durante la adquisición de las señales MR. Si se aplica una inclinación del corte de 30° y la dirección de la fase es antero-posterior, el vector de susceptibilidad cambia de orientación, reduciendo los artefactos en la imagen que son generados en el lóbulo frontal (Weiskopf *et al.*, 2007). Figura 87.

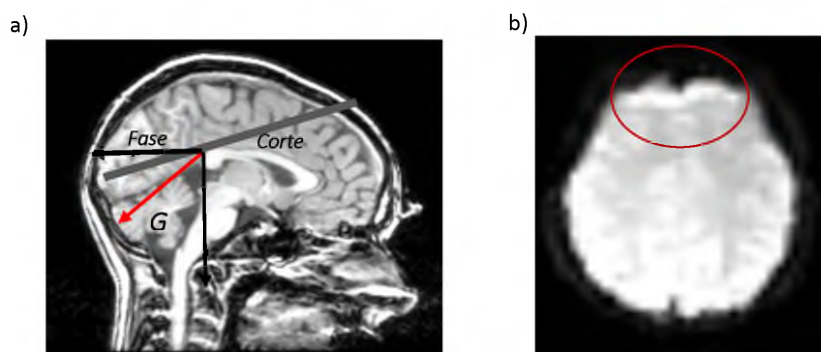


Figura 87. a) Representación del vector de gradiente de susceptibilidad magnética según la orientación de un corte transversal inclinado 30° y una dirección de fase antero-posterior. b) Imagen funcional adquirida con la secuencia EPI dada por la inclinación de 30° del corte transversal. Nótese la reducción de artefacto en la imagen en el lóbulo frontal.

La inclinación de los cortes y el cambio de orientación de la fase son testeados en el presente trabajo para reducir los artefactos en la imagen funcional generados en el área frontal, por el uso de la secuencia EPI. Como resultado, los artefactos en la imagen funcional se reducen, pero sigue permaneciendo la pérdida de SNR y, por lo tanto, no proporciona suficiente calidad en la imagen para hacer estudios funcionales en el lóbulo frontal.

Para la realización de estudios funcionales, además de la secuencia EPI existe la secuencia en espiral que tiene algunas ventajas con respecto a la secuencia EPI como se describe en la sección 2.4. Inicialmente, se especuló que por la aplicación de una trayectoria en espiral durante el relleno del espacio k, la imagen resultante tendría mayor sensibilidad a la señal BOLD y, por lo tanto, se recuperaría la señal en las regiones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

de interfaces aire-tejido. Sin embargo, en la secuencia en espiral seguía permaneciendo la pérdida de SNR en estas regiones.

Para compensar la pérdida de SNR se propuso un enfoque basado en la combinación de dos secuencias espirales con distintas trayectorias. La espiral-*in* cuya trayectoria de relleno del espacio k comienza desde el centro hacia los bordes y la espiral-*out* cuya trayectoria de relleno del espacio k comienza desde el borde hacia el centro (Börnert, Aldefeld and Eggers, 2000). La combinación de ambas secuencias permite un aumento en la amplitud de la señal medida y un aumento en el número de voxels que exhiben un contraste significativo de la señal BOLD, en áreas cerebrales como la corteza medial prefrontal ventral, la amígdala y la corteza prefrontal dorsolateral (Preston *et al.*, 2004).

Una ventaja de la aplicación de dos imágenes combinadas es un incremento de la SNR en áreas donde el campo magnético es heterogéneo como la corteza frontal (Glover, 2012). La secuencia en espiral *in-out* ha sido puesta a punto para ser usada en la presente tesis doctoral con el fin de realizar los estudios funcionales en áreas frontales, pues reduce los artefactos en la imagen funcional. Figura 88.

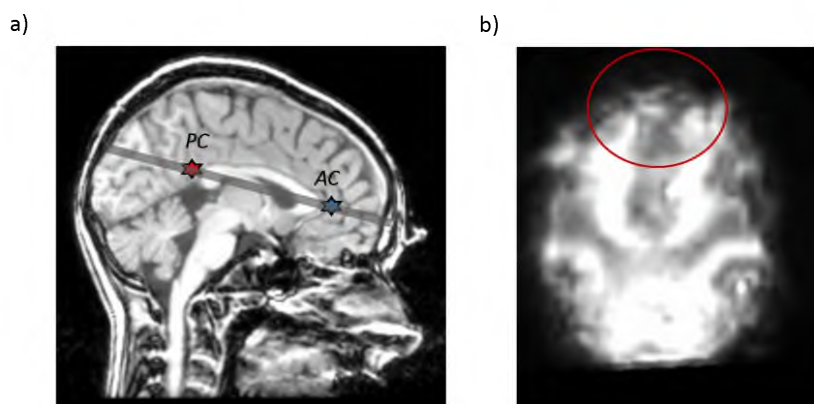


Figura 88. a) Representación de un corte axial orientado según el eje comisura anterior-posterior para la adquisición de imágenes funcionales. b) Imagen funcional adquirida con la secuencia en espiral *in-out*. Nótese la ausencia de artefacto y recuperación de la SNR en el lóbulo frontal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

7.3. Influencia del seno frontal en estudios con DOT

Para crear imágenes funcionales con DOT, la luz NIR que es emitida desde la superficie de la cabeza, debe de atravesar varias capas de tejido de la cabeza como el cráneo y la piel hasta alcanzar la corteza cerebral (Okada *et al.*, 2010). Dada la heterogeneidad de las propiedades ópticas en las capas de tejido de la cabeza, la propagación de la luz NIR es afectada por la presencia de estructuras anatómicas. Los modelos de propagación de la luz en la cabeza más sofisticados usan imágenes anatómicas proporcionadas por MRI, con el fin de modelar la propagación de la luz en cada capa de tejido de la cabeza. Generalmente, los modelos de propagación de la luz se basan en cinco capas de tejido: piel, cráneo, líquido cefalorraquídeo, materia gris y materia blanca (Boas *et al.*, 2002) (Fukui, Ajichi and Okada, 2003) .

Desde el punto de vista anatómico, la selección de cinco capas de tejido es insuficiente para modelizar la propagación de la luz en la cabeza, pues existen otras estructuras anatómicas que pueden alterar el comportamiento de luz NIR a medida que viaja a través de las capas de tejido de la cabeza. Un ejemplo, es la presencia del espacio subaracnoideo que podría alterar la propagación de la luz NIR. Algunos estudios han demostrado que en el espacio subaracnoideo, la difusión de los fotones es baja y no afecta drásticamente a la propagación de la luz en el medio (Okada and Delpy, 2003).

El seno frontal es una estructura anatómica, que no se tiene en cuenta a la hora de modelizar la propagación de la luz en la cabeza. Si se quiere realizar estudios funcionales que impliquen la corteza prefrontal, la luz NIR debe de atravesar el seno frontal hasta alcanzar las regiones de interés. Los datos bibliográficos solo muestran estudios de simulación de la propagación de la luz a través del seno frontal (Kurihara *et al.*, 2012) (Haeussinger *et al.*, 2011) (Okada *et al.*, 2010), siendo insuficientes para demostrar si la luz NIR puede alcanzar la corteza cerebral. Pues, la presencia del seno frontal podría alterar la propagación de la luz y como resultado no sería posible realizar estudios funcionales en áreas prefrontales.

La aplicación de métodos no invasivos basados en tareas cognitivas permite medir los cambios hemodinámicos a nivel de la corteza prefrontal usando DOT. Sin embargo,

186

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

los resultados basados en tareas cognitivas no son fiables, si la intención es mostrar la capacidad y fiabilidad de la luz NIR para alcanzar la corteza cerebral a través del seno frontal. La discrepancia se debe a que las activaciones cerebrales generadas por una tarea cognitiva varían entre el mismo sujeto, entre grupo de sujetos y las amplitudes de señal de activación cerebral son pequeñas, si se compara con otras tareas como tareas motoras o tareas visuales (Cui *et al.*, 2011).

Dado que el objetivo de la presente tesis doctoral es obtener mapas de activación cerebral en cualquier región de la cabeza, incluso en regiones anatómicamente complejas como las áreas prefrontales, es necesario conocer si la luz NIR puede medir cambios hemodinámicos en la corteza cerebral a través del seno frontal. Para este fin, se usó un marcador de sangre para monitorizar el flujo de sangre cerebral y la estimulación magnética transcraneal que asegura una activación neuronal.

7.3.1. Estudios de influjo cerebral

Algunos estudios han evaluado la separación de las regiones intra y extracerebrales de las señales NIR usando un marcador de sangre que absorbe luz en el espectro del infrarrojo, conocido como indocianina verde (ICG). Los estudios se han realizado en corteza motora y occipital con sistemas de óptica difusa como son: dominio en el tiempo (Liebert *et al.*, 2004), dominio en frecuencia (Kohl-Bareis *et al.*, 2002) y onda continua (Habermehl, Schmitz and Steinbrink, 2011). Una monitorización de los cambios de absorción de la luz NIR durante el paso de la ICG en la corteza prefrontal, nos ayudará a entender si, el sistema de óptica difusa empleado en el presente trabajo mide cambios a nivel de la corteza cerebral a través el seno frontal.

Dado que no ha sido descrito previamente la dinámica de la ICG en la corteza prefrontal usando sistemas de óptica difusa, es necesario usar otra técnica de imagen como la imagen de la susceptibilidad magnética, también conocida como secuencia de perfusión. La secuencia de perfusión permite una rápida adquisición de imágenes durante el paso de un agente de contraste, con el fin de medir la intensidad de señal MR en el tiempo (Knopp *et al.*, 1999). La dinámica del agente de contraste en MR es similar a la dinámica de la ICG, por lo tanto, permite la comparación de los cambios en las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

intensidades de las señales de MR y de las señales NIR a lo largo del tiempo en la corteza cerebral, detrás del seno frontal.

7.3.1.a. Sujeto experimental

Un sujeto sano sin historia de enfermedad neurológica participó en este estudio. El estudio de flujo cerebral se ejecutó en el equipo DYNOT y en el escáner de 3.0 T de MRI, sobre el mismo sujeto experimental en dos sesiones separadas temporalmente en tres semanas.

7.3.1.b. Estudio con indocianina verde (ICG)

La ICG es un marcador fluorescente no tóxico que se une a las proteínas del plasma y absorben luz en el espectro del infrarrojo cercano, con un pico máximo de absorción y emisión a 805 nm en solución de plasma (Landsman *et al.*, 1976). Los cambios de absorción de la luz NIR por la ICG son medidos por el equipo DOT para monitorizar el flujo de sangre cerebral en el sujeto. Los primeros cinco minutos se adquirieron antes de la inyección del marcador para estabilizar el estado basal. Tras el tiempo basal, un bolo de 12.5 mg de ICG diluido en 7.5 ml de suero salino se inyectó en la vena cubital del brazo derecho, seguido de un bolo de 5 ml de suero salino.

7.3.1.b.a. Adquisición de las señales ópticas

El equipo DYNOT 232 (NIRx Medical Technologies, LLC, USA) es usado para monitorizar los cambios de absorción en el espectro NIR provocados por el paso de la ICG. La luz NIR viaja desde y hacia el equipo DYNOT a través de fibra óptica con una frecuencia de muestreo de 1.81 Hz (552 ms/volumen). 64 fibras ópticas (optodos) son usadas para este estudio, donde todas actúan como detectores y 32 de ellas como emisores (co-localizados) proporcionando 2048 canales ópticos. Los optodos son colocados en una matriz con una distancia de 1 cm entre ellos. La matriz fue posicionada sobre la corteza prefrontal cubriendo desde el arco cigomático hasta la posición Fz según el sistema de coordenadas EEG-10-20 (Klem *et al.*, 1999). Figura 89.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

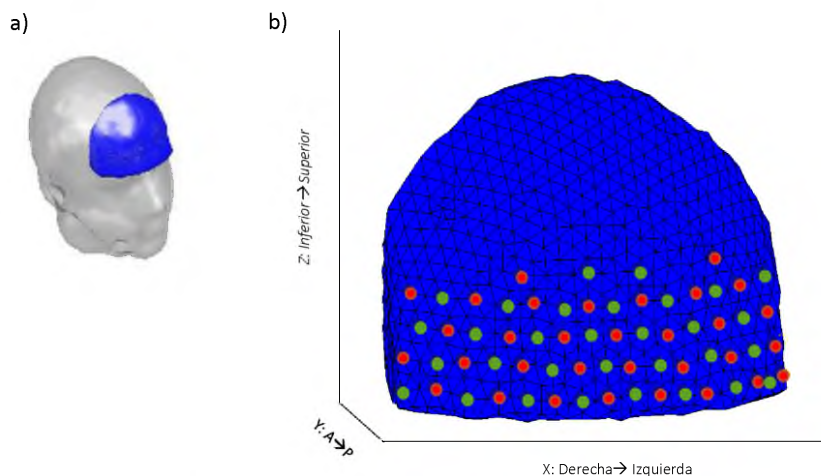


Figura 89. a) Localización del volumen diana a estudiar que cubre parcialmente la corteza frontal incluyendo el seno frontal. b) Localizaciones de los optodos (círculos) contenidos en la matriz sobre la superficie de la cabeza. Círculos rojos corresponden a los emisores y todos ellos actúan como detectores.

7.3.1.b.b. Normalización de los canales ópticos

En los estudios de hemodinámica cerebral, los cambios dinámicos son medidos con respecto a un tiempo basal. La normalización con respecto a un basal se ve reflejada desde los primeros modelos dinámicos de flujo y volumen de sangre cerebral en monos (Rolls, 2004) hasta la actualidad, como es el modelo de Balloon (Buxton, 2012), que modeliza la dinámica de la señal BOLD, ampliamente usado en softwares de procesado de datos funcionales.

El método de normalización con respecto al basal puede darse por el uso de dos puntos (el primero y el último) dentro de un tiempo en estado de reposo, pues el flujo de sangre disminuye tras un bloque de tareas. Un problema que puede darse al seleccionar los dos puntos de referencia, son las fluctuaciones irregulares en el flujo de sangre, que pueden generar variaciones entre los dos puntos (Tsunashima, Yanagisawa and Iwadata, 2012). Un promedio de la secuencia temporal que corresponde al tiempo en estado de reposo tiene en cuenta las fluctuaciones del flujo de sangre cerebral y es, por lo tanto, el método que se aplica en estudios de hemodinámica cerebral y el aplicado en el presente trabajo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1416140	Código de verificación: o8sd4C9O
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

7.3.1.b.c. Filtrado de los datos crudos DOT

Por la adquisición de las señales ópticas en un ambiente físico, los canales ópticos se pueden encontrar contaminados por señales que son consideradas como ruido, pues generan distorsiones de la señal original, afectando a la visualización y al análisis (Strela, Portilla and Simoncelli, 2000). Los métodos de procesamiento de las señales tradicionales como el filtro de paso banda o paso bajo, con una banda de frecuencias seleccionadas, permiten eliminar frecuencias contaminantes de las señales originales. Sin embargo, los métodos de filtrado tradicional pueden eliminar señales de ruido relevantes, pero son incapaces de eliminar señales de ruido que estén incluidas en las bandas de frecuencia que se van a analizar.

El interés en este estudio es la monitorización con el sistema DOT durante el paso de la ICG por la corteza cerebral, que es representado por un pico de absorción de la luz NIR. La necesidad de aplicar una herramienta que permite detectar el pico de absorción de la ICG y eliminar fluctuaciones de la señal, sin perder información original es la transformada wavelet (en inglés *discrete wavelet transform*, DWT) (Mallat, 1989).

De la variedad de DWT que están implementadas como herramientas en Matlab (The MathWorks, Natick, MA, USA) para este estudio hemos seleccionado la conocida en inglés como *Multisignal 1D denoising using wavelet* (<https://es.mathworks.com/help/wavelet/ref/mswden.html>). DWT permite eliminar frecuencias de la señal que se relacionan con el ruido y reconstruir la señal original, sin asumir una estructura particular para la señal. DWT descompone la señal, estima el ruido en la señal (Donoho and Johnstone, 1998) y reconstruye la señal para reducir las fluctuaciones, mejorar la comprensión de los datos y detección de picos.

Para determinar la efectividad del método DWT, los canales ópticos son comparados con la señal obtenida desde la DWT como muestra la Figura 90.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

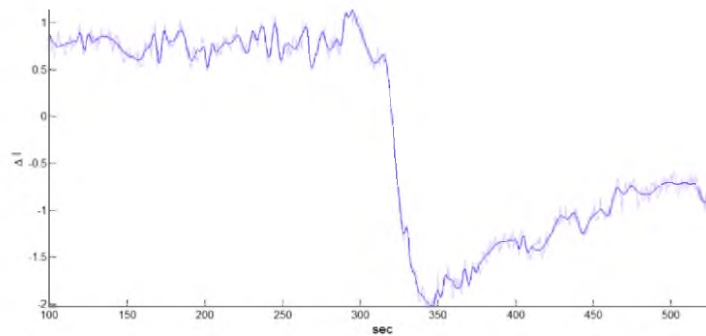


Figura 90. Representación del curso temporal de la lectura de un detector a una distancia de 30 mm desde un emisor para la longitud de onda de 760 nm. Los canales ópticos sin tratar son representados como señal de fondo y los canales ópticos tratados con la transformada wavelet son representados por la línea continua. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios medidos en la intensidad de luz NIR.

7.3.1.b.d. Resultados durante el influjo de ICG

DOT usa el enfoque multidistancia con el propósito de incrementar la resolución espacial y la precisión posicional de la imagen óptica cerebral. El enfoque multidistancia permite asumir que la luz NIR que es detectada cerca de los emisores ha pasado a través de capas superficiales (Barbour *et al.*, 2001). Por lo tanto, señales medidas a una distancia de 10 mm entre un emisor y un detector contiene información de áreas extracerebrales como son el cráneo y la piel. Mientras que las señales medidas a una distancia de 30-40 mm entre el emisor y el detector contiene información del tejido cerebral (Kohl-Bareis *et al.*, 2002).

Las lecturas de los detectores para ambas longitudes de onda (760 & 830 nm) a una distancia de 10, 20, 30 y 40 mm entre un emisor y un detector que cubren la corteza prefrontal, son seleccionados para medir los cambios en las intensidades de luz NIR, provocados por el paso de la ICG a través del seno frontal. La Figura 91 representa un ejemplo de la posición de un emisor y cuatro detectores que abarcan el seno frontal y la corteza prefrontal lateral derecha.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

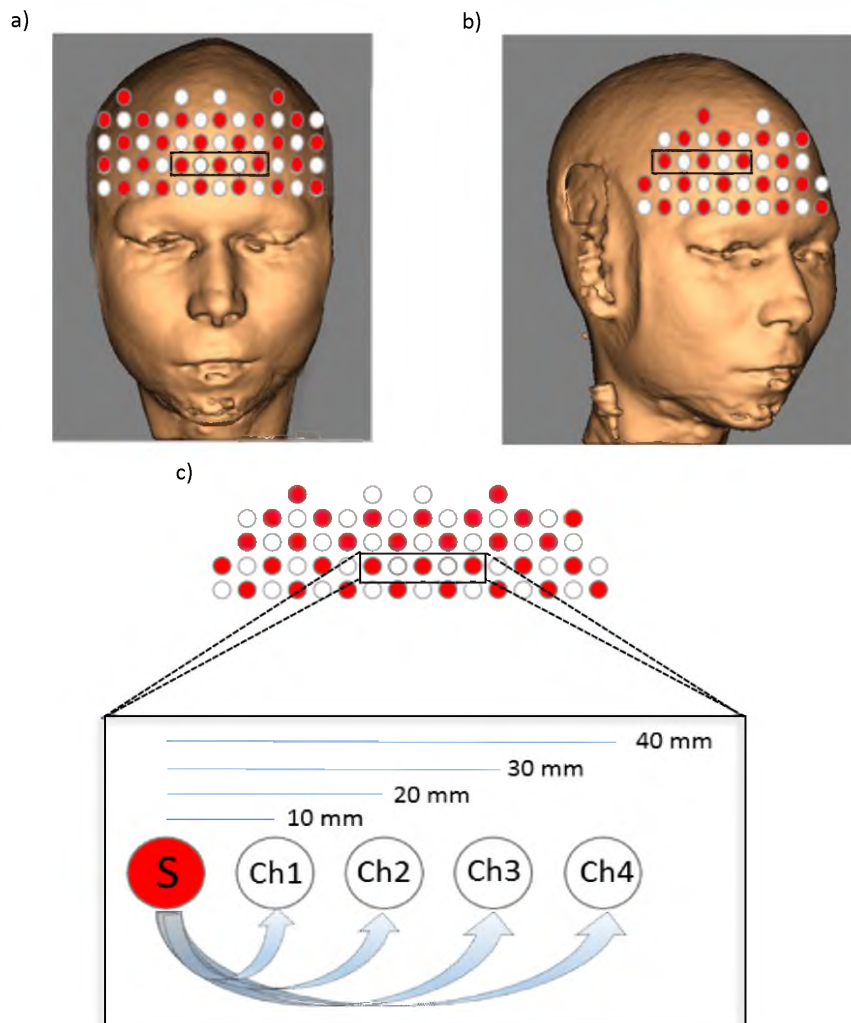


Figura 91. Esquema de la localización de la matriz rectangular que contiene la fibra óptica cubriendo la superficie de la corteza frontal en un espacio real en a) vista frontal y b) vista lateral. c) Representación de la matriz de fibra óptica (círculos). Círculos rojos corresponden a los emisores y todos actúan como detectores. Cambios en la intensidad de la señal NIR que sigue la forma banana (flechas) es detectada a 10 mm (ch1), 20 mm (ch2), 30 mm (ch3) y 40 mm (ch4) de distancia desde un emisor (S).

Debido a la ubicación anatómica de la corteza prefrontal detrás del seno frontal, el tamaño del seno frontal es mayor en regiones mediales que en regiones laterales. Así,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

para comparar las lecturas de los detectores a distintas distancias desde un emisor a lo largo de la corteza prefrontal, la matriz de optodos se parceló en cuatro partes que cubren: la corteza prefrontal lateral derecha (CPLD), la corteza prefrontal lateral izquierda (CPLI), la corteza prefrontal medial superior (CPMS) y la corteza prefrontal medial inferior (CPMI) que abarca el seno frontal.

Las lecturas de los detectores a una distancia de 10mm, 20mm, 30mm y 40mm desde un emisor son analizados durante todo el tiempo experimental, incluido los cinco minutos de estado basal. Los canales ópticos ubicados en la CPLD para cada distancia desde el emisor, son promediados y representados para la longitud de onda 760 nm y 830 nm como se muestra en la Figura 92.

Las lecturas de los detectores a una distancia de 10mm, 20mm y 30mm desde el emisor son analizados durante todo el tiempo experimental, incluido los cinco minutos de estado basal. Las lecturas de los detectores a una distancia de 40mm desde el emisor no son representados en esta parcela por la contaminación de las señales ópticas. Los canales ópticos ubicados en la CPLI para cada distancia desde un emisor, son promediados y representados para la longitud de onda 760 nm y 830 nm como se muestra en la Figura 93.

Las lecturas de los detectores ubicados en la parcela CPMS para una distancia de 10mm, 20mm, 30mm y 40mm desde un emisor son promediados y representados durante todo el tiempo experimental para la longitud de onda 760 nm y 830 nm como se muestra en la Figura 94.

Las lecturas de los detectores a una distancia de 10mm, 20mm, 30mm y 40mm desde un emisor son analizados durante todo el tiempo experimental. Los canales ópticos ubicados en la parcela CPMI para cada distancia desde un emisor, son promediados y representados para la longitud de onda 760 nm y 830 nm como se muestra en la Figura 95.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

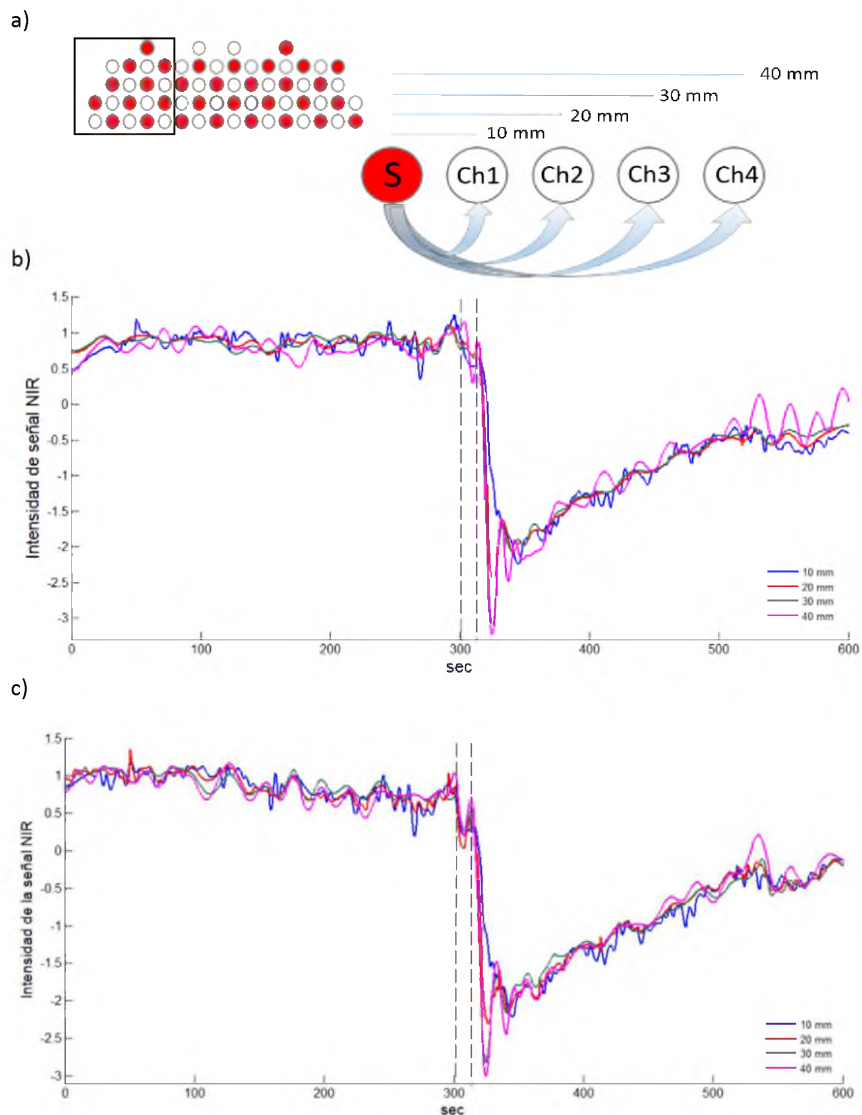


Figura 92. Representación del curso temporal de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal lateral derecha (CPLD). a) Selección de optodos en la matriz rectangular de fibra óptica que cubre la superficie de la CPLD. Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm (línea azul), 20 mm (línea roja), 30 mm (línea verde) y 40 mm (línea fucsia) desde un emisor para b) la longitud de onda de 760 nm y c) la longitud de onda de 830 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. Las líneas discontinuas representan el tiempo de inyección de la ICG.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

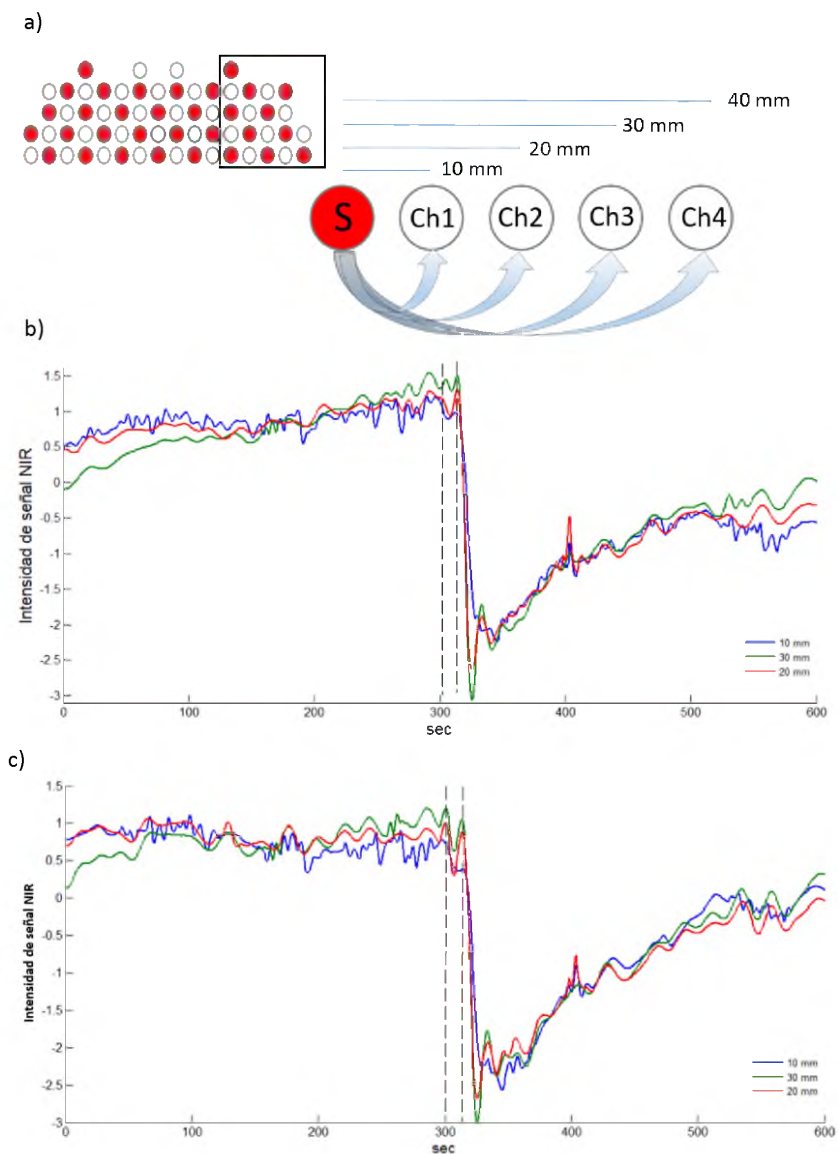


Figura 93. Representación del curso temporal de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal lateral izquierda (CPLI). a) Selección de optodos en la matriz rectangular de fibra óptica que cubre la superficie de la CPLI. Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm (línea azul), 20 mm (línea roja) y 30 mm (línea verde) desde un emisor para b) la longitud de onda de 760 nm y c) la longitud de onda de 830 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. Las líneas discontinuas representan el tiempo de inyección de la ICG.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

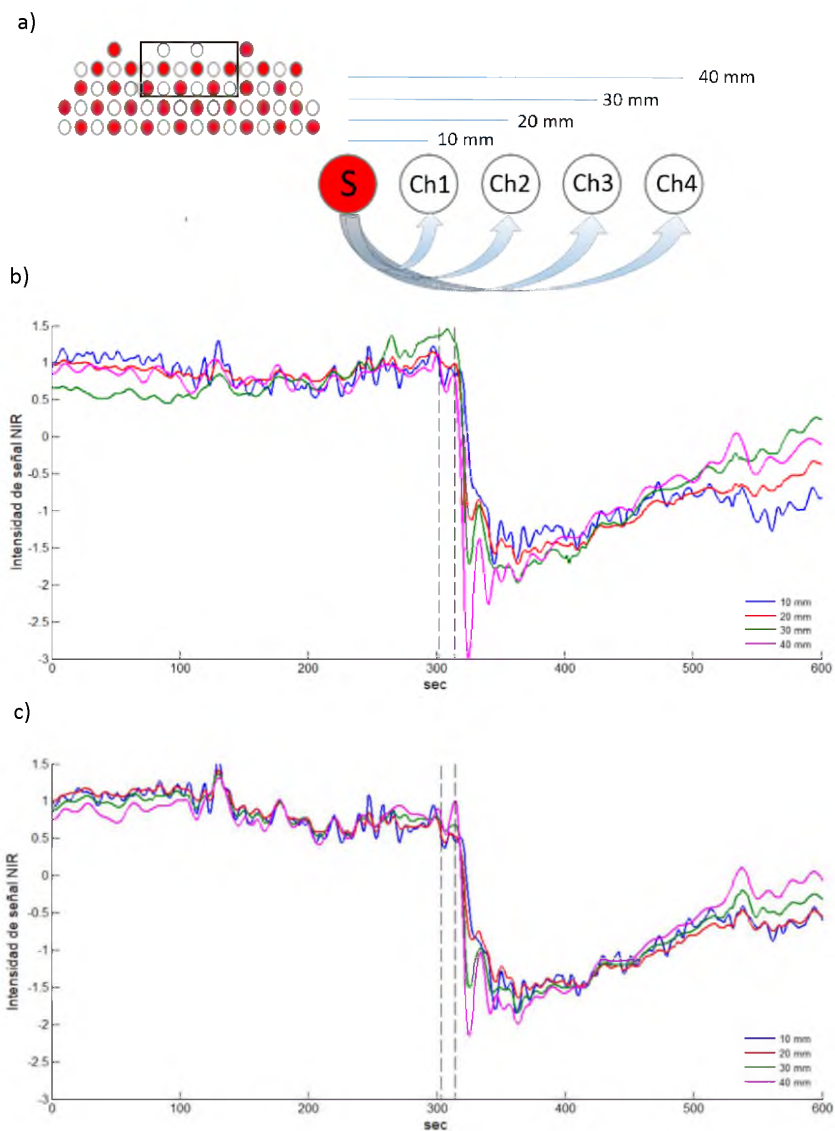


Figura 94. Representación del curso temporal de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal medial superior (CPMS). a) Selección de optodos en la matriz rectangular de fibra óptica que cubre la superficie de la CPMS. Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm (línea azul), 20 mm (línea roja), 30 mm (línea verde) y 40 mm (línea fucsia) desde un emisor para b) la longitud de onda de 760 nm y c) la longitud de onda de 830 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. Las líneas discontinuas representan el tiempo de inyección de la ICG.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

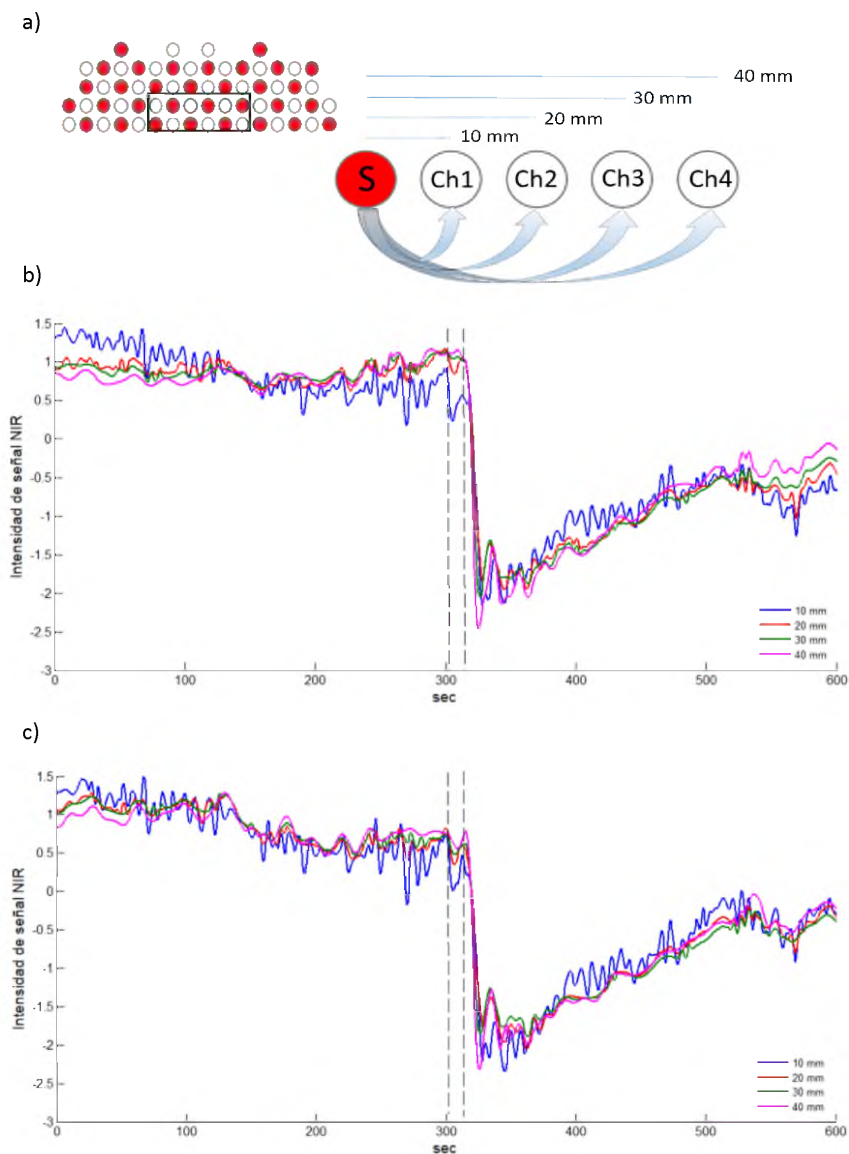


Figura 95. Representación del curso temporal de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal medial inferior (CPMI). a) Selección de optodos en la matriz rectangular de fibra óptica que cubre la superficie de la CPMI. Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm (línea azul), 20 mm (línea roja), 30 mm (línea verde) y 40 mm (línea fucsia) desde un emisor para b) la longitud de onda de 760 nm y c) la longitud de onda de 830 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. Las líneas discontinuas representan el tiempo de inyección de la ICG.

197

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Las lecturas de los detectores que forman la parcela CPLD, muestran que el máximo pico de absorción es alcanzado en el segundo 327.9 para la lectura de los detectores que se encuentran a una distancia de 10mm desde un emisor. Mientras, que las lecturas de los detectores que se encuentran a una distancia de 20, 30 y 40 mm desde un emisor se alcanza el máximo pico de absorción en el segundo 325.1.

Las lecturas de los detectores que forman la parcela CPLI y que se encuentran a una distancia desde un emisor a 10 mm muestran que el pico máximo de absorción es en el segundo 327.9. Mientras que la lectura de los detectores a una distancia desde un emisor de 20 y 30 mm, alcanzan el pico máximo de absorción en el segundo 325.7.

Las lecturas de los detectores que forman la parcela CPMS muestran el pico máximo de absorción en el segundo 328.4 para los detectores que se encuentran a una distancia de 10mm desde un emisor. Los detectores que se encuentran a una distancia de 20, 30 y 40mm desde un emisor, muestran el pico máximo de absorción en el segundo 325.1.

Las lecturas de los detectores que conforman la parcela CPMI y, por lo tanto, la máxima profundidad del seno frontal, muestran que el pico máximo de absorción es alcanzado en el segundo 328.4 por los detectores que se encuentran a una distancia de 10 y 20mm desde un emisor. Las lecturas de los detectores a una distancia de 30mm desde un emisor muestra el pico máximo de absorción en el segundo 326.2. Y para una distancia de los detectores de 40 mm desde un emisor, se alcanza el pico máximo de absorción en el segundo 325.1.

Los resultados sobre el sujeto de estudio indican que, las medidas a corta distancia a 10mm entre un emisor y un detector, son retrasadas unos segundos en el tiempo con respecto a medidas a mayor distancia como son 20, 30 y 40mm. Los resultados satisfacen que aquellas señales que son medidas a corta distancia entre emisores y detectores contiene componentes extracerebrales, mientras que las señales medidas a mayor distancia contienen componentes del tejido cerebral (Kohl-Bareis *et al.*, 2002) (Liebert *et al.*, 2004) (Habermehl, Schmitz and Steinbrink, 2011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

7.3.1.c. Estudio con gadolinio

Un escáner de resonancia magnética de 3.0 T Signa Excite HD scanner (General Electric) es usado para monitorizar el influjo de sangre cerebral en la corteza prefrontal de un sujeto. Imágenes potenciadas en T2* para medir la señal BOLD se adquirieron en el escáner de MR para monitorizar los cambios en la intensidad de la señal magnética producidos por un agente de contraste basado en gadolinio (Gd-DO3A-butrol, Gd) a lo largo del tiempo (Essig *et al.*, 2013). Los primeros 5 segundos fueron adquiridos previo a la inyección para estabilizar el tiempo basal. Posteriormente, un bolo de 5.5 ml de agente de contraste fue inyectado en la vena cubital del brazo derecho, seguido de un bolo de 5 ml de suero fisiológico.

7.3.1.c.a. Secuencia de perfusión

Los cambios en la susceptibilidad magnética durante el paso del agente de contraste (Gd) a través del lecho capilar se adquirieron con una secuencia de perfusión potenciada en T2* (Essig *et al.*, 2013). Para llevar a cabo este estudio y compararlo con las medidas de DOT, los tiempos de repetición del pulso de excitación (TR) deben de ser los mismos para ambos equipos, que en el presente estudio son de 552 ms.

En imagen por resonancia magnética, intervalos cortos entre pulsos de excitación hacen que la relajación de los espines de los protones no alcance el estado de reposo y conlleva a una pérdida de la señal FID. El ángulo de inclinación (*flip angle*) óptimo para maximizar la señal FID se conoce como ángulo de Ernst (Ernst and Anderson, 1966) y se calcula:

$$\theta = \arcsin\left(e^{-\frac{TR}{T1}}\right)$$

(23)

donde T1 corresponde a los tiempos de relajación T1 medidos según el tejido y el campo magnético (Bojorquez *et al.*, 2017), el TR es dado según el interés.

Se adquirieron un total de 256 volúmenes con los siguientes parámetros: 8 cortes que cubren la corteza prefrontal, campo de visión de 26 mm, grosor de los cortes de 4

199

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

mm, un espacio entre cortes de 1 mm, una matriz de 96 x 128, un ángulo de inclinación de 49° y un TR de 552 ms. Los volúmenes T1* fueron adquiridos para precisar la localización anatómica (TR= 6 ms, TE = 1 ms, ángulo de inclinación = 12°, tamaño de la matriz 256x256 píxeles, .98x .98 mm en resolución del plano, espaciado entre cortes = 1mm, grosor de corte = 1mm). Los cortes anatómicos cubren la cabeza entera y se adquirieron paralelamente a la comisura anterior-posterior (AC-PC).

7.3.1.c.b. Procesado de volúmenes funcionales MRI

Los volúmenes T2* se procesaron usando el SPM8 (Statistic Parametric Mapping, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London) para aplicar un realineamiento que corrige artefactos de movimiento, un corregistro de los volúmenes T2* a una imagen estructural del sujeto y normalización a un espacio estándar (en inglés *Montreal Neurological Institute*, MNI). Un análisis estadístico paramétrico que aplica el modelo general lineal (en inglés *General Linear Model*, GLM) y la convolución con la función de respuesta hemodinámica (en inglés *hemodynamic response function*, HRF) es usado para crear el contraste de estado basal< inyección de Gd.

El estudio de perfusión mide el influjo de sangre cerebral al comparar la intensidad de señal de los voxels antes y después de la inyección del agente de contraste. La caída de la señal está directamente relacionada con la concentración del agente de contraste en sangre (Majos *et al.*, 2009).

Para identificar los cambios en la señal magnética producidos por el paso del Gd en la cabeza entera, la herramienta MarsBar (<http://marsbar.sourceforge.net>) permite seleccionar una región de interés (en inglés *Region of interest*, ROI) por la creación de una esfera con distinto diámetro y posición sobre un espacio MNI. Figura 96.

200

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

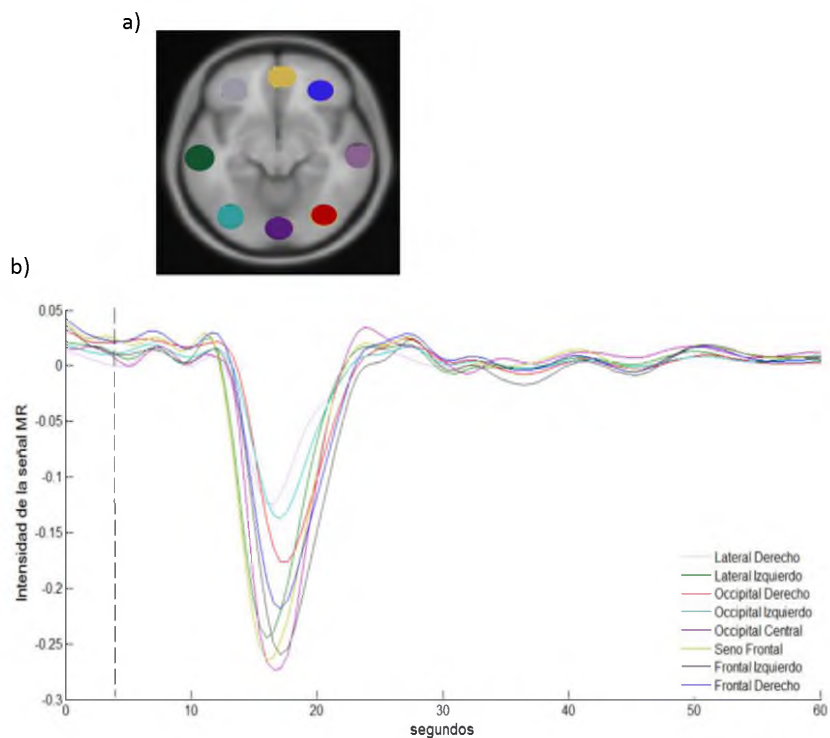


Figura 96. a) Posición de los ROIs de interés sobre un espacio MNI. b) Representación de los cambios en la intensidad de la señal MR a lo largo del tiempo durante el paso de Gd dentro de cada ROI.

7.3.1.c.c. Resultados durante el influjo de Gd-DO3A-butrol

Para detectar los cambios en la intensidad de la señal MR por la llegada del agente de contraste se seleccionaron dos ROIs en la imagen anatómica del sujeto. Las regiones seleccionadas son localizadas en la corteza prefrontal medial, por detrás del seno frontal y en áreas extracerebrales, por delante del seno frontal. Figura 97.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

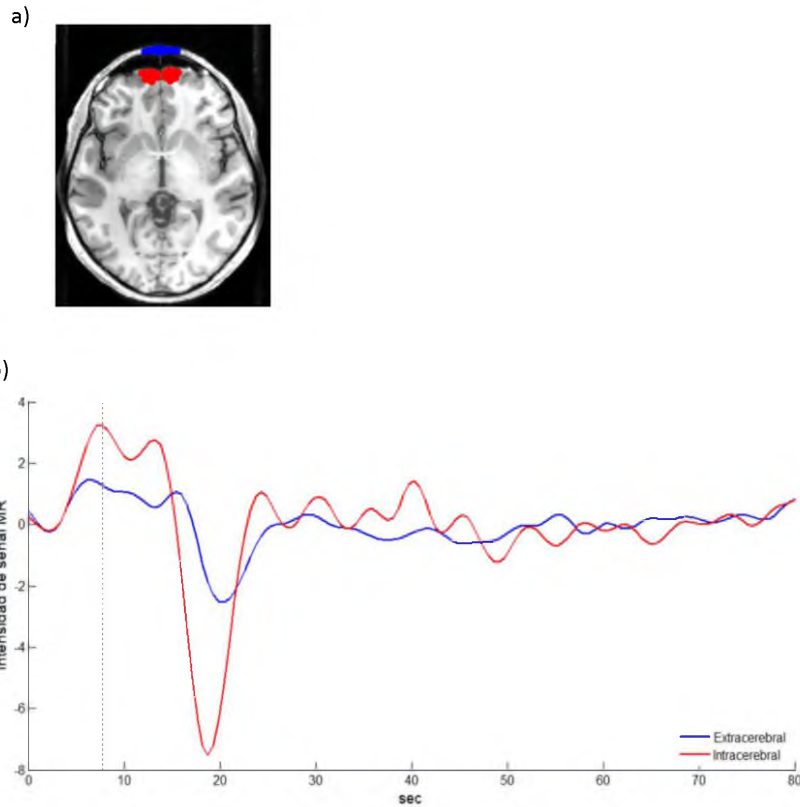


Figura 97. a) Posición de los ROIs sobre la imagen T1* seleccionados para representar la secuencia temporal de la señal MR en la corteza prefrontal medial y regiones extracerebrales. b) Cambios en la intensidad de la señal magnética dentro de los ROIs seleccionados. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos. El eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de la señal MR. Se representa el cambio en la intensidad de la señal MR durante el paso del Gd en regiones intracerebrales (línea roja) y región extracerebral (línea azul). Línea discontinua corresponde al final del tiempo de inyección del Gd.

La curva se caracteriza por un periodo basal que finaliza cuando llega el agente de contraste, representado por una caída en la intensidad de la señal MR. Tras la caída, la señal se recupera como resultado del lavado del agente de contraste (Majos *et al.*, 2009).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Los resultados muestran que el pico máximo de la señal MR incluyendo el tiempo basal, es alcanzado en el segundo 18.77 para el ROI intracerebral, mientras que el ROI extracerebral muestra un pico máximo de la señal en el segundo 20.42. Tanto la dinámica de la ICG como la del Gd reflejan que las señales procedentes de regiones extracerebrales aparecen retrasadas en el tiempo con respecto a las señales procedentes de regiones intracerebrales. La dinámica del influjo de sangre cerebral marcada y detectada por MRI y DOT, comienza en la corteza cerebral y fluye hacia áreas extracerebrales a medida que se lava desde la corteza cerebral como muestra la Figura 98.

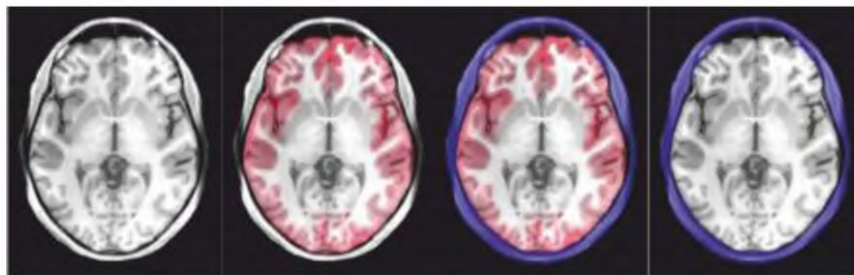


Figura 98. Esquema de la dinámica de un marcador de sangre cerebral. Pocos segundos después de la inyección del marcador, la sangre marcada alcanza la corteza cerebral (rojo) y posteriormente, difunde hacia áreas extracerebrales (azul) finalizando en la piel, resultado del lavado del marcador desde la corteza cerebral.

7.3.2. Estudio de estimulación magnética cerebral (rTMS)

Las activaciones cerebrales son aseguradas por la aplicación de estimulación magnética transcraneal repetitiva (en inglés *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS), pues generan cambios a nivel de la corteza cerebral. La rTMS produce un pulso magnético a través de una bobina que se traduce en picos de corriente eléctrica en la corteza cerebral (Hallett, 2007). Los cambios hemodinámicos asociados a los cambios eléctricos que son evocados por la rTMS pueden ser monitorizados por el sistema DOT. Además, es posible reconstruir imágenes tridimensionales de los cambios en la HbO y HbR mientras la rTMS es aplicada. La combinación de medidas ópticas y estimulación cerebral simultáneamente, proporciona información de los cambios hemodinámicos en la corteza cerebral, a través del seno frontal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

7.3.2.a. Diseño y sujeto experimental

En este estudio participó un sujeto sano sin historia de enfermedad neurológica. El estudio de estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) a baja frecuencia (≤ 1 Hz) y a alta frecuencia (≥ 10 Hz) se aplicó al mismo sujeto experimental en dos sesiones separadas temporalmente. El estudio fue aprobado por el comité de ético local (Universidad de La Laguna) según la Declaración de Helsinki.

7.3.2.b. Configuración experimental

Los cambios hemodinámicos inducidos por los cambios eléctricos durante el rTMS son medidos con el equipo DYNOT con una frecuencia de muestreo de 2.86 Hz. Una matriz de 18 fibras ópticas co-localizadas a una distancia de 1 cm entre ellas se colocaron en el interior de una bobina circular de TMS, proporcionando 324 canales ópticos. A esta configuración de fibras ópticas embebidas en el coil circular la definimos como configuración TMS-DOT. Figura 99.

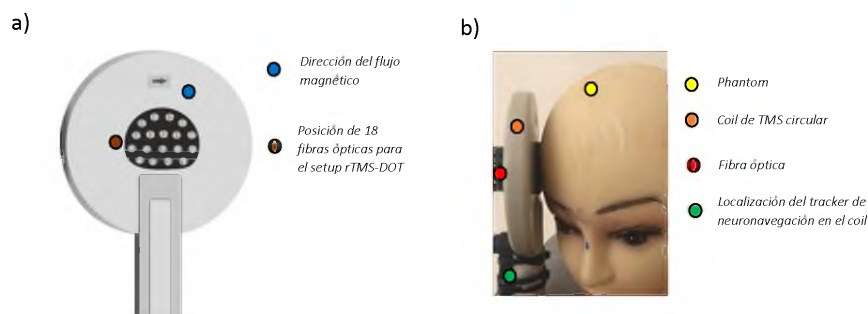


Figura 99. a) Localización de las fibras ópticas dentro del coil circular de TMS para monitorizar los cambios hemodinámicos durante la estimulación. La fibra óptica esta co-localizada, todos actúan como emisores y como detectores simultáneamente proporcionando 324 canales ópticos. b) Posición de la configuración TMS-DOT sobre una simulación de cabeza (*phantom*).

7.3.2.c. Protocolo de estimulación

Los estudios de estimulación se realizaron en varias sesiones sobre el mismo sujeto. El objetivo de este estudio es determinar la influencia del seno frontal en las medidas de DOT, por lo tanto, se seleccionaron dos áreas cerebrales que corresponden

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

a la corteza prefrontal medial (CPM) y la corteza prefrontal lateral derecha (CPLD). La diferencia entre estas áreas es la distancia entre la piel y el tejido cerebral que es menor en la CPLD que en la CPM, permitiendo la comparación de los cambios de HbO y HbR en cada región de estudio.

El sistema de neuronavegación Brainsight (Roger Research, Montreal) es usado para la colocación del coil de TMS sobre la cabeza del sujeto usando como referencia una imagen anatómica del sujeto, que fue adquirida previamente en el escáner de MRI.

Previo al protocolo de estimulación sobre las áreas prefrontales de interés, el umbral motor fue medido en cada sesión con el fin de aplicar una intensidad relativa del umbral motor sobre áreas frontales. El umbral motor se define como la intensidad de estimulación magnética mínima aplicada a la corteza motora que induce una respuesta motora, que es medida a través de electromiografía en el músculo interóseo dorsal izquierdo de la mano (Rothwell *et al.*, 1999).

El protocolo de estimulación a baja frecuencia (≤ 1 Hz) consta de cinco bloques o trenes de rTMS. Cada tren de estimulación contiene un total de 20 pulsos, con una duración del pulso de 1 segundo. El intervalo inter-tren es de 25 segundos.

El protocolo de estimulación a alta frecuencia (≥ 10 Hz) consta de cinco trenes de estimulación. Cada tren contiene 10 pulsos, con una duración de cada pulso de 64 ms. El intervalo inter-tren es de 100 ms.

7.3.2.d. *Procesado de datos DOT*

Para eliminar los componentes de origen fisiológico que no son de interés en los canales ópticos se aplicó el algoritmo DRIFTER (Särkkä *et al.*, 2012) como se define en la sección 5.1.1. Los datos fisiológicos son registrados durante el tiempo experimental y son usados como regresores para eliminar frecuencias fisiológicas desde los datos originales DOT.

Para modelizar la propagación de luz en el tejido se usó la librería de *BrainModeler de NIRx NAVI imaging* que contiene FEMs con las soluciones *forward* para distintas regiones de la cabeza (Xu, Pei and Barbour, 2010). Se seleccionó el FEM que mejor se

205

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

aproxima al área de nuestras medidas según las posiciones translocadas de la matriz de fibra óptica. El FEM contiene 4921 nodos y 21144 tetraedros cuyas dimensiones son 12.05 cm de ancho x 8.85 cm de alto x 5.46 cm de grosor. Por el uso de un FEM precalculado sobre un modelo de cabeza genérico, se hizo uso de la herramienta de transformación espacial de SPM8 (Friston *et al.*, 1995) para ajustar la imagen T1* del sujeto con el modelo de cabeza genérico en el que los FEMs están creados. De este modo se interpolan las coordenadas proporcionadas por el sistema de neuronavegación Brainsight para cada posición sobre la corteza prefrontal y se asignan al FEM.

La posición de la fibra óptica que forma la configuración TMS-DOT sobre el FEM para las posiciones CPM y CPLD se representa en la Figura 100.

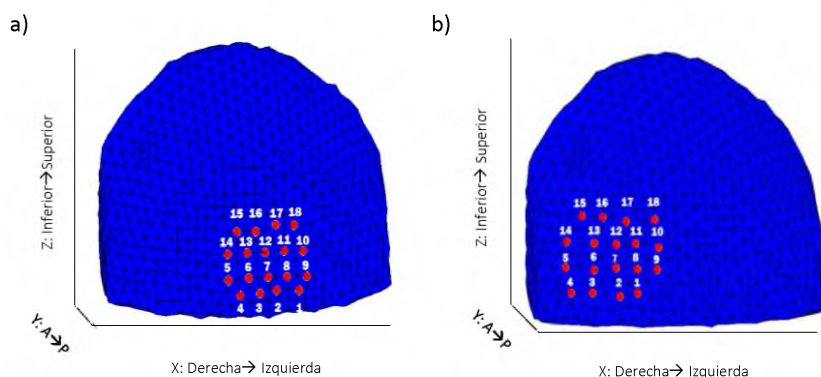


Figura 100. Localización de la fibra óptica contenida en el coil circular de TMS (círculos rojos) en el FEM que cubre la corteza prefrontal. Las 18 fibras ópticas actúan como emisores y detectores (co-localizados) proporcionando 324 canales ópticos sobre medidas en a) la corteza prefrontal medial y b) la corteza prefrontal lateral derecha.

La matriz jacobiana es obtenida por la relación entre el número de nodos del FEM (4921) y los canales ópticos (324) medidos por la combinación de 18 emisores y 18 detectores localizados en la superficie de la cabeza. Durante la reconstrucción de los volúmenes DOT se aplica el método de perturbación que es definido en la sección 4.2.

Finalmente, los volúmenes DOT son reconstruidos con una dimensión de 64x64x64 en formato Analyze para cada estado de la hemoglobina (HbO & HbR). Los volúmenes DOT son corregistrados con la imagen anatómica del sujeto por el uso de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

herramienta de transformación espacial de SPM8, que permite proyectar las activaciones cerebrales sobre la anatomía individual.

7.3.2.e. *Imágenes DOT reconstruidas durante rTMS (≤ 1 Hz) en la corteza prefrontal medial*

Los cambios de absorción a dos longitudes de onda conducen a la reconstrucción de imágenes tridimensionales a partir de cambios relativos medidos para la HbO y HbR por el uso de coeficientes de extinción molar para cada longitud de onda (Boas and Dale, 2005).

La configuración de TMS-DOT es colocada en la CPM para medir los cambios hemodinámicos generados por la rTMS a baja frecuencia (≤ 1 Hz) a través del seno frontal. Los cambios hemodinámicos son representados sobre la anatomía del sujeto en una vista axial y sagital de un volumen DOT como muestra la Figura 101.

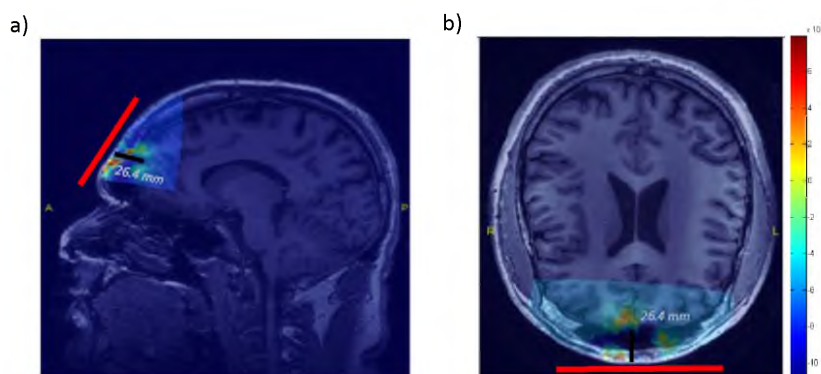


Figura 101. Representación en vista a) sagital y b) axial de un volumen DOT reconstruido desde un FEM pre-calculado, corregistrado con la imagen anatómica del sujeto. Barra de colores indica cambios relativos de HbT (10^{-5}) generados por un tren de rTMS a 1 Hz. Las líneas rojas representan la posición de la configuración TMS-DOT colocada sobre la corteza prefrontal medial para medir a través del seno frontal. La línea negra representa la distancia desde la piel hasta el cerebro en un espacio real.

Los volúmenes DOT reconstruidos muestran un incremento en la HbT sobre la corteza cerebral detrás del seno frontal durante una sesión de rTMS a 1 Hz. Por el uso de la configuración TMS-DOT es posible detectar activación en la corteza cerebral que se encuentra a una distancia de 26.4 mm desde la superficie (piel).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1416140		Código de verificación: o8sd4C9O
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18	
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27	
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11	

Capítulo 7

El enfoque multidistancia de DOT mide cambios hemodinámicos intra y extracerebrales. Como el interés es medir los cambios hemodinámicos en la corteza cerebral, el curso temporal para la HbO y la HbR durante el periodo experimental son analizados por medio de un ROI.

La Figura 102 representa los cambios en la HbO y la HbR durante bloques de 20 segundos de rTMS a una frecuencia de 1 Hz en el ROI localizado en la CPM, ubicado detrás del seno frontal.

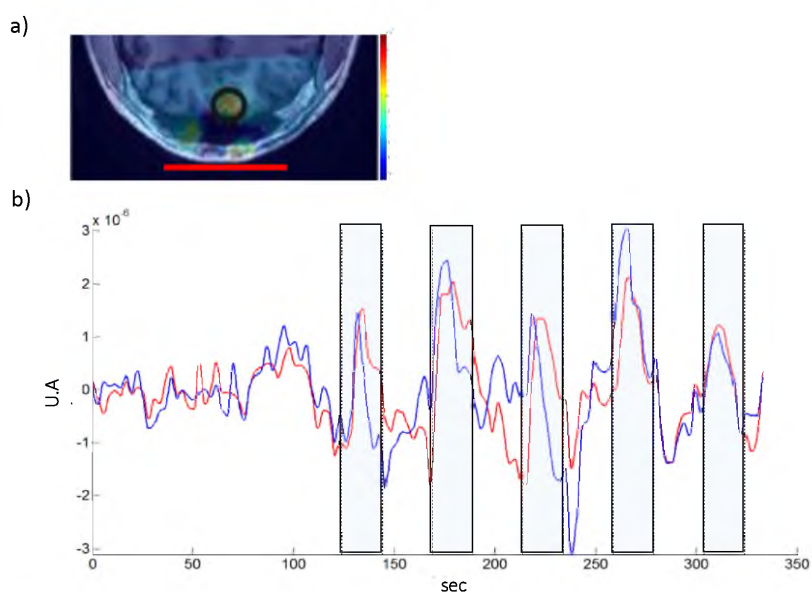


Figura 102. a) Posición de una ROI sobre un corte desde un volumen de DOT reconstruido para medir los cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal medial detrás del seno frontal. b) Representación del curso temporal de HbO (línea roja) y HbR (línea azul) dentro del ROI durante rTMS a 1 Hz. Barras representan la duración de cada bloque de estimulación (20 segundos). El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos y el eje de las ordenadas las unidades arbitrarias de cambios relativos (10^{-6}).

La serie temporal contenida en el ROI muestra un incremento para ambos estados de la hemoglobina (HbO & HbR) durante los bloques de rTMS. Durante el periodo interestímulo de 25 segundos, se observa una caída de las señales tras la estimulación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Tanto la imagen reconstruida como la secuencia temporal representan la posibilidad de obtener resultados hemodinámicos en la corteza cerebral detrás del seno frontal.

7.3.2.f. Imágenes DOT reconstruidas durante rTMS (≥ 10 Hz) en la corteza prefrontal medial

La configuración TMS-DOT es colocada en la CPM para medir los cambios hemodinámicos generados por la rTMS a alta frecuencia (≥ 10 Hz) a través del seno frontal. Los cambios hemodinámicos son representados sobre la anatomía del sujeto en una vista axial y sagital de un volumen DOT como muestra Figura 103.

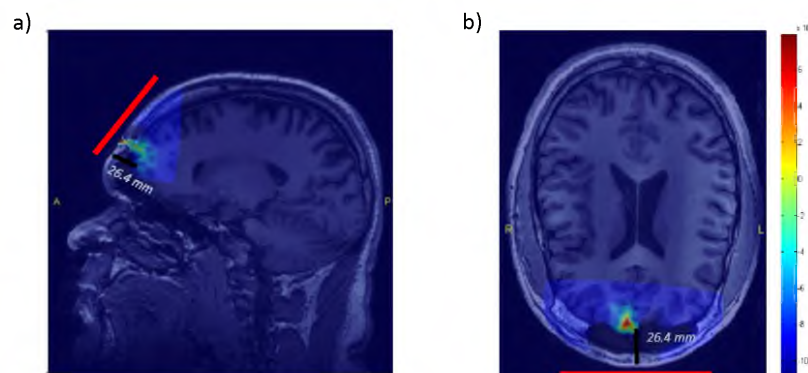


Figura 103. Representación en vista a) sagital y b) axial de un volumen DOT reconstruido desde un FEM pre-calculado, y corregistrado con la imagen anatómica del sujeto. Barra de colores indica cambios relativos de HbR (10^{-5}) generados por un tren de rTMS a 10 Hz. Las líneas rojas representan la posición de la configuración TMS-DOT colocada sobre la corteza prefrontal medial para medir a través del seno frontal. La línea negra representa la distancia desde la piel hasta el cerebro en un espacio real.

Los volúmenes DOT reconstruidos muestran un incremento en la HbR (10^{-5}) sobre la CPM a una distancia entre la piel y la corteza cerebral de 26.4 mm durante una sesión de rTMS a 10 Hz.

Para analizar la secuencia temporal de la HbR y la HbO a lo largo del periodo experimental, se ha seleccionado un ROI localizado en la CPM, detrás del seno frontal como muestra la Figura 104.

209

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

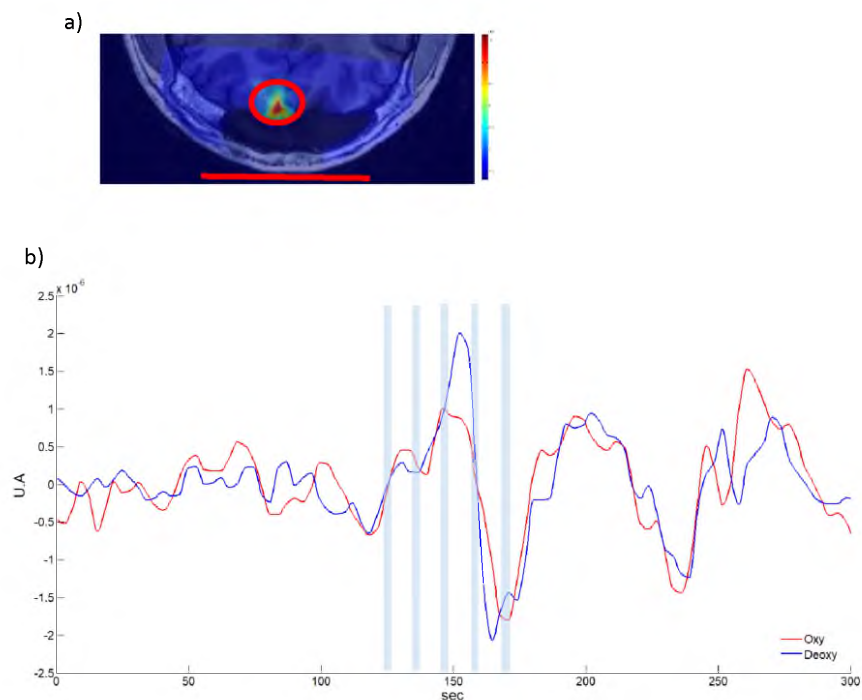


Figura 104. a) Posición de un ROI sobre un corte desde un volumen de DOT reconstruido para medir los cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal medial detrás del seno frontal. b) Representación del curso temporal de HbO (línea roja) y HbR (línea azul) dentro del ROI durante una rTMS a 10 Hz. Barras representan los trenes de estimulación a alta frecuencia. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos y el eje de las ordenadas las unidades arbitrarias de cambios relativos (10^{-6}).

El análisis de ROI muestra una caída de la señal HbO y HbR durante los trenes de estimulación con respecto al periodo basal. El último tren de estimulación provoca la inversión de las señales hemodinámicas, pues incrementan durante unos segundos y vuelve a decaer ambas señales en ausencia de estimulación.

7.3.2.g. *Imágenes DOT reconstruidas durante rTMS (≤ 1 Hz) en la corteza prefrontal lateral derecha*

La configuración TMS-DOT es colocada en la CPLD para medir los cambios hemodinámicos generados por rTMS a baja frecuencia (≤ 1 Hz). Los resultados sobre esta área anatómica pueden ser comparados con los resultados generados desde medidas sobre la CPM. Los cambios hemodinámicos son representados en imágenes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

tridimensionales DOT corregistradas con la anatomía del sujeto como muestra la Figura 105.

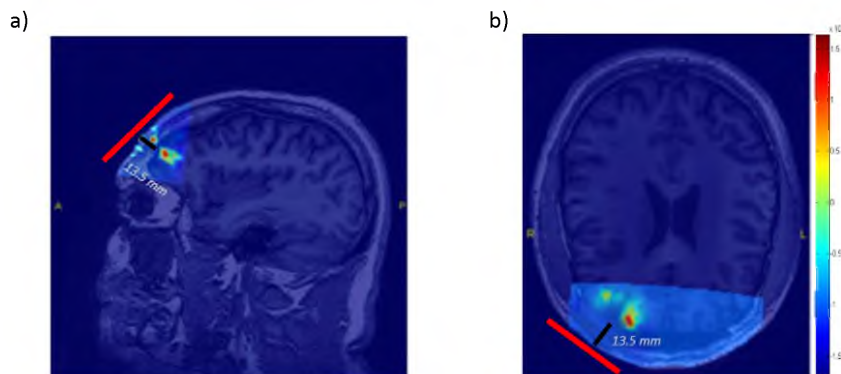


Figura 105. Representación de un volumen DOT reconstruido y corregistrado con la anatomía del sujeto en una vista a) sagital y b) axial. La barra de colores indica los cambios en la HbT (10^{-4}) durante un tren de estimulación rTMS a 1 Hz de frecuencia. Las líneas rojas representan la posición de la configuración TMS-DOT colocado sobre la corteza prefrontal lateral derecha. Las líneas negras representan la distancia entre la piel y la corteza cerebral en un espacio real.

Los volúmenes DOT reconstruidos muestran un incremento de la HbT durante la rTMS a 1 Hz en la CPLD. La distancia en esta área cerebral desde la piel hasta la corteza cerebral es de 13.5 mm en el espacio real. Los resultados muestran dos focos de activaciones cerebrales a diferencia de la CPM que solo mostraba un foco de activación cerebral.

El curso temporal de la HbO y HbR a lo largo del experimento es analizado con un ROI, posicionado sobre la CPLD. Los cambios en la HbO y HbR durante los bloques de rTMS a 1 Hz dentro del ROI seleccionado son mostrados en la Figura 106.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1416140	Código de verificación: o8sd4C9O
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

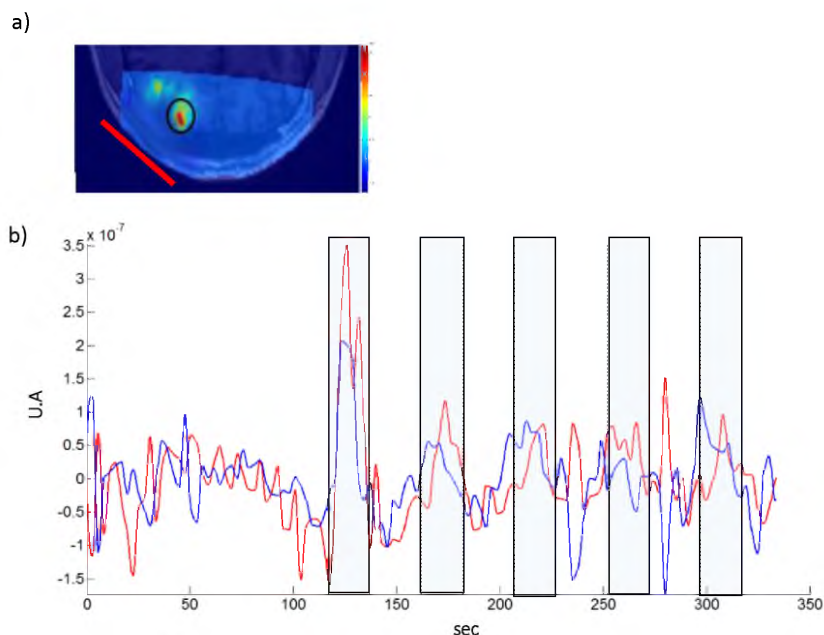


Figura 106. a) Posición de un ROI sobre un corte desde un volumen de DOT reconstruido para medir los cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal lateral derecha. b) Representación del curso temporal de HbO (línea roja) y HbR (línea azul) dentro del ROI durante rTMS a 1 Hz. Barras representan la duración de cada bloque de estimulación (20 segundos). El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos y el eje de las ordenadas unidades arbitrarias de cambios relativos (10⁻⁷).

La serie temporal del ROI seleccionado muestra un incremento para ambos estados de la hemoglobina (HbO & HbR) durante los bloques de rTMS. El primer bloque de rTMS muestra un incremento en las señales hemodinámicas, a diferencia del resto de bloques que podría deberse a una adaptación neuronal, al exceder un umbral de activación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

7.3.2.h. Imágenes DOT reconstruidas durante rTMS ($\geq 10\text{Hz}$) en la corteza prefrontal lateral derecha

La configuración TMS-DOT es colocada en la CPLD para monitorizar los cambios hemodinámicos generados por rTMS a alta frecuencia ($\geq 10\text{ Hz}$). Las imágenes DOT reconstruidas a partir de un FEM pre-calculado y corregistradas con la imagen anatómica del sujeto experimental son presentadas en la Figura 107.

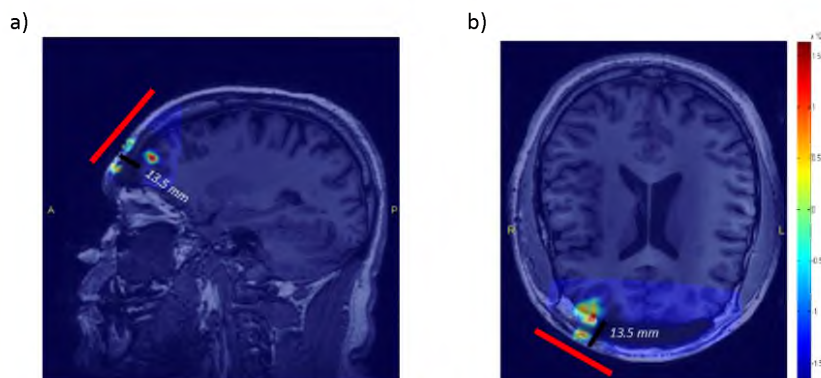


Figura 107. Representación de un volumen DOT reconstruido y corregistrado con la anatomía del sujeto en una vista a) sagital y b) axial. La barra de colores indica los cambios en la HbR (10^{-4}) durante un tren de estimulación rTMS a una frecuencia de 10 Hz. Las líneas rojas representan la posición de la configuración TMS-DOT colocada sobre la corteza prefrontal lateral derecha. Las líneas negras representan la distancia entre la piel y la corteza cerebral en un espacio real.

Los volúmenes DOT reconstruidos muestran un incremento de la HbR durante la rTMS a 10 Hz en la CPLD.

Para analizar el curso temporal de la HbO y HbR a lo largo del tiempo experimental se selecciona un ROI posicionado sobre la CPLD. Los cambios en la HbO y HbR durante la rTMS a alta frecuencia ($\geq 10\text{ Hz}$) dentro del ROI son mostrados en la Figura 108.

Capítulo 7

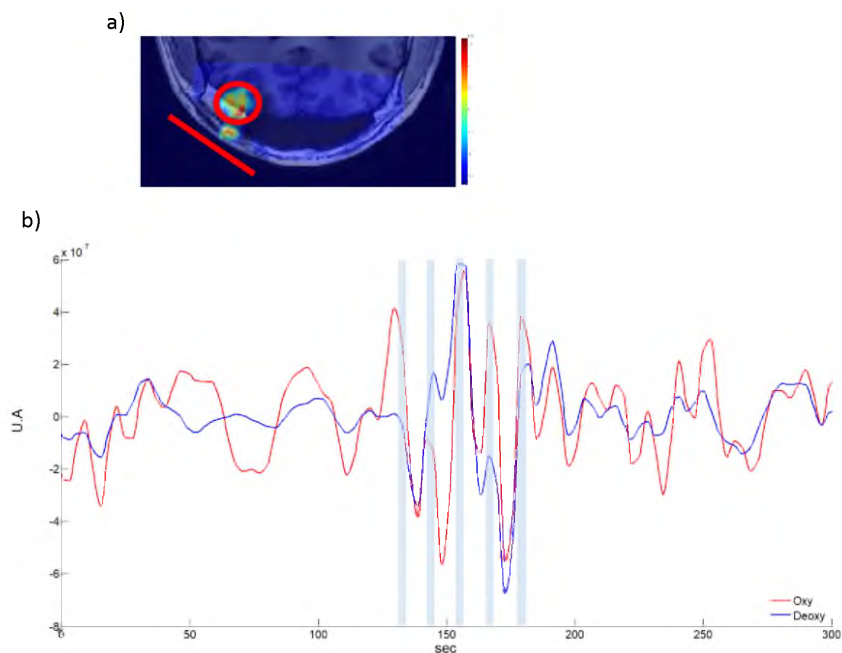


Figura 108. a) Posición de un ROI sobre un corte desde un volumen de DOT reconstruido para medir los cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal lateral derecha. b) Representación del curso temporal de HbO (línea roja) y HbR (línea azul) dentro del ROI durante rTMS a 10 Hz. Barras representan los trenes de estimulación a alta frecuencia. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos y el eje de las ordenadas unidades arbitrarias de cambios relativos (10^{-7}).

El análisis de ROI localizado en la CPLD muestra una disminución de las señales HbO y HbR tras cada tren de rTMS a alta frecuencia (≥ 10 Hz). A excepción del segundo tren de estimulación que, tras finalizar, la señal de HbR incrementa y la HbO disminuye. Tras los trenes de rTMS, no se observan grandes fluctuaciones de las señales hemodinámicas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

7.4. Estudio de procesamiento cognitivo para la validación del tratamiento de datos DOT

En el presente capítulo se ha descrito la influencia del seno frontal en estudios de fMRI y DOT. En el caso de la fMRI, el uso de la secuencia en espiral permite corregir los artefactos en la imagen generados por la interfaz aire-tejido. En el caso de DOT, nuestros resultados sugieren que el DOT tiene la capacidad de medir cambios de absorción de la luz NIR en la corteza cerebral a través del seno frontal. Este hallazgo permite la aplicación del sistema DOT para el estudio de actividad cerebral que implique el lóbulo frontal.

Las medidas con sistemas DOT pueden desempeñar un papel importante en la determinación de la fisiología cerebral y los cambios hemodinámicos. Medidas con DOT han sido usadas en una variedad de aplicaciones en estudios de neuroimagen para medir los cambios funcionales asociados a un estímulo o tarea como se define en la sección 2.6. Con el método de tratamiento de datos DOT propuesto en la presente tesis doctoral y el uso de la secuencia en espiral, es posible realizar estudios funcionales que engloban la corteza prefrontal, cuya función principalmente son los procesos cognitivos.

Para comprobar si el tratamiento de los datos DOT permite reproducir un estudio funcional en regiones anatómicamente complejas a través del seno frontal, se diseñó un paradigma cognitivo que fue ejecutado por los sujetos sanos tanto en fMRI como en DOT para obtener mapas de activación cerebral con ambas técnicas de neuroimagen.

7.4.1. Test pre y post estudio

Para determinar la habilidad aritmética, previa realización del estudio funcional, los sujetos realizaron un test de aritmética mental formado por 3 niveles: fácil, medio y difícil. Cada nivel contenía 3 operaciones. La siguiente ecuación describe la habilidad aritmética H para cada sujeto:

$$H = \left[\sum \frac{a}{N} \cdot K_i \right] \cdot \frac{1}{T} \quad (24)$$

215

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

donde a es el número de aciertos, N es el número de operaciones totales por nivel, K_i es un coeficiente que define la dificultad de la tarea, T es el tiempo de ejecución del test (máx. 300 segundos).

Tras las medidas DOT y fMRI, a cada sujeto se le preguntó por la estrategia usada para resolver el cálculo, pues una tarea aritmética no es procedimiento automatizado, sino que requiere de estrategias de cálculo específico. El cálculo aritmético es una tarea compleja que envuelve actividad fundamentalmente cognitiva, incluyendo la producción de números, recuperación de factores aritméticos desde tablas memorizadas, ejecución de procedimientos de cálculo y almacenamiento de datos en la memoria de trabajo para futuras operaciones (Burbaud *et al.*, 1999).

7.4.2. Diseño del paradigma

Un diseño en bloques fue ejecutado por los participantes, que empezaba con 20 segundos de tiempo muerto para la estabilización de la absorción fotónica en experimentos DOT y el estado inicial de magnetización en experimentos fMRI. El periodo de descanso consistía en la observación de una cruz gris estática sobre fondo negro proyectada en el centro de la pantalla. Las instrucciones, por ejemplo, “Cuente hacia atrás desde 136 de 7 en 7” fueron presentadas en la lengua materna de los participantes y aparecía 6 segundos antes que el bloque de tareas, que empezaba cuando el mensaje desaparecía.

Dos condiciones de cálculo fueron diseñadas para determinar las diferencias cognitivas. Las condiciones de cálculo complejo donde los participantes comenzaban a contar hacia atrás desde un número entero de 3 dígitos de 7 en 7, 9 en 9 o 13 en 13 hasta el final del periodo de tarea. Las condiciones de cálculo fácil donde los sujetos comenzaban a contar hacia atrás desde un número entero de 3 dígitos de 1 en 1 o 2 en 2. Los números enteros de 3 dígitos y el número de la resta se presentaron aleatoriamente al comienzo de cada periodo de cálculo, que tiene un tiempo de duración de 30 segundos mientras la pantalla permanecía oscura. Figura 109.

Un total de 12 bloques de tareas con un orden aleatorio de las instrucciones fueron ejecutados en ambos equipos, DOT y fMRI. Los bloques de tarea fueron divididos

216

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

en 6 bloques para la condición de cálculo complejo y 6 bloques para la condición de cálculo fácil. El paradigma fue mostrado a través de una pantalla usando el Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany CA) como presentador de estímulos, definido en la sección 3.2.4.

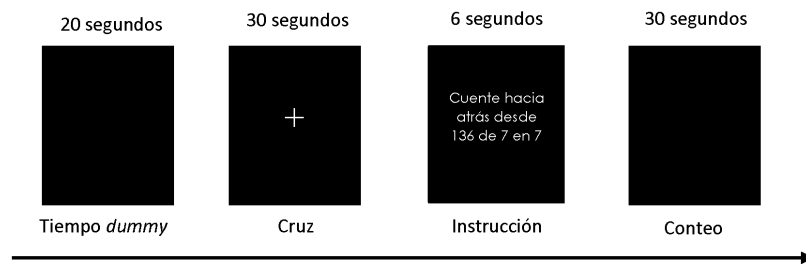


Figura 109. Esquema del diseño en bloques con el tiempo de cada condición. Un total de 12 bloques incluyendo conteo fácil y difícil fueron ejecutados en fMRI y DOT. La fila superior indica el tiempo para cada bloque. La fila inferior indica cada condición.

7.4.3. Sujetos experimentales

Veinticuatro voluntarios diestros fueron divididos en dos grupos de doce voluntarios cada grupo, según las habilidades aritméticas. Un grupo estaba formado por estudiantes de ciencias como física, ingeniería o matemáticas, quienes suelen tener un alto nivel de habilidades matemáticas (HAA). El otro grupo estaba formado por estudiantes de arte y ciencias sociales como filosofía o psicología quienes no presentaban un alto nivel en habilidades matemáticas (LAA).

Todos los sujetos que participaron en el estudio no padecían ninguna enfermedad neurológica. El consentimiento informado fue explicado y firmado previamente al estudio, que fue aceptado por el comité de ética local (Universidad de La Laguna), según la declaración de Helsinki.

Los sujetos ejecutaron la tarea cognitiva en condiciones similares para las medidas en DOT y fMRI: posición supina, habitación oscura, gafas compatibles para MR (VisuaStim DigitalResonance Technology Inc) para presentar el paradigma, sensores fisiológicos y un pulsador en la mano derecha.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

El pulsador permite confirmar si el sujeto ejecuta la tarea apropiadamente, según la frecuencia de presión del botón para cada nivel de complejidad, pues el periodo de tarea se ejecutó en silencio. Cada sesión es contrabalanceada entre sujetos empezando con medidas DOT o fMRI.

7.4.4. Calidad de los datos y posicionamiento de los optodos

Los sujetos fueron monitorizados fisiológicamente durante todo el tiempo experimental. A cada uno de ellos se les colocó sensores para medir el ciclo cardiaco y la expansión torácica. Los datos fisiológicos fueron grabados continuamente a 4 KHz usando AD Instrument ML870/P PowerLab16/30 como sistema de medida.

Los datos fisiológicos son usados como regresores (variables explicativas) para aplicar el algoritmo drifter que modela y elimina frecuencias fisiológicas desde los datos crudos de DOT definido en la sección 5.1.1.

Previo al experimento, la matriz de optodos es posicionada en cada sujeto para marcar las 4 esquinas sobre el espacio real de medida. Por el uso de un FEM precalculado sobre un modelo de cabeza genérico, las coordenadas de las 4 esquinas marcadas con vitamina E se interpolan y se asignan al FEM, como se definió en la sección 4.1.5.b.

7.4.5. Adquisición de los datos ópticos

Para adquirir los datos ópticos se usó el equipo de onda continua DYNOT 232 (NIRx Medizintechnik GmbH Berlin, Germany). El equipo usa dos emisores láser de 760 y 830 nm con una frecuencia de muestreo de 1.81 Hz. Para el presente estudio se usó 64 fibras ópticas (optodos) que actúan como detectores y 32 de ellas como emisores (co-localizados) proporcionando 2048 canales ópticos. Los optodos son colocados en una matriz rectangular de 5x11 y 1x9 con una distancia de 1 cm entre ellos. La matriz rectangular se colocó sobre la corteza prefrontal abarcando desde el arco cigomático hasta la posición Fz según el sistema de referencia EEG 10-20 (Klem *et al.*, 1999). Figura 110.

218

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

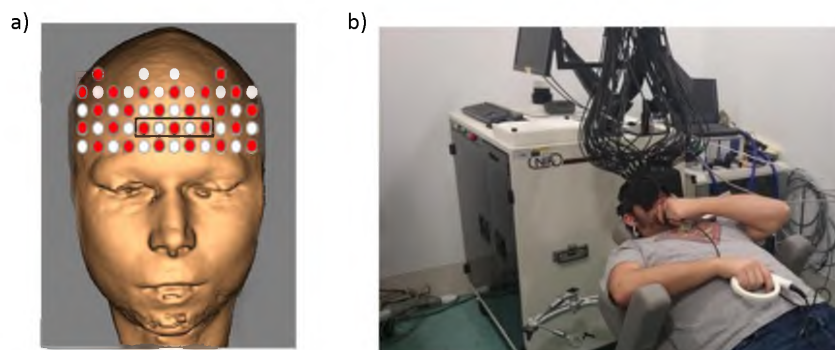


Figura 110. a) Representación de la matriz de optodos colocada sobre el arco cigomático hasta la posición Fz sobre un espacio real según el sistema de referencia EEG 10-20. b) Configuración experimental durante la ejecución del estudio cognitivo en el sistema DOT: posición supina, gafas de para la presentación de estímulos, pulsador en la mano derecha, sensores fisiológicos y matriz de optodos.

7.4.6. Reconstrucción de la imagen DOT

De la librería de *BrainModeler de NIRx NAVI imaging* que contiene FEMs con las soluciones *forward* para distintas regiones de la cabeza, se seleccionó el FEM que mejor se aproxima al área de nuestras medidas según las posiciones translocadas de la matriz de fibra óptica. El FEM contiene 4921 nodos y 21144 tetraedros cuyas dimensiones son 12.05 cm de ancho x 8.85 cm de alto x 5.46 cm de grosor (Xu, Pei and Barbour, 2010).

Figura 111.

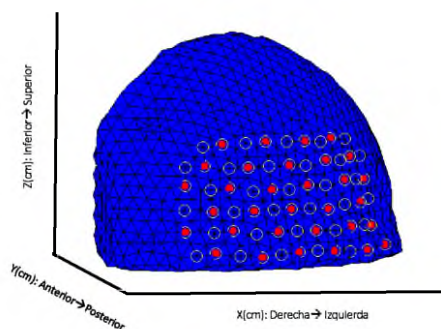


Figura 111. Selección de la malla de elementos finitos. Localización de la fibra óptica en la superficie de la cabeza (círculos). Círculos rojos corresponden a los emisores y todos ellos actúan como detectores. El modelo de elementos finitos (azul) corresponde a la corteza prefrontal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

La matriz jacobiana es obtenida por la relación entre el número de nodos del FEM (4921) y los canales ópticos (2048) medidos por la combinación de 32 emisores y 64 detectores localizados en la superficie de la cabeza.

El método de perturbación definido en la sección 4.2, relaciona datos medidos en la superficie de la cabeza con cambios en las propiedades ópticas del medio para la reconstrucción de los volúmenes DOT.

Un total de 1465 volúmenes DOT por experimento con una dimensión de 64 x 64 x 64 son reconstruidos en formato *Analyze*, para cada estado de la hemoglobina (HbO & HbR). La adquisición de todos los volúmenes funcionales es verificada con un tiempo de repetición de 552.5 ms/volumen.

7.4.7. Análisis estadístico para datos DOT

Los mapas de t-contraste son calculados en SPM8. El diseño de la matriz consistía en tres regresores con *onsets* para el periodo de descanso (cruz) y *onsets* para los bloques de conteo mental, según el nivel de complejidad. Los regresores fueron convolucionados con la función HRF. La polaridad de la función HRF fue invertida para visualizar la respuesta negativa (HbR) (Uga *et al.*, 2014). Tras la estimación, mapas de activación fueron generados para los sujetos por aplicación de un análisis de modelo de efecto fijo (en inglés, *fixed effects model*) (Friston *et al.*, 1999). Tres contrastes fueron computados: conteo difícil>conteo fácil, conteo difícil> cruz y conteo fácil>cruz.

7.4.8. Adquisición de imágenes funcionales en MR

Las imágenes funcionales de MR se adquirieron en un escáner 3.0 T Signa Excite HD (General Electric). Las imágenes potenciadas en T1* fueron adquiridos para precisar la localización anatómica (TR= 6 ms, TE = 1 ms, ángulo de inclinación = 12°, tamaño de la matriz 256x256 pixeles, .98x .98 mm en resolución del plano, espaciado entre cortes = 1mm, grosor de corte = 1mm). Los cortes anatómicos cubren la cabeza entera y fueron adquiridos paralelamente a la comisura anterior-posterior (AC-PC). Una secuencia en espiral potenciada en T2* de 415 volúmenes fue adquirida con los siguientes

220

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

parámetros: 15 cortes axiales, campo de visión de 25.6 mm, grosor del corte = 4mm, espaciado entre corte = 1mm, matriz de 64 x 64 de 4 x4 mm, ángulo de inclinación de 77°, TR = 2000 ms, TE = 24 ms.

7.4.9. Procesado y análisis estadístico de datos fMRI

Los volúmenes fMRI fueron pre-procesados en SPM8 para aplicar: Un realineamiento que corrige artefactos de movimiento. Un corrección con la imagen anatómica (T1*) y la normalización a un espacio estándar (MNI). Un suavizado espacial con un diámetro del kernel gaussiano de 4-mm y un filtro de paso alto con una banda de corte de 128s de periodo para eliminar ruido de baja frecuencia correspondiente a la respiración y pulso.

Un modelo general lineal fue construido en SPM8 para cada condición. El diseño de la matriz consistía en 3 regresores con *onsets* para el periodo de descanso y *onsets* para los bloques de cálculo aritmético según el nivel de complejidad. Los regresores fueron convolucionados con la función HRF canónica. Tras la estimación, un análisis de modelo de efecto fijo fue ejecutado para generar imágenes t-contraste comparando conteo difícil>conteo fácil, conteo difícil>cruz y conteo fácil> cruz.

El análisis de modelo de efecto fijo no permite conclusiones para toda la población, pero sí para el presente estudio, puesto que el interés es comparar los resultados dados por ambas técnicas de neuroimagen.

7.4.10. Región de interés

Algunos estudios muestran que la red parietal, temporal y frontal está implicada en el procesamiento de cálculo aritmético (Roland and Friberg, 1985). El interés en el presente estudio cognitivo es solo el área prefrontal implicada en la tarea de cálculo mental, para comparar los mapas de activación cerebral dados por medidas DOT y fMRI. En los resultados solo se representa el área que abarca el FEM. Como las señales registradas por el sistema DOT detecta cambios intra y extracerebrales, las activaciones correspondientes a las regiones extracerebrales son enmascaradas. Figura 112.

221

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

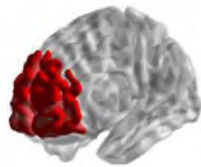


Figura 112. Representación del espacio definido por el FEM seleccionado desde la librería FEM sin capas extracerebrales

7.4.11. Mapas-t individual

Previo a un estudio de grupo, se realizó un estudio de seis sesiones a un sujeto experimental para determinar las áreas prefrontales implicadas en la tarea de aritmética mental. Una sesión por semana fue ejecutada en el sistema DOT y en el equipo de fMRI aleatoriamente, a lo largo de un periodo de seis semanas.

Para confirmar que el sujeto ejecutó adecuadamente la tarea, se analizó la frecuencia de presión del pulsador para cada nivel de complejidad. El análisis permite cuantificar el número de cálculos ejecutados en cada bloque de tarea. La Figura 113 muestra un análisis de ANOVA para medidas repetidas que representa una diferencia en los tiempos de ejecución. Los resultados del análisis de ANOVA muestran que los tiempos de ejecución son mayores para los bloques de cálculo difícil que, para los bloques de cálculo fácil en todas las sesiones. La diferencia significativa entre la primera y la última sesión del nivel difícil podría deberse a un aprendizaje a lo largo de las sesiones.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

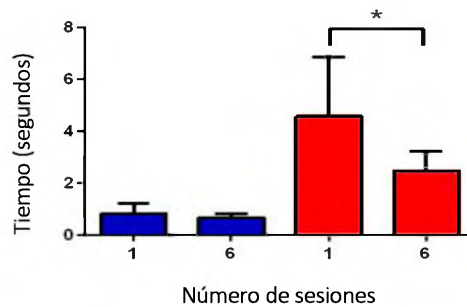


Figura 113. Representación de la frecuencia de presión del pulsador durante el periodo de ejecución de la tarea de cálculo. El eje de las abscisas muestra la primera y la última sesión de cada nivel de complejidad. El eje de las ordenadas muestra la media y error del tiempo de ejecución en segundos, en cada bloque de tarea. Barras azules corresponde a los bloques de conteo fácil. Barras rojas corresponde a bloques de conteo difícil (*p-valor < 0.05).

Como la fMRI ha sido la técnica comúnmente usada en estudios de neuroimagen, se asume que la información dada por la fMRI es fiable. Una comparación entre condiciones de conteo difícil y condiciones de conteo fácil indicó que las áreas frontales que envuelven el cálculo mental en fMRI son las representadas en la Tabla 8.

Área anatómica	Núm. voxels Difícil > Fácil	Núm. voxels Fácil > Difícil
<i>Difícil > fácil conteo señal BOLD</i>	<i>T: 1.64, p<0.05; FDR corregido</i>	<i>T:1.64, p<0.05; FDR corregido</i>
Frontal Superior Medial Izquierdo	186	11
Frontal Superior Medial Derecho	38	21
Frontal Superior Izquierdo	7	54
Frontal Superior Derecho	54	12
Cingulado Anterior Izquierdo	11	---

Tanto la bibliografía (Rueckert *et al.*, 1996)(Pesenti *et al.*, 2000)(Roland and Friberg, 1985) como los mapas-t de fMRI ayudan a comprobar la implicación de áreas prefrontales en el paradigma cognitivo aplicado.

Tres mapas de t-contraste fueron calculados por SPM8 y visualizados en el software xjView 8.1 (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>) para series de DOT y series de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

fMRI. Por el tratamiento de los datos DOT definido en el capítulo 5, es posible obtener mapas de t-contraste con una significación estadística similar a las series de fMRI.

La Figura 114 muestra diferencias significativas ($T: 2.387$, $p < 0.05$; FDR corregido) en los mapas de t-contraste para las señales HbO, HbR, HbT y BOLD para el contraste contar fácil > cruz. Los mapas de t-contraste son representados en una vista sagital según las siguientes coordenadas ($x = -7$; $y = 86$; $z = 21$).

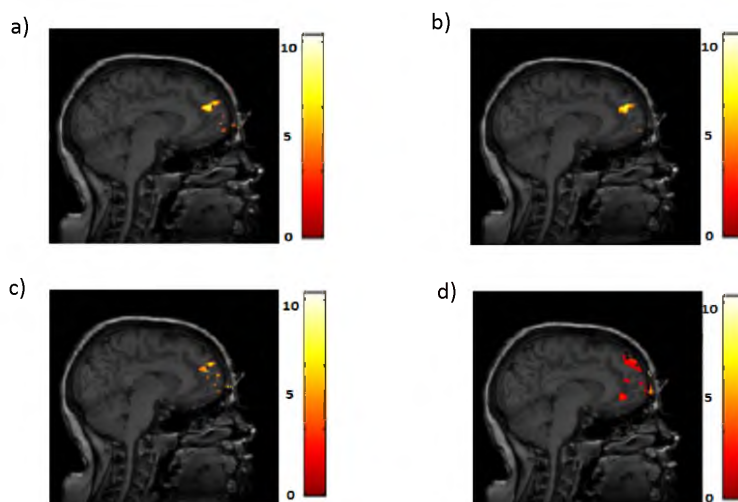


Figura 114. Mapas-T de activación cerebral para el contraste contar fácil > cruz para series de datos DOT y series de fMRI. Todos los resultados fueron corregidos con el anatómico del sujeto y representados en vista sagital. P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para las señales a) HbO, b) HbR, c) HbT y d) BOLD.

La Figura 115 muestra diferencias significativas ($T: 2.294$, $p < 0.05$; FDR corregido) en los mapas de t-contraste para las señales HbO, HbR, HbT y BOLD para el contraste contar difícil > cruz. Los mapas de t-contraste son representados en una vista sagital según las siguientes coordenadas ($x = -7$; $y = 86$; $z = 21$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

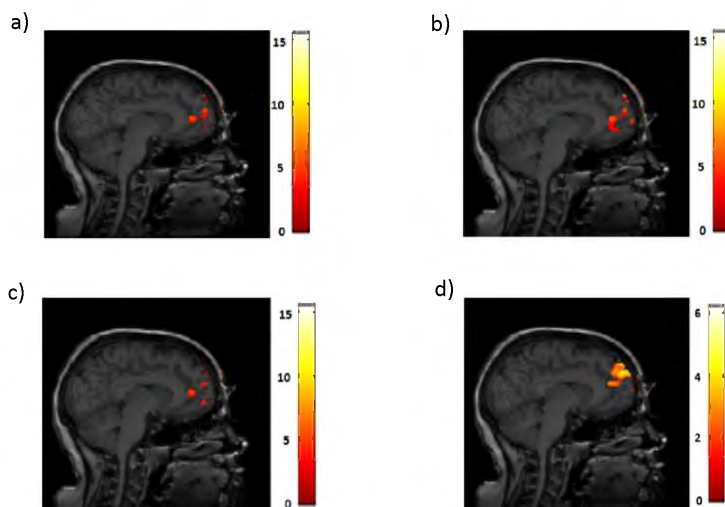


Figura 115. Mapas-T de activación cerebral para el contraste contar difícil>estado basal para series de datos DOT y series de fMRI. Todos los resultados fueron corregidos con el anatómico del sujeto. El p-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para señales a) HbO, b) HbR, c) HbT y d) BOLD.

La Figura 116 muestra diferencias significativas ($T: 1.64$, $p < 0.05$; FDR corregido) en los mapas de t-contraste para las señales HbO, HbR, HbT y BOLD para el contraste contar difícil > contar fácil. Los mapas de t-contraste son representados en una vista sagital, axial y coronal según las siguientes coordenadas ($x = -7$; $y = 86$; $z = 21$). El contraste contar difícil > contar fácil es la mejor representación de activaciones cerebrales debidas a la tarea cognitiva, pues se muestran solo los cambios cognitivos *per se*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

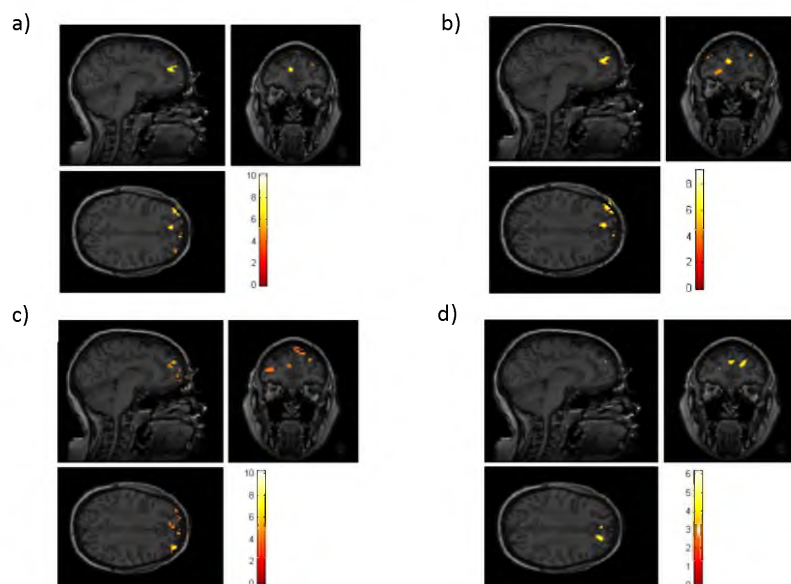


Figura 116. Mapas-T de activación cerebral para el contraste contar difícil > contar fácil para series de datos DOT y series de fMRI. Todos los resultados fueron corregistrados con el anatómico del sujeto. El p-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para señales a) HbO, b) HbR, c) HbT y d) BOLD.

Solo ha sido seleccionado el contraste conteo difícil > conteo fácil para representar los mapas-t normalizados a espacio estándar (MNI) en vista axial, sagital y coronal para cada señal HbO, HbR, HbT y BOLD. La Figura 117 muestra los mapas-t obtenidos por SPM8 y representados en XjView 8.1 para series DOT y series fMRI.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

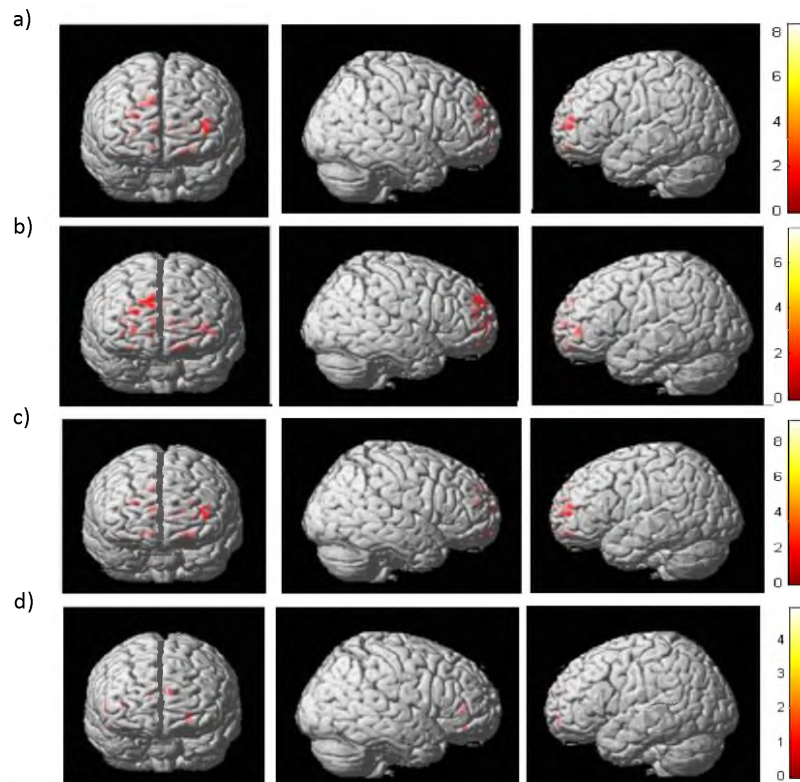


Figura 117. Mapas-T de activación cerebral para el contraste contar difícil>contar fácil medido por sistemas DOT y fMRI. Todos los resultados están normalizados a un espacio estándar (MNI). P-valor < 0.05, FDR corregido a nivel de voxel para las señales a) HbO b) HbR c) HbT and d) BOLD.

La diferencia de nivel de complejidad de la tarea es reflejada en los resultados de un sujeto sin habilidades aritméticas dados por fMRI. Para resolver el problema de mayor complejidad se mostraba una fuerte y extendida activación cerebral que compromete a la corteza prefrontal. Mapas-t de fMRI ayudan a comprobar la implicación de áreas prefrontales en el paradigma aplicado.

7.4.12. Mapas-t de grupo

A partir de los datos obtenidos en el estudio individual se realizó un estudio de grupo con veinticuatro sujetos que fueron divididos en dos grupos según sus habilidades

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

aritméticas: un grupo con altas habilidades aritméticas (HAA) y un grupo con menos habilidades aritméticas (LAA).

Para confirmar si los sujetos ejecutaron la tarea adecuadamente, se analizó la frecuencia de presión del botón del pulsador que portaban en la mano derecha durante las sesiones experimentales. De este modo, es posible cuantificar el tiempo de respuesta durante el cálculo para cada bloque de tareas. La Figura 118 muestra un análisis de comparación múltiple de Turkey. El análisis representa el tiempo requerido para la respuesta. Los bloques de conteo difícil requieren mayor tiempo que los bloques de conteo fácil para cada grupo HAA y LAA. Las diferencias significativas ($p < 0.05$) entre el nivel fácil y el nivel difícil solo se da en el grupo LAA.

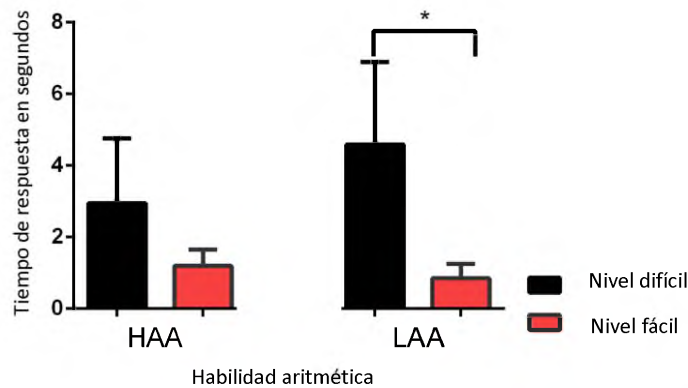


Figura 118. Representación del tiempo de respuesta en segundos durante la ejecución de la tarea cognitiva por un sujeto del grupo HAA (altas habilidades aritméticas) y del grupo LAA (baja habilidades aritméticas) durante una sesión experimental. El eje de las abscisas muestra el nivel difícil (barras negras) y el nivel fácil (barras rojas) para cada grupo. El eje de las ordenadas muestra el promedio y error del tiempo en segundos en cada conteo. Existen diferencias significativas $*p < 0.05$ entre el nivel difícil y fácil para el grupo LAA.

El uso de diferentes estrategias por cada sujeto hace difícil reproducir un experimento donde esté implicado el cálculo mental, hecho que no es importante en este trabajo, pues solo hemos diseñado este paradigma para comparar resultados de fMRI y DOT en áreas prefrontales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Post estudio de imagen, a los sujetos se les preguntó por la estrategia que aplicó para resolver el cálculo. La respuesta por parte de los sujetos, condujo a separar los dos grupos formados inicialmente en tres subgrupos, cada subgrupo formado por cuatro sujetos según las estrategias usadas. Tabla 9.

Tabla 9. Clasificación de los subgrupos según las estrategias para resolver el cálculo	
Subgrupos de HAA (altas habilidades aritméticas)	
HAAa	Aplica algoritmos para aproximarse a un intervalo de números (Sistema de números aproximado)
HAAs	Aplica una resta directa y visualiza los números como un contador
HAAm	Combina las dos estrategias mencionadas anteriormente según la complejidad de la tarea (para la tarea difícil aplica como en HAAa, y para nivel fácil aplica como en HAAs)
Subgrupos para LAA (bajas habilidades aritméticas)	
LAAf	Aplica un cálculo por el uso de los dedos
LAAr	Recuerda los dos últimos dígitos y resta de uno en uno.
LAAm	Combina las dos estrategias anteriores según el nivel de complejidad de la tarea (Nivel difícil aplica como en LAAf, y nivel fácil aplica como en LAAr)

Como la mejor representación de los cambios cognitivos generados por la tarea de aritmética mental es el contraste contar difícil > contar fácil, se ha computado este contraste en SPM8 y se ha representado en XjView para las series de DOT y para las series de fMRI. Todos los mapas-t fueron normalizados a un espacio estándar (MNI) y son representados en la vista axial para cada señal HbO, HbR y BOLD ($p < 0.05$, FDR corregido).

La Figura 119 muestra los mapas de activación para el contraste contar difícil > contar fácil medido por el sistema de DOT y fMRI correspondiente al subgrupo HAAa. Mapas-t muestran activaciones bilaterales en la corteza prefrontal, sobre todo en el hemisferio izquierdo para las señales HbO y BOLD. Las señales HbO y HbR tienen una distribución similar en el espacio MNI.

La Figura 120 muestra mapas-t de activación para el contraste contar difícil > contar fácil medido por DOT y fMRI correspondiente al subgrupo HAAa. Mapas-t muestran activaciones bilaterales sobre áreas más orbitales para la señal BOLD, mientras que para las señales HbR y HbO muestran activaciones bilaterales sobre áreas frontales superiores. La HbR aparece predominante en el hemisferio izquierdo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1416140	Código de verificación: o8sd4C9O
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

La Figura 121 muestra mapas-t de activación para el contraste contar difícil > contar fácil medido por DOT y fMRI correspondiente al subgrupo HAAM. Mapas-t muestran activaciones bilaterales para las señales HbO y HbR a través del espacio de medida, mientras que la señal BOLD se distribuye sobre el área orbital izquierda.

La Figura 122 muestra mapas-t de activación para el contraste contar difícil > contar fácil medido por DOT y fMRI correspondiente al subgrupo LAAf. Mapas-t muestran activaciones bilaterales frontales para las señales HbO, HbR y BOLD. Pero, las señales BOLD y HbO son más representativas en el hemisferio izquierdo que en el hemisferio derecho. A diferencia de los grupos anteriores, BOLD no incluye áreas orbitales.

La Figura 123 muestra mapas-t de activación para el contraste contar difícil > contar fácil medido por DOT y fMRI correspondiente al subgrupo LAAr. Mapas-t muestran activaciones bilaterales focalizadas en sobre áreas más frontales, cercanas a la fisura interhemisférica para las señales HbO, HbR y BOLD.

La Figura 124 muestra mapas-t de activación para el contraste contar difícil > contar fácil medido por DOT y fMRI correspondiente al subgrupo LAAm. La señal BOLD es predominante en áreas orbitales bilaterales. Las señales HbO y HbR tienen la misma distribución que la señal BOLD, donde algunos voxels de HbR no coinciden con BOLD o HbO.

Todos los subgrupos muestran activaciones bilaterales en la corteza prefrontal con dominancia en el hemisferio derecho para los subgrupos de alta habilidad aritmética (HAA), mientras que los subgrupos pertenecientes a baja habilidad aritmética (LAA) muestran dominancia en el hemisferio izquierdo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

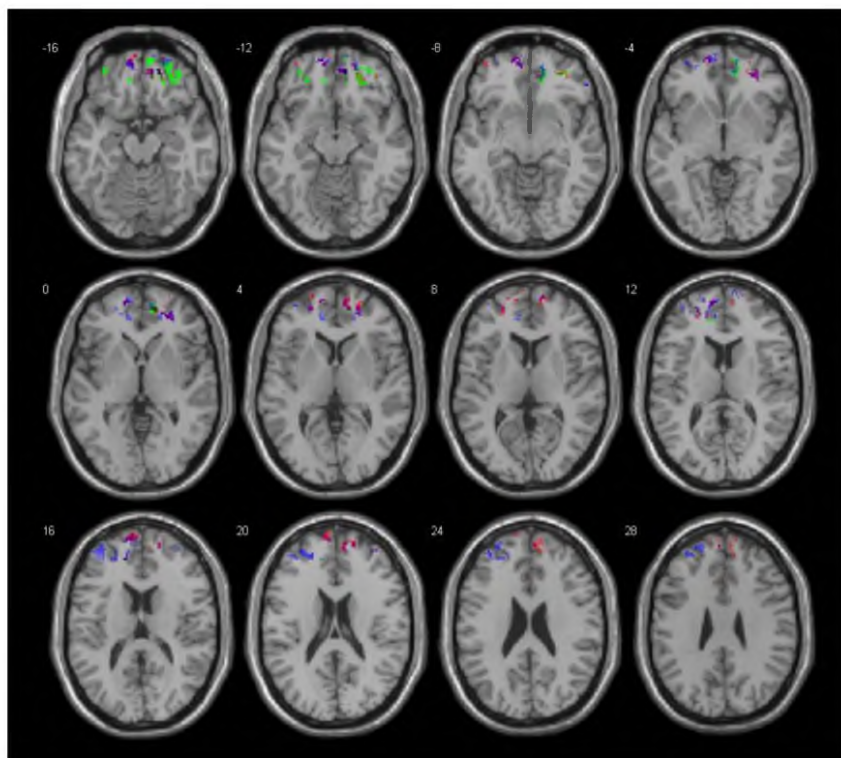


Figura 119. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo HAAs medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

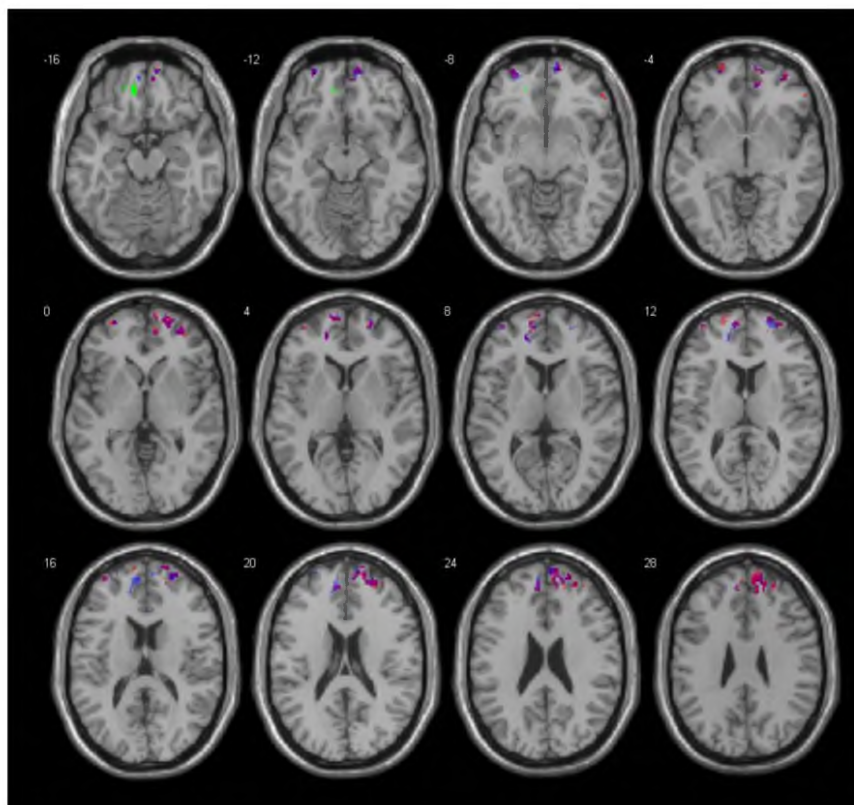


Figura 120. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo HAAM medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

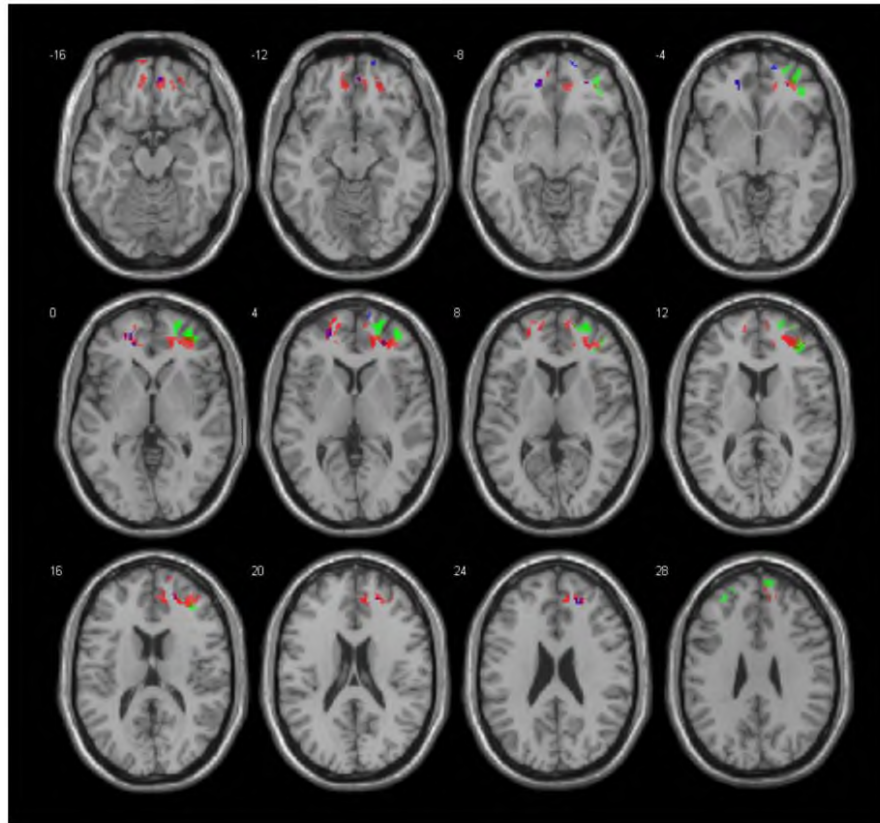


Figura 121. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo HAAa medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de voxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

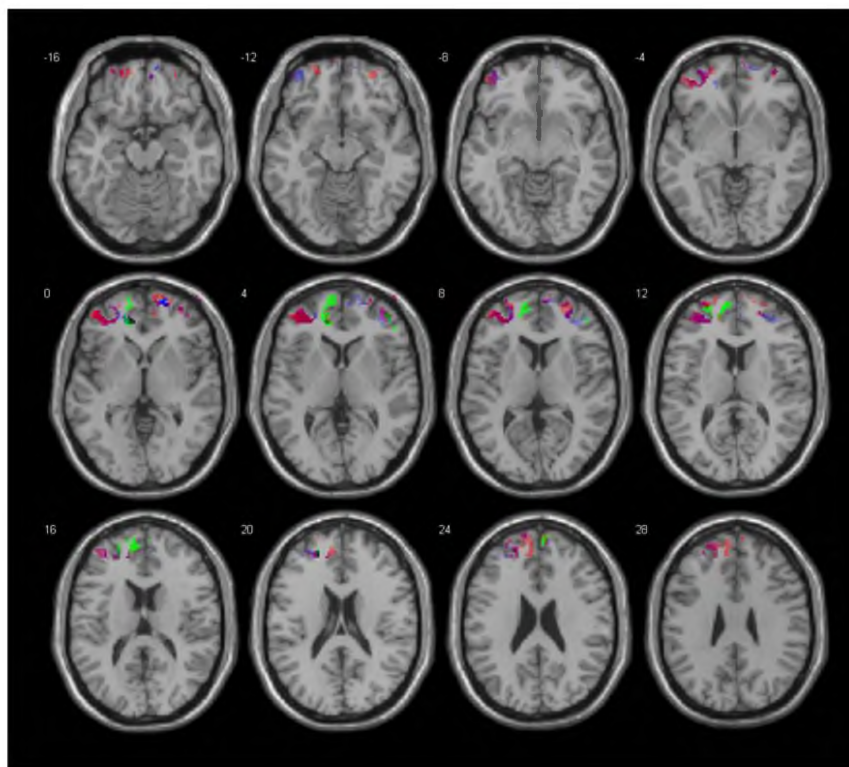


Figura 122. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo LAAf medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

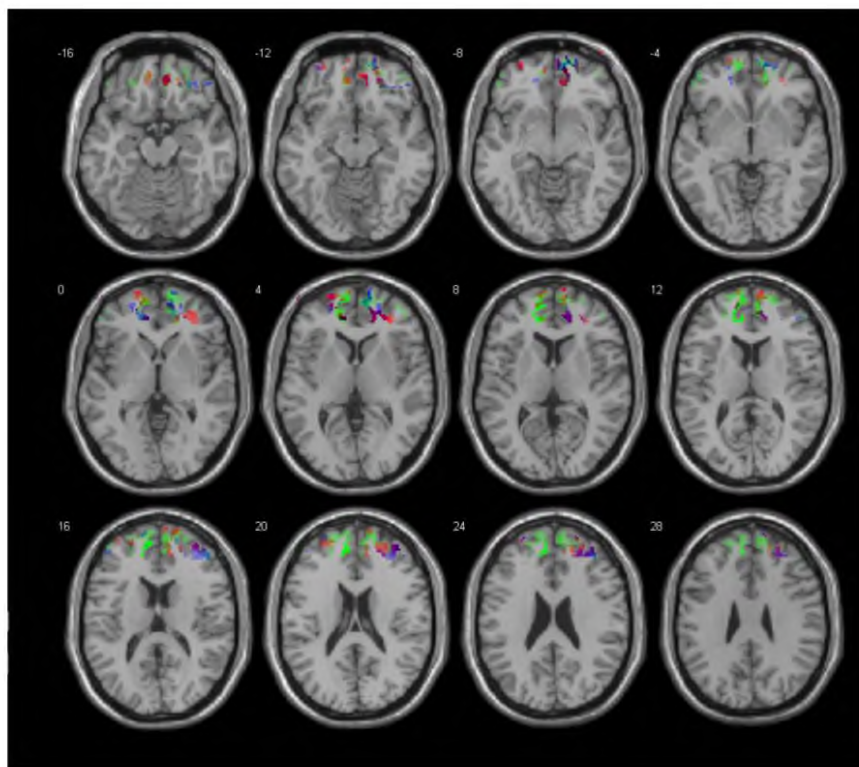


Figura 123. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo LAAr medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de vóxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

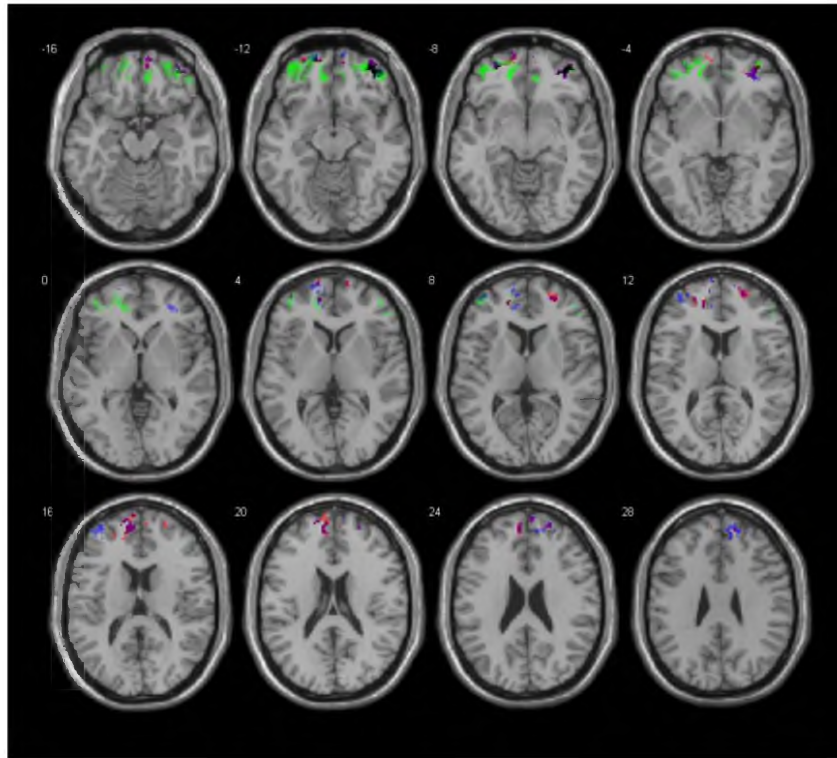


Figura 124. Mapas-t de activación cerebral para el subgrupo LAAM medido por DOT y fMRI. Todos los resultados fueron normalizados al espacio MNI. P-valor<0.05, FDR corregido a nivel de voxel para la señal HbO (rojo), HbR (azul) y fMRI (verde). Nótese el cambio de color a violeta en voxels comunes para las tres señales.

Sin embargo, cada subgrupo tiene activaciones cerebrales diferentes según las estrategias usadas para resolver el cálculo mental. Las diferencias entre los subgrupos hacen difícil determinar qué áreas comunes son activadas para cada estado de la hemoglobina. Por lo tanto, los resultados para DOT y fMRI fueron analizados espacialmente para determinar el nivel de complementariedad entre las señales medidas y determinar qué áreas funcionales coinciden. La Tabla 10 muestra el número de voxels comunes entre las series DOT y las series fMRI.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Tabla 10. Representación del número de voxels comunes por área anatómica para una combinación entre HbO-BOLD y HbR-BOLD.

Área anatómica	Coordenadas del pico en MNI			Número de voxels
	x	y	z	
Subgrupo HAAa				
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:2.35, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
Giro frontal medio	34	42	-6	9
Frontal superior derecho	26	46	12	10
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:2.35, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
Frontal Medio Orbital Derecho	38	44	-10	244
Cingulado Anterior Derecho	16	46	10	11
Frontal Superior Medio Derecho	12	60	26	12
Subgrupo HAAs				
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:1.65, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
Giro Frontal Medio	32	46	-8	9
Frontal Medio Orbital Derecho	20	46	-18	142
Cingulado Anterior Izquierdo	-14	44	14	6
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:1.65, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
Frontal Medio Orbital Derecho	20	46	-18	93
Rectus Derecho	12	42	-16	42
Frontal Superior Medio Derecho	14	48	0	26
Subgrupo HAAM				
No presenta voxels comunes				
Subgrupo LAAf				
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:1.65, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
Frontal Medio Orbital Derecho	12	54	-10	110
Cingulado Anterior Izquierdo	-8	44	0	17
Cingulado Anterior Derecho	12	44	8	10
Frontal Medio Derecho	48	40	16	25
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:1.65, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
Frontal Medio Orbital Izquierdo	-6	42	-12	9
Frontal Medio Orbital Derecho	12	54	-10	27
Frontal Medio Superior Derecho	20	42	0	11
Cingulado Anterior Izquierdo	-10	44	0	21
Frontal Medio Superior Izquierdo	-14	58	0	34
Cingulado Anterior Derecho	12	44	8	14
Frontal Medio Superior Derecho	12	60	8	40
Subgrupo LAAR				
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:3.1, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
Frontal Medio Orbital Derecho	12	54	-10	110
Cingulado Anterior Izquierdo	-8	44	0	17
Cingulado Anterior Derecho	12	44	8	10
Frontal Medio Derecho	48	40	16	25
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:3.1, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
Frontal Medio Orbital Derecho	42	48	-16	124
Frontal Superior Orbital Izquierdo	-14	60	-14	14
Frontal Orbital Medio Izquierdo	-26	58	-12	23

237

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Cingulado Anterior Izquierdo	-12	50	2	10
Subgrupo LAAM				
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:3.1, p < 0.05) HbR∩BOLD</i>				
Frontal Medio Orbital Derecho	42	48	-16	126
Frontal Superior Orbital Izquierdo	-14	60	-14	16
Frontal Medio Orbital Izquierdo	-22	54	-10	21
Cingulado Anterior Izquierdo	-12	50	2	10
Frontal Medio Izquierdo	-38	56	4	20
<i>Contraste contar difícil > contar fácil (T:3.1, p < 0.05) HbO∩BOLD</i>				
Giro frontal medio	-2	46	-8	9
Frontal Medio derecho	46	46	4	11
Frontal Superior Izquierdo	-22	54	10	33
Frontal Superior Medio Izquierdo	-14	48	12	14
Frontal Superior Medio Derecho	8	60	22	12

Los resultados muestran regiones anatómicas comunes entre cada estado de la hemoglobina (HbO y HbR) y la señal BOLD. Desde un punto de vista global, el análisis de conjunción muestra en la corteza prefrontal, DOT detecta las mismas áreas a nivel funcional al igual que la fMRI. Sin embargo, en el análisis de conjunción espacial se pierde información, pues los resultados dados por cada técnica de neuroimagen por separado proporcionan más información sobre los cambios hemodinámicos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

7.5. Resumen y discusión

En el presente capítulo se presenta los problemas a la hora de realizar estudios de neuroimagen que engloban activaciones en la corteza prefrontal y orbitofrontal, ubicada detrás del seno frontal, que es una zona anatómica compleja formada principalmente por aire. La presencia del seno frontal dificulta las medidas con técnicas en neuroimagen como la fMRI y DOT.

Frecuentemente, en estudios funcionales de MR la secuencia potenciada en T2* más usada es la EPI, pues proporciona información de los cambios de la señal BOLD. Sin embargo, a la hora de realizar estudios funcionales que impliquen el lóbulo frontal, por la presencia del seno frontal, se genera una pérdida de la SNR y se distorsionan los volúmenes funcionales en zonas adyacentes a interfaces aire-tejido.

Para compensar la pérdida de la SNR y la distorsión en regiones prefrontales, se ha propuesto cambiar el vector de magnetización y angular los cortes 30° desde el eje AC-PC durante la adquisición de las imágenes funcionales. El resultado es una reducción de los artefactos en la imagen funcional, pero la calidad de la SNR sigue siendo insuficiente para realizar un estudio funcional en el lóbulo frontal.

Una alternativa, es la aplicación de una secuencia en espiral *in-out*, cuya trayectoria del relleno del espacio k incrementa la SNR y reduce la distorsión de la imagen funcional en zonas adyacentes a las interfaces aire-tejido. La secuencia en espiral *in-out* ha sido creada con el fin de realizar estudios funcionales que impliquen regiones con interfaces aire-tejido, como es el lóbulo frontal.

En el caso de DOT, la luz NIR atraviesa varias capas de tejido de la cabeza como el cráneo y la piel hasta alcanzar la corteza cerebral. La heterogeneidad de las capas de tejido de la cabeza hace que la propagación de la luz en cada capa de tejido varíe. En la actualidad, los modelos de propagación de la luz en la cabeza estiman el comportamiento de la luz en cinco capas de tejido: piel, cráneo, líquido cefalorraquídeo, materia gris y materia blanca. El uso de cinco capas de tejido para modelizar la propagación de la luz es insuficiente, pues en la cabeza existen estructuras anatómicas

239

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

que podrían afectar a la propagación de la luz, y no se han tenido en cuenta, como es el caso del seno frontal.

El uso de DOT para realizar estudios funcionales que impliquen la corteza prefrontal y la corteza orbitofrontal, requiere el conocimiento previo de la capacidad de penetración de la luz NIR a través del seno frontal. Para este fin, se presenta un estudio novedoso basado en la aplicación de estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) que proporciona una activación cerebral asegurada. Además, del uso de agentes de contraste que absorben en el espectro del IR y nos permiten medir el influjo de sangre cerebral en el lóbulo frontal.

Estudios de influjo de sangre cerebral marcada

Investigaciones previas (Habermehl, Schmitz and Steinbrink, 2011) muestran que el equipo DYNOT posee la suficiente capacidad de penetración para ser usado en estudios de influjo cerebral, haciendo posible separar señales procedentes de regiones extracerebrales e intracerebrales en el lóbulo parietal por el uso de la indocianina verde (ICG) como marcador de sangre. Este antecedente nos lleva al uso del equipo DYNOT como sistema de monitorización del influjo de sangre cerebral marcada con ICG en la corteza prefrontal.

Por delante de la corteza prefrontal se encuentra el seno frontal que tiene una morfología variable (McLaughlin, Rehl and Lanza, 2001), el tamaño del seno frontal es mayor en regiones mediales y menor en regiones laterales. Para detectar los cambios de absorción de la luz NIR por el marcador de sangre en la corteza prefrontal, la matriz de optodos se dividió en cuatro partes que cubren: la corteza prefrontal lateral derecha (CPLD), la corteza prefrontal lateral izquierda (CPLI), la corteza prefrontal medial superior (CPMS) y la corteza prefrontal medial inferior (CPMI).

La lectura de los detectores a una distancia de 10, 20, 30 y 40mm desde un emisor son analizados para cada parcela. Los resultados muestran que el pico máximo de absorción por la ICG en los detectores que se encuentran a una distancia de 10 mm desde un emisor están retrasados unos segundos, si se compara con los picos de máxima

240

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

absorción de la ICG medidos por los detectores que se encuentran a una distancia de 20, 30 y 40mm desde un emisor.

Como se ha descrito en la bibliografía, las lecturas de los detectores en las cuatro parcelas indican que las medidas a corta distancia entre un emisor y un detector sufren un retraso de algunos segundos, pues contienen información de componentes extracerebrales. Mientras que a mayores distancias entre los emisores y los detectores las señales contienen componentes del tejido cerebral (Liebert *et al.*, 2006) (Habermehl, Schmitz and Steinbrink, 2011) (Kohl-Bareis *et al.*, 2002).

El influjo de sangre cerebral marcada no ha sido monitorizado por un sistema de óptica difusa en corteza prefrontal, hasta ahora. Como la dinámica de la ICG es similar a la dinámica del Gd en estudios de perfusión en MRI, las lecturas de los detectores son comparadas con los cambios en la susceptibilidad magnética generados por el paso del Gd en el mismo sujeto experimental.

Tanto en las medidas DOT como en las medidas de MRI, las señales procedentes de regiones extracerebrales aparecen retrasadas en el tiempo con respecto a las señales procedentes de regiones intracerebrales. Teniendo en cuenta que el volumen y la duración de la inyección para el Gd y la ICG varían por las propiedades intrínsecas de cada marcador, se considera el final de la inyección como $t=0$.

Desde un punto de vista general, las medidas por ambas técnicas de neuroimagen en regiones intracerebrales muestran que, la llegada de sangre marcada a la corteza prefrontal detrás del seno frontal, es aproximadamente a los 11 segundos tras el final de la inyección.

Si se focaliza en la región que cubre la mayor profundidad del seno frontal CPSI, se puede observar que, a diferencia del resto de parcelas, la lectura de los detectores a una distancia de 20mm desde un emisor muestra un pico máximo de absorción de la ICG en el segundo 328.4 y a una distancia de 30 mm desde un emisor se muestra un pico máximo de absorción de la ICG en el segundo 326.2. Figura 125.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

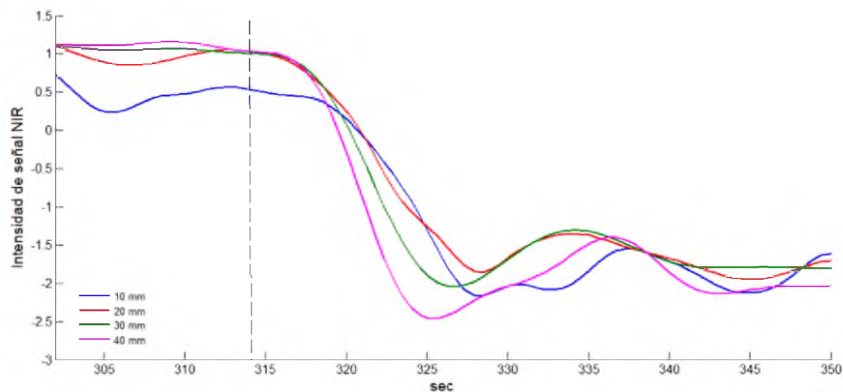


Figura 125. Representación del curso temporal desde el segundo 300-350 de las lecturas de los detectores durante el influjo de la ICG medido sobre la corteza prefrontal medial inferior (CPMI). Lectura de los detectores a una distancia de 10 mm (línea azul), 20 mm (línea roja), 30 mm (línea verde) y 40 mm (línea fucsia) desde un emisor para la longitud de onda de 760 nm. El eje de las abscisas representa el periodo experimental en segundos y el eje de las ordenadas representa los cambios en la intensidad de luz NIR. La línea discontinua representa el final del tiempo de inyección de la ICG.

La discrepancia en estas dos medidas y la ausencia de bibliografía condujo a medir los cambios en la susceptibilidad magnética provocados por el paso de Gd en voxels localizados en la piel, el cráneo, el seno frontal y materia gris del sujeto experimental.

Figura 126.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1416140	Código de verificación: o8sd4C9O
Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

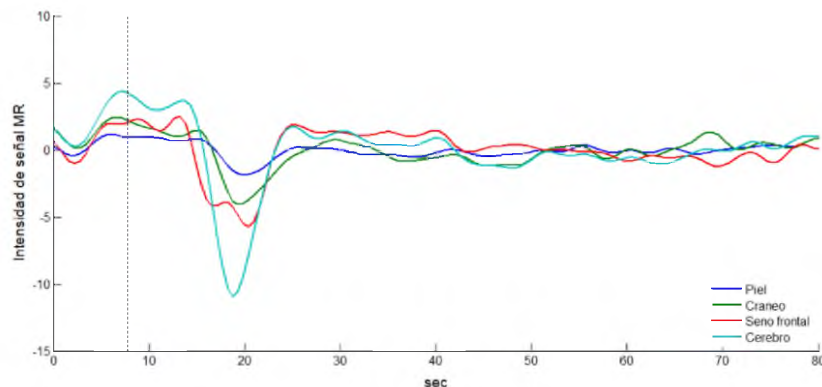


Figura 126. Cambios en la intensidad de la señal magnética en el área prefrontal. El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos. El eje de las ordenadas representa a la señal de MR. Se representa el cambio en la intensidad de la señal MR durante el paso del Gd de un conjunto de voxels promediados y, ubicados en la piel (línea azul), el cráneo (línea verde), el seno frontal (línea roja) y materia gris (línea cian). Línea discontinua corresponde al final del tiempo de inyección del Gd.

Por un lado, se asume que una gran cantidad de los fotones siguen una trayectoria en banana cuando viajan por la cabeza (Cui *et al.*, 2011) (Van der Zee and Delpy, 1987). La relación entre la profundidad de penetración de los fotones y las distancias entre los emisores y los detectores localizados en la superficie de la cabeza son estimadas. La relación estima que una proporción de fotones penetran aproximadamente 2 cm a una distancia entre un emisor y un detector de 3 cm (Cui *et al.*, 2011) (Haeussinger *et al.*, 2011).

Si se asume lo anterior, las lecturas de los detectores a 30mm de distancia desde un emisor contiene información procedente de meninges y materia gris. Es por ello, que la señal para una distancia de 30 mm, se asemeja a la dinámica de la señal para una distancia de 40 mm, si se compara con la señal para una distancia de 10 mm. Dado que la estimación de la trayectoria de los fotones no es exacta, las lecturas a 30 mm contienen información mayormente del tejido cerebral.

Mientras que la lectura de los detectores a una distancia de 20 mm desde un emisor, contiene información del seno frontal. Al ser una cavidad vacía, la relación SNR debe ser mínima y el medio de contraste no debería de detectarse. Sin embargo, los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

resultados muestran que el máximo pico de absorción de la ICG es alcanzado en el segundo 328.4, al igual que las lecturas de los detectores colocados a una distancia de 10 mm desde un emisor.

Una explicación podría ser la anatomía del seno frontal, que en cuyo interior se encuentra recubierto por dos capas de mucosa, una capa interna serosa que mantiene la estructura ciliar y una capa externa viscosa (Mygind and Dahl, 1998). La capa externa está formada por mucina que crea un gel, y junto con otros compuestos biológicos forman una barrera física y química (Marin *et al.*, 2007).

Si se asume que:

1. El influjo de sangre marcada se detecta inicialmente en áreas intracerebrales y posteriormente, en áreas extracerebrales (Hopton, Walsh and Lee, 1999).

2. Estudios de simulación de la propagación de luz a través del seno frontal indican que la mayoría de los fotones se propagan alrededor del seno frontal (Kurihara *et al.*, 2012) (Okada *et al.*, 2010).

3. La estructura del seno frontal contiene dos capas de mucosa: capa serosa y capa de gel que actúan como una barrera (Mygind and Dahl, 1998) (McLaughlin, Rehl and Lanza, 2001).

Lo anterior conduce a pensar que las lecturas de los detectores a 20 mm de distancia desde un emisor sobre la parcela CPMI, pueden ser el reflejo de una reflexión difusa de luz NIR al incidir sobre la barrera de mucosa. Es por ello, que se detecta un pico de absorción en el mismo tiempo que en las áreas extracerebrales, pues los fotones han tenido que atravesar la capa de cráneo y la capa de piel llevando información de ambas estructuras. Como la capa de mucosa es rica en agua, la absorción de los fotones queda descartada, ya que, los picos de máxima absorción del agua están entorno a los 900 nm (Heekeren *et al.*, 1999).

Estos resultados no son concluyentes, pues la morfología del seno frontal es altamente variable entre sujetos, es una región inervada por la arteria carótida interna

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

y externa, y el tamaño de la muestra es pequeño. Además, es necesario realizar experimentos *in vitro* que emulen el seno frontal para estudiar la propagación de la luz.

En el caso de las señales en fMRI, la presencia de señal MR en la cavidad de aire podría deberse a un desplazamiento de los voxels generado por la heterogeneidad en el campo magnético que provoca la interfaz aire-tejido (Cho and Ro, 1992).

A pesar de las discrepancias, se puede distinguir aquellas señales procedentes de áreas intracerebrales y señales procedentes de áreas extracerebrales tanto en medidas DOT como en medidas de MRI para el mismo sujeto experimental. Los resultados indican que el sistema DOT empleado podría medir cambios de absorción de la luz NIR en la corteza cerebral a través del seno frontal.

Estudio de estimulación magnética transcraneal

El uso de marcadores de sangre como la ICG, proporcionan información de regiones intra y extracerebrales en la corteza prefrontal, pero ante la falta de resultados experimentales claros y definidos, decidimos realizar un experimento con estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) que fuese más resolutivo. La rTMS asegura una activación cerebral desde la superficie de la cabeza (Hallett, 2007) y proporciona información de la capacidad de medición del sistema DOT a través del seno frontal.

Los resultados durante la rTMS a baja frecuencia (≤ 1 Hz) muestran un incremento de la hemodinámica en los ROIs localizados en la corteza prefrontal medial (CPM) y la corteza prefrontal lateral derecha (CPLD). En la secuencia temporal se puede apreciar:

Por un lado, un incremento en la HbO durante los periodos de estimulación (20 segundos) tanto en la CPM como en la CPLD. El incremento de la HbO durante la rTMS a baja frecuencia monitorizado con tecnología óptica difusa, ha sido descrito en la corteza motora (Mesquita *et al.*, 2013) y en la corteza prefrontal ipsi y contralateral (Hanaoka *et al.*, 2007).

Por otro lado, un incremento de la HbR durante el periodo de estimulación (20 segundos) en la CPM y en la CPLD. El incremento de la HbR durante rTMS a baja

245

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

frecuencia (≤ 1 Hz) monitorizado con fNIRS, ha sido descrito en la corteza prefrontal ipsi y contralateral (Kozel *et al.*, 2009).

Los resultados durante la rTMS a alta frecuencia (≥ 10 Hz) muestran una disminución de la HbO y HbR tras cada tren de estimulación en los ROIs localizados en la CPM y la CPLD (Thomson, Daskalakis and Fitzgerald, 2011).

Los cambios hemodinámicos dados por rTMS a baja frecuencia se podrían relacionar con una vasodilatación, pues un periodo de estimulación de 20 segundos genera la activación neuronal que requieren aporte de oxígeno y liberación del producto del metabolismo del oxígeno y nutrientes. Mientras que periodos cortos de estimulación a alta frecuencia podrían relacionarse con mecanismos de vasoconstricción, dada por estimulación directa de los vasos o por bloqueo neuronal que disminuyen los requerimientos de oxígeno y nutrientes. Una estimulación a alta frecuencia está relacionada con un proceso de excitación neuronal, pero si se sobrepasa los umbrales de excitación, el proceso se revierte a una hiperpolarización, que libera moléculas químicas para provocar una vasoconstricción como se ha visto en modelos animales (Devor *et al.*, 2007).

Finalmente, los resultados obtenidos por la rTMS a alta y baja frecuencia muestran la capacidad del sistema DOT para medir cambios hemodinámicos en la corteza prefrontal por detrás del seno frontal. Por el uso del modo tomográfico se reconstruyen imágenes tridimensionales a partir de la actividad hemodinámica en un sujeto sano durante la estimulación cerebral simultánea, hecho que no ocurría hasta ahora.

Los resultados dados por los experimentos de flujo cerebral y rTMS nos llevan a concluir que el sistema DOT usado en la presente tesis doctoral, tiene la capacidad de medir cambios de absorción de luz NIR a nivel de la corteza cerebral localizada detrás del seno frontal. Este hallazgo, indica la posibilidad de realizar estudios funcionales asociados a tareas en la corteza prefrontal y orbitofrontal usando sistemas de DOT.

246

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Estudio cognitivo asociado a una tarea aritmética

El interés con el estudio cognitivo es observar la implicación de la corteza prefrontal y orbitofrontal con un paradigma cognitivo basado en una resta (nivel difícil > nivel fácil). Los resultados globales muestran activaciones en el giro frontal bilateral, frontal medio e inferior izquierdo, frontal inferior bilateral y cíngulo anterior. Las áreas cerebrales implicadas han sido observadas por otros autores durante operaciones de suma y de restas en adultos (Hamid *et al.*, 2011) e incluso, en niños con dificultades en el aprendizaje que afectan a la adquisición de habilidades aritméticas (Rotzer *et al.*, 2008).

Sin embargo, cada grupo muestra diferentes áreas de activación cerebral según las estrategias utilizadas como en el caso del subgrupo HAAa y HAAb que muestran dominancia en el hemisferio derecho. La dominancia puede ser explicada por una representación de la información numérica que implica circuitos parietales y frontales en el hemisferio derecho (Knops and Willmes, 2014). Para el subgrupo HAAm muestra baja activaciones para medidas con DOT y fMRI que puede deberse a la combinación de estrategias sin mostrar una activación específica.

El subgrupo con bajas habilidades aritméticas (LAA) muestra dominancia en el hemisferio izquierdo, donde las activaciones cerebrales son incrementadas con tareas complejas. Es esperable que, por la ejecución de una tarea compleja se encuentren mayor número de voxels activados (Fehr, Code and Herrmann, 2007)(Gruber *et al.*, 2001). En el caso de los subgrupos LAAf y LAAm que aplica como estrategia contar usando los dedos, está relacionado con la lateralización hemisférica, que en estos subgrupos envuelven preferencialmente al hemisferio izquierdo (Tschantz *et al.*, 2012). El subgrupo LAAr también muestra dominancia en el hemisferio izquierdo, pues juega un papel en el planteamiento de secuencias necesarias para ejecutar un procedimiento de cálculo (Burbaud *et al.*, 1995). En este caso, la estrategia usada muestra activaciones en áreas orbitales que podrían estar implicadas en un aprendizaje rápido generado por asociaciones visuales (Rolls, 1996) y el área frontal media que soporta la demanda de memoria de trabajo durante operaciones aritméticas (Kazui, Kitagaki and Mori, 2000).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

La adquisición de habilidades aritméticas para resolver un cálculo mental del grupo HAA es reflejada en los resultados, pues muestran menor nivel de activaciones cerebrales que el grupo de LAA. La formación académica de cada grupo puede estar envuelta en la adquisición de las habilidades aritméticas, por lo tanto, conduce a pensar que para un grupo es difícil adquirir las mismas estrategias que el otro grupo.

Para determinar el grado de complementariedad entre los mapas-t dados por ambas modalidades de neuroimagen, se calculó el porcentaje de voxels superpuestos entre los mapas-t de fMRI y los mapas-t de DOT en un espacio definido de 6384 voxels con un tamaño de vóxel de 2x2x2. Este espacio corresponde al área frontal definida por el FEM seleccionado para el estudio, sin áreas extracerebrales y normalizado a un espacio MNI. Además, el porcentaje ha sido calculado según el nivel de significación de los voxels representados por los mapas-t de fMRI para cada subgrupo. El porcentaje de voxels comunes entre HbO-BOLD y HbR-BOLD es mostrado en la Tabla 11.

Tabla 11. Porcentaje de voxels comunes dados por la superposición entre DOT y fMRI.							
Num. voxels para cada subgrupo			Dentro de un espacio definido por el FEM seleccionado			Según mapas-t de fMRI	
Subgrupo	HbR-BOLD	HbO-BOLD	% Voxels HbR-BOLD	% Voxels HbO-BOLD	% Voxels Total	% Voxels HbR-BOLD	% Voxels HbO-BOLD
HAAa	19	267	0.29%	4.18%	4.48 %	5 %	43 %
HAA s	157	161	2.45%	2.52%	4.97%	59 %	57 %
LAAf	162	156	2.53%	2.44%	4.98%	8.92 %	8.93 %
LAAr	162	171	2.53%	2.67%	5.21%	20 %	27.7 %
LAAm	193	79	3.02%	1.24%	4.26%	17 %	15 %

Al tratar a los volúmenes DOT como si fuesen volúmenes de fMRI los mapas de t-contraste han sido usados como la métrica para cuantificar el porcentaje de voxels comunes entre ambas modalidades usando un análisis de conjunción espacial. El análisis de conjunción espacial permite determinar activaciones comunes a través de todos los sujetos o tareas creando una intersección de los mapas estadísticos con un umbral de $p < 0.05$ (Nichols *et al.*, 2005).

El análisis de conjunción muestra un pobre porcentaje de voxels comunes que puede deberse al uso de FEM pre-calculados sobre un modelo de cabeza genérico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

Previos estudios han medido cualitativamente y cuantitativamente la co-localización entre DOT y fMRI en áreas visuales (Zhang, Toronov and Webb, 2005) y motoras (Koch *et al.*, 2010). Un FEM específico de sujeto garantiza un alineamiento con los datos fMRI usando, por ejemplo, un promedio del centro de masas o mapas de fase (Eggebrecht *et al.*, 2012). El cálculo del error de localización en cada vóxel en áreas frontales podría ayudar a explicar el resultado dado por la superposición entre ambas modalidades para el estudio cognitivo.

A pesar de las discrepancias en la superposición, los mapas de activación cerebral muestran focos de actividad cerebral en las mismas áreas funcionales para ambas modalidades de neuroimagen. Llegados a este punto se recuerda, la variabilidad inter e intrasujeto y un factor de aprendizaje durante la ejecución de un estudio cognitivo pueden generar diferentes resultados.

Se concluye que la variabilidad en los mapas de activación cerebral asociado a una tarea cognitiva es debido a factores fisiológicos y no a factores metodológicos, pues tratamiento de datos DOT definido en el capítulo 5, ha sido validado en regiones motoras que muestran una distribución espacial similar en los mapas-t generados por fMRI y DOT.

En el presente capítulo se ha descrito el objetivo específico definido como validación del tratamiento de datos asociado a tareas cognitivas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

7.6. Bibliografía

- Barbour, R. L. et al. (2001) 'Optical tomographic imaging of dynamic features of dense-scattering media', *JOSA A. Optical Society of America*, 18(12), pp. 3018–3036.
- Boas, D. A. et al. (2002) 'Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head', *Opt. Express. OSA*, 10(3), pp. 159–170. doi: 10.1364/OE.10.000159.
- Boas, D. A. and Dale, A. M. (2005) 'Simulation study of magnetic resonance imaging-guided cortically constrained diffuse optical tomography of human brain function', *Applied optics. Optical Society of America*, 44(10), pp. 1957–1968.
- Bojorquez, J. Z. et al. (2017) 'What are normal relaxation times of tissues at 3 T?', *Magnetic resonance imaging. Elsevier*, 35, pp. 69–80.
- Börnert, P., Aldefeld, B. and Eggers, H. (2000) 'Reversed spiral MR imaging', *Magnetic resonance in medicine. Wiley Online Library*, 44(3), pp. 479–484.
- Burbaud, P. et al. (1995) 'Lateralization of prefrontal activation during internal mental calculation: a functional magnetic resonance imaging study', *Journal of Neurophysiology. Am Physiological Soc*, 74(5), pp. 2194–2200.
- Burbaud, P. et al. (1999) 'A functional magnetic resonance imaging study of mental subtraction in human subjects', *Neuroscience letters. Elsevier*, 273(3), pp. 195–199.
- Buxton, R. B. (2012) 'Dynamic models of BOLD contrast', *Neuroimage. Elsevier*, 62(2), pp. 953–961.
- Cho, Z. H. and Ro, Y. M. (1992) 'Reduction of susceptibility artifact in gradient-echo imaging', *Magnetic resonance in medicine. Wiley Online Library*, 23(1), pp. 193–200.
- Cui, X. et al. (2011) 'A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks', *Neuroimage*, 54(4), pp. 2808–2821. doi: //dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.069.
- Deichmann, R. et al. (2003) 'Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex', *Neuroimage*, 19(2), pp. 430–441. doi: //dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00073-9.
- Devor, A. et al. (2007) 'Suppressed neuronal activity and concurrent arteriolar vasoconstriction may explain negative blood oxygenation level-dependent signal', *Journal of Neuroscience. Soc Neuroscience*, 27(16), pp. 4452–4459.
- Donoho, D. L. and Johnstone, I. M. (1998) 'Minimax estimation via wavelet shrinkage', *The annals of Statistics. Institute of Mathematical Statistics*, 26(3), pp. 879–921.
- Eggebrecht, A. T. et al. (2012) 'A quantitative spatial comparison of high-density diffuse optical tomography and fMRI cortical mapping', *Neuroimage. Elsevier*, 61(4), pp. 1120–1128.
- Ernst, R. R. and Anderson, W. A. (1966) 'Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance', *Review of Scientific Instruments. AIP*, 37(1), pp. 93–102.
- Essig, M. et al. (2013) 'Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions', *American Journal of Roentgenology. Am Roentgen Ray Soc*, 200(1), pp. 24–34.
- Fehr, T., Code, C. and Herrmann, M. (2007) 'Common brain regions underlying different arithmetic operations as revealed by conjunct fMRI-BOLD activation', *Brain research. Elsevier*, 1172, pp. 93–102.
- Friston, K. et al. (1995) 'Spatial registration and normalization of images', *Human brain mapping. Wiley Online Library*, 3(3), pp. 165–189.
- Friston, K. J. et al. (1999) 'Multisubject fMRI studies and conjunction analyses', *Neuroimage. Elsevier*, 10(4), pp. 385–396.
- Fukui, Y., Ajichi, Y. and Okada, E. (2003) 'Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models', *Appl. Opt. OSA*, 42(16), pp. 2881–2887. doi: 10.1364/AO.42.002881.
- Glover, G. H. (2012) 'Spiral imaging in fMRI', *Neuroimage. Elsevier*, 62(2), pp. 706–712.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

- Gruber, O. et al. (2001) 'Dissociating neural correlates of cognitive components in mental calculation', *Cerebral cortex. Oxford University Press*, 11(4), pp. 350–359.
- Habermehl, C., Schmitz, C. H. and Steinbrink, J. (2011) 'Contrast enhanced high-resolution diffuse optical tomography of the human brain using ICG', *Optics express. Optical Society of America*, 19(19), pp. 18636–18644.
- Haeussinger, F. B. et al. (2011) 'Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging', *PLoS one. Public Library of Science*, 6(10), p. e26377.
- Hallett, M. (2007) 'Transcranial magnetic stimulation: a primer', *Neuron. Elsevier*, 55(2), pp. 187–199.
- Hamid, A. I. A. et al. (2011) 'Brain activation during addition and subtraction tasks in-noise and in-quiet', *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS. School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia*, 18(2), p. 3.
- Hanaoka, N. et al. (2007) 'Deactivation and activation of left frontal lobe during and after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right prefrontal cortex: A near-infrared spectroscopy study', *Neuroscience Letters*, 414(2), pp. 99–104. doi: 10.1016/j.neulet.2006.10.002.
- Heekeren, H. R. et al. (1999) 'Noninvasive assessment of changes in cytochrome-c oxidase oxidation in human subjects during visual stimulation', *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. SAGE Publications Sage UK: London, England*, 19(6), pp. 592–603.
- Hopton, P., Walsh, T. S. and Lee, A. (1999) 'Measurement of cerebral blood volume using near-infrared spectroscopy and indocyanine green elimination', *Journal of applied physiology. Am Physiological Soc*, 87(5), pp. 1981–1987.
- Kane, M. J. and Engle, R. W. (2002) 'The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective', *Psychonomic bulletin & review. Springer*, 9(4), pp. 637–671.
- Kazui, H., Kitagaki, H. and Mori, E. (2000) 'Cortical activation during retrieval of arithmetical facts and actual calculation: a functional magnetic resonance imaging study', *Psychiatry and clinical neurosciences. Wiley Online Library*, 54(4), pp. 479–485.
- Klem, G. H. et al. (1999) 'The ten-twenty electrode system of the International Federation', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 52(3), pp. 3–6.
- Knopp, E. A. et al. (1999) 'Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging', *Radiology. Radiological Society of North America*, 211(3), pp. 791–798.
- Knops, A. and Willmes, K. (2014) 'Numerical ordering and symbolic arithmetic share frontal and parietal circuits in the right hemisphere', *Neuroimage. Elsevier*, 84, pp. 786–795.
- Koch, S. P. et al. (2010) 'High-resolution optical functional mapping of the human somatosensory cortex', *Frontiers in neuroenergetics. Frontiers*, 2, p. 12.
- Kohl-Bareis, M. et al. (2002) 'Noninvasive monitoring of cerebral blood flow by a dye bolus method: separation of brain from skin and skull signals', *Journal of biomedical optics. International Society for Optics and Photonics*, 7(3), pp. 464–470.
- Kozel, F. A. et al. (2009) 'Using simultaneous repetitive Transcranial Magnetic Stimulation/functional Near Infrared Spectroscopy (rTMS/fNIRS) to measure brain activation and connectivity', *NeuroImage*, 47(4), pp. 1177–1184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.016.
- Kurihara, K. et al. (2012) 'The influence of frontal sinus in brain activation measurements by near-infrared spectroscopy analyzed by realistic head models', *Biomedical optics express. Optical Society of America*, 3(9), pp. 2121–2130.
- Landsman, M. L. et al. (1976) 'Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green', *Journal of applied physiology. Am Physiological Soc*, 40(4), pp. 575–583.
- Lang, J. (1989) 'Inferior nasal meatus (anatomy of the routes of access)', in *Clinical anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinus. Thieme Medical, New York*, pp. 99–102.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

- Liebert, A. et al. (2004) 'Time-resolved multidistance near-infrared spectroscopy of the adult head: intracerebral and extracerebral absorption changes from moments of distribution of times of flight of photons', *Applied optics. Optical Society of America*, 43(15), pp. 3037–3047.
- Liebert, A. et al. (2006) 'Non-invasive detection of fluorescence from exogenous chromophores in the adult human brain', *Neuroimage. Elsevier*, 31(2), pp. 600–608.
- Majos, A. et al. (2009) 'Functional imaging with MR T1 contrast: a feasibility study with blood-pool contrast agent', *European radiology. Springer*, 19(4), pp. 898–903.
- Mallat, S. G. (1989) 'A Theory for Multiresolution Signal Decomposition: The Wavelet Representation'.
- Mansfield, P. (1977) 'Multi-planar image formation using NMR spin echoes', *Journal of Physics C: Solid State Physics. IOP Publishing*, 10(3), p. L55.
- Marin, F. et al. (2007) 'Molluscan shell proteins: primary structure, origin, and evolution', *Current topics in developmental biology. Elsevier*, 80, pp. 209–276.
- McLaughlin, R. B., Rehl, R. M. and Lanza, D. C. (2001) 'Clinically relevant frontal sinus anatomy and physiology', *Otolaryngologic Clinics of North America. Elsevier*, 34(1), pp. 1–22.
- Mesquita, R. C. et al. (2013) 'Blood flow and oxygenation changes due to low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex', *Journal of biomedical optics. International Society for Optics and Photonics*, 18(6), p. 67006.
- Mygind, N. and Dahl, R. (1998) 'Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease', *Advanced drug delivery reviews. Elsevier*, 29(1–2), pp. 3–12.
- Nichols, T. et al. (2005) 'Valid conjunction inference with the minimum statistic', *Neuroimage. Elsevier*, 25(3), pp. 653–660.
- Okada, E. et al. (2010) 'Theoretical and experimental investigation of the influence of frontal sinus on the sensitivity of the NIRS signal in the adult head', in *Oxygen Transport to Tissue XXXI. Springer*, pp. 231–236.
- Okada, E. and Delpy, D. T. (2003) 'Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer', *Appl. Opt. OSA*, 42(16), pp. 2906–2914. doi: 10.1364/AO.42.002906.
- Pesenti, M. et al. (2000) 'Neuroanatomical substrates of Arabic number processing, numerical comparison, and simple addition: A PET study', *Journal of cognitive neuroscience. MIT Press*, 12(3), pp. 461–479.
- Preston, A. R. et al. (2004) 'Comparison of spiral-in/out and spiral-out BOLD fMRI at 1.5 and 3 T', *Neuroimage*, 21(1), pp. 291–301. doi: //dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.017.
- Rice, D. H. and Schaefer, S. D. (2004) *Endoscopic paranasal sinus surgery. Lippincott Williams & Wilkins.*
- Roland, P. E. and Friberg, L. (1985) 'Localization of cortical areas activated by thinking', *Journal of neurophysiology*, 53(5), pp. 1219–1243. Available at: <http://jn.physiology.org/content/53/5/1219.abstract>.
- Rolls, E. T. (1996) 'The orbitofrontal cortex', *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. The Royal Society*, 351(1346), pp. 1433–1444.
- Rolls, E. T. (2004) 'The functions of the orbitofrontal cortex', *Brain and cognition. Elsevier*, 55(1), pp. 11–29.
- Rothwell, J. C. et al. (1999) 'Magnetic stimulation: motor evoked potentials', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, pp. 97–103.
- Rotzer, S. et al. (2008) 'Optimized voxel-based morphometry in children with developmental dyscalculia', *Neuroimage. Elsevier*, 39(1), pp. 417–422.
- Rueckert, L. et al. (1996) 'Visualizing Cortical Activation during Mental Calculation with Functional MRI', *Neuroimage*, 3(2), pp. 97–103. doi: //dx.doi.org/10.1006/nimg.1996.0011.
- Särkkä, S. et al. (2012) 'Dynamic retrospective filtering of physiological noise in BOLD fMRI: DRIFTER', *Neuroimage*, 60(2), pp. 1517–1527. doi: //dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.067.
- Strela, V., Portilla, J. and Simoncelli, E. P. (2000) 'Image denoising using a local Gaussian scale mixture model in the wavelet domain', in *Wavelet Applications in Signal and Image Processing VIII. International Society*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Capítulo 7

for Optics and Photonics, pp. 363–372.

Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J. and Fitzgerald, P. B. (2011) 'A near infra-red spectroscopy study of the effects of pre-frontal single and paired pulse transcranial magnetic stimulation', *Clinical Neurophysiology. Elsevier*, 122(2), pp. 378–382.

Tschentscher, N. et al. (2012) 'You can count on the motor cortex: finger counting habits modulate motor cortex activation evoked by numbers', *Neuroimage. Elsevier*, 59(4), pp. 3139–3148.

Tsunashima, H., Yanagisawa, K. and Iwodate, M. (2012) Measurement of Brain Function Using Near-Infrared Spectroscopy (NIRS). *INTECH Open Access Publisher*.

Uga, M. et al. (2014) 'Optimizing the general linear model for functional near-infrared spectroscopy: an adaptive hemodynamic response function approach', *Neurophotonics. International Society for Optics and Photonics*, 1(1), p. 15004.

Weiskopf, N. et al. (2007) 'Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex: compensation of susceptibility-induced gradients in the readout direction', *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 20(1), pp. 39–49. doi: 10.1007/s10334-006-0067-6.

Xu, Y., Pei, Y. and Barbour, R. L. (2010) '3-D DOT Brain Imaging: An Anatomical Atlas-Based Method', in *Biomedical Optics. Optical Society of America*, p. JMA66.

Van der Zee, P. and Delpy, D. T. (1987) 'Simulation of the point spread function for light in tissue by a Monte Carlo method', in *Oxygen transport to tissue IX. Springer*, pp. 179–191.

Zhang, X., Toronov, V. Y. and Webb, A. G. (2005) 'Simultaneous integrated diffuse optical tomography and functional magnetic resonance imaging of the human brain', *Optics express. Optical Society of America*, 13(14), pp. 5513–5521.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 8

Capítulo 8

Conclusiones y trabajos futuros

8.1. Conclusiones

En la presente sección se resume las soluciones para conseguir realizar estudios funcionales con el sistema DOT en cualquier región anatómica de la cabeza.

- I. Se ha desarrollado una aplicación de ordenador para el procesamiento de datos DOT, no supervisado. El tratamiento de datos DOT permite un filtrado automático con los registros de ventilación y ritmo cardíaco, elección de parámetros de reconstrucción de la imagen y análisis estadístico de forma estandarizada, sin influencia del criterio subjetivo del investigador. El tratamiento de los volúmenes DOT, de forma análoga, a volúmenes de fMRI permite el procesamiento estadístico en el software SPM, el más usado en procesado de fMRI y, por lo tanto, la posibilidad de comparar los resultados obtenidos con ambas técnicas de neuroimagen.
- II. Se ha mejorado la configuración del sistema de DOT, con el cual se ha desarrollado el presente trabajo.
 - a. Se ha desarrollado una matriz moldeable a la anatomía de la cabeza para asegurar el acople piel-fibra óptica, que se refleja en la calidad de las señales medidas.
 - b. Se ha desarrollado un dispositivo de sincronismo preciso, entre el equipo de medida óptica y ordenadores periféricos que portan los softwares para los registros fisiológicos y presentador de estímulos. Así, se permite la ejecución de un experimento funcional como lo hacen otras técnicas de neuroimagen.
 - c. Se ha implementado el marcaje espacial 3D de la matriz de fibra óptica, usando puntos fiduciales y neuronavegación, con el fin de poner en correspondencia la posición de la matriz de fibra óptica colocada en la cabeza real con el FEM creado sobre el modelo de cabeza genérico.
- III. Se ha desarrollado una configuración TMS-DOT que permite el estudio de cambios hemodinámicos evocados por estimulación magnética transcraneal. El sistema DOT ofrece la posibilidad de medir cambios cerebrales funcionales generados por el TMS,

254

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 8

sin interferencias magnéticas. Esta nueva configuración permite el estudio simultáneo de TMS y DOT proporcionando imágenes tridimensionales de la actividad cerebral. Esta configuración TMS-DOT, podría ser considerada una herramienta potencial para el estudio de la fisiología e incluso como posible herramienta clínica.

- IV. Se ha demostrado, de una manera bastante fiable, la capacidad del sistema DOT para alcanzar la corteza cerebral atravesando el seno frontal, permitiendo separar desde los canales ópticos de DOT, las señales procedentes de regiones extra de las intracerebrales.
- V. Se ha validado el tratamiento de datos DOT en estudios que implican la corteza prefrontal y motora, a nivel individual y de grupo de sujetos. Los resultados demuestran que es posible realizar estudios funcionales a través de regiones anatómicas y funcionalmente complejas como el lóbulo frontal, y reconstruir imágenes DOT, con una resolución a nivel de surcos y circunvoluciones cerebrales. Lo que convierte a la técnica DOT en complementaria a la fMRI, dado que aporta más información hemodinámica para entender mejor los procesos fisiológicos y fisiopatológicos que subyacen en la actividad neuronal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 8

8.2. Trabajos futuros

En los últimos años ha habido un crecimiento exponencial en el diseño y creación de interfaces ordenador-cerebro (BCI) con el fin de permitir la comunicación entre el usuario y su entorno. Con el desarrollo de estas tecnologías, las personas con movilidad reducida pueden mejorar sus habilidades y, por tanto, están más capacitados para vivir de forma autónoma y participar en sus sociedades.

En la actualidad muchos grupos de investigación trabajan sobre este tema, pero cada uno de ellos tiene su “modus operandi” a la hora de utilizar las técnicas disponibles de monitorización cerebral, con el fin de usar los registros como entrada a un sistema BCI. Las interfaces cerebro-computador (también interfaz cerebro-computadora e interfaz cerebro-ordenador, en inglés *Brain Computer Interfaces* (BCI), constituyen una tecnología que se basa en la adquisición de señales biométricas cerebrales (EEG, potenciales corticales, NIRS, etc.) para luego ser procesadas e interpretadas por una máquina, miembros robóticos, dispositivos electromecánicos, etc. Establecen el camino para interactuar con el exterior mediante nuestro pensamiento, ya que estas interfaces permiten transformarlos en acciones reales en nuestro entorno.

Siguiendo la línea de esta tesis doctoral, en la actualidad nuestro grupo de investigación está trabajando en el desarrollo de un sistema DOT portable y de pequeño tamaño. Estudios preliminares presentados en el presente trabajo indican la posibilidad de medir a nivel de cisura cerebral con mayor precisión temporal y espacial que la señal BOLD registrada con fMRI.

El tratamiento de datos DOT y la creación de un dispositivo de onda continua portátil ofrece una serie de ventajas frente a otras técnicas de monitorización. El objetivo futuro es utilizar un equipo miniaturizado para monitorizar los cambios hemodinámicos generados en la corteza sensoriomotora durante la imaginación motora dirigida con *neurofeedback*. Además, el desarrollo de un sistema portable DOT permitirá dar una imagen funcional 3D en sujetos en movimiento (pacientes, deportistas, niños, etc).

256

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Capítulo 8

Finalmente, los estudios presentados en el presente trabajo indica la posibilidad de un sistema híbrido que permitirá la monitorización hemodinámica generada por la activación neuronal, en un área cerebral, durante una estimulación magnética transcraneal (TMS) o estimulación por corriente continua (tDCS). Un sistema híbrido DOT-TMS/tDCS permitirá conocer si la estimulación es aplicada correctamente en regiones no motoras. En la actualidad, es posible conocer si la estimulación cerebral es efectiva en regiones motoras mediante registros de electromiografía, pero existe desconocimiento cuando se estimula otras regiones cerebrales.

257

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Apéndice

Algunas porciones de la presente tesis son parte de las siguientes publicaciones.

➤ *Lista de artículos científicos publicados*

- Hernández-Martin, E., Marcano, F., Casanova, O., Modroño, C., Plata-Bello, J., & González-Mora, J. L. (2018). How reliable are the measurements of the hemodynamic changes in the prefrontal cortex through the frontal sinus using continuous wave systems?. *Biomedical Optics Express*, En revision.
- González-Mora, J. L., Hernández-Martin, E., Marcano, F., Salazar, P., Hernández, S. E., & Rodríguez, V. D. (2018). In vivo Near Infrared Spectroscopy: a novel approach for simultaneously estimating molecules and hemodynamic parameters in the human and rat brain: a review. *Medical Research Archives*, 6(2).
- Hernández-Martin, E., Marcano, F., Casanova, O., Modroño, C., Plata-Bello, J., & González-Mora, J. L. (2017). Comparing diffuse optical tomography and functional magnetic resonance imaging signals during a cognitive task: pilot study. *Neurophotonics*, 4(1), 015003.

➤ *Lista de trabajos presentados a congreso o simposios*

- Hernández-Martin, E., Marcano, F., Casanova, O., Modroño, C., Plata-Bello, J., & González-Mora, J. L. (2017). A new approach for processing DOT data using canonical SPM: A motor study. *I Mexican Symposium on NIRS Neuroimaging (MexNIRS)*, Cholula, Mexico.
- Hernández-Martin, E., Casanova, O., Marcano, F., Modroño, C., Plata-Bello, J., & González-Mora, J. L. (2017). Hemodynamic changes monitoring by DOT during rTMS at high frequency on the prefrontal cortex: a three dimensional study. *17 National Congress of the Spanish Society of Neuroscience*. Alicante, España.
- Hernández-Martin, E., Marcano, F., Casanova, O., Modroño, C., J., & González-Mora, J. L. (2016). Increased statistical power in diffuse optical tomography images using a bayesian filter. *Monitoring Molecules in Neuroscience*. Gothenburg, Suecia.
- Hernández-Martin, E., Casanova, O., Marcano, F., Modroño, C., Plata-Bello, J., & González-Mora, J. L. (2015). Do fMRI and HR-DOT detect similar functional changes? A comparative study in human prefrontal cortex. *16 National Congress of the Spanish Society of Neuroscience*. Granada, España

258

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

How reliable are the measurements of the hemodynamic changes in the prefrontal cortex through the frontal sinus using continuous wave systems?

E. HERNÁNDEZ-MARTIN^{1*}, F. MARCANO¹, C. MODROÑO¹, O. CASANOVA¹, J. PLATA-BELLO¹ AND J.L. GONZÁLEZ-MORA¹.

¹ Department of basic medical science (physiology), Faculty of Health Sciences, Medicine section, Universidad de La Laguna 38071, Spain.

*ehernanm@ull.edu.es.

Abstract

Diffuse optical tomography (DOT) measures concentration changes in both oxy and deoxy-hemoglobin providing three-dimensional activity images of local brain activation. The present work shows the capability of NIR light to reach the cerebral cortex through the frontal sinus using continuous-wave techniques in a dual study. On the one hand, changes in time of the raw DOT signal during the tracking of a blood dye in the prefrontal cortex were monitored. On the other hand, changes in the detected NIR light induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation applied on the prefrontal cortex were recorded to rebuild 3D images related to the hemodynamic changes detected behind the frontal sinus. The results show how NIR light projected through frontal sinus reaches the cerebral cortex target, providing enough information to have a reliable measurement of cortical hemodynamic changes using continuous wave techniques.

© 2017 Optical Society of America under the terms of the [OSA Open Access Publishing Agreement](#)

OCIS codes: (170.0170) Medical optics and biotechnology; (170.2655) Functional monitoring and imaging.

References

- [1] M. Ferrari and V. Quaresima, "A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application," *Neuroimage*, vol. 63, no. 2, pp. 921–935, 2012.
- [2] D. A. Boas, C. E. Elwell, M. Ferrari, and G. Taga, "Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue." Elsevier, 2014.
- [3] A. Bluestone, G. Abdoulaev, C. Schmitz, R. Barbour, and A. Hielscher, "Three-dimensional optical tomography of hemodynamics in the human head," *Opt Express*, vol. 9, no. 6, pp. 272–286, 2001.
- [4] A. Sassaroli and S. Fantini, "Comment on the modified Beer–Lambert law for scattering media," *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 14, p. N255, 2004.
- [5] R. L. Barbour, H. L. Graber, Y. Pei, S. Zhong, and C. H. Schmitz, "Optical tomographic imaging of dynamic features of dense-scattering media," *JOSA A*, vol. 18, no. 12, pp. 3018–3036, 2001.
- [6] E. Okada *et al.*, "Theoretical and experimental investigation of the influence of frontal sinus on the sensitivity of the NIRS signal in the adult head," in *Oxygen Transport to Tissue XXXI*, Springer, 2010, pp. 231–236.
- [7] E. Okada, M. Firbank, M. Schweiger, S. R. Arridge, M. Cope, and D. T. Delpy, "Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head," *Appl. Opt.*, vol. 36, no. 1, pp. 21–31, 1997.
- [8] E. Okada and D. T. Delpy, "Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer," *Appl. Opt.*, vol. 42, no. 16, pp. 2906–2914, Jun. 2003.
- [9] Y. Fukui, Y. Ajichi, and E. Okada, "Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models," *Appl. Opt.*, vol. 42, no. 16, pp. 2881–2887, Jun. 2003.
- [10] D. A. Boas, J. P. Culver, J. J. Stott, and A. K. Dunn, "Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head," *Opt. Express*, vol. 10, no. 3, pp. 159–170, Feb. 2002.
- [11] K. Kurihara, H. Kawaguchi, T. Obata, H. Ito, K. Sakatani, and E. Okada, "The influence of frontal sinus in brain activation measurements by near-infrared spectroscopy analyzed by realistic head models," *Biomed. Opt. Express*, vol. 3, no. 9, pp. 2121–2130, 2012.
- [12] S. Pimer *et al.*, "CT-based manual segmentation and evaluation of paranasal sinuses," *Eur. Arch. oto-rhino-laryngology*, vol. 266, no. 4, pp. 507–518, 2009.
- [13] X. Cui, S. Bray, D. M. Bryant, G. H. Glover, and A. L. Reiss, "A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks," *Neuroimage*, vol. 54, no. 4, pp. 2808–2821, 2011.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

- [14] M. Wolf *et al.*, "Comparison of cerebral blood volume measured by near infrared spectroscopy and contrast enhanced magnetic resonance imaging," in *Oxygen Transport to Tissue XXI*, Springer, 1999, pp. 767–773.
- [15] F. B. Haueussinger, S. Heinzel, T. Hahn, M. Schecklmann, A.-C. Ehlis, and A. J. Fallgatter, "Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging," *PLoS One*, vol. 6, no. 10, p. e26377, 2011.
- [16] A. Liebert *et al.*, "Time-resolved multidistance near-infrared spectroscopy of the adult head: intracerebral and extracerebral absorption changes from moments of distribution of times of flight of photons," *Appl. Opt.*, vol. 43, no. 15, pp. 3037–3047, 2004.
- [17] M. Kohl-Bareis, H. Obrig, J. Steinbrink, J. Malak, K. Uludag, and A. Villringer, "Noninvasive monitoring of cerebral blood flow by a dye bolus method: separation of brain from skin and skull signals," *J. Biomed. Opt.*, vol. 7, no. 3, pp. 464–470, 2002.
- [18] C. Habermehl, C. H. Schmitz, and J. Steinbrink, "Contrast enhanced high-resolution diffuse optical tomography of the human brain using ICG," *Opt. Express*, vol. 19, no. 19, pp. 18636–18644, 2011.
- [19] E. A. Knopp *et al.*, "Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging," *Radiology*, vol. 211, no. 3, pp. 791–798, 1999.
- [20] O. Yamashita, T. Shimokawa, R. Aisu, T. Amita, Y. Inoue, and M. Sato, "Multi-subject and multi-task experimental validation of the hierarchical Bayesian diffuse optical tomography algorithm," *Neuroimage*, vol. 135, pp. 287–299, 2016.
- [21] M. Hallett, "Transcranial magnetic stimulation: a primer," *Neuron*, vol. 55, no. 2, pp. 187–199, 2007.
- [22] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith, and R. S. J. Frackowiak, "Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 2, no. 4, pp. 189–210, Jan. 1994.
- [23] M. L. Landsman, G. Kwant, G. A. Mook, and W. G. Zijlstra, "Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green," *J. Appl. Physiol.*, vol. 40, no. 4, pp. 575–583, 1976.
- [24] J. C. Rothwell, M. Hallett, A. Berardelli, A. Eisen, P. Rossini, and W. Paulus, "Magnetic stimulation: motor evoked potentials," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, vol. 52, pp. 97–103, 1999.
- [25] G. G. Westin, B. D. Bassi, S. H. Lisanby, B. Luber, N. Y. S. P. Institute, and U. S. A. NY, "Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: Safety implications," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 125, no. 1, pp. 142–147, 2014.
- [26] R. H. Thomson, J. J. Maller, Z. J. Daskalakis, and P. B. Fitzgerald, "Blood oxygenation changes resulting from trains of low frequency transcranial magnetic stimulation," *cortex*, vol. 48, no. 4, pp. 487–491, 2012.
- [27] F. Maeda, M. Gangitano, M. Thall, and A. Pascual-Leone, "Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS)," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 113, no. 3, pp. 376–382, 2002.
- [28] S. Rossi, M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone, and S. of T. M. S. C. Group, "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, no. 12, pp. 2008–2039, 2009.
- [29] R. Chen *et al.*, "Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation," *Neurology*, vol. 48, no. 5, pp. 1398–1403, 1997.
- [30] G. H. Klem, H. O. Lüders, H. H. Jasper, and C. Elger, "The ten-twenty electrode system of the International Federation," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 52, no. 3, pp. 3–6, 1999.
- [31] F. Tian, H. Niu, B. Khan, G. Alexandrakis, K. Behbehani, and H. Liu, "Enhanced Functional Brain Imaging by Using Adaptive Filtering and a Depth Compensation Algorithm in Diffuse Optical Tomography," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 30, no. 6, pp. 1239–1251, 2011.
- [32] S. G. Mallat, "A Theory for Multiresolution Signal Decomposition: The Wavelet Representation," 1989.
- [33] E. Hernandez-Martin, F. Marcano, O. Casanova, C. Modroño, J. Plata-Bello, and J. L. González-Mora, "Comparing diffuse optical tomography and functional magnetic resonance imaging signals during a cognitive task: pilot study," vol. 4, pp. 15003–4–15, 2017.
- [34] C. Habermehl *et al.*, "Somatosensory activation of two fingers can be discriminated with ultrahigh-density diffuse optical tomography," *Neuroimage*, vol. 59, no. 4, pp. 3201–3211, 2012.
- [35] S. R. Arridge, M. Schweiger, M. Hiraoka, and D. T. Delpy, "A finite element approach for modeling photon transport in tissue," *Med. Phys.*, vol. 20, no. 2, pp. 299–309, 1993.
- [36] Y. Pei, H. L. Graber, and R. L. Barbour, "Influence of systematic errors in reference states on image quality and on stability of derived information for DC optical imaging," *Appl. Opt.*, vol. 40, no. 31, pp. 5755–5769, 2001.
- [37] K. D. Paulsen and H. Jiang, "Spatially varying optical property reconstruction using a finite element diffusion equation approximation," *Med. Phys.*, vol. 22, no. 6, pp. 691–701, 1995.
- [38] D. A. Boas and A. M. Dale, "Simulation study of magnetic resonance imaging-guided cortically constrained diffuse optical tomography of human brain function," *Appl. Opt.*, vol. 44, no. 10, pp. 1957–1968, 2005.
- [39] A. Majos, P. Bogorodzki, E. Piątkowska-Janko, T. Wolak, R. Kurjata, and L. Stefańczyk, "Functional imaging with MR T1 contrast: a feasibility study with blood-pool contrast agent," *Eur. Radiol.*, vol. 19, no. 4, pp. 898–903, 2009.
- [40] A. Liebert *et al.*, "Non-invasive detection of fluorescence from exogenous chromophores in the adult human brain," *Neuroimage*, vol. 31, no. 2, pp. 600–608, 2006.
- [41] P. Salunke *et al.*, "Is ligation and division of anterior third of superior sagittal sinus really safe?," *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 115, no. 10, pp. 1998–2002, Oct. 2013.
- [42] M. Dehaes *et al.*, "Quantitative investigation of the effect of the extra-cerebral vasculature in diffuse optical imaging: a simulation study," *Biomed. Opt. Express*, vol. 2, no. 3, pp. 680–695, 2011.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

- [43] Y. Noguchi, E. Watanabe, and K. L. Sakai, "An event-related optical topography study of cortical activation induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation," *Neuroimage*, vol. 19, no. 1, pp. 156–162, 2003.
- [44] R. C. Mesquita *et al.*, "Blood flow and oxygenation changes due to low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex," *J. Biomed. Opt.*, vol. 18, no. 6, p. 67006, 2013.
- [45] N. Hanaoka, Y. Aoyama, M. Kameyama, M. Fukuda, and M. Mikuni, "Deactivation and activation of left frontal lobe during and after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right prefrontal cortex: A near-infrared spectroscopy study," *Neurosci. Lett.*, vol. 414, no. 2, pp. 99–104, Mar. 2007.
- [46] F. A. Kozel *et al.*, "Using simultaneous repetitive Transcranial Magnetic Stimulation/functional Near Infrared Spectroscopy (rTMS/fNIRS) to measure brain activation and connectivity," *Neuroimage*, vol. 47, no. 4, pp. 1177–1184, Oct. 2009.
- [47] Z. Nahas *et al.*, "Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI," *Biol. Psychiatry*, vol. 50, no. 9, pp. 712–720, Nov. 2001.
- [48] M. UP, M. SC, S. Werlen, and *et al.*, "Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the elderly: Correlation between effect size and coil-cortex distance," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 59, no. 6, pp. 560–561, Jun. 2002.
- [49] R. H. Thomson *et al.*, "Blood oxygenation changes modulated by coil orientation during prefrontal transcranial magnetic stimulation," *Brain Stimul.*, vol. 6, no. 4, pp. 576–581, 2013.
- [50] Z. Nahas *et al.*, "Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI," *Biol. Psychiatry*, vol. 50, no. 9, pp. 712–720, 2001.

1. Introduction

Diffuse optical tomography (DOT) is a noninvasive imaging technique which measures changes in the absorption of near infrared (NIR) light to detect functional changes during cerebral activations. DOT allows an estimation of changes in cerebral oxygenated (HbO) and deoxygenated hemoglobin (HbR) concentrations due to local brain activation [1]. In order to do this, DOT uses at least two wavelengths in a range of 650-950 nm which measure the absorbed quantity of NIR light from biological tissue by measuring diffusely scattered light[2]. Diffuse properties of the light are limited, but are sufficient to study most of the cerebral cortex with a penetration of around 3-4 cm in human brain imaging. The NIR light is applied on the subject's head through LEDs or optical fibers which are combined as source-detectors to detect changes in the optical density produced by hemodynamic changes in the brain[3]. The changes in NIR light attenuation between source and detector located on the scalp are transformed into changes in the concentration of HbO and HbR by applying the modified Beer-Lambert law[4]. Moreover, DOT transforms the detected light from different measuring distances on the surface of the head into deep information providing three-dimensional images of cerebral activations versus the topographic approach which provides planar back-projection, allowing an increase in spatial resolution and positional accuracy of optical brain imaging [5].

In order to create functional images, the NIR light needs to pass through the superficial layers such as the scalp and skull, both before and after passing through the brain tissues[6]. Due to the heterogeneity in the optical properties of the tissue [7], the light propagation in the head could be affected by anatomical structures as the subarachnoid space [8] or the frontal sinus.

The models of light propagation in the head are simplified and they usually consist of five layers formed by the scalp, skull, cerebrospinal fluid, white matter and gray matter. Proof of this are realistic head models based on the magnetic resonance images (MRI) that have avoided the frontal sinus when the light propagation is modeled within the head [9][10][11]. The frontal sinus not only presents low scattering properties, but also the morphology of the frontal sinus is individually highly variable[12]. Uneven distribution of superficial tissue layer thickness in the head affects the mapping of hemodynamic changes in the frontal area, therefore the changes in NIR light absorption are variable depending on the scalp-cortex distance[13][14]. The presence of complex anatomical structures such as the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

frontal sinus meaning that additional anatomical information of individual from e.g. MRI scans is necessary to model the NIR light propagation[6][12][15].

Anatomical information is not always necessary to know whether the NIR light is able to measure hemodynamic changes in the brain, through the frontal sinus. The tracking of the cerebral blood flow using contrast agents or dye are methods that provide information on the temporal signal changes. Previous studies have evaluated the separation of intra and extracerebral fractions of the signals using indocyanine green (ICG), which absorbs light in the near infrared spectrum. Some depth resolved techniques NIRS such as time-domain (TD)[16], frequency-domain (FD) [17] and continuous wave (CW) [18] have been used to measure changes in the NIR signals during the ICG inflow in the motor cortex[18] and occipital cortex[17]. If the ICG tracking is used to separate extracerebral and intracerebral signals on the prefrontal cortex using CW-DOT as monitoring device, it is possible to study the reliability of the NIR light to reach the cerebral cortex target behind the frontal sinus, which is the aim of the present work.

Due to the fact that ICG tracking on the prefrontal cortex using DOT devices to corroborate the temporal signal changes in the time measured by CW-DOT has not been reported previously, another imaging technique can be used. Dynamic magnetic susceptibility imaging relies on the rapid acquisition of as many images as possible during the passage of contrast media through the brain to measure the degree of the temporal signal changes[19]. Contrast media tracking in MR is a technique similar to ICG tracking, allowing the comparison of the changes of both signals in time on the prefrontal cortex behind the frontal sinus.

Furthermore, noninvasive methods based on cognitive tasks allow the measurement of hemodynamic changes at the prefrontal cortex level and the reconstruction of functional DOT images using a CW-DOT device. However, if the intention is to show the capability and reliability of the NIR light to reach the cerebral cortex through the frontal sinus, the results based on cognitive tasks may not be reliable. Owing to the fact that the cerebral activations on the prefrontal cortex are more differential and subtle than cerebral activations generated by other tasks[20]. In addition, the influence of the frontal sinus has not been well established using a tomography approach whose localization of the cerebral activations in depth could be affected.

The cerebral activations are ensured with the use of transcranial magnetic stimulation (TMS), unlike cognitive tasks. TMS generates activity changes at the cerebral cortex level produced by a magnetic pulse passing a brief electric current through a magnetic coil [21]. A CW-DOT device can monitor hemodynamic changes generated by the TMS, simultaneously. As a result, reconstructed 3D activity images can be recorded by CW-DOT during a repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and used to study the reliability of the NIR light to reach the cerebral cortex target behind the frontal sinus and this is the objective of the present work.

2. Material & Methods

2.1. Subjects

Two healthy volunteers (subject A and subject B) with no history of any neurological disease participated in the dual study. Written informed consent was explained and signed prior to the experiments. The study was approved by the local ethics committee (Universidad de La Laguna) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. A dual study was conducted based on: a) the cerebral blood inflow monitoring using CW-DOT and MRI devices on subject A, and b) hemodynamic changes recording generated by rTMS on subject B.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

2.2. Procedure of the inflow of a contrast agent in MR

A magnetic resonance (MR) scanner was used to monitor cerebral blood inflow in the prefrontal cortex of subject A. T2*BOLD images were acquired from a MR device for monitoring the changes in the temporal magnetic signal intensity produced by a contrast agent based on gadolinium (Gd-DO3A-butrol, Gd). The first 5 sec of the scan were acquired before contrast agent injection to establish a pre-contrast baseline. Then, a bolus of 5.5 ml of contrast agent was injected into the cubital vein of the right arm followed by a bolus of 5 ml of saline.

2.2.1.Data acquisition in MR

Changes in magnetic susceptibility during the passage of Gd through the capillary bed were measured by a 3T Signa Excite HD scanner (General Electric). A sequence of perfusion based on T2*-weighted echo-planar imaging of 256 volumes was acquired; 8 axial slices covered the prefrontal area; field of view 26 mm, slice thickness 4 mm, inter-slice gap 1 mm, 96 x 128 matrix, flip angle 49°, TR of 552 msec, were acquired to measure the changes in the magnetic signal intensity during the Gd-tracking. T1-weighted volume was acquired for precise anatomical localization (time repetition (TR) = 6 msec, time echo (TE) = 1 msec, flip angle = 12°, matrix size = 256 x 256 pixels, .98 x .98 mm in plane resolution, spacing between slices = 1 mm, slice thickness = 1 mm, inter-slice gap = 0). The anatomical slices covered the whole brain and were acquired parallel to the anterior-posterior commissure.

2.2.2.Data analysis in MR

T2*BOLD volumes were preprocessed in SPM8 (Statistic Parametric Mapping, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London)[22] by applying realignment to correct motion artifacts, slice timing correction, co-registration with structural image and fit into standard anatomical space (Montreal Neurological Institute, MNI). Statistical parametric maps were generated using a general linear model (GLM) with the canonical hemodynamic response function (HRF) as the reference paradigm [37]. A region of interest (ROI) was selected in MarsBaR toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>) to identify changes in the magnetic signal intensity during the passage of the contrast agent. The ROI was a sphere of 10 mm diameter with the coordinates X: -6; Y: 59; Z:17 whose localization was in the prefrontal cortex behind of the frontal sinus (FS).

2.3. Procedure of the inflow of a dye in CW-DOT

ICG is a non-toxic fluorescent dye that binds to serum proteins in plasma. This absorbs light in the near infrared spectrum with a maximum peak of absorption and emission at 805 nm in plasma solution [23]. Absorption changes due to ICG were measured by the CW-DOT device for brain blood inflow monitoring in subject A. The frames of the first 5 minutes were acquired before contrast agent injection to establish a pre-contrast baseline. Afterwards, a bolus of 12.5 mg of ICG diluted in 7.5 ml of saline was injected into the cubital vein of the right arm followed by a bolus of 5 ml of saline.

2.4. Repetitive transcranial magnetic stimulation procedures:

Two stimulation studies were performed, in two different sessions, to measure hemodynamic changes evoked by rTMS on the prefrontal cortex of subject B. As the aim of the present work is to study the influence of the FS on measures obtained by CW-DOT, the selected study areas were the medial prefrontal cortex (MPC) and the right lateral prefrontal cortex (RLPC). The RLPC has a smaller distance between skin and brain than the MPC allowing the comparison of changes for HbO and HbR in each study region.

A Brainsight neuronavigational system (Roger Research, Montreal) was used to aid the precise placement of the TMS circular coil on the subject's head using a previously acquired T1-weighted structural MRI image volume of the subject's head.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Prior to stimulation of the interest areas in the prefrontal cortex, the resting motor threshold (RMT) was determined in subject B in each session to apply an intensity output relative to the motor threshold on the prefrontal cortex in both the MPC and RLPC positions [24]. RMT is defined as the minimum magnetic stimulation intensity applied to the motor cortex required to induce a reliable motor response as the electromyogram (EMG) of the left first dorsal interosseus muscle[24], used in the present study to define the RMT. In addition, a 50% frequency criterion to determine RMT was used, beginning at a clearly supra-threshold intensity. The RMT was defined when the EMG response showed an amplitude of $\geq 50 \mu\text{V}$ peak to peak [25].

Five trains of rTMS at 1 Hz, with a pulse length of 1 sec and total of 20 sec per train and a 25 sec inter-train interval and at a 90° coil orientation to the MPC, were administered in the first session. The same protocol was administered on RLPC in a second session.

The rTMS protocol at low frequency ($\leq 1\text{Hz}$) is the most common protocol [26], because it offers better intracortical reproducibility than high-frequencies[27]. Although low-frequencies of TMS have been associated with inhibitory effects on cortical physiology [28][29], our interest was to obtain reproducibility and reliability during rTMS to monitor the hemodynamic changes generated by the stimulations.

2.5. Optical data acquisition

The DYNOT 232 instrument (NIRx Medizintechnik GmbH Berlin, Germany) was used for monitoring the dual study on both subjects A & B. The system performs continuous-wave time multiplexed measurements using two frequency-encoded laser sources at 760nm and 830nm. Sampling rates of 1.8Hz (552 msec/volume) and 2.86Hz (350 msec/volume) were used for ICG-tracking and hemodynamic changes induced by rTMS monitoring, respectively. The NIR light travelled to and from the CW-DOT device by optic fibers known as optodes. The optodes were arranged in a grid, with a distance of one centimeter between them.

The ICG-tracking study used 64 fiber optic probes all of which acted as detectors and 32 of them acted as sources (co-located) thereby providing 2048 optical channels. The grid was placed over the prefrontal cortex above the zygomatic arch until the Fz position referring to the EEG 10-20 System[30].Fig.1.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

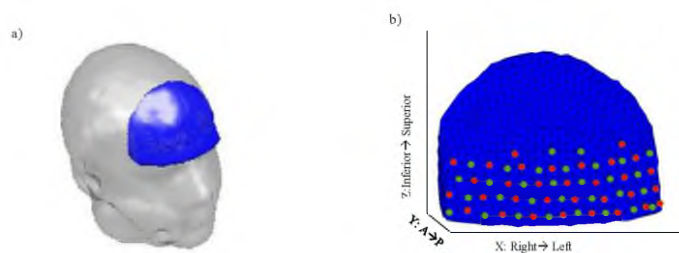


Fig. 1 a) Localization of the study's target volume, partially covering the frontal cortex including the frontal sinus. b) Localizations of rectangular grid containing the optical fibers (dots) on the boundary. Red dots correspond to source and all of them act as detectors.

The same instrument mentioned above measured hemodynamic changes induced by electric changes during rTMS. A co-located grid of 18 optic fibers was used, providing 324 optical channels. Since two positions on the prefrontal cortex were selected to compare changes in HbO and HbR during rTMS, the configurations of the position of optic fibers for both MPC and RLPC positions on the surface of the subject B are shown in the Fig.3.

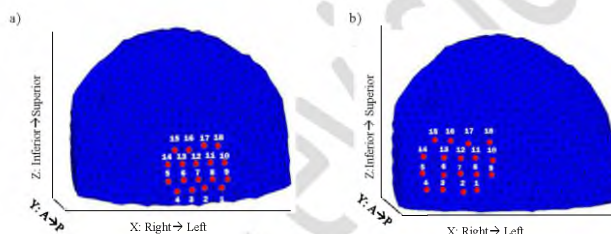


Fig. 3 Localizations of optical fibers (red dots) on the boundary during rTMS monitoring. Each red dot correspond to co-located source and detectors pair on a) the medial prefrontal cortex and b) on the right lateral of the prefrontal cortex.

The grid of optical fibers was placed inside the circular TMS coil with a distance of 1 cm between optodes, defined from now on as TMS-DOT setup. Fig.4.

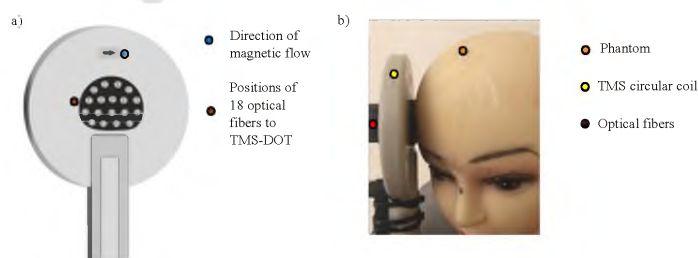


Fig. 4 a) Localizations of optical fibers inside the circular TMS coil to monitor the hemodynamic changes during rTMS. Optical fibers are co-located, all acts as sources and as detectors providing 324 optical channels. b) Position of TMS-DOT setup on a phantom.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

2.6. Data Quality

Optical signals propagating through the brain contain several spontaneous fluctuations originating from cardiac pulsation, respiration, and change of blood pressure, which contaminate the signals measured by DOT, and can induce spatial and temporal changes [31].

2.6.1. Filtering raw DOT data during the ICG-tracking measured by CW-DOT

The changes of the HbO and HbR are accompanied by gaussian noise during DOT measurements. In order to represent raw detector readings throughout experimental period, a discrete wavelet transform (DWT) algorithm [32] was applied using the “Multisignal 1D denoising using wavelet”, which is a tool implemented in MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA). The discrete wavelet tools are usually used for both signal analysis and signal processing, such as noise reduction, data compression and peak detection. As our interest was to detect the maximum drop corresponding to the ICG absorption, a DWT algorithm that performs denoising of 1-D signals was applied.

2.6.2. Filtering DOT data from rTMS-DOT recording

Subject B was monitored by physiological recordings throughout the experimental period during the rTMS-DOT probe. Subject B wore sensors to measure cardiac cycle and breathing which were recorded continuously at 4 KHz using AD Instrument ML870/P PowerLab16/30 as the measurement system. The physiological data were used to remove physiological noise from raw DOT data using the dynamic retrospective filtering of physiological noise (DRIFTER) algorithm which applies an accurate dynamical tracking of the variations in the cardiac and respiratory frequencies[33].

Forward model and Image reconstruction.

The positions of the fiber grid on each subject were defined on the FE-mesh, prior to forward modeling and image reconstruction. The use of a pre-calculated FE-mesh over a generic head model requires the translocation of the subject’s anatomy to the anatomic MR scans of the generic head model on which the FE-mesh is based. The spatial normalization SPM8 tool was used, which computes an affine and a non-linear transformation between two volumes[33], [34]. Therefore, the position of the grid was interpolated between the coordinates marked by the Brainsight neuronavigational system and assigned to the FE-mesh.

The BrainModeler tool (NIRx NAVI imaging) provides a library of sub-mesh based FE models[35], whose forward solutions of the photon diffusion equation and reference detector values for all possible source and detector combinations on the sub-mesh’s boundary are pre-calculated, assuming the homogeneous interior optical properties ($\mu_a = 0.06 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s = 10 \text{ cm}^{-1}$). The sub-mesh that best approximated the area of the measurements according to the translocated positions of the fiber grid was selected. The sub-mesh contained 4921 nodes and 21144 tetrahedrons. The dimensions were 12.05 cm (width) x 8.85 cm (height) x 5.46 cm (thickness) as shown in Fig.3.

A weight matrix is obtained as result of the relationship between the number of nodes of the sub-mesh (4921) and optical channels (324) measured by the combination of 18 sources and 18 detectors located on the head surface:

$$\Delta R' = W \Delta \mu$$

where,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

$\Delta R'$ is the vector containing the measures for all source-detector combinations and, $\Delta\mu$ is the vector containing optical properties.

The normalized difference method [36] was used to reconstruct DOT volumes. According to a perturbation approach[37], the method relates light intensity changes measured on the surface with changes in optical properties of the medium used, compared with a reference medium. The relationship between the medium used and the reference medium is linearized if scattering of the NIR light in the head is stable over time. Changes in the absorption are small, reconstructing relative changes rather than absolute changes. The absorption changes at two wavelengths led to reconstructing images of relative HbO and HbR concentrations using extinction coefficients for both wavelengths[38].

The rebuilding of the DOT images requires inverting the weight matrix resulting in an underdetermined and ill-posed problem formulated as *inverse problem*, owing to the fact that the NIR light is highly attenuated with an increasing depth. The inversion of the weight matrix is solved by a truncated singular value decomposition (tSVD) algorithm using minimum description length (MDL) criterion to select the number of singular values which explain the dimensionality of the data [33].

Finally, DOT images were reconstructed with a size of 64x64x64 voxels, in Analyze format for each HbO and HbR hemoglobin state. The DOT volumes were then co-registered to the subject's anatomy using the same aforementioned SPM8 spatial normalization tool with the aim of representing the brain activation on the subject's anatomy.

En revisión

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

3. Results

3.1. Signal intensity in the T2* weighted sequences during the inflow of a contrast agent in MR.

Changes in signal intensity were analyzed in a ROI placed on the medial prefrontal cortex to detect the arrival of the contrast agent to this region. The curve is characterized by a baseline region that ends with the arrival of the contrast agent with a sharp decline of the signal intensity. The signal drop recovers after a peak signal as a result of washing out the contrast from the brain as shown in Fig.4.

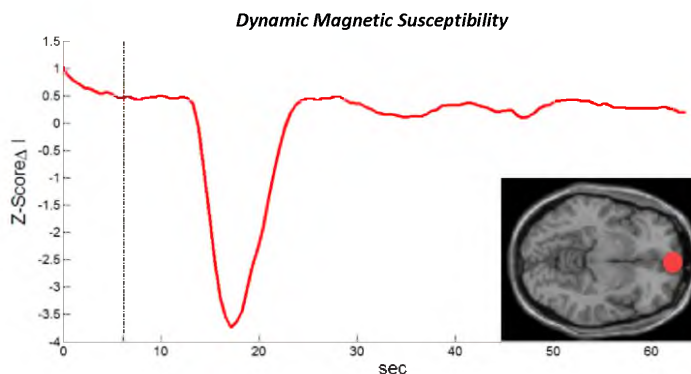


Fig.4 Changes in the magnetic signal intensity within the selected ROI. The abscissas axis represents the time in seconds and ordinate axis corresponds to normalized MR signal intensity. The red line represents the change in the signal intensity during the Gd inflow. Dashed line represents the end of the injection time ($t=0$ sec). The box on the right depicts the ROI position on the prefrontal cortex.

The above technique for measuring cerebral inflow compares the signal intensity of voxels before and after the injection of a known contrast agent, in this case Gd-DO3A-butrol. The signal drop is directly related to the concentration of the contrast agent in the blood pool[39]. If the end of the Gd injection is considered $t=0$, the results show that the maximum signal drop was reached at 11.04 sec after injection within the ROI selected.

3.2. Raw DOT data analysis during the inflow of a dye in CW-DOT.

DOT uses the multi-distance approach with the purpose of increasing spatial resolution and positional accuracy of optical brain imaging. This approach allows one to assume that the NIR light that is detected far away from the source has passed through deeper tissue layers, and the light that is detected close to the source has passed through superficial layers[5]. Therefore, signals measured from the first nearest neighbor to 10mm distance between sources and detectors (SD), contain information on extracerebral areas such as skull and skin tissue because they are less sensitive to deep tissues. While the signals measured from the third and fourth nearest neighbor to 30 and/or 40 mm distance between SD, contain components from brain tissue[17].

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

3.2.1.Changes in the signal intensities through across the frontal sinus

The detector readings for both wavelengths (760 & 830 nm) to distances of 10, 20, 30 and 40 mm from a source placed on the medial prefrontal cortex (MPC) were selected to measure the changes in the signal intensities through across the FS during the ICG inflow. Fig.3 shows the position of a selected source and four detectors which covered the frontal sinus.

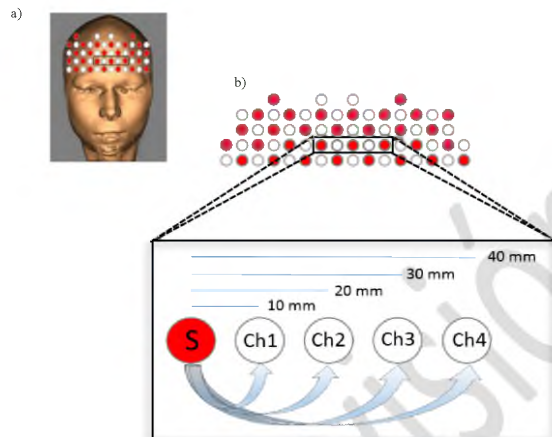


Fig 3. a) Localizations of rectangular grid containing the optical fibers on the boundary of the prefrontal cortex on a real space. b) Representation of the fiber's grid. Red dots correspond to source and all of them act as detectors. The NIR light, which follow in banana path (arrows), was detected to 10 mm (ch1), 20 mm (ch2), 30 mm (ch3) and 40 mm (ch4) distance from a source (S) over the medial prefrontal cortex through across the frontal sinus (rectangle).

Raw DOT data from the detector readings placed at different distances for both wavelengths (760 & 830 nm) throughout the experimental period, including the basal time (5 minutes) were analyzed. Raw DOT data were treated by a discrete wavelet transform (DWT) algorithm to remove disturbances from the signal and to clearly show the changes in the signal intensities.Fig.4-5.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

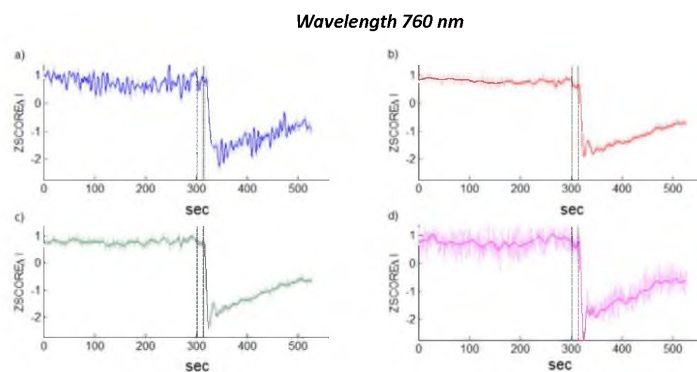


Fig 4. Representation of the time course of detector readings during the ICG inflow measured on the medial prefrontal cortex. Raw DOT data (background) and reconstructed signals by DWT algorithm (continues lines). The detector readings with a distance from source of a) 10 mm, b) 20 mm, c) 30 mm and d) 40 mm for the wavelength at 760 nm. The abscissas axis represents the experimental time in seconds and the ordinate axis corresponds to the changes in the normalized signal intensity. Dashed lines represent the start and the end of the ICG injection period.

En revisión

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

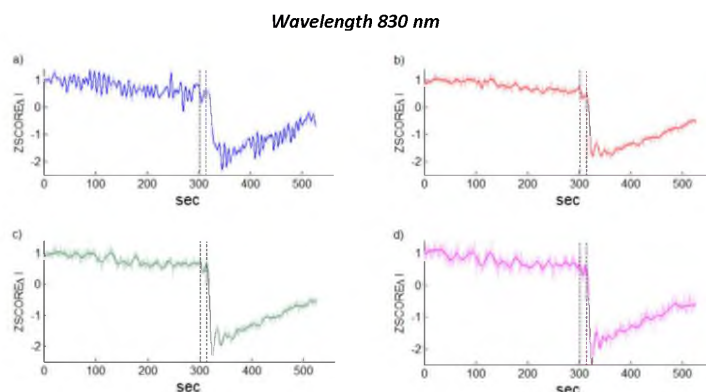


Fig 5. Representation of the time course of detector readings during the ICG inflow measured on the medial prefrontal cortex. Raw DOT data (background) and reconstructed signals by DWT algorithm (continues lines). The detector readings with a distance from source of a) 10 mm, b) 20 mm, c) 30 mm and d) 40 mm for the wavelength at 830 nm. The abscissas axis represents the experimental time in seconds and the ordinate axis corresponds to the changes in the normalized signal intensity. Dashed lines represent the start and the end of the ICG injection period.

The results show that, for both wavelengths, the maximum signal drop was reached at 345.6 sec according to the detector reading for a distance from source of 10 mm. While the detector readings for a distance from source of 20, 30 and 40 mm showed the maximum signal drop at 326.2 sec for each reading. The detector readings indicate that the measurements to short distance between a source and detector, are a few seconds later than those at greater distances, as has been previously described by other authors [18][17][16][40]. Therefore, at longer distances between sources and detectors, the signals provide information from deep tissues[18][17][16][40].

The end of the injection is considered as $t=0$ as the reference to compare the measurements of both CW-DOT and fMRI devices. In as much as the volumes and injection duration for each contrast were different due to the properties of each contrast.

Taking into account the above, the results show the maximum signals drop was reached at 11.04 sec after the ICG-injection. The maximum signal drop was also reached at 11.04 sec after the Gd-injection in the MRI measurements in the cerebral cortex behind the frontal sinus in subject A.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

3.2.2.Changes in the signal intensities on the right lateral prefrontal cortex

To compare the changes in the NIR signal during the ICG inflow recorded on the MPC, the detector readings were selected in the right lateral prefrontal cortex (RLPC) position, whose scalp-brain distance is less than that in the MPC. Fig.6.

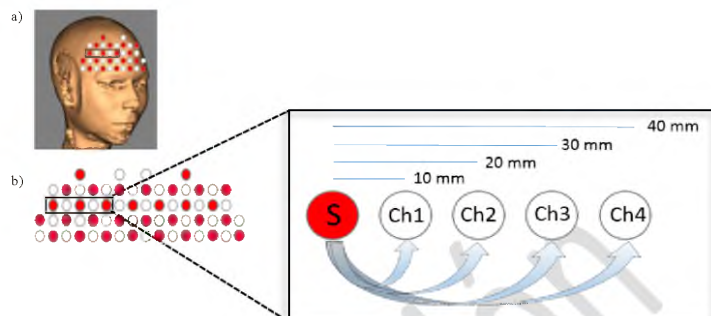


Fig 6. a) Localizations of the rectangular grid containing the optical fibers on the boundary of the right lateral prefrontal cortex in real space. b) Representation of the fiber grid. Red dots correspond to the source and they all act as detectors. The NIR light, which follows a banana-shaped path (arrows), was detected with a distance from a source (S) of 10 mm (ch1), 20 mm (ch2), 30 mm (ch3) and 40 mm (ch4) on the right lateral prefrontal cortex (rectangle).

Raw DOT data from the detector readings taken at different distances for both wavelengths (760 & 830 nm) throughout the experimental period including the basal time (5 minutes) were analyzed. Fig.7-8.

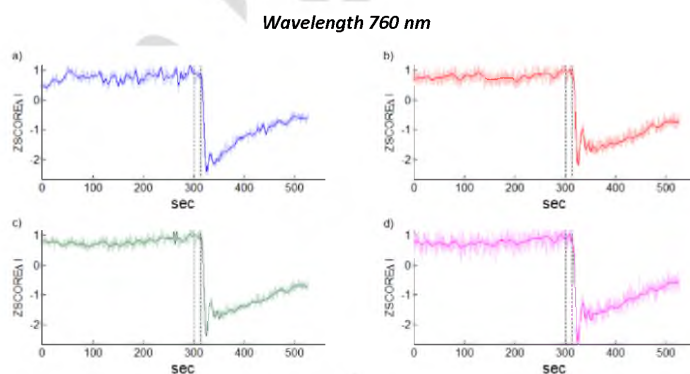


Fig 7. Representation of the time course from detector readings during the ICG inflow measured on the right lateral prefrontal cortex. Raw DOT data (background) and reconstructed signals by DWT algorithm (continuous lines). The detector readings with a distance from source of a) 10 mm, b) 20 mm, c) 30 mm and d) 40 mm for the wavelength at 760 nm. The abscissas axis represents the experimental time in seconds and the ordinate axis corresponds to the changes in the signal intensity normalized. Dashed lines represent the start and the end of the ICG injection period.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

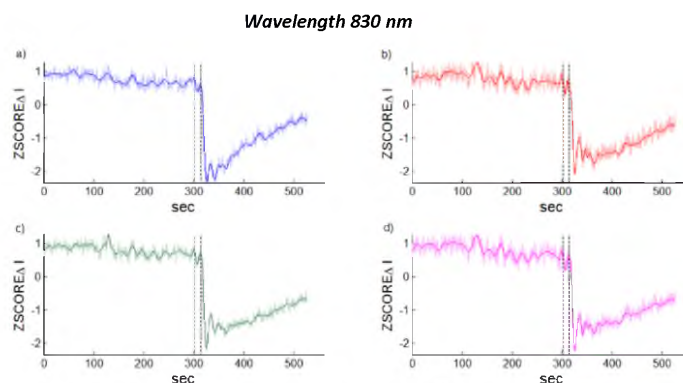


Fig 8. Representation of the time course from detector readings during the ICG inflow measured on the right lateral prefrontal cortex. Raw DOT data (background) and reconstructed signals by DWT algorithm (continuous lines). The detector readings with a distance from source of a) 10 mm, b) 20 mm, c) 30 mm and d) 40 mm for the wavelength at 830 nm. The abscissas axis represents the experimental time in seconds and the ordinate axis corresponds to the changes in the signal intensity normalized. Dashed lines represent the start and the end of the ICG injection period.

The detector readings show that the maximum signal drop in a detector placed at a distance from source of 10 mm was reached at 327.3 sec. While the maximum signals drop recorded by a detector at distance of 20, 30 and 40 mm from a source were reached at 326.2 sec, for both wavelengths in subject A. The longer the distance between sources and detectors, the greater is the contribution from deep tissues. Moreover, the detector readings at a short distance are delayed with respect to longer distances, although on the RLPC the differences are small.

The same occurred in the MPC measurements, if the end of ICG-injection is considered as $t=0$, the results show a maximum signal drop at 11.04 sec after the injection for detectors placed at longer distances which contain brain components.

Since the ICG tracking technique is similar to the Gd technique in MRI in the human adult[39], it is possible to compare measurements of the cerebral blood inflow marked by agent contrasts or dyes. In addition, these measurements can be monitored by both CW-DOT and fMRI devices and they both show that the maximum signal drop for both were reached $t=11.04$ sec after the Gd or ICG-injections in subject A. The results presented here confirm that the NIR light modulated by CW is capable of reaching the cerebral cortex target through the frontal sinus, independently of how the frontal sinus could influence the photons behavior.

3.3. rTMS-DOT study on the medial prefrontal cortex (MPC)

Absorption changes at two wavelengths led to reconstructed three-dimensional images of relative changes for HbO, HbR and HbT using extinction coefficients of HbO and HbR for both wavelengths[38]. HbT was selected to represent hemodynamic changes produced by rTMS at 1 Hz on the medial prefrontal cortex in subject B.

The TMS-DOT set-up was placed over the MPC to measure hemodynamic changes produced by rTMS through across the FS. These changes are represented in three-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

dimensional DOT images co-registered to the subject's anatomy from a generic pre-calculated FE-mesh.

The sagittal and axial views of a slice of the subject's anatomy corresponding to one DOT volume in time are shown in Fig.5.

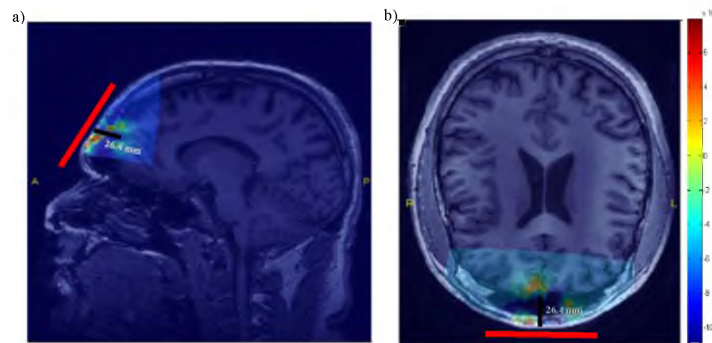


Fig.5 Representation of a) sagittal view and b) axial view of a reconstructed DOT volume co-registered to the subject's anatomy from a pre-calculated FE-mesh. Color bar indicates changes in HbT concentration (10^{-5}) within a train of rTMS at 1 Hz. The TMS-DOT setup (red line) was placed over the medial prefrontal cortex to measure across the frontal sinus. The black line depicts the distance from the cerebral cortex to the scalp in real space.

Reconstructed DOT volumes show an increase of HbT in the cerebral cortex target behind the frontal sinus during an rTMS session. The TMS-DOT setup detected cerebral activation across the frontal sinus, where the scalp-brain distance was 26.4 mm in real space. It was not possible to detect hemodynamic changes beyond the measurement zone due to the position and the number of fibers.

The multi-distance approach used by DOT allows the detection of hemodynamic changes in both extracerebral and cerebral areas as shown in Fig.5. As the interest here was only the cerebral cortex, the time courses during the whole experiment for each hemoglobin state HbO & HbR were analyzed using an ROI analysis. Changes in HbR and HbO during 20 seconds of rTMS (blue bars) for each rTMS block within the ROI located on the MPC behind the frontal sinus are shown in Fig.6.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

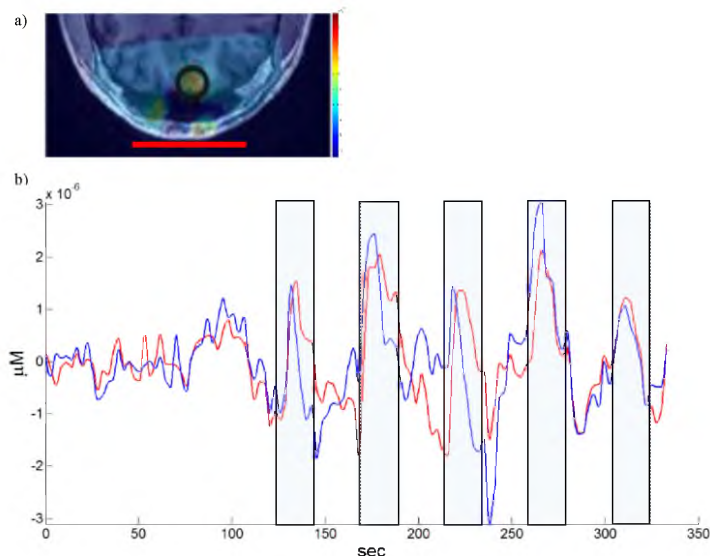


Fig.6 a) ROI position on a slice from a reconstructed HbT to measure the hemodynamic changes behind the frontal sinus. b) Representation of the time course of HbO (red line) and HbR (blue line) within the ROI selected during rTMS at 1 Hz. Blue bars represent the duration of each rTMS block (20 sec). The abscissas axis represents the time in seconds and the ordinate axis corresponds to μM (10^6).

Temporal series from the selected ROI show an increase for both hemoglobin states (HbO & HbR) during the rTMS blocks. During interstimuli period (25 sec), the signals decrease near to basal time until the next rTMS block. The temporal series clearly represent the hemodynamic changes according to the stimulation block. Therefore, both the reconstructed images and temporal series for both hemoglobin states show the capacity of NIR light to reach the cerebral cortex target across the frontal sinus using rTMS.

3.4. rTMS-DOT study on the right lateral prefrontal cortex (RLPC)

Moreover, the TMS-DOT setup was placed on the right lateral prefrontal cortex of subject B to measure hemodynamic changes produced by an rTMS session at 1 Hz. In addition, the results can be compared with the results generated from the measurements on the MPC. Hemodynamic changes are represented in three-dimensional DOT images co-registered to the subject's anatomy from a generic pre-calculated FE-mesh. The sagittal and axial views of a slice of the subject's anatomy corresponding to one DOT volume in time are shown in Fig.7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

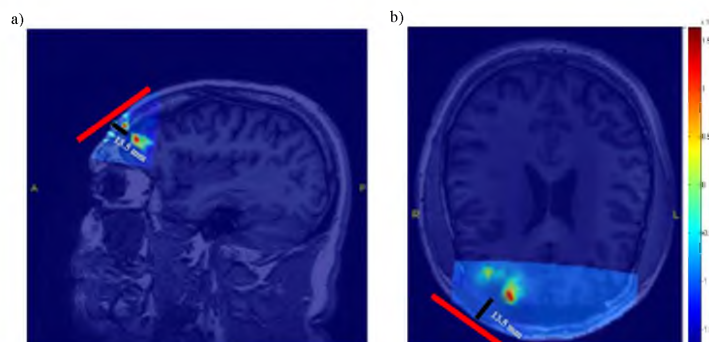


Fig.7 Representation of a) sagittal view and b) axial view of a reconstructed DOT volume co-registered to the subject's anatomy from the pre-calculated FE-mesh. Color bar indicates changes in HbT concentration (10^{-4}) within a train of rTMS at 1 Hz. The rTMS-DOT setup (red line) was placed over the right lateral prefrontal cortex. The black line depicts the distance from the cerebral cortex to the scalp on the subject's anatomy.

Reconstructed DOT volumes show an increase of HbT during rTMS on the RLPC of subject B. Scalp-brain distance was 13.5 mm in real space, where the light could penetrate a greater distance using the same rTMS-DOT setup. For example, measurements on the RLPC show higher loci activations than measurements on the MPC from reconstructed DOT volumes.

Time courses during the whole experiment for each hemoglobin state (HbO & HbR) were analyzed on the RLPC using an ROI analysis. Changes for HbO and HbR during 20 seconds of rTMS (blue bars) for each rTMS block within the ROI located in the interest area are shown in Fig.8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

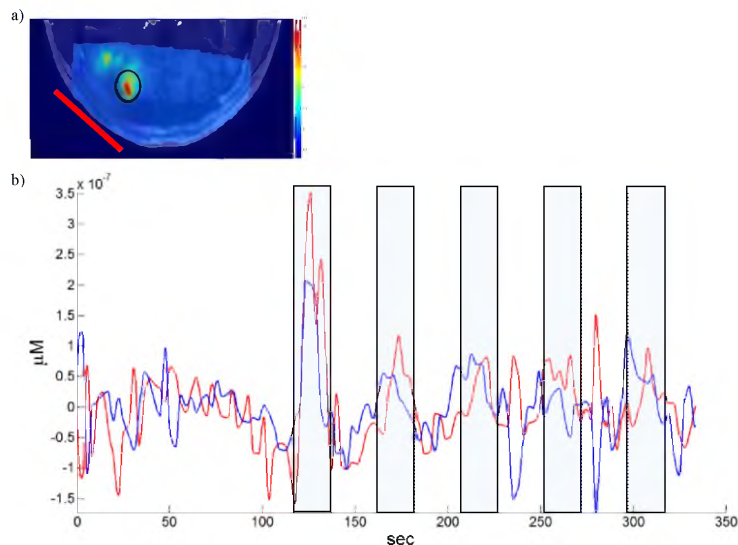


Fig.8 a) ROI position on a slice from reconstructed HbT to measure the hemodynamic changes. b) Representation of the time course of HbO (red line) and HbR (blue line) within the selected ROI during the rTMS at 1 Hz. Blue bars represent the duration of each rTMS block (20 sec). The abscissas axis represents the time in seconds and the ordinate axis corresponds to μM (10^{-7}).

Temporal series from the selected ROI show an increase for both hemoglobin states (HbO & HbR) during the rTMS blocks. The present result shows that the first rTMS generated an increase of both hemoglobin states, unlike the rest of the rTMS blocks that are less variable. These abrupt hemodynamic changes could be due to a neuronal adaptation once an activation threshold is exceeded.

4. Discussion

The results show the capability and feasibility of CW-DOT to measure hemodynamic changes across the frontal sinus reaching the cerebral cortex target. The influence of the frontal sinus on the sensitivity of NIR light is variable, depending on the depth of the same, thickness of the skull and optical properties of the scalp and skull. Furthermore, the size and depth of the frontal sinus varies between individuals, hindering the study of the behavior of NIR light on this anatomical structure.

4.1. Inflow studies

Previous research have demonstrated that a CW-DOT device has sufficient depth and lateral resolution to be used in cerebral inflow monitoring, making it possible to separate intra- and extra-cerebral tissues using ICG as a blood dye [17][18].

The results of the present work show that for both ICG and Gd tracking, the maximum signal drops were reached at 11.04 sec, after injecting subject A. Therefore, the absorption changes occurring at greater distances between sources and detectors on the MPC are sampled from brain tissue, as happens in MRI. These results on the MPC measured by both CW-DOT & fMRI techniques show that CW modulated NIR light reaches the cerebral cortex behind the frontal sinus.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Nevertheless, the detector readings show maximum signal drops when the detector is placed at a short distance from a source and vary according to the measured region. Detector readings on the MPC show a longer delay than the detector readings on the RLPC, when the ICG passed across the monitored regions. This finding leads us to think that the presence of the FS must strongly influence the propagation and dispersion of the NIR light.

The distribution of the photon fluence in the direction of the FS thereby increasing the spatial sensitivity around the FS has been described in simulated models [11][7]. However, the simulated models have not taken into account the presence of the superior sagittal sinus which drains the blood in the antero-posterior direction[41] that may influence measurements on the MPC. The amplitude changes possibly generated by the extracerebral vasculature have not been taken into account in this dual study because the scaling factors were negligible.

Finally, a larger number of study subjects and the inclusion of the extra-cerebral vasculature would help to create a better model of the behavior of photons crossing the FS. The changes in hemoglobin concentration would be estimated better when the extra-cerebral vasculature is modeled and the correction factors would be calculated as has been simulated for the occipital area[42].

4.2. Repetitive transcranial magnetic stimulation in low frequency studies

TMS is a versatile and noninvasive technique which applies a discharge of an electric current through a wire coil placed near the head surface generating a magnetic flux that induces a weak current in the cortex. Nevertheless, this weak current is sufficient to generate action potentials according to the coil configuration and placement[21].

The results from the rTMS-DOT setup presented here show an increase for both hemoglobin states on both the MPC and the RLPC positions in subject B. The temporal series showed a sustained HbO increase during rTMS of 20 sec for both positions. These activation patterns were detected in earlier studies during a single-pulse stimulation[43], rTMS at low frequency on a motor cortex [44] and on the ipsi and contralateral prefrontal cortex [45], all of which were monitored by optical imaging simultaneously.

In addition, the temporal series shows a sustained increase of the HbR during the rTMS in both positions. These activation patterns have been previously described on the ipsi and contralateral prefrontal cortex during rTMS at 1 Hz, monitored by optical imaging [46]. However, the increase of HbR has been described as slight changes during rTMS at a low frequency. The results here show large amplitudes for HbR during rTMS. This discrepancy could be explained by differences in the data analysis method, differences in optical imaging devices or differences in the stimulated cerebral areas.

It is known that the TMS effect is distance-dependent between the coil and cerebral cortex[47][48]. Knowing the influence of cortical distance on brain stimulation, led us to think that the hemodynamic changes should be greater in the RLPC (13.5 mm scalp-brain distance) than in the MPC (26.4 mm scalp-brain distance). However, there are differences in the signal amplitudes (HbO & HbR) during rTMS when both MPC and RLPC positions are compared. In the case of the MPC there is an almost 10-fold increase in the amplitude of the stimulation train response (10^{-6}) compared to the stimulation train response in the RLPC (10^{-7}). The presence of the FS might affect the electric current flow from the TMS coil on the scalp to the cerebral cortex target providing results showing larger amplitudes for both hemoglobin states in the MPC than in the RLPC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Besides, previous studies have reported clear differences in the TMS effect based on intensity, orientation of the coil and stimulation area [45], [46]. Thus, different intensities of rTMS elicit different patterns of hemodynamic response, even at the same stimulation frequency [49][26][50].

In spite of these discrepancies during rTMS, the present study shows the reliability and capability of CW-DOT for noninvasive measurement of cerebral hemodynamic changes across the FS during the administration of rTMS at a low frequency in a healthy subject. Furthermore, the above method provides three-dimensional hemodynamic images on the subject's anatomy.

5. Conclusions

Both the subarachnoid space and frontal sinus are structures occupying the region between the skull and the grey matter distinguished by low scattering. The present dual study on the prefrontal cortex in two healthy subjects demonstrates the reliability of NIR light to reach the cerebral cortex target behind the frontal sinus using a CW-DOT device, which also offers a multi-distance approach. There are many discrepancies in both studies due to lack of the knowledge. For example, on the one hand, the behavior of NIR light across the frontal sinus taking into account all the anatomical structures of the head, and on the other hand, in the rTMS at a low-frequency where the results depend on many factors as mentioned above. Therefore, the interpretation of the results is unclear, because the study area is located far from the scalp, and both hemispheres, which are curved-shape and cover extravascular structures, join in this area. The only certain conclusion is that the NIR light from CW-DOT can measure hemodynamic changes in the cerebral cortex target across the frontal sinus. These measurements were performed in two healthy subjects with a known FS size. Nevertheless, the present work does not address variability of the frontal sinus size between people and this should be studied in future works.

6. Funding

The funding was supported by [MAC/1.1b/098]. Financial support was also provided by the following Spanish National Program: Ministerio de Economía y Competitividad [PTA2015-10703-I].

7. Acknowledgments

We would like to thank our volunteers for their participation in this study. We also wish to thank Jose Maria Perez González for his assistance with data acquisition. We would also like to acknowledge the support of the Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

REVIEW ARTICLE

In vivo Near Infrared Spectroscopy: a novel approach for simultaneously estimating molecules and hemodynamic parameters in the human and rat brain: a review

González-Mora José Luis^{1*}, Hernández-Martín Estefanía¹, Marcano Francisco¹, Salazar Pedro², Hernández Sergio Elías³, Rodríguez Vicente D.⁴

Authors' affiliations:

1. Neurochemistry and Neuroimaging Group, Department of Basic Medical Sciences, and Instituto Universitario de Neurociencias (IUNE), Universidad de La Laguna, Tenerife, (Spain).
2. Neurochemistry and Neuroimaging Group, (Laboratory of Sensors, Biosensors and Materials) Faculty of Medical Sciences, Universidad de La Laguna, Tenerife, (Spain).
3. Departamento de Ingeniería Industrial, Universidad de La Laguna, Tenerife, (Spain).
4. Departament of Applied Physics, Faculty of Sciences, Universidad de La Laguna, Tenerife, (Spain).

* **Corresponding author:** González-Mora JL, **E-mail:** jlgonzal@ull.edu.es

Abstract

There have been great advances in optical brain imaging over the last 50 years and the technique has grown into a richly diverse field. *In vivo* recording and imaging using light provides extraordinary sensitivity to functional changes through intrinsic contrast, blood, and can even exploit the growing availability of exogenous optical contrast agents. Light can be used to analyze microscopic structures and function *in vivo* in the exposed animal brain, while also allowing noninvasive imaging of hemodynamics and metabolism in a clinical setting. This review is an overview of approaches that have been applied *in vivo* optical brain recording, in both animals and humans. The basic principles of each technique are described, emphasizing the techniques used in our laboratory.

Techniques include imaging of exposed cortex, *in vivo* functional spectroscopy of the living brain using optic fibers, and the broad range of noninvasive topography and tomography approaches to near-infrared imaging of the human brain. The basic principles of each technique are described, followed by examples of current applications to cutting-edge neuroscience research. In summary, it is shown that optical brain recording continues to grow and evolve, embracing new technologies and advancing to address ever more complex and important neuroscientific questions.

KEY WORDS: Spectroscopy, optical imaging; two-photon microscopy; near-infrared spectroscopy; diffuse optical tomography; neuroimaging; neurovascular coupling

1. Introduction

The interaction of light in tissue to recognize disease has been widely researched since the mid-19th century when Joseph von Fraunhofer developed diffraction grating. A large number of scientists have brought optical spectroscopy forward and enabled it to become a precise and quantitative scientific technology.

In 1963, when Franz F. Jöbsis published a new optical method in an original article(1), near-infrared spectroscopy (NIRS) was seen as the technique which could deliver a solution to a clinical need. In 1977, this author demonstrated the possibility of detecting changes in adult cortical oxygenation during hyperventilation(2). NIRS has become an established research and clinical tool for measuring changes in cerebral oxygenation, in particular, changes in oxygenated (HbO₂) and deoxygenated (HbR) hemoglobin concentration.

The technology has gained interest in the medical field in numerous biomedical applications for its advantages over existing conventional techniques. Optical spectroscopy at infrared and visible wavelengths avoids the use of ionizing radiation, is non-destructive, utilizes relatively inexpensive equipment, and can be performed near real-time without pharmaceutical means to enhance contrast, i.e., contrast agents.

Different optical recording techniques, both in visible and near infrared, have been used in animal experimentation. One of the most widely used techniques has been the exposed-cortex imaging; its use in animal studies has been widespread. Although it has been widely used by many groups, optical imaging in experimental animals has been only one step towards the study of imaging in clinical diagnosis and an excellent tool to learn much more about the basic mechanisms of brain function both in

physiology and in pathology. These results can be useful to help the development of new drugs and treatments. These studies can also contribute to the interpretation and better comprehension of results from other imaging modalities such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) or positron emission tomography (PET). Some of these applications of animal imaging have included studies of Alzheimer's disease(3), stroke(4), epilepsy(5) and published by our group, the mechanisms of neurovascular coupling(6).

The obvious advantage of optical imaging over other modalities is its reduced cost and infrastructure requirements (such as shielded rooms, synchrotrons etc...).

This review describes a selection of optical approaches to detect functional brain activity. The basic principles of each technique are described, highlighting the techniques used in our laboratory, 1) Invasive optical brain techniques, including: a) optical techniques for exposed cortex imaging, b) recording functional activity using optic fibers, 2) noninvasive clinical optical imaging of the living brain.

2. Invasive optical brain techniques.

2.1. Optical techniques for exposed-cortex imaging.

The exposed-cortex imaging in animals rather than humans provides significantly more flexibility, since preparations can be much better controlled and all types of experiments can be systematically compared. Extrinsic dyes and cross-validation techniques such as voltammetry, amperometry or electrophysiology can even be used simultaneously(6).

This technique therefore also offers significant technical advantages for small animals, allowing higher resolution imaging and improved sensitivity. The cortex can be

surgically exposed to obtain high resolution imaging, allowing direct optical imaging of the brain's surface with only minimal disturbance to brain activity. Exposed cortex is highly accessible, and most commonly performed in experimental animals, although it has also been achieved on the intra operator human brain(7)(8).

In the neuroscience literature, the exposed-cortex is the simplest optical imaging techniques. The most useful are, HbO₂ and HbR dynamics(6); imaging extrinsic voltage sensitive dyes(9); speckle-flow imaging(4), capable of imaging the blood flow dynamics in the superficial cortex.

Exposed-cortex imaging has been applied to an extensive range of research areas. These can be summarized as: 1. functional imaging to improve understanding of the basic mechanisms of the hemodynamic and neuronal response to stimulus, 2. functional imaging to investigate the sensory and cognitive processing functions of the brain, and 3. a study of the effects of diseases and treatments on normal brain behavior.

2.1.1. Technical procedure.

Surgical preparation for exposed-cortex recordings, the experimental subject, commonly a rat, mouse, cat or primate is anesthetized while the scalp is retracted and the skull is carefully removed from over the brain area of interest. In some cases, the skull may be carefully thinned to obtain a good vision of an area of the brain's surface, avoiding contact with the brain cortex. Many imaginative tricks have been developed to ensure that correct brain function is not affected. Most often, these techniques are performed with anesthetized animals. However, in many other cases a cranial window can be implanted in the animal to perform chronic optical studies.

While the techniques described above make it possible to obtain information from the cortex (2D-imaging), there is the possibility of recording images with tomographic information (3D) using Optical Coherence Tomography (OCT)(10) of functional brain activation, Laminar Optical Tomography(LOT)(11), Fluorescence Lifetime Imaging and Microscopy (FLIM)(12) and Two-Photon Tomography(13)(14).

Brain *in vivo* imaging for research using Two-Photon Tomography has also found applications in areas of functional mechanisms, functional processing and pathology/treatment research(13)(14). These applications exploit a variety of methods to introduce fluorescent contrast into the brain, including intravenous injection of dextran-conjugated dyes to show blood vessels, topical application, or pressure injection of dyes into the cortex, transgenic mutation of cells to express fluorescent proteins and systemic delivery of dyes.

2.2. Recording functional activity using optic fibers.

We will now review fiber optic probe scattering spectroscopy of turbid tissues using visible and infrared light. A spectroscopic system incorporates a light source, an optical analyzer with a detector, and a light transport conduit, which, in many cases, is made of optical fibers, figure 1. The excitation or illumination light source is usually a laser or a white light source, such as a xenon or incandescent lamp. The coupling optics adapts the f-number of the light source to the numerical aperture of the fiber and guarantees optimal irradiance into the fiber.

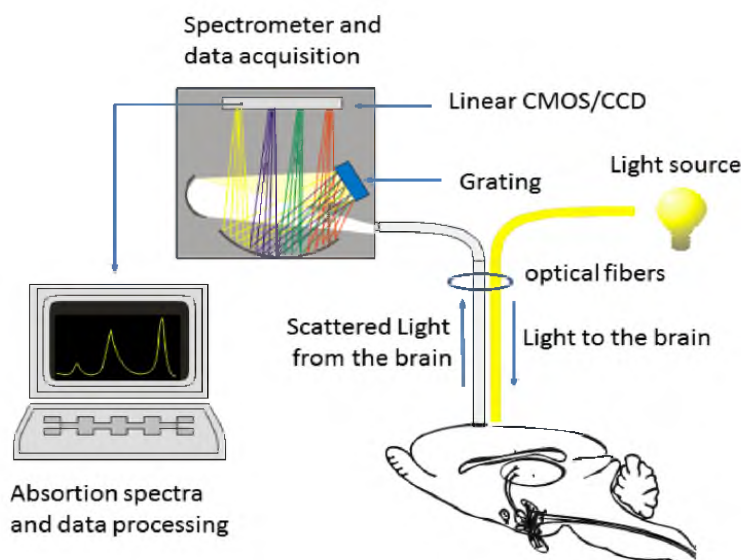


Figure 1. Fiber optic-based spectroscopy system, with separate illumination (excitation source, LED or incandescent light bulb). Optical elements couple the excitation light into the flexible probe, a probe collects the emitted light, coupling optics adapt the numerical aperture of the probe to the miniature spectrometer and an optical detector (CCD, or CMOS linear element) is read out and digitized.

Single fiber solutions are used and well-aligned coupling optics to achieve the smallest probe diameters. Single-fiber solutions are the most commonly used because of the small diameter 50-100 μ m and the fact that single fiber-based probes require a minimal amount of components for the probe and can be used to create the smallest illumination spots as well as

having excellent light collection efficiency. The simplest way to setup is Y-shaped assemblies with two fibers of the same diameter side-by-side in the common end, which then diverges into two separate legs. The fibers in the assembly may be UV-VIS, VIS-NIR or one of each in a mixed bifurcated assembly(15). See figure 2 for more details.

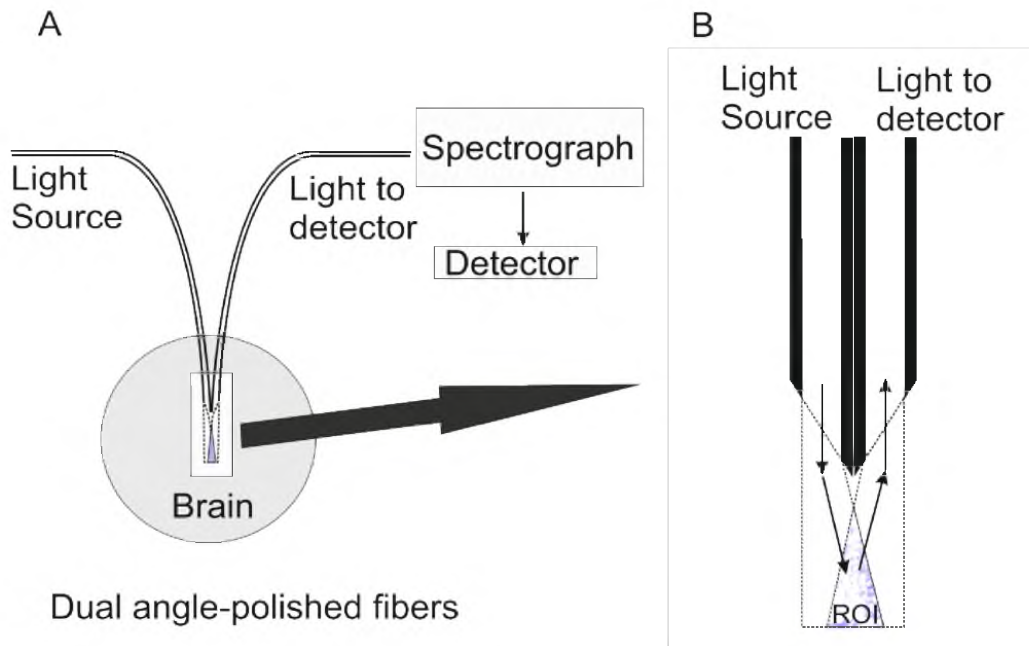


Figure 2. A. Y-shaped assembly with two fibers of the same diameter side-by-side in the common end implanted in brain, which then diverge into two separate legs. B. Zoom of distalendtips of fiber optic in dual angle-polished fibers configuration. The arrangement of the fibers and their angle of polishing try to prevent damage to the cerebral parenchymaas much as possible.

Another of the additional advantages of simultaneously using optical fibers is the possibility of using other neurotechniques (voltammetry(6), amperometry(16), electro-physiology(17), microdialysis(18), etc.), that complement the obtained information. The optical registration techniques do not generate interferences or electronic noise that could alter the results.

As an example of what was said above, using microdialysis and fNIRS, we found that intracerebral infusions of amphetamine increase the extracellular concentration of glutamate, dopamine, aspartate, GABA, and taurine. This study(18) also shows that an alpha-noradrenergic receptor antagonist is able to attenuate the effects of amphetamine on the release of glutamate, dopamine,

GABA and taurine, which further suggests a vasoconstrictor effect of amphetamine as a result of which hypoxia could develop.

2.2.1. In vivo spectroscopy: for simultaneously estimating nitric oxide and hemodynamic parameters

Nitric oxide (NO) is a well-known signaling molecule involved in a wide range of biological processes. Under physiological conditions, NO reacts with HbO₂ to form methemoglobin (MetHb) at a very high rate. Microdialysis studies have used hemoglobin solutions as a trapping method to quantify NO *in vivo*. The methodology described here uses the microcapillary network (capillary bed) with endogenous

HbO₂ instead of a microdialysis probe with exogenous HbO₂ for monitoring MetHb as an indirect index of NO levels by *in vivo* spectroscopy using optical fibers.

This method has been validated using *in vivo* voltammetry and selective NO microelectrodes. We have used *in vivo* local infusion of NO into the tissue surrounding the probe (optodes) in both methods, NOS inhibitors to decrease the NO production and local infusion of NMDA agonists to increase NO production in the cerebral cortex. Thus, the association between *in vivo* voltammetry and *in vivo* spectroscopy as we have described for our group could be very advantageous, because by using both methodologies it is possible to measure the NO directly in the extracellular fluid (voltammetry) and its deactivation by its principal *in vivo* scavenger (spectroscopy). Moreover, the latter technique makes simultaneous measurements of hemodynamic parameters such as oxygenation rate and blood volume (cerebral blood flow) possible, see figure 3.

NO is extremely unstable *in vivo* and its half-life has been estimated as a few seconds(18). In accordance with its role as a paracrine mediator, NO can travel to reach target cells in neighboring areas of the NO-generating cell. During the paracrine migration, in particular at high concentrations, this reactive molecule can interact with molecular oxygen to form higher nitrogen oxides (e.g. NO₂ and N₂O₃), which can either react with other biomolecules such as thiols and amines or be hydrolyzed to nitrite (NO₂⁻) and nitrate (NO₃⁻)(16). However, the most important reactions are with ferrous hemoproteins and especially with hemoglobin (Hb)(19), (figure 3A), such as those which yield nitrosylhemoglobin or methemoglobin. Nitrosylhemoglobin formation has a very low rate(16), whereas the interaction with HbO₂ is characterized by a very high rate

even under saturating oxygen concentrations, and it has been estimated to be at least 26 times faster than the auto-oxidation of NO in aqueous solution. Thus, MetHb levels are proportional to the NO concentration and they can be used as an indirect index of NO (20)(21)(22), as we can observe when this technique is compared with another technique, see figure 3, C and D.

Many results indicate that this spectroscopy technique is able to record large increases in MetHb levels and to detect reductions of its basal levels(16)(17)(23)(24)(22). In addition, data show that similar changes and kinetics can be observed with both techniques. Thus, intravascular MetHb can be used as an indirect index of NO levels. It is proposed that *in vivo* spectroscopy may be a useful tool to gain insight into the roles of NO in hemodynamic parameters and in other physiological processes such as the regulation of the mitochondrial respiratory chain(18)(16).

Finally, this technique offers the possibility of monitoring the neuronal activity, bearing in mind that it is widely accepted that changes or alterations in regional cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption rate can be used as an index of neuronal activity. Other groups have made interesting contributions using our method(23)(24).

3. Non-invasive optical imaging of the human brain

Functional near infrared spectroscopy (fNIRS) commonly used the topography approach in brain research covering different fields such as physiology (25), psychiatry (26), alterations in disease (27), and its application in the brain computer interface (BCI) (28), in neuroimaging studies has recently been developed. However, the method has some

disadvantages as the relative positions of the measurement channels to brain anatomy vary between subjects or fNIRS measurements in cortical areas are always

affected by the hemodynamic changes in the scalp layer affecting the interpretation of results in cortical activity(29)(30).

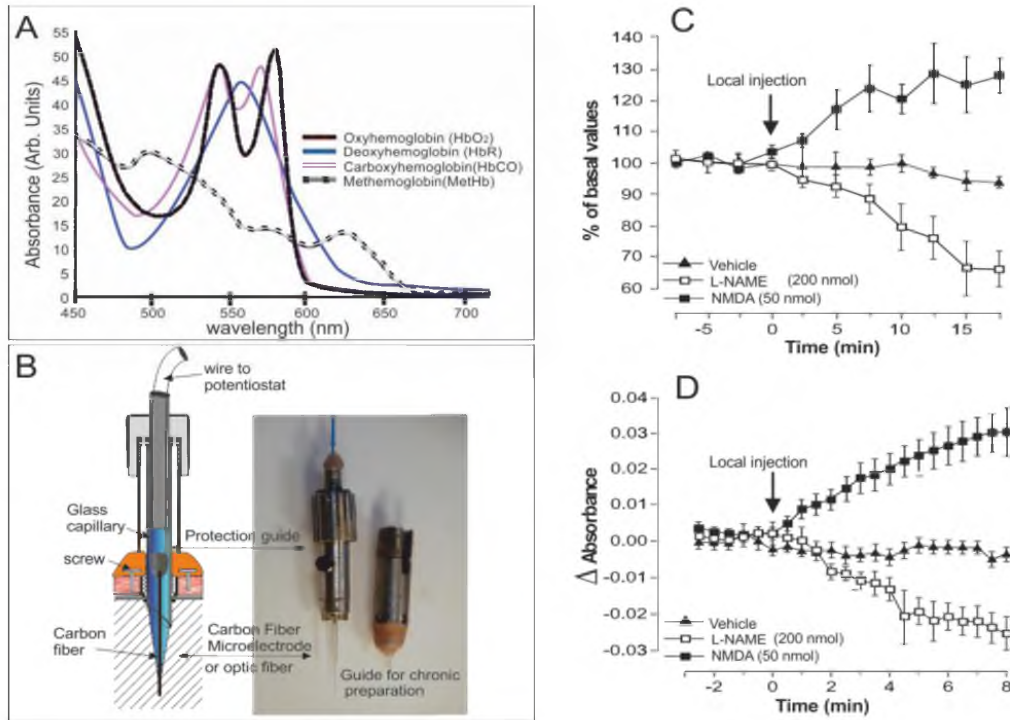


Figure 3. A, Absorbance in arbitrary units of oxyhemoglobin (HbO₂), deoxyhemoglobin (HbR), carboxyhemoglobin (HbCO) and methemoglobin (MethHb) as a function of wavelength. B, Mechanical device for selective microelectrode brain implantation for nitric oxide (NO) and fiber optics. Schematic drawing and photography. C and D, Kinetic effects of the manipulation of NO synthesis on MethHb band and free NO levels in rat cerebral cortex determined by *in vivo* spectroscopy (D) and *in vivo* voltammetry (C), respectively. Absorbance values at 635 nm (A) were averaged every 30 s (scan rate: 40 spectra min⁻¹). Voltammetric peaks of NO (oxidation peak at approximately 650 mV) were recorded every 2 min and percentages of modification from basal values were calculated. Data represent mean ± SEM (n = 5-8 rats per group) and arrows indicate the infusion of drugs close to the microsensor (see publication 17 for more detail) As illustrated in C and D, NO and MethHb levels were decreased by the potent NO-synthase inhibitor L-NAME, white squares, but were not modified by vehicle solution (PBS), black triangles. In addition, NO and MethHb levels were markedly enhanced by the administration of NMDA, black squares. Time scales for spectroscopic and voltammetric studies differ due to the differences in scan rate between both techniques.

3.1. Advantages of optical techniques

Functional brain imaging has provided substantial information about how dynamic neural processes are distributed in space and time. A large number of brain studies based on task or resting state imaging studies of neural networks through healthy subjects have been reported(31)(32)(33). Some imaging modalities to study brain functioning use fMRI which require costly infrastructure, while optical imaging instruments are less expensive. Moreover, technique limitations in fMRI devices such as a fixed scanner, contraindication with metal implants, scanner noise and stress associated with fear are avoided or reduced in optical imaging devices.

fMRI measures changes in the *blood oxygen level dependence* (BOLD) signal associated with hemodynamic changes after the neural activity to visualize functional changes in the brain. Although the BOLD signal has been associated to a decrease of HbR(34), an increase of BOLD signal could be associated to an increase of HbO₂(35) or a combination of both. Initially, the HbR decreases and then the HbO₂ increases due to the vasodilatation that washes the local HbR. The above controversy disappears with the use of optical imaging techniques, which measure each hemoglobin state separately (HbR & HbO₂), using at least two wavelengths to measure each hemoglobin state. Moreover, the optical imaging techniques provide more comprehensive information of hemodynamic and metabolism than the BOLD signal, due to the complicated connection of the BOLD signal to the neurovascular coupling.

Optical imaging techniques can measure changes in HbO₂, HbR and HbT at a much higher sampling rate than fMRI, and this could be a fundamental tool for the study of the neurovascular coupling in humans,

especially when the neurovascular coupling is either unknown or altered. The principal advantage of fMRI measurements is that they can cover the whole brain, while optical measurements only reach the cerebral cortex because its penetration depth is around of 3-4 centimeters could anatomically reach the gyral level(36).

Finally, unlike other imaging modalities such as the PET(37) or x-ray computed tomography(38), functional brain measurements using optical imaging do not need a contrast agent, whose doses are limited in infants and could induce anaphylactic reactions in certain populations.

All these aforementioned circumstances have potentiated the use and developments of optical imaging techniques in recent years for research, diagnosis and prognostic studies.

3.2. Instrumentation

A wide variety of NIRS instruments has been created for different types of measurements, with the most common being the following: continuous wave (CW), time domain (TD) and frequency domain (FD).

- In CW measurements, the light is emitted at a constant intensity by sources into the tissue, and the same device detects the transmitted light intensities. CW uses frequency-encoded intensities to acquire data and can simultaneously measure wavelength(39) or light sources(40).
- TD uses ultrashort laser pulses to irradiate the tissue, and the light intensity detected is recorded over time to show a temporal point spread function (TPSF) with a resolution of picoseconds (41)(42).

- In FD measurements, the light source is modulated at radio frequencies (100-1000 MHz)(43), and measures the phase delay of the light detected from the tissue(44). The parameters of FD measurements are phase shift, the intensity of light (DC component) and the amplitude of the intensity oscillations (AC component) at given wavelengths and for different distances between the light source and detector. The FD instrumentation is more complex and expensive than CW systems, thus a combination of CW measurements and small frequency-domain measurements have been proposed to provide good spatial resolution and quantitative accuracy(45).

3.3. Tomography approach

The most significant improvements in optical imaging came when image reconstruction techniques were proposed in the 1990s using diffusive photons(46)(47). Diffuse optical tomography (DOT) is an fNIRS approach that transforms the detected light from different measuring distances on the surface of the head into depth information providing three-dimensional images of cerebral activations(48). DOT uses the multi-distance approach with the purpose of increasing spatial resolution and positional accuracy of optical brain imaging(49). Unlike the topography approach which directly maps the changes in optical properties from the midway between a source and detector into a 2-D image(50).

3.3.1. Image reconstruction

The **forward model** is used by DOT to model light migration processes to create functional images. The forward model relates the activity inside the head tissue

with the measured light intensity changes, using the radiative transfer equation (RTE) or diffusion approximation (DA). The mathematical forward model must be implemented in computational models. There are three types of computational modeling approach, which are the following: analytical modeling, stochastic modeling and deterministic modeling.

- Analytical modeling uses Green's function for the solution of partial differential equations such as the RTE or DA in a homogeneous semi-infinite medium(51) and simple geometries. It has been used to validate stochastic and deterministic models.
- Stochastic modeling whose distribution of optical properties is calculated by Monte Carlo simulations which model the light propagation inside a 3-D realistic head obtained from MRI scans, where heterogeneous structures are incorporated to the simulation(52). This method allows heterogeneity and a flexible shape of the medium.
- Deterministic modeling is based on the finite element method to solve the DA. FEM is capable of dealing with heterogeneity in arbitrary geometries. This is the most commonly used system in diffuse optical imaging.

The relationship between the measurement of light intensity and optical property is non-linear. However, the relationship is assumed to be linear for DOT images, and is known as the **inverse problem**. Two approaches are used to solve the inverse problem: linearization and nonlinear iterative approaches.

The linearization approach does not correctly predict changes in the optical properties, showing as results qualitative

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

image reconstructed of measured changes in the brain(53). This approach is good enough for neuroimaging studies, but not for clinical studies because, for it, it's necessary to have quantitative images of hemoglobin states, whereas the nonlinear iterative approach applies an iterative optimization method to minimize the differences between the calculated and measured data of the distribution of optical properties. In addition, a Jacobian matrix or sensitivity is found as a product of both approaches, which relates the number of measurements on the surface and changes in the optical properties, and must be computed. Methods have been proposed such as the perturbation method(54) or the gradient-based method(55) to compute the Jacobian matrix

Finally, the inverse problem is ill conditioned suggesting that the reconstructed images are sensitive to noise during the measurements. Some research groups have attempted to solve this using regularization methods(56)(57) such as the use of decomposition singular values(58).

In addition, anatomical information of a subject can be a problem during the image reconstruction. The DOT technique cannot provide anatomical information making it difficult to solve the forward model, unlike fMRI or x-ray CT which provide anatomical information. In neuroimaging studies using DOT technology, the optical model is constrained to the tissue geometry through segmented MRI scans. In order to solve this problem, some research groups have proposed other methods to perform DOT studies without MRI scans such as MNI-guided DOT(59) or DOT images reconstructed on a generic head model(60).

The same problem occurs when NIRS technology is applied on other tissues such as prostate or breast. X-ray CT(61) or

ultrasound(62) or MRI scans can be used to improve the image reconstruction.

3.4. Applications in functional brain imaging

Optical measurements can play a role in determining underlying brain physiology, especially when investigating the relationship between neural activity and hemodynamic changes known as neurovascular coupling from animals(63) to humans(64). fNIRS has been used in a wide variety of applications in neuroimaging studies to measure functional changes associated to a stimuli or paradigm. Some examples are listed below:

- Cognitive stimuli based on go/no-go paradigms(65). Different letters are presented on a screen for a few seconds followed by an inter-stimulus period of 1-2 seconds. On the one hand, the participants are instructed to press a button with their right index finger each time a letter appears on the screen (during the go). On the other hand, the participants are instructed to push the button for all letters except X (during the no-go). Although, the go/no-go paradigm is one of the most used in cognitive studies, some authors, as is the case of our laboratory, have used other cognitive tasks such as mental arithmetic tasks(66), see figure 4.
- Somatosensory and motor stimuli based on finger tapping(67), tactile stimulation(68) or finger flexion/extension(69) tasks are some of the most used examples in neuroimaging studies. Due to the fact that cerebral activation amplitudes are higher than the amplitudes given by other paradigms e.g. cognitive, the cerebral activations are reproducible and spatial localizations of the motor

activity are known, the motor paradigms are especially used in the new method applications such as image reconstruction algorithms(56),

filtering procedures(70) or corroboration of simulated models(57).

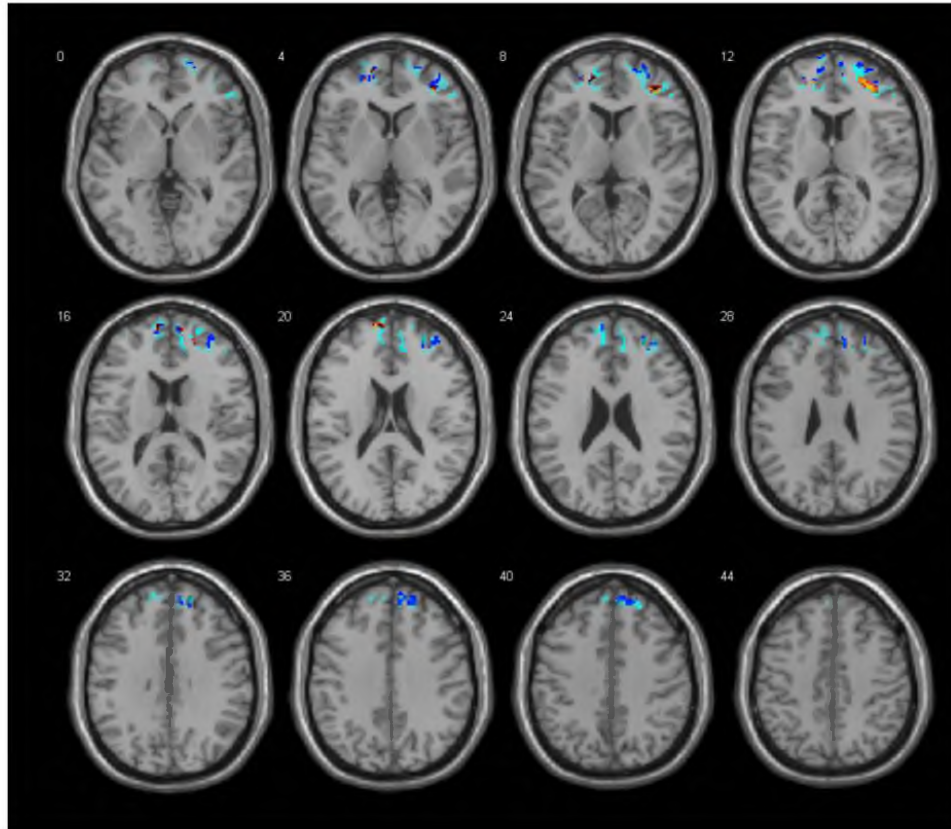


Figure 4. Spatial conjunction of HbO (yellow), HbR (red), HbT (blue) and BOLD (cyan) signals during a mental arithmetic task based on easy count<difficult count, performance by a subject in 6 sessions on subsequent days. Easy count refers to counting backwards from a 3-digit number for 1s. e.g. “136 for 1s”. Difficult count refers to counting backwards from a 3-digit number for 7s, e.g. “136 for 7s”, for 30 seconds of the task period. Each condition was repeated twelve times in both DOT and fMRI devices with a random order of the instructions. All resulting t-images of contrast selected were fitted a normalized anatomical space. Threshold p-value < 0.05, FDR corrected.

- Visual stimuli based on random dot stereo pairs where the stimuli are presented as a pair of images, one to each eye, then when viewed

binocularly a strongly fused perception of depth is produced(71). A visual paradigm is used because binocular vision allows the fusion of

each image presented from our retinas using the difference between them to estimate relative depths. A wide variety of studies to measure the relationship of HbO₂/HbR with perception have been performance(72).

- Resting-state based on the study of the functional architecture of the brain(73). Monitoring HbO₂ and HbR using fNIRS during a rest state of the participants can exhibit patterns of functional connectivity. Given that fNIRS uses a sampling rate higher than classical fMRI, optical measurements allow the study of low frequency components (aim of resting-state studies), thereby avoiding the mix with high frequency components(74).

3.4.1. Applications in infants and neonates

Portable and noninvasive measurements are characteristic of NIRS devices, which allow blood flow and oxygenation monitoring in infants and neonates especially in brain injuries. It is essential to control hemodynamic changes during the development of neurological disorders in these patients. Various studies have reported the suitability of fNIRS to measure changes in saturation, blood volume and relative cerebral metabolic rate of oxygen(75), even in hemorrhage in a premature baby(76).

3.4.2. Clinic applications

NIRS has been used in populations for which other imaging modalities are impractical, such as the elderly and infants, because fNIRS devices are flexible, minimally invasive and can be portable. Despite its limited depth penetration and difficulty to apply on darker skins or hairs,

fNIRS devices can still be used for neurologic and psychiatric disorders studies such as the following:

Neurologic disorders such as Parkinson's(77), Alzheimer's(78), epilepsy(79), ischemia(80) or aging(81), have been evaluated using fNIRS devices. Moreover, psychiatric disorders such as schizophrenia(82) or anxiety disorders(83), have also been monitored by fNIRS devices.

In spite of the wide use of fNIRS devices for brain imaging, an essential application is, without doubt, for breast cancer imaging, one the most common cancers in women. Currently, the most usual screening is x-ray mammography combined with physical examination. Tumors are normally associated with an increase in vascularization. In these cases, NIRS can play an important role because it can measure blood volume and oxygenation to determine the presence of a tumor. A variety of studies have shown the capability and feasibility of fNIRS to identify the increased vascularization associated with a tumor(84)(85), despite the fact that the poor spatial resolution is still insufficient for a diagnosis.

3.4.3. Other applications

fNIRS not only offers potential applications in diagnosis and evaluation of diseases, but can also be used to monitor the saturation of oxygen in the blood during the neurorehabilitation in stroke patients, allowing the evaluation of the recovery degree. Some research reports the use of fNIRS devices to monitor functional changes during neurorehabilitation processes in cognitive disabilities(86), motor disabilities(87) or aphasia(88). A new application of fNIRS is being developed based on the application of transcranial magnetic stimulation (TMS)

whose electrical changes produced inside the brain lead to hemodynamic changes which can be monitored by fNIRS. Electroencephalography (EEG) has been used to monitoring the cerebral changes generated during the TMS (89). The EEG allows the measurement of changes in the bioelectric activity while the TMS is applied, with a good temporal resolution but does not provide hemodynamic information. Some authors have stimulated previous to or between intervals of radio frequency pulses inside fMRI(90) to measure cerebral functional changes generated by TMS. It is not possible to monitor functional changes during the stimulation period because of the electromagnetic incompatibility with fMRI.

In these cases, NIRS offers the possibility of functional change monitoring while the TMS is applied without interferences that can affect the results, an example of this, recorded in our laboratory can be seen in figure 5.

Although, there are some discrepancies about the hemodynamic changes measured by fNIRS during the TMS application, which depending on the cerebral area stimulated, TMS coil angulation, intensity, and frequency of the stimulation, the results are variable. In spite of these discrepancies, simultaneous fNIRS and TMS are potential tools for the study of the physiology that underlies the stimulation, neurovascular coupling and as clinic tools.

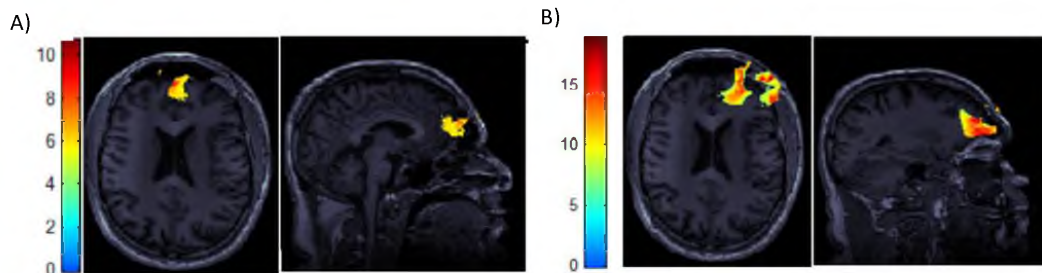


Figure 5. T-maps of brain activation during rTMS at high-frequency (>10Hz) vs resting period, simultaneously measured by DOT on A) the middle of the prefrontal cortex and B) the right lateral prefrontal cortex. All results were mapped onto the subject's anatomical scans. Threshold $p < 0.001$; $p < 0.05$ corrected FDR, at the voxel level for HbO signals. Color bars show HbO changes during rTMS.

In summary, for clinical applications, noninvasive optical imaging can provide complimentary information to other modalities such as fMRI and provide a low-cost alternative in some cases. This is in addition to serving populations often unable to receive MRI or PET scans such as young infants or the critically ill. Clinical optical brain imaging is generally noninvasive and uses NIR light to obtain improved penetration through the scalp, skull, and brain. To conclude, optical imaging's key

advantage is the ability to measure a range of functional contrasts, it can readily be exploited in functional brain imaging via a wide range of approaches from animal studies of the intricate cellular mechanisms of normal and diseased brain to *in vivo* noninvasive clinical brain imaging.

In addition, optical recordings or brain imaging is finding widespread applications as a research tool for both clinical and animal studies of basic brain function and

disease. At present, so little is known about the way that the normal brain functions, in part due to the difficulties of measuring such a complex organ without disturbing or damaging the brain's *in vivo* functioning. Optical imaging allows the living brain to be closely observed, as well as investigation into many functional interactions and changes over many length scales.

4. Acknowledgements

This work was supported by the grant "MACbioIdi Project", co-funded by the European Union program INTERREG V-A MAC 2014-2010 and "Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER". The authors would like to thank Patrick Dennis for the English revision.

5. References

1. Jöbsis FF. Spectrophotometric Studies on Intact Muscle: II. Recovery from contractile activity. *J Gen Physiol* [Internet]. 1963 May;46(5):929–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2195306/>
2. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* (80-). 1977;198(4323):1264–7.
3. Spires TL, Meyer-Luehmann M, Stern EA, McLean PJ, Skoch J, Nguyen PT, et al. Dendritic spine abnormalities in amyloid precursor protein transgenic mice demonstrated by gene transfer and intravital multiphoton microscopy. *J Neurosci*. 2005;25(31):7278–87.
4. Ayata C, Dunn AK, Gursoy-Özdemir Y, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Laser speckle flowmetry for the study of cerebrovascular physiology in normal and ischemic mouse cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(7):744–55.
5. Bahar S, Suh M, Zhao M, Schwartz TH. Intrinsic optical signal imaging of neocortical seizures: the "epileptic dip." *Neuroreport*. 2006;17(5):499–503.
6. Roche R, Salazar P, Martín M, Marcano F, González-Mora JL. Simultaneous measurements of glucose, oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin in exposed rat cortex. *J Neurosci Methods*. 2011;202(2):192–8.
7. Pouratian N, Cannestra AF, Martin NA, Toga AW. Intraoperative optical intrinsic signal imaging: a clinical tool for functional brain mapping. *Neurosurg Focus*. 2002;13(4):1–9.
8. Cannestra AF, Pouratian N, Bookheimer SY, Martin NA, Becker DP, Toga AW. Temporal spatial differences observed by functional MRI and human intraoperative optical imaging. *Cereb Cortex*. 2001;11(8):773–82.
9. Kleinfeld D, Delaney KR. Distributed representation of vibrissa movement in the upper layers of somatosensory cortex revealed with voltage-sensitive dyes. *J Comp Neurol*. 1996;375(1):89–108.
10. Maheswari RU, Takaoka H, Kadono H, Homma R, Tanifuji M. Novel functional imaging technique from brain surface with optical coherence tomography enabling visualization of depth resolved functional structure in vivo. *J Neurosci Methods*. 2003;124(1):83–92.
11. Hillman EMC, Boas DA, Dale AM, Dunn AK. Laminar optical

Copyright 2018 KEI Journals. All Rights Reserved

<http://journals.ke-i.org/index.php/mra>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

- tomography: demonstration of millimeter-scale depth-resolved imaging in turbid media. *Opt Lett*. 2004;29(14):1650–2.
12. Bacskai BJ Hickey GA, Allen R, Hyman BT SJ. Fluorescence resonance energy transfer determinations using multiphoton fluorescence lifetime imaging microscopy to characterize amyloid-beta plaques. *J Biomed Opt*. 2003;8:368–75.
 13. Ohki K, Chung S, Ch'ng YH, Kara P, Reid RC. Functional imaging with cellular resolution reveals precise micro-architecture in visual cortex. *Nature*. 2005;433(7026):597–603.
 14. Chaigneau E, Oheim M, Audinat E, Charpak S. Two-photon imaging of capillary blood flow in olfactory bulb glomeruli. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(22):13081–6.
 15. Hernández SE, Rodríguez VD, Pérez J, Martín FA, Castellano MA, González-Mora JL. Diffuse reflectance spectroscopy characterization of hemoglobin and intralipid solutions: in vitro measurements with continuous variation of absorption and scattering. *J Biomed Opt*. 2009;14(3):34026.
 16. González-Mora JL, Martín FA, Rojas-Díaz D, Hernández S, Ramos-Pérez I, Rodríguez VD, et al. In vivo spectroscopy: a novel approach for simultaneously estimating nitric oxide and hemodynamic parameters in the rat brain. *J Neurosci Methods*. 2002;119(2):151–61.
 17. Martín FA, Rojas-Díaz D, Morales CA, Camacho J, González-Mora JL, Castellano MA. Simultaneous In Vivo Measurements of Methemoglobin and Other Endogenous Chromophores by Visible Spectroscopy.
 18. Del Arco A, González-Mora JL, Armas VR, Mora F. Amphetamine increases the extracellular concentration of glutamate in striatum of the awake rat: involvement of high affinity transporter mechanisms. *Neuropharmacology*. 1999;38(7):943–54.
 19. Kharitonov VG Sharma VS BJ. Interactions of nitric oxide with heme proteins using UV/VIS spectroscopy. In: *Methods in nitric oxide research*. 1996. p. 39–45.
 20. Felipe A, Martín Simeona J, Alonso, Eduardo Navarro, Miguel A JLG-M. Fiber optic spectroscopy to study neurovascular coupling in small areas of the rat brain. In: *Progress in Optical Fibers Research*. 2007. p. 369–89.
 21. Feelisch M Werringloer J KD. The oxyhemoglobin assay. In: *Methods in nitric oxide research*. 1996. p. 455–78.
 22. Martín FA, Rojas-Díaz D, Luis-García ML, González-Mora JL, Castellano MA. Simultaneous monitoring of nitric oxide, oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin from small areas of the rat brain by in vivo visible spectroscopy and a least-square approach. *J Neurosci Methods*. 2004;140(1):75–80.
 23. Espinosa N, Cudeiro J, Mariño J. Spectroscopic measurement of cortical nitric oxide release induced by ascending activation. *Neuroscience*. 2015;285:303–11.
 24. de Labra C. Different sources of nitric oxide mediate neurovascular coupling in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2009;3(September):2–3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10>.

- 3389/neuro.06.009.2009/abstract
- 2010;114(1):1–15.
25. Hyde DC, Boas DA, Blair C, Carey S. Near-infrared spectroscopy shows right parietal specialization for number in pre-verbal infants. *Neuroimage* [Internet]. 2010;53(2):647–52. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910008748>
 26. Okada F, Tokumitsu Y, Hoshi Y, Tamura M. Impaired interhemispheric integration in brain oxygenation and hemodynamics in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 1994;244(1):17–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02279807>
 27. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*. 2012;63(2):921–35.
 28. Afegan DA. *Implicit Brain-Computer Interfaces for Adaptive Systems: Improving Performance through Physiological Sensing*. Tufts University; 2015.
 29. Kirilina E, Jelzow A, Heine A, Niessing M, Wabnitz H, Brühl R, et al. The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2012;61(1):70–81.
 30. Saager R, Berger A. Measurement of layer-like hemodynamic trends in scalp and cortex: implications for physiological baseline suppression in functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*. 2008;13(3):10.
 31. Turkeltaub PE, Coslett HB. Localization of sublexical speech perception components. *Brain Lang*. 2010;114(1):1–15.
 32. Yang J, Andric M, Mathew MM. The neural basis of hand gesture comprehension: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;57:88–104.
 33. Samara Z, Evers EAT, Goulas A, Uylings HBM, Rajkowska G, Ramaekers JG, et al. Human orbital and anterior medial prefrontal cortex: Intrinsic connectivity parcellation and functional organization. *Brain Struct Funct*. 2017;1–20.
 34. Toronov V, Webb A, Choi JH, Wolf M, Safonova L, Wolf U, et al. Study of local cerebral hemodynamics by frequency-domain near-infrared spectroscopy and correlation with simultaneously acquired functional magnetic resonance imaging. *Opt Express*. 2001;9(8):417–27.
 35. Toronov VY, Zhang X, Webb AG. A spatial and temporal comparison of hemodynamic signals measured using optical and functional magnetic resonance imaging during activation in the human primary visual cortex. *Neuroimage* [Internet]. 2007;34(3):1136–48. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381190600841X>
 36. Eggebrecht AT, White BR, Ferradal SL, Chen C, Zhan Y, Snyder AZ, et al. A quantitative spatial comparison of high-density diffuse optical tomography and fMRI cortical mapping. *Neuroimage*. 2012;61(4):1120–8.
 37. Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN. *Positron emission tomography*. Springer; 2005.
 38. Kalender WA. *X-ray computed*

Copyright 2018 KEI Journals. All Rights Reserved

<http://journals.ke-i.org/index.php/mra>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

- tomography. *Phys Med Biol*. 2006;51(13):R29–R29.
39. Schmitz CH, Löcker M, Lasker JM, Hielscher AH, Barbour RL. Instrumentation for fast functional optical tomography. *Rev Sci Instrum*. 2002;73(2):429–39.
 40. Joseph DK, Huppert TJ, Franceschini MA, Boas DA. Diffuse optical tomography system to image brain activation with improved spatial resolution and validation with functional magnetic resonance imaging. *Appl Opt*. 2006;45(31):8142–51.
 41. Steinbrink J, Wabnitz H, Obrig H, Villringer A, Rinneberg H. Determining changes in NIR absorption using a layered model of the human head. *Phys Med Biol*. 2001;46(3):879.
 42. Liebert A, Wabnitz H, Steinbrink J, Obrig H, Möller M, Macdonald R, et al. Time-resolved multidistance near-infrared spectroscopy of the adult head: intracerebral and extracerebral absorption changes from moments of distribution of times of flight of photons. *Appl Opt*. 2004;43(15):3037–47.
 43. Hielscher AH, Bluestone AY, Abdoulaev GS, Klose AD, Lasker J, Stewart M, et al. Near-infrared diffuse optical tomography. *Dis Markers*. 2002;18(5–6):313–37.
 44. Hueber DM, Franceschini MA, Ma HY, Zhang Q, Ballesteros JR, Fantini S, et al. Non-invasive and quantitative near-infrared haemoglobin spectrometry in the piglet brain during hypoxic stress, using a frequency-domain multidistance instrument. *Phys Med Biol*. 2001;46(1):41.
 45. Culver JP, Choe R, Holboke MJ, Zubkov L, Durduran T, Slemple A, et al. Three-dimensional diffuse optical tomography in the parallel plane transmission geometry: Evaluation of a hybrid frequency domain/continuous wave clinical system for breast imaging. *Med Phys*. 2003;30(2):235–47.
 46. Singer JR, Grunbaum FA, Kohn P, Zubelli JP. Image reconstruction of the interior of bodies that diffuse radiation. *Science* (80-). 1990;248(4958):990–3.
 47. Arridge SR, Schweiger M, Delpy DT. Iterative reconstruction of near infrared absorption images. In: *Proc SPIE*. 1992. p. 372–83.
 48. Bluestone AY, Abdoulaev G, Schmitz CH, Barbour RL, Hielscher AH. Three-dimensional optical tomography of hemodynamics in the human head. *Opt Express*. 2001;9(6):272–86.
 49. Barbour RL, Graber HL, Pei Y, Zhong S, Schmitz CH. Optical tomographic imaging of dynamic features of dense-scattering media. *JOSA A*. 2001;18(12):3018–36.
 50. Tanosaki M, Hoshi Y, Iguchi Y, Oikawa Y, Oda I, Oda M. Variation of temporal characteristics in human cerebral hemodynamic responses to electric median nerve stimulation: a near-infrared spectroscopic study. *Neurosci Lett*. 2001;316(2):75–8.
 51. O’Leary MA, Boas DA, Chance B, Yodh AG. Experimental images of heterogeneous turbid media by frequency-domain diffusing-photon tomography. *Opt Lett*. 1995;20(5):426–8.
 52. Boas DA, Culver JP, Stott JJ, Dunn AK. Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through

- complex heterogeneous media including the adult human head. *Opt Express* [Internet]. 2002 Feb;10(3):159–70. Available from: <http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-10-3-159>
53. Eggebrecht AT, Ferradal SL, Robichaux-Viehoever A, Hassanpour MS, Dehghani H, Snyder AZ, et al. Mapping distributed brain function and networks with diffuse optical tomography. *Nat Photonics*. 2014;8(6):448–54.
 54. Arridge SR, Schweiger M. Photon-measurement density functions. Part 2: Finite-element-method calculations. *Appl Opt*. 1995;34(34):8026–37.
 55. Hielscher AH, Klose AD, Hanson KM. Gradient-based iterative image reconstruction scheme for time-resolved optical tomography. *IEEE Trans Med Imaging*. 1999;18(3):262–71.
 56. Habermehl C, Steinbrink J, Müller K-R, Haufe S. Optimizing the regularization for image reconstruction of cerebral diffuse optical tomography. *J Biomed Opt*. 2014;19(9):96006.
 57. Yamashita O, Shimokawa T, Aisu R, Amita T, Inoue Y, Sato M. Multi-subject and multi-task experimental validation of the hierarchical Bayesian diffuse optical tomography algorithm. *Neuroimage*. 2016;135:287–99.
 58. Hernandez-Martin E, Marcano F, Casanova O, Modrono C, Plata-Bello J, Gonzalez-Mora JL. Comparing diffuse optical tomography and functional magnetic resonance imaging signals during a cognitive task: pilot study. *Neurophotonics*. 2017 Jan;4(1):15003.
 59. Custo A, Boas DA, Tsuzuki D, Dan I, Mesquita R, Fischl B, et al. Anatomical atlas-guided diffuse optical tomography of brain activation. *Neuroimage*. 2010;49(1):561–7.
 60. Habermehl C, Holtze S, Steinbrink J, Koch SP, Obrig H, Mehnert J, et al. Somatosensory activation of two fingers can be discriminated with ultrahigh-density diffuse optical tomography. *Neuroimage*. 2012;59(4):3201–11.
 61. Yuan Z, Zhang Q, Sobel ES, Jiang H. Tomographic x-ray-guided three-dimensional diffuse optical tomography of osteoarthritis in the finger joints. *J Biomed Opt*. 2008;13(4):44006.
 62. Kavuri VC, Liu H. Hierarchical clustering method to improve transrectal ultrasound-guided diffuse optical tomography for prostate cancer imaging. *Acad Radiol*. 2014;21(2):250–62.
 63. Siegel AM, Culver JP, Mandeville JB, Boas DA. Temporal comparison of functional brain imaging with diffuse optical tomography and fMRI during rat forepaw stimulation. *Phys Med Biol*. 2003;48(10):1391.
 64. Franceschini MA, Joseph DK, Huppert TJ, Diamond SG, Boas DA. Diffuse optical imaging of the whole head. *J Biomed Opt*. 2006;11(5):54007.
 65. Boecker M, Buecheler MM, Schroeter ML, Gauggel S. Prefrontal brain activation during stop-signal response inhibition: an event-related functional near-infrared spectroscopy study. *Behav Brain Res*. 2007;176(2):259–66.
 66. Power SD, Kushki A, Chau T. Towards a system-paced near-infrared spectroscopy brain-computer interface: differentiating prefrontal

- activity due to mental arithmetic and mental singing from the no-control state. *J Neural Eng*. 2011;8(6):66004.
67. Huppert TJ, Hoge RD, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA. A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage* [Internet]. 2006 Jan;29(2):368–82. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811905005823>
 68. Becerra L, Harris W, Joseph D, Huppert T, Boas DA, Borsook D. Diffuse optical tomography of pain and tactile stimulation: Activation in cortical sensory and emotional systems. *Neuroimage* [Internet]. 2008 Jun;41(2):252–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908001006>
 69. Strangman G, Culver JP, Thompson JH, Boas DA. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*. 2002;17(2):719–31.
 70. Gagnon L, Yücel MA, Boas DA, Cooper RJ. Further improvement in reducing superficial contamination in NIRS using double short separation measurements. *Neuroimage* [Internet]. 2014 Jan;85:127–35. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913001201>
 71. Hisakata R, Nishida S, Johnston A. An Adaptable Metric Shapes Perceptual Space. *Curr Biol* [Internet]. 2016 Jul;26(14):1911–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963211/>
 72. Plichta MM, Heinzl S, Ehlis A-C, Pauli P, Fallgatter AJ. Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (NIRS) data: a parametric validation study. *Neuroimage*. 2007;35(2):625–34.
 73. Plata-Bello J, Modroño C, Hernández-Martín E, Pérez-Martín Y, Fariña H, Castañón-Pérez A, et al. The mirror neuron system also rests. *Brain Struct Funct*. 2017;222(5):2193–202.
 74. Sasai S, Homae F, Watanabe H, Taga G. Frequency-specific functional connectivity in the brain during resting state revealed by NIRS. *Neuroimage*. 2011;56(1):252–7.
 75. Grant PE, Roche-Labarbe N, Surova A, Themelis G, Selb J, Warren EK, et al. Increased cerebral blood volume and oxygen consumption in neonatal brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(10):1704–13.
 76. Hebden JC, Gibson A, Yusof RM, Everdell N, Hillman EMC, Delpy DT, et al. Three-dimensional optical tomography of the premature infant brain. *Phys Med Biol*. 2002;47(23):4155.
 77. Maidan I, Bernad-Elazari H, Gazit E, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. Changes in oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease: an fNIRS study of transient motor-cognitive failures. *J Neurol*. 2015;262(4):899–908.
 78. Hock C, Villringer K, Müller-Spahn F, Wenzel R, Heekeren H, Schuh-Hofer S, et al. Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS) - Correlation

- with simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain Res* [Internet]. 1997 May;755(2):293–303. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899397001224>
79. Sokol DK, Markand ON, Daly EC, Luerssen TG, Malkoff MD. Near infrared spectroscopy (NIRS) distinguishes seizure types. *Seizure*. 2000;9(5):323–7.
 80. Shidoh S, Akiyama T, Horiguchi T, Ohira T, Yoshida K. The process of change in hemodynamics after revascularization in the ischemic brain. *Neuroreport*. 2015;26(11):629–33.
 81. Herrmann MJ, Walter A, Ehlis A-C, Fallgatter AJ. Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol Aging*. 2006;27(6):888–94.
 82. Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, Kasai K. Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: a possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response. *Front psychiatry*. 2013;4.
 83. Tuscan L-A, Herbert JD, Forman EM, Juarascio AS, Izzetoglu M, Schultheis M. Exploring frontal asymmetry using functional near-infrared spectroscopy: a preliminary study of the effects of social anxiety during interaction and performance tasks. *Brain Imaging Behav*. 2013;7(2):140–53.
 84. Zhang Q, Brukilacchio TJ, Li A, Stott JJ, Chaves T, Hillman E, et al. Coregistered tomographic x-ray and optical breast imaging: initial results. *J Biomed Opt*. 2005;10(2):24033–240339.
 85. Taroni P, Torricelli A, Spinelli L, Pifferi A, Arpaia F, Danesini G, et al. Time-resolved optical mammography between 637 and 985 nm: clinical study on the detection and identification of breast lesions. *Phys Med Biol*. 2005;50(11):2469.
 86. Arenth PM, Ricker JH, Schultheis MT. Applications of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to neurorehabilitation of cognitive disabilities. *Clin Neuropsychol*. 2007;21(1):38–57.
 87. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Oda I, Konishi I, Kochiyama T, et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: An optical imaging study. *Neuroimage* [Internet]. 2004 Nov;23(3):1020–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811904003672?via%3Dihub>
 88. Pedersen PM, Stig Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol*. 1995;38(4):659–66.
 89. Bonato C, Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(8):1699–707.
 90. Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Andersen SW, Dannels WR, et al. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Invest Radiol*. 1998;33(6):336–40.

Firmado por: Estefanía Hernández Martín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/07/2018 15:48:18
José Luis González Mora UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2018 21:30:27
Francisco José Marcano Serrano UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	16/07/2018 11:18:11

Neurophotonics

Neurophotonics.SPIEDigitalLibrary.org

Comparing diffuse optical tomography and functional magnetic resonance imaging signals during a cognitive task: pilot study

Estefania Hernández-Martin
Francisco Marcano
Oscar Casanova
Cristian Modroño
Julio Plata-Bello
Jose Luis González-Mora

SPIE.

Estefania Hernández-Martin, Francisco Marcano, Oscar Casanova, Cristian Modroño, Julio Plata-Bello, Jose Luis González-Mora, "Comparing diffuse optical tomography and functional magnetic resonance imaging signals during a cognitive task: pilot study," *Neurophoton.* 4(1), 015003 (2017), doi: 10.1117/1.NPh.4.1.015003.

Downloaded From: <http://neurophotonics.spiedigitallibrary.org/> on 03/24/2017 Terms of Use: <http://spiedigitallibrary.org/ss/termsofuse.aspx>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Comparing diffuse optical tomography and functional magnetic resonance imaging signals during a cognitive task: pilot study

Estefanía Hernández-Martín,* Francisco Marcano, Oscar Casanova, Cristian Modroño, Julio Plata-Bello, and José Luis González-Mora

Universidad de La Laguna, Faculty of Health Sciences (Medicine Section), Department of Basic Medical Science (Physiology Section), Spain

Abstract. Diffuse optical tomography (DOT) measures concentration changes in both oxy- and deoxyhemoglobin providing three-dimensional images of local brain activations. A pilot study, which compares both DOT and functional magnetic resonance imaging (fMRI) volumes through t-maps given by canonical statistical parametric mapping (SPM) processing for both data modalities, is presented. The DOT series were processed using a method that is based on a Bayesian filter application on raw DOT data to remove physiological changes and minimum description length application index to select a number of singular values, which reduce the data dimensionality during image reconstruction and adaptation of DOT volume series to normalized standard space. Therefore, statistical analysis is performed with canonical SPM software in the same way as fMRI analysis is done, accepting DOT volumes as if they were fMRI volumes. The results show the reproducibility and ruggedness of the method to process DOT series on group analysis using cognitive paradigms on the prefrontal cortex. Difficulties such as the fact that scalp–brain distances vary between subjects or cerebral activations are difficult to reproduce due to strategies used by the subjects to solve arithmetic problems are considered. T-images given by fMRI and DOT volume series analyzed in SPM show that at the functional level, both DOT and fMRI measures detect the same areas, although DOT provides complementary information to fMRI signals about cerebral activity. © The Authors. Published by SPIE under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License.

Distribution or reproduction of this work in whole or in part requires full attribution of the original publication, including its DOI. [DOI: 10.1117/1.NPh.4.1.015003]

Keywords: diffuse optical tomography; functional magnetic resonance imaging; DRIFTER; statistical parametric mapping; group analysis; cognitive tasks.

Paper 16063RR received Oct. 25, 2016; accepted for publication Feb. 28, 2017; published online Mar. 15, 2017.

1 Introduction

Diffuse optical tomography (DOT) is a noninvasive imaging technique that uses near-infrared (NIR) light to image cerebral activations. DOT measures changes in the absorption of NIR light in the cerebral cortex, allowing an estimation of changes in cerebral oxygenated (HbO) and deoxygenated hemoglobin (HbR) concentration due to local brain activation.¹ DOT uses at least two wavelengths in the range of 650 to 950 nm (Ref. 2) travelling to and from the DOT device by optic fibers (optodes) or LEDs, to measure the absorbed quantity of NIR light from biological tissue by measuring diffusely scattered lights. The NIR light is applied to the subject's head combined such as sources–detectors to form “optical data channels.” Changes in light attenuation between source and detector are transformed into changes in the concentration of HbO and HbR by applying the modified Beer–Lambert's law.³

DOT transforms the detected light from different measuring distances on the surface into depth information providing three-dimensional images of cerebral activations, instead of the planar backprojection, which is obtained with the topographic approach.⁴ With the purpose of increasing spatial resolution and positional accuracy of optical brain imaging,⁵ two steps have been

used to create functional DOT images. The first step is the forward model, which models light migration processes that quantitatively relates the activity inside the head tissue with the measured light intensity changes.⁶ The second step is an image reconstruction algorithm, which is used to reconstruct a three-dimensional activity image from light intensity changes measured from recordings on the head surface. There are different reconstruction methods, such as minimum norm estimates,⁷ linear constrained minimum variance,⁸ or source localization using spatial flexibility.⁹

Unlike DOT devices which measure HbO and HbR, functional magnetic resonance imaging (fMRI), which measures blood oxygen level-dependent (BOLD) response after a local neural activation, is rapidly becoming a “gold standard” for *in vivo* imaging of human brain activity due to its high spatial resolution, although it has some disadvantages, such as high sensitivity to participant motion, restrictive environment, low temporal resolution, and high cost.¹⁰

The hemodynamic changes measured by both DOT and fMRI devices are caused by dynamics in blood volume, blood flow, and blood oxygenation. Some physiological signals, such as heart rate or ventilation rate, involved in systemic blood oxygen and cerebral hemodynamics influencing the scalp layer,¹¹ may generate variability, which involves spatial and temporal changes throughout the brain and scalp¹² during DOT neuroimaging experiments. In a previous research, a user-independent

*Address all correspondence to: Estefanía Hernández-Martín, E-mail: ehernanm@ull.edu.es

procedure consisting of a Bayesian algorithm¹³ on raw DOT data was applied to remove physiological noise caused by cardiac and breathing activity.

Hemodynamic changes during the performance of cognitive tasks such as arithmetic calculation can be measured in prefrontal areas using neuroimaging techniques,¹⁴⁻¹⁶ where cerebral activations are differential depending on the complexity of the arithmetical problems,¹⁷ the arithmetical ability of the subject,¹⁸ and strategies used to solve an arithmetical problem.¹⁹

However, there is no standard tool for the analysis of DOT data, which hinders the research groups' ability to produce reproducible research. There are software programs to process topographic and tomographic data, which have been specifically created to process functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) data. As the statistical parametric mapping (SPM) is a statistical tool, which has been widely used to process fMRI series, we propose here an approach to make DOT data suitable for analysis in SPM, without modifying SPM, accepting DOT volumes as if they were fMRI volumes, allowing a standard analysis of DOT series.

Accepting DOT volumes as if they were fMRI volumes, canonical SPM²⁰ was applied during the processing of DOT data as a statistical tool in the same way as fMRI. In order to apply canonical SPM as a statistical tool, one assumes which image reconstruction methods using commercial NAVI (NIRx Medical Technology LLC, Glen Head, New York) software are valid, but unlike other authors, a minimum description length (MDL)²¹ index was applied to select those singular values, which reduce the dimensionality of the data, according to image reconstruction algorithm used. Furthermore, DOT volumes with normalized standard space Montreal Neurological Institute (MNI) are adapted. These procedures enable a robust and user-independent analysis of DOT series making them suitable for statistical analysis in SPM in the same way as fMRI series are.

The aim of this work is to demonstrate that the above procedures for the DOT data analysis are applicable to group analysis using a cognitive paradigm on the frontal cortex. Brain activations in the frontal cortex are more subtle during motor or visual tasks.²² The scalp-brain distance in the prefrontal cortex varies across subjects, and this may reduce the quality of the DOT signal from the cerebral cortex during the recordings, because the penetration depth of NIR light in adult human brain imaging is about 3 to 4 cm.²³ It is possible, using the above procedures, to compare t-contrast maps given by SPM for both DOT and fMRI modalities.

2 Methods

2.1 Subjects and Stimulus Procedure

Twenty four healthy right-handed volunteers were divided into two study groups of 12 volunteers in each group according to arithmetical abilities. One group was formed of undergraduate science students (engineering, physics, or mathematics), who require a high level of mathematical ability and the other group was formed of undergraduate arts and social science students (philosophy or psychology), who do not need a high level of mathematical skill. All subjects who participated in the study had no history of neurological disease. Written informed consent was explained and signed prior to experiment. The study was approved by the local ethics committee (Universidad de La Laguna) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

A block design was developed in which the participants began with 20 s of dummy time to stabilize the photon absorption and to ensure tissue steady-state magnetization in fMRI. The rest period consisted of the observation a static white cross in the center of the screen. The instruction, e.g., "count backward from 136 in sevens" in the mother-tongue of the participant (Spanish) appeared 6 s before the block of tasks, which started when the statement disappeared. The calculation condition (difficult count) involved the participants starting to count backward from a three-digit integer in, e.g., sevens, nines, or thirteens until the end of the task period. The control condition (easy count) involved the subjects counting backward from a three-digit integer in, e.g., ones or twos, at their own speed. A different three-digit integer and subtraction number were given at the beginning of each 30-s period while the screen was black, as shown in Fig. 1.

A total of twelve blocks of tasks, divided into six blocks for calculation condition and six blocks for control condition, were performed in both DOT and fMRI devices with a random order of the instructions. The paradigm was displayed on the screen using Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, California).

As fMRI has been the most commonly used technique in neuroimaging studies, the assumption was made that information provided by fMRI was reliable. A comparison between active condition (difficult count) and control condition (easy count) indicated frontal areas, which involve mental calculation in fMRI, as shown in Table 1.

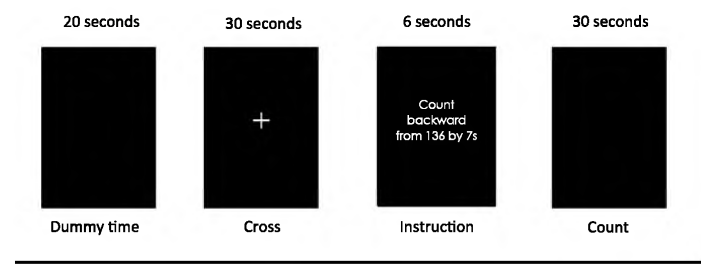


Fig. 1 Scheme of the block design with the time onset of each condition. A total of 12 blocks included easy and difficult count were conducted in fMRI and DOT devices. The upper row indicates the time of each block. The lower row indicates each condition.

Table 1 Representative number of voxels by anatomical area in fMRI according to complexity cognitive tasks.

Anatomical area	Number of voxels, difficult > easy count	Number of voxels, easy > difficult count
Difficult > easy count BOLD signal	T: 1.64, $p < 0.05$; corrected FDR	T: 1.64, $p < 0.05$; corrected FDR
Frontal superior medial left	186	11
Frontal superior medial right	38	21
Frontal superior left	7	54
Frontal superior right	54	12
Cingulum anterior left	11	—

The different levels of task complexity were reflected in the fMRI data for a subject without arithmetic skills. Solving the problems of a greater (as compared to lesser complexity) complexity was accompanied by a stronger and more widespread brain activation comprising a frontal cortex. T-contrast maps of fMRI helped to corroborate the implication of prefrontal areas in the paradigm applied allowing the comparison of t-contrast maps given by SPM for both fMRI and DOT modalities.

The subjects performed the task in similar conditions for the DOT and fMRI measurements: supine position, dark room, compatible fMRI glasses (VisuaStim Digital-Resonance Technology Inc.), where the paradigm was displayed on the screen, physiological sensors, and a grip on the right hand, which allow us to confirm whether the participants performed the task properly according to the frequency of pressing the button for each level of complexity because the count was performed in silence. The order of each session was counterbalanced between the subjects starting with DOT or fMRI measurements.

After the DOT and fMRI measures, each subject was asked which strategies they used to solve the calculation. Mental calculation is a complex task involving several fundamental cognitive activities including covert production of numbers, retrieving arithmetic facts from memorized tables, execution of specific calculation procedures such as subtraction, and storing data in working memory for further operations.¹⁹ The fact that subtraction is not an automatic procedure, which may require specific calculation strategies, explains the high level of prefrontal activation observed during this cognitive activity.

2.2 Optical Data Acquisition

A DYNOT 232 instrument (NIRx Medizintechnik GmbH Berlin, Germany) was used to acquire the DOT data. The system performs continuous-wave measurements using two frequency-encoded laser sources at 760 and 830 nm with a sampling rate of 1.8 Hz in a time multiplexed scanning fashion. The equipment provides a high dynamic measurement range needed for diffuse tomography multidistance measurements. NIR light travelled to and from the DOT device by optic fibers. In the present study, 64 fiber optic probes were used, which acted as detectors and 32 of them acted as a source, thereby providing 2048 optical

channels. The optodes were arranged in a rectangular grid of 5×11 and 1×9 with a distance of 1 cm between them.

The instrument's moldable scaffolding allows the placing of the fibers on the head to make a more stable optical contact to the skin, thereby minimizing artifacts from mechanical noise. The grid was placed over the prefrontal cortex above the zygomatic arch until Fz position referring to the EEG 10-20 system.²⁴

2.3 Data Quality

The optical signals propagating through the brain contain several spontaneous fluctuations originating from cardiac pulsation, respiration, and change of blood pressure,²⁵ which contaminate the signals measured by DOT and induce spatial and temporal changes able to give a false interpretation of brain activations.

The subjects were monitored through physiological records throughout the experimental period. Each of them wore sensors to measure cardiac cycle and breathing. Physiological data were recorded continuously at 4 KHz using AD Instrument ML870/P PowerLab16/30 as measurement system.

The dynamic retrospective filtering of physiological noise (DRIFTER) algorithm,¹³ which modeled and removed physiological data that were recorded during experimental time in each subject, was used to filter raw DOT data, allowing accurate dynamical tracking of the variations in the cardiac and respiratory frequencies (Fig. 2). Thus, a false interpretation of brain activations generated by contaminated signals is avoided and serial correlations are reduced allowing the application of canonical regression models used by SPM.

2.4 Coregistration of Optodes Position

Prior to the experiment, the grid of optodes was positioned on each subject to mark the four corners of the grid array used. The corners were marked by vitamin E capsules, which provide a contrast in T1 images.

The use of a finite-element mesh (FEM) precalculated over a generic head model requires a spatial normalization tool of SPM8 (The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London). The mentioned SPM tool computes an affine and a nonlinear transformation between two volumes to warp both images and fit them into a template. The generic head model was defined as the template and the subject's anatomical scans were defined as the source image. Therefore, the subject's anatomical scans were warped to fit the boundaries of the generic head model without losing structural information.²⁶ The above transformations allow the translocation of the subject's anatomy to the anatomic MR scans of the generic head model on which the FEM is based. The position of 64 optical fibers was interpolated between the coordinates of the four corners marked by vitamin E and assigned to the FEM (Fig. 3).

2.5 Forward Model and Image Reconstruction

Image reconstruction requires the creation of a weight matrix containing information on each DOT voxel of signals collected from all source-detector combinations on the surface of the medium.²⁷ Assuming as valid procedure to reconstruct the DOT image, NAVI tools were used.

The BrainModeler tool from the NIRx NAVI imaging was used, which contains FEMs,⁶ which describe an inhomogeneous distribution of optical properties and an arbitrary geometry of different layers. The location of source and detectors on the

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

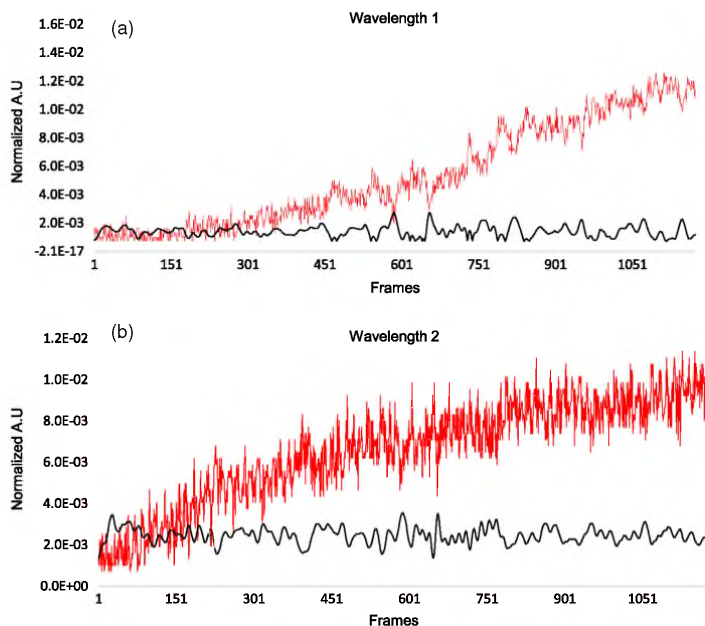


Fig. 2 Representation of average optical channels (2048) over time of a subject. (a) and (b) Red plot shows raw DOT data without filtering and black plot shows DOT data DRIFTER-filtered algorithm for both wavelengths. Abscissas axes represent the experimental time in frames and ordinate axis correspond to normalized arbitrary units.

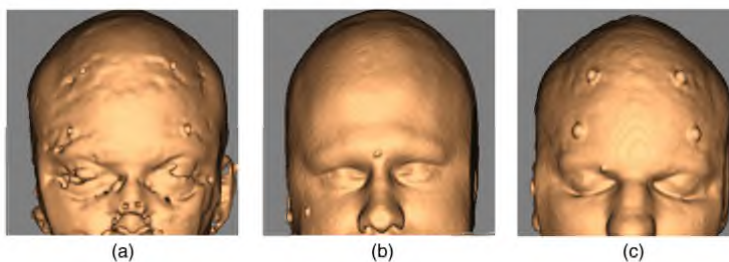


Fig. 3 Representation of the four corners, which marked the position of the optical fibers for coregistration. (a) Subject's anatomical scans with the fiducial marks on the head surface in real space. (b) Anatomical MR scans of the generic head model on which the FEM is based. (c) Subject's anatomical scans warped into the space of the generic head model.

tissue surface and inner optical properties is defined as the forward model. The forward model describes changes in measured boundary data that are caused by small changes of absorption within the tissue for each channel-node combination. The submesh that best approximated the area of our measurements according to the translocate positions of the fibers grid was selected. The submesh contained 4921 nodes and 21,144 tetrahedrons and thus, its dimensions were 12.05 cm(width) \times 8.85 cm(height) \times 5.46 cm(thickness), as shown in Fig. 4.

A weight matrix (W) is obtained as result of the relationship between the number of nodes of the submesh (4921) and optical

channels (2048) measured by the combination of 32 sources–64 detectors located on the head surface:

$$\Delta R' = W \Delta \mu,$$

where $\Delta R'$ is the vector containing the measures for all source–detector combinations and $\Delta \mu$ is the vector containing optical properties. Therefore, small changes in $\Delta \mu$ lead to proportional changes in $\Delta R'$ by using a linear perturbation approach.

A normalized difference method²⁸ was applied to reconstruct DOT images. The above method relates, according to

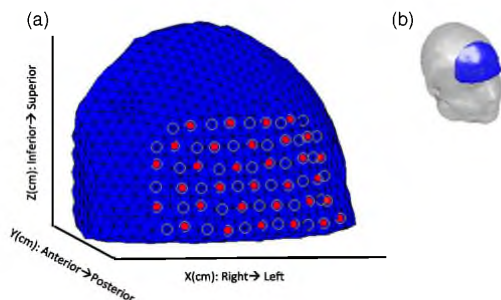


Fig. 4 Finite model element mesh selection. (a) Localizations of optical fibers (circles) on the boundary were defined. Red dots correspond to source and all of them act as receptors. (b) Atlas with an FEM (blue) on the prefrontal cortex.

a perturbation approach, measured surface data with changes in interior optical properties of the medium used, compared to a reference medium. Absorption changes at two wavelengths led to reconstructed images of relative changes in HbO, HbR, and HbT using extinction coefficients of HbO and HbR for both wavelengths.²⁹

DOT signals were scaled by the normalization of column vector to their mean values and an offset of $2 \cdot 10^{14}$ was applied to the DOT values so that they oscillated on the same scale as fMRI values.

The rebuilding of the DOT image requires inverting the weight matrix W resulting in an underdetermined and ill-posed problem formulated as an inverse problem, due to the fact that NIR light is highly attenuated with an increasing depth.

NIRx NAVI inverts the weight matrix using the truncated singular value decomposition method. The MDL criterion was used as the index to select the number of singular values in order to reduce the dimensionality of W . DOT images were reconstructed to a dimension of $40 \times 40 \times 40$ from the FEM library, by default. The values of the nodes of FEM from this default dimension are interpolated to obtain other dimensions, such as $64 \times 64 \times 64$.

Finally, 1465 DOT volumes per experiment with a size of $64 \times 64 \times 64$ voxels were reconstructed, in Analyz format, which is compatible with SPM, for each molecule HbO and HbR. The acquisition of all functional volumes was checked with a repetition time of 552.5 ms/volume.

2.6 Normalized Anatomical Space

Once reconstructed, DOT volumes for each hemoglobin molecule of HbO and HbR were fitted into a normalized anatomical space (MNI) using the spatial normalization tool of SPM8.

2.7 Statistics

T-contrast maps were calculated in SPM8 for both data modalities to determinate the degree of complementarity between the fMRI-BOLD signal and hemodynamic changes registered by the DOT device.

The DOT images were filtered to improve the signal-to-noise ratio, using a high pass filter based on a discrete cosine transform, 128-s cut-off period. The design matrix consisted of three regressors with onsets for rest blocks and onsets for mental

count blocks according to the level of complexity. The regressors were convolved with the canonical hemodynamic response function (HRF). Polarities of the canonical HRF functions were reversed to visualize negative response.³⁰ After estimation, activation maps were generated for the subjects by applying a fixed effects model analysis. Three contrasts were computed: difficult count \times easy count, difficult count $>$ rest, and easy count $>$ rest.

2.8 Functional Magnetic Resonance Imaging Data Acquisition

fMRIs were acquired in the volunteers by applying the same stimulation pattern used in the DOT experiment. The experiment was performed in a 3T Signa Excite HD scanner (General Electric). T1-weighted volume was acquired to precise anatomical localization (TR = 6 ms, TE = 1 ms, flip angle = 12 deg, matrix size = 256×256 pixels, 0.98×0.98 mm in plane resolution, spacing between slices = 1 mm, slice thickness = 1 mm, interslice gap = 0). The anatomical slices covered the whole brain and were acquired parallel to the anterior-posterior commissure. A sequence of 415 T2*-weighted spiral volumes was acquired, 15 axial slices each, field of view is 256 mm, slice thickness is 4 mm, interslice gap is 1 mm, 64×64 matrix of $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ voxels, flip angle is 77 deg, TR is 2000 ms, and TE is 24 ms.

2.9 Preprocessing and Statistical Analyses in Functional Magnetic Resonance Imaging

fMRI volumes were preprocessed in SPM8 by applying realignment to correct motion artifacts, slice timing correction, coregistration with structural image (T1), and fit into standard anatomical space (MNI). An isotropic smoothing kernel of 8-mm full-width half-maximum was applied to the spiral images to suppress noise and effects due to residual differences in functional and gyral anatomy and high-pass filter with 128-s cut-off period to remove low frequency noise corresponding to breathing and pulse.

A general linear model (GLM) was constructed in SPM8 for the task. The design matrix consisted of three regressors with onsets for rest blocks and onsets for mental count blocks according to the level of complexity. The regressors were convolved with the canonical HRF. After estimation, a fixed effects model analysis was performed to generate t-contrast images comparing difficult count $>$ easy count, difficult count $>$ rest and easy count $>$ rest. Fixed model analysis does not allow for any overall conclusions for the population, but it does for this sample. This fact is secondary because our goal is to compare both neuroimaging techniques.

2.10 Region of Interest Analysis

There are studies that report that parietal-temporal and frontal networks are involved during calculation processing.¹⁴ Our interest was to only study frontal areas implicated in mental count with the aim of determining whether the processed method for DOT data applied to group analysis is valid, using fMRI data as the "golden standard." Thus, only the frontal area according to the submesh selected for DOT was represented here. The multidistance approach used by DOT allows the detection of changes in both extracerebral and cerebral areas. As our interest was only cerebral areas, extracerebral areas were masked.

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

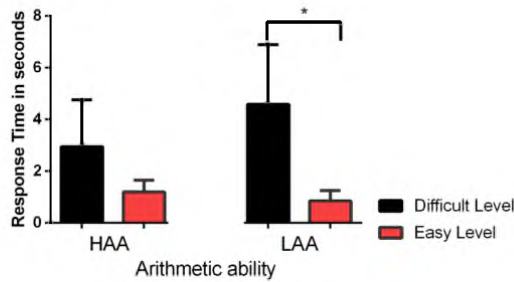


Fig. 5 Representation of response time in seconds during the subtraction performed by a subject for each HAA and LAA group during a session of mental count. Abscissas axes show difficult level (black bars) and easy level (red bars) for each group, and the ordinate axis shows the averages and errors of time in seconds in each count. There are significant differences ($p < 0.05$) between difficult and easy complexity's level in LAA group.

3 Results

3.1 Behavior Analysis

The frequency of pressing the button for each level of complexity was analyzed to confirm whether the participants performed the task properly, which allowed the quantification of response time during the subtractions in each block of tasks. Figure 5 shows a longer response time during the subtractions in the difficult level than easy level for each group [high arithmetic ability (HAA) and low arithmetic ability (LAA)]. These results are to be expected since, e.g., the response times are lower for subtraction in ones than for subtraction in sevens. Furthermore, there are significant differences ($p < 0.05$) between the easy and difficult level in LAA group according to Tukey's multiple comparisons.

3.2 Imaging Results

The use of different strategies by each subject makes it difficult to reproduce an experiment, where mental calculations are

Table 2 Classification in subgroups according to strategies of subtraction.

Subgroups of HAA	
HAAa	Applied algorithm to approximate to numbers interval (approximate numbers system).
HAAs	Applied direct subtraction and visualized the numbers as a counter.
HAAm	Combined both aforementioned strategies according to complexity of task (difficult as HAAa, easy as HAAs).
Subgroups of LAA	
LAAf	Applied mental finger counting.
LAAr	Recalled the last two digits and subtracted one by one.
LAAm	Combined both aforementioned strategies according to complexity of task (difficult as LAAf, easy as LAAr).

involved. Fact that is not important in this work, because our aim is to compare both imaging techniques.

Poststudy, each subject was asked which strategies they used to solve the calculation. Therefore, we separated the two aforementioned groups (HAA and LAA) into three subgroups, each with four subjects according to strategies used during mental calculation according to fMRI data (Table 2).

Three t-contrasts in SPM8 were computed but only one t-contrast was selected (difficult count > easy count) because this is the best representation of cognitive changes per se unlike the other contrasts (difficult count > rest or easy count > rest). T-contrast maps were obtained by SPM8 and displayed using xjView 8.1³¹ for both the DOT series and fMRI series. T-images were mapped onto MNI space in axial view for each HbO, HbR, and BOLD signal ($p < 0.05$).

Figure 6 shows t-maps of activation for contrast difficult > easy count measured by DOT and fMRI corresponding to the HAAa subgroup. T-maps show prefrontal bilateral activations, focused on the right hemisphere for HbO and BOLD signals. Both HbO and HbR have a similar distribution in MNI space.

Figure 7 shows t-maps of activation for contrast difficult > easy count measured by DOT and fMRI corresponding to the HAAf subgroup. T-maps show bilateral activations on more orbital areas for BOLD signals while HbR and HbO show bilateral activation on superior frontal area, where HbR appears on left hemisphere predominantly.

Figure 8 shows t-maps of activation for contrast difficult > easy count measured by DOT and fMRI corresponding to the HAAm subgroup. T-maps show bilateral activation for HbO and HbR throughout the measurement space while BOLD only deals with left orbital area.

Figure 9 shows t-maps of activation for contrast difficult > easy count measured by DOT and fMRI corresponding to the LAAf subgroup. T-maps show frontal bilateral activations for HbR, HbO, and BOLD signal, although BOLD and HbO signals are more representative in the left hemisphere than the right hemisphere. BOLD does not include orbital areas as in previous cases.

Figure 10 shows t-maps of activation for contrast difficult > easy count measured by DOT and fMRI corresponding to the LAAr subgroup. T-maps represent bilateral activations focused on more frontal areas, near the interhemispheric fissure for HbO, HbR, and BOLD signals.

Figure 11 shows t-maps of activation for contrast difficult > easy count measured by DOT and fMRI corresponding to the LAAm subgroup. T-maps show the predominance of the BOLD signal in bilateral orbital areas. Both HbO and HbR signals appear to have the same distribution as the BOLD signal, where some voxels of HbR do not match with the other molecules.

All subgroups show bilateral activations in the prefrontal cortex with a dominance of the high arithmetic ability subgroups in the right hemisphere while subgroups belonging to the low arithmetic ability group dominate in the left hemisphere. However, each subgroup has different cerebral activation loci according to strategies used to solve the mental calculation. These differences between subgroups make it difficult to determine which common cerebral areas were activated for each molecule, so DOT and fMRI were analyzed spatially to test the complementarity level between measured signals and to determine which functional areas matched. Table 3 shows the common number of voxels between each DOT and fMRI series.

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

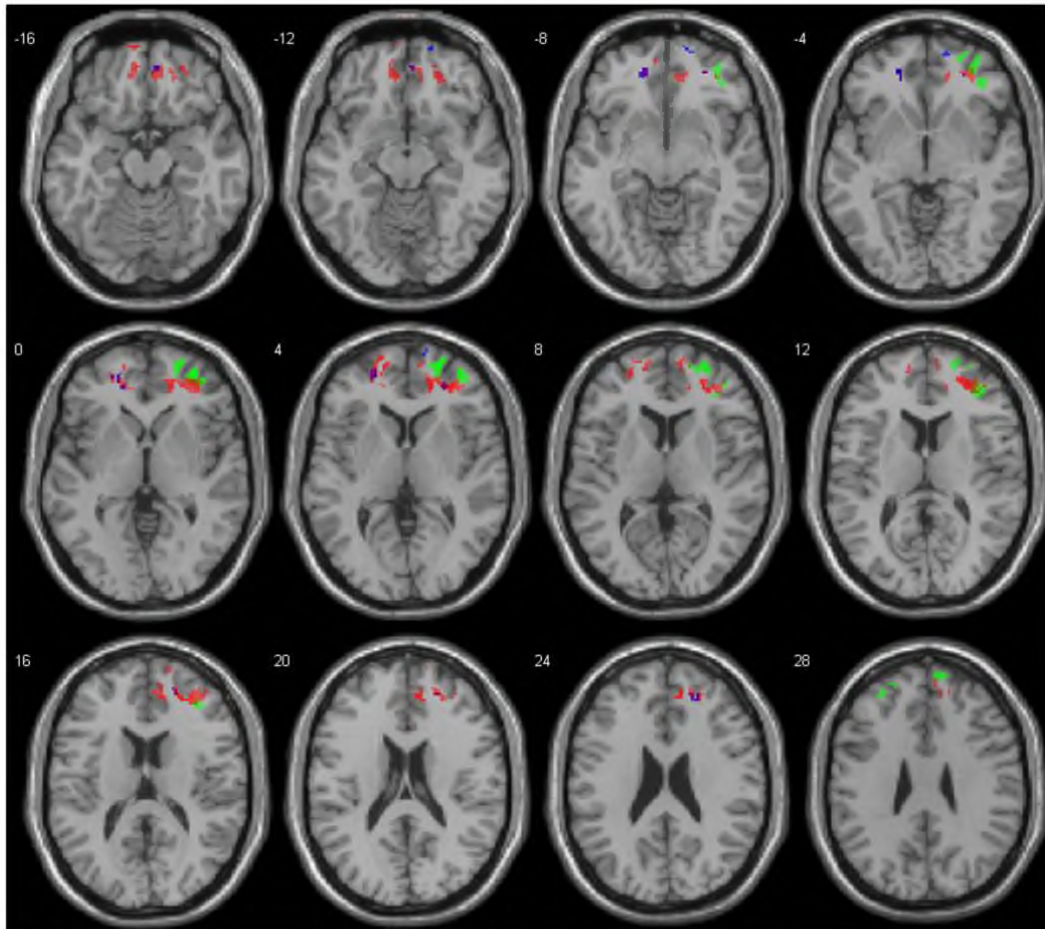


Fig. 6 T-maps of brain activation for the HAAa subgroup measured by DOT and fMRI. All results were mapped onto MNI space. Threshold $p < 0.05$ corrected FDR, at the voxel level for HbO (red), HbR (blue), and BOLD (green) signals. Note color change to violet in common voxels.

The results show common anatomical regions between each hemoglobin molecule (HbO and HbR) and BOLD signal measured by DOT and fMRI equipment, respectively. From a global point of view, conjunction analysis shows that, in the prefrontal cortex, DOT detects the same areas as fMRI at the functional level. But in performing conjunction analysis, we lost information because both techniques separately provide more information about hemodynamic changes.

4 Discussion

4.1 Prefrontal Activation During Arithmetic Calculation

Different brain regions are responsible for the different functions executed during arithmetic problem solving. Studies of neuroimaging indicate the role of the parietal cortex in the calculating

and processing of numbers and of the frontal cortex in numerical knowledge and working memory.³² The interest of the present study was to observe the frontal lobule with a cognitive paradigm based on subtraction (difficult > easy), and the global results show activations in the bilateral superior frontal gyrus, inferior and middle frontal left, bilateral frontal inferior, and cingulum anterior. These areas were found by other authors during addition and subtraction operations in adults,³³ and even in children with learning disability affecting the normal acquisition of arithmetic skills.³⁴

However, each subgroup shows different activation loci according to strategies used as in the case of subgroups with high arithmetic abilities, where HAAa and HAAs show dominance in the right hemisphere. This dominance may be explained by the approximate numbers system, which represents numerical magnitude information in a language independent analog fashion and implicates frontal and parietal circuits in

Neurophotonics

015003-7

Jan-Mar 2017 • Vol. 4(1)

Downloaded From: <http://neurophotonics.spiedigitallibrary.org/> on 03/24/2017 Terms of Use: <http://spiedigitallibrary.org/ss/termsfuse.aspx>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

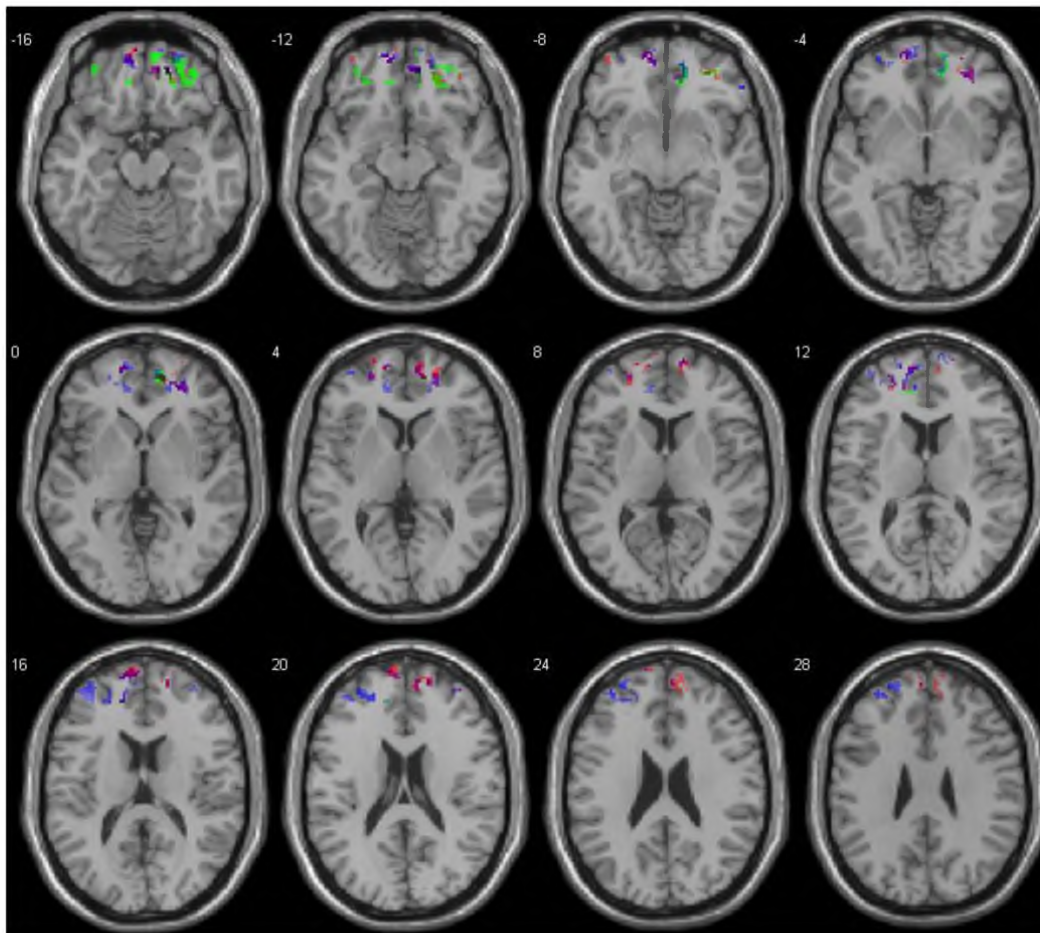


Fig. 7 T-maps of brain activation for the HAAs subgroup measured by DOT and fMRI. All results were mapped onto MNI space. Threshold $p < 0.05$, corrected FDR at the voxel level for HbO (red), HbR (blue), and BOLD (green) signals. Note color change to violet in common voxels.

the right hemisphere.³⁵ But, the HAAs subgroup shows slow activations ($p < 0.05$, uncorrected) for both DOT and fMRI measurements, which may be due to a combination of strategies used, not shown a specific activation.

Otherwise, the subgroups with low arithmetic abilities show dominance in the left hemisphere, which increased with task difficulty, a complex task can therefore be expected to produce a greater number of activated voxels in the left compared to the right hemisphere^{36,37} or in the cases of both subgroups, LAAf and LAAs, that applied mental finger counting, which are habits related to hemispheric lateralization,³⁸ which displayed the preferential involvement of the left prefrontal cortex although the subjects were right-handed. The LAAs subgroup also showed more dominance in the left hemisphere, because its role in the planning of elementary sequences needed to execute a calculation procedure.³⁹ In this case, the strategy used showed

activations in orbital areas that may be involved in the rapid learning of visual associations⁴⁰ and the frontal medial area, which supports the demand of working memory during arithmetic operations.⁴¹

The acquisition of arithmetical skill to resolve a mental calculation of the HAA group was reflected in the results, which showed weaker brain activations than the LAA group. The academic formation of each group may be involved in the acquisition of arithmetical abilities; therefore, this leads one to think that it would be difficult for one group to acquire the same strategies of another group.

4.2 Image Quality

The signals in previous fMRI and NIRS studies are highly correlated between both modalities.⁴² The present work

Neurophotonics

015003-8

Jan-Mar 2017 • Vol. 4(1)

Downloaded From: <http://neurophotonics.spiedigitallibrary.org/> on 03/24/2017 Terms of Use: <http://spiedigitallibrary.org/ss/termsofuse.aspx>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

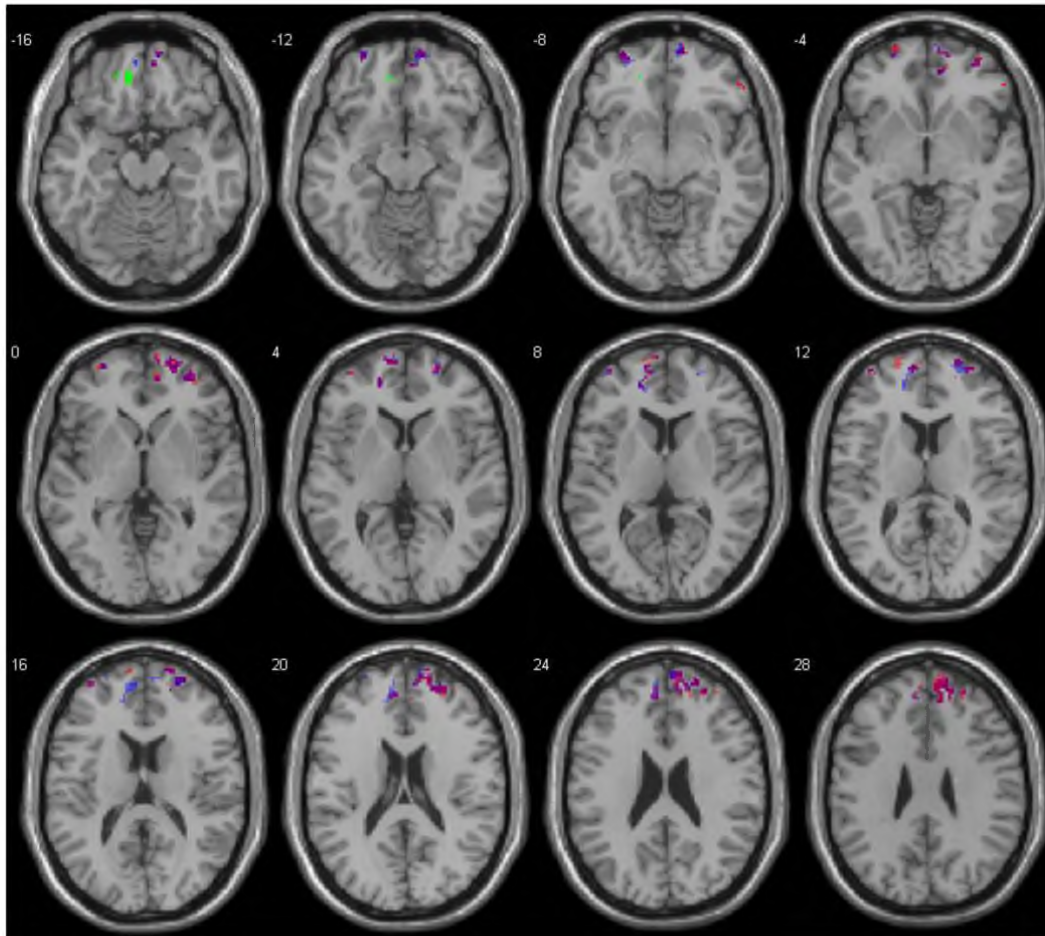


Fig. 8 T-maps of brain activation for the subgroup HAAm measured by DOT and fMRI. All results were mapped onto MNI space. Threshold $p < 0.05$ uncorrected for HbO (red), HbR (blue), and BOLD (green) signals. Note color change to violet in common voxels.

demonstrates that DOT activations are functionally similar to fMRI activations in the prefrontal cortex. However, the percentage of volume overlap between DOT and fMRI voxels was calculated in a defined space of 6384 voxels with a size of $2 \times 2 \times 2$ for each voxel. This space corresponds to the frontal area defined by the submesh of the FEM library selected in this study without extracerebral areas fitted onto normalized MNI space (Fig. 12), besides which, the percentage was calculated according to significant voxels represented by t-maps of fMRI for each subgroup. The percentage of common voxels between HbO-BOLD and HbR-BOLD for each subgroup is shown in Table 4.

DOT volumes are treated as fMRI volumes, thereby t-contrast images have been used as the metric to quantify the percentage of common voxels between both modalities by a conjunction analysis, which allows testing for common activation across

subjects or tasks creating the intersection of statistical maps thresholded at an alpha rate of 0.05 from random field theory.⁴³

A low percentage of voxels is shown in the overlap between modalities for each subgroup, which is, perhaps, because the use of FE mesh is not personalized. The use of a generic head model for the forward light modeling, making it necessary to coregister subject-specific MR anatomy with head model MR anatomy to localize the position of optodes. This procedure could reduce the spatial accuracy of the derived activation foci, because there are variabilities in the brain structures and the thickness of the extracerebral tissue.⁴⁴ The measured activation patterns can only be projected onto structural MRI, which is performed on the individual subject, when external landmarks are required for cranio-cerebral correlations with the 10 – 10/10 – 20 electrode placement system.⁴⁵ An approach would be to create a finite element for a standard brain template^{46–48} or subject-specific

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

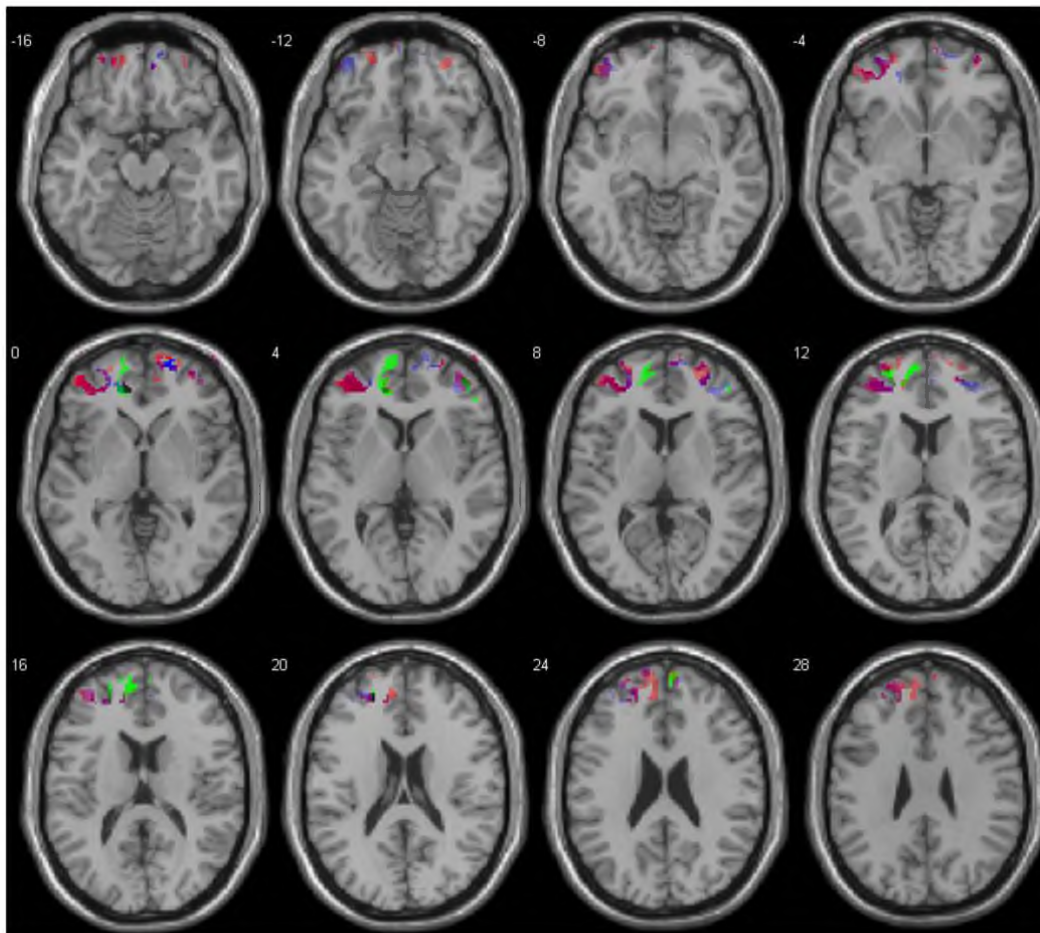


Fig. 9 T-maps of brain activation for the LAAf subgroup measured by DOT and fMRI. All results were mapped onto MNI space. Threshold $p < 0.05$, corrected FDR at the voxel level for HbO (red), HbR (blue), and BOLD (green) signals. Note color change to violet in common voxels.

MR scans,^{49,50} which forward model considering different optical properties for each brain layer, which could minimize the reconstruction errors and improve spatial accuracy.

However, the use of a precalculated generic FEM allows a saving in time and energy compared to the generation of individual FE-meshes and forward models, especially for studies comprising many subjects and using high density grids.⁵¹

Normalization onto MNI space leads one to think that there could be another factor to explain the results of the overlap between both modalities. Spatial normalization was developed for voxel-based analysis in activation brain studies. This procedure takes into account a complete specification of the spatial topography of each image, e.g., the topography of an image can be characterized in terms of the coefficients corresponding to the spatial basis functions. This coefficient, taken in conjunction with the reference image, is a complete specification of the topography of the original image. The anatomical topography

can be characterized by multivariate measures and depends on conventional multivariate statistics.⁵² Therefore, normalization procedures for DOT image onto MNI space should not distort or increase variation in the GLM analysis.

Previous studies have measured qualitatively and quantitatively the colocalization between DOT and fMRI in visual⁵³ and motor⁴⁴ areas. FEM specific to each layer of a subject MR anatomy guarantees an alignment with fMRI data allowing the calculation of localization error in each voxel using, e.g., an average center-of-mass or phase map.⁵⁴ The calculation of localization error in each voxel on frontal areas could help to explain the discrepancies observed in the overlap between both modalities.

4.3 Use of Canonical Statistical Parametric Mapping

On the one hand, in fMRI studies, the probability of obtaining one or more activation foci of at least one voxel, is small, e.g.,

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

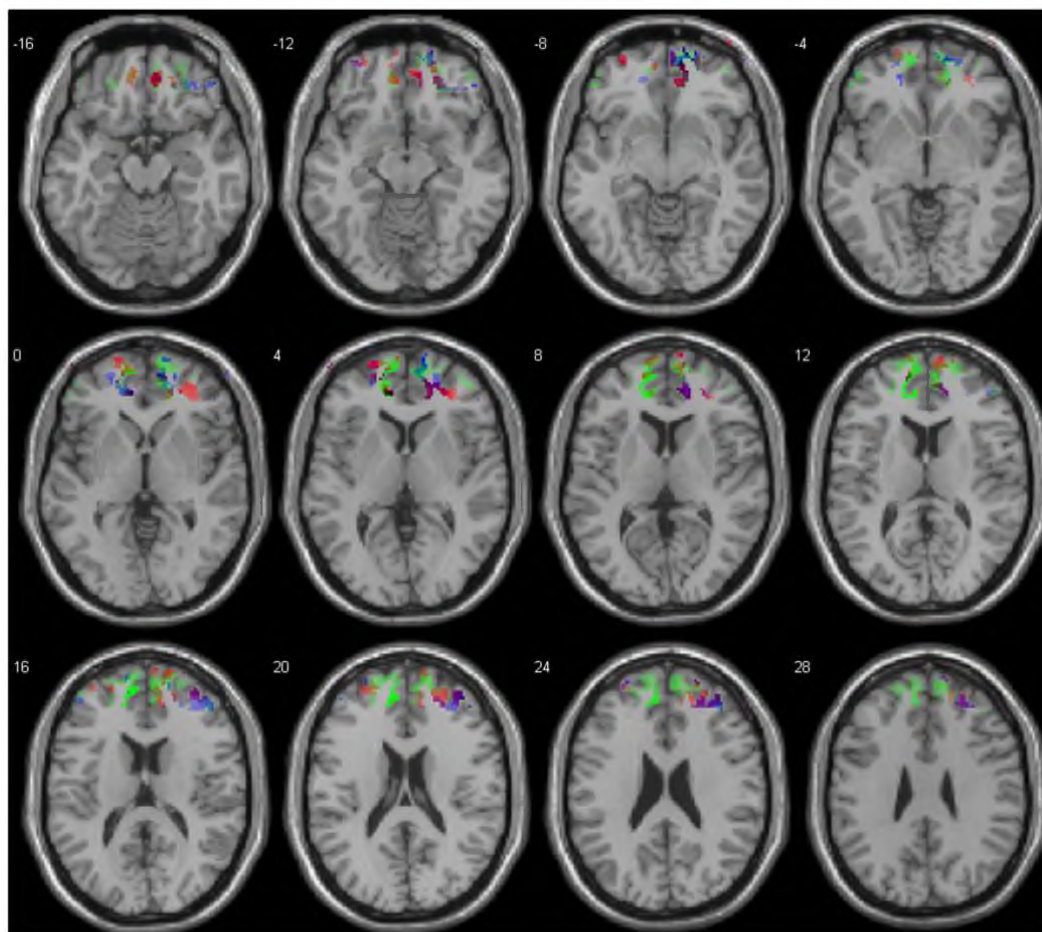


Fig. 10 T-maps of brain activation for the LAAR subgroup measured by DOT and fMRI. All results were mapped onto MNI space. Threshold $p < 0.05$ corrected FDR, at the voxel level for HbO (red), HbR (blue), and BOLD (green) signals. Note color change to violet in common voxels.

p -value < 0.05 . Gaussian processes allow a significant advance in detecting activation foci in SPM, so information about the spatial extent or volume of the activation is included in the analysis of significant focal change.⁵⁵ In DOT studies, the probability of obtaining activation foci is high at the same p -value. DOT volumes obtained with the approach in the present study are sufficiently robust to be estimated giving significant activation foci without applying a Gaussian kernel, unlike NIRS-SPM,⁵⁶ which applies a different noise treatment in fNIRS and fMRI.

During preprocessing, fMRI data were smoothed with a Gaussian kernel of 8 mm typically used to match with DOT data. An alternative approach would be the use of 13-mm Gaussian smoothing for fMRI, the use of 8-mm Gaussian smoothing for DOT data, or the use of both. These approaches would increase the number of common voxels in the overlap between both DOT and fMRI t-images.

On the other hand, SPM applies one process to analyze each voxel using any statistical parametric test. The resulting statistics are assembled into an image, that is then interpreted as a spatially extended statistical process.⁵⁷ The present work allows a GLM analysis voxel-by-voxel over reconstructed DOT images for each molecule HbO and HbR to be made, unlike other authors who applied GLM analysis prior to the reconstruction of the images.^{46,48}

4.4 Limitations of Study

Studies have tried to find a spatial and temporal correlation between the BOLD signal and HbR and HbO signal measurement by both imaging techniques.⁴² The activations in the prefrontal cortex recorded after cognitive tasks generated more subtle activation changes unlike motor⁵⁸ or visual⁵⁹ tasks. There was no repeated activation pattern during the cognitive

Neurophotonics

015003-11

Jan-Mar 2017 • Vol. 4(1)

Downloaded From: <http://neurophotonics.spiedigitallibrary.org/> on 03/24/2017 Terms of Use: <http://spiedigitallibrary.org/ss/termsofuse.aspx>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

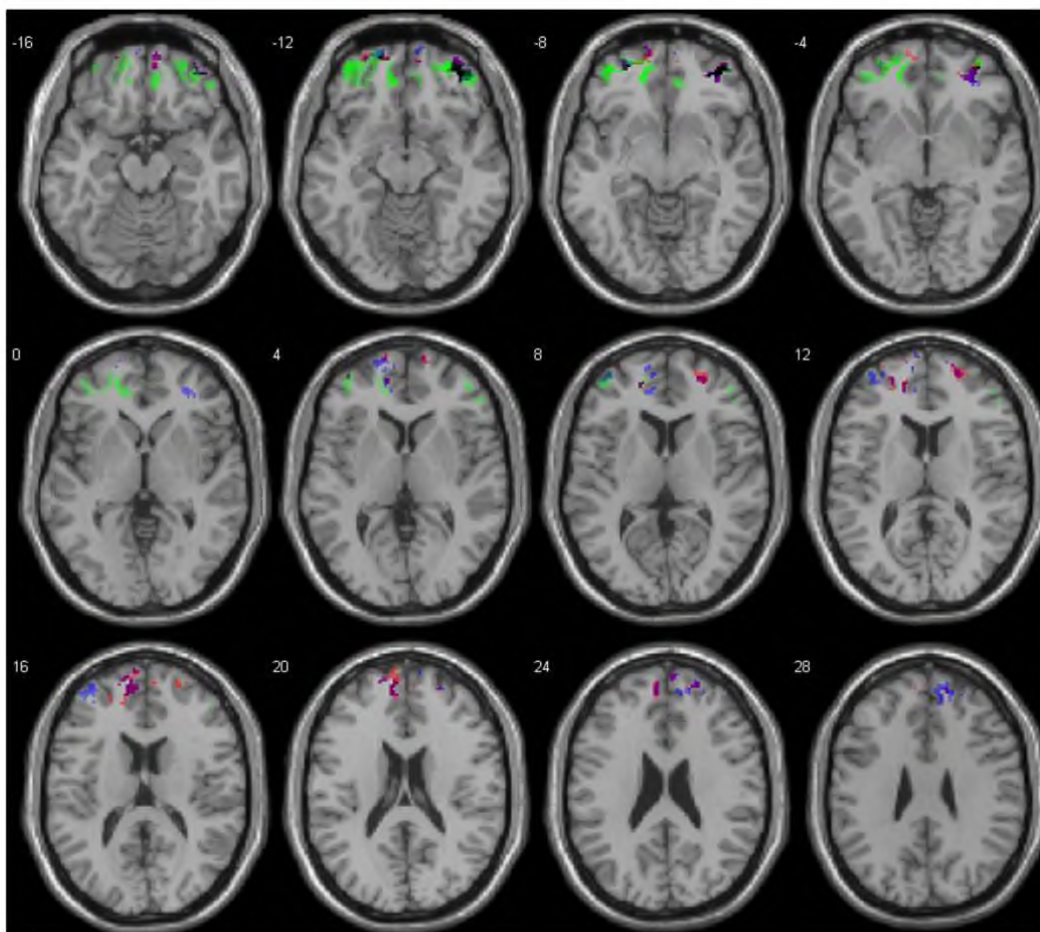


Fig. 11 T-maps of brain activation for the LAAM subgroup measured by DOT and fMRI. All results were mapped onto MNI space. Threshold $p < 0.05$ corrected FDR, at the voxel level for HbO (red), HbR (blue), and BOLD (green) signals. Note color change to violet in common voxels.

paradigm in the cases here, making the study difficult to reproduce and which would require a larger sample size than the one used here. Besides, simultaneously, recordings must be made to compare both modalities⁶⁰ while the cognitive paradigm is presented to the subject.

From the methodological point of view, there are some considerations, such as the physical principles of photon transport in scattering media restrict the precision of the reconstruction. Assumptions of optical properties in the subject limit the precision.⁴⁴ Localization of optode fibers over each individual's head prior to generating the FE mesh, which saves in time and makes group analysis difficult, could also introduce localization errors due to transformation procedures. Besides, the FE mesh precomputed on a generic head does not take into account that the thickness of the extracerebral tissue varies between subjects, which reduces the spatial accuracy of activated foci. NIR light only penetrates 3 to 4 cm deep, another limitation that should not be forgotten.

4.5 Neurovascular Coupling

Hemodynamic molecules measured by DOT provide complementary information to fMRI measurements. When spatially comparing t-maps obtained by DOT and fMRI measures, both HbO and HbR show common voxels with BOLD signals, but if they are analyzed separately, it may appear that HbO and BOLD are in greater concentration and better spatial match than HbR.⁶⁰ Vasodilatation generated by neural activation is reflected in HbO and BOLD signals, whereas in some cases with HbR, this even appears in the contralateral hemisphere. One possible explanation is that HbR increased during neural activation and was then washed by oxygenated blood arriving from vasodilatation.⁶¹ These increased HbR, which have not been washed because nearby cerebral areas demand oxygen, may be detected by DOT. Therefore, DOT provides most information about hemodynamic changes. Both DOT and fMRI techniques measure

Neurophotonics

015003-12

Jan-Mar 2017 • Vol. 4(1)

Downloaded From: <http://neurophotonics.spiedigitallibrary.org/> on 03/24/2017 Terms of Use: <http://spiedigitallibrary.org/ss/termsofuse.aspx>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

Table 3 Representation of number of voxels common by anatomical area to each combination between HbO-BOLD and HbR-BOLD.

Anatomical region	Peak MNI co-ordinate			No. of voxels
	x	y	z	
Subgroup HAAa				
Difficult > easy count (T: 2.35, $p < 0.05$) HbR \cap BOLD				
Middle frontal gyrus	34	42	-6	9
Frontal superior right	26	46	12	10
Difficult > easy count (T: 2.35, $p < 0.05$) HbO \cap BOLD				
Frontal medial orbital right	38	44	-10	244
Cingulum anterior right	16	46	10	11
Frontal superior medial right	12	60	26	12
Subgroup HAAs				
Difficult > easy count (T: 1.65, $p < 0.05$) HbR \cap BOLD				
Middle frontal gyrus	32	46	-8	9
Frontal middle orbital right	20	46	-18	142
Cingulum anterior left	-14	44	14	6
Difficult > easy count (T: 1.65, $p < 0.05$) HbO \cap BOLD				
Frontal medial orbital right	20	46	-18	93
Rectus right	12	42	-16	42
Frontal superior medial right	14	48	0	26
Subgroup HAAM				
Not presented common voxels				
Subgroup LAAf				
Difficult > easy count (T: 1.65, $p < 0.05$) HbR \cap BOLD				
Frontal medial orbital right	12	54	-10	110
Cingulum anterior left	-8	44	0	17
Cingulum anterior right	12	44	8	10
Frontal middle right	48	40	16	25
Difficult > easy count (T: 1.65, $p < 0.05$) HbO \cap BOLD				
Frontal medial orbital left	-6	42	-12	9
Frontal medial orbital right	12	54	-10	27
Frontal superior medial right	20	42	0	11
Cingulum anterior left	-10	44	0	21
Frontal superior medial left	-14	58	0	34
Cingulum anterior right	12	44	8	14
Frontal superior medial right	12	60	8	40

Table 3 (Continued).

Anatomical region	Peak MNI co-ordinate			No. of voxels
	x	y	z	
Subgroup LAAR				
Difficult > easy count (T: 3.1, $p < 0.05$) HbR \cap BOLD				
Frontal medial orbital right	12	54	-10	110
Cingulum anterior left	-8	44	0	17
Cingulum anterior right	12	44	8	10
Frontal middle right	48	40	16	25
Difficult > easy count (T: 3.1, $p < 0.05$) HbO \cap BOLD				
Frontal middle orbital right	42	48	-16	124
Frontal superior orbital left	-14	60	-14	14
Frontal middle orbital left	-26	58	-12	23
Cingulum anterior left	-12	50	2	10
Subgroup LAAM				
Difficult > easy count (T: 3.1, $p < 0.05$) HbR \cap BOLD				
Frontal middle orbital right	42	48	-16	126
Frontal superior orbital left	-14	60	-14	16
Frontal middle orbital left	-22	54	-10	21
Cingulum anterior left	-12	50	2	10
Frontal middle left	-38	56	4	20
Difficult > easy count (T: 3.1, $p < 0.05$) HbO \cap BOLD				
Middle frontal gyrus	-2	46	-8	9
Frontal middle right	46	46	4	11
Frontal superior left	-22	54	10	33
Frontal superior medial left	-14	48	12	14
Frontal superior medial right	8	60	22	12

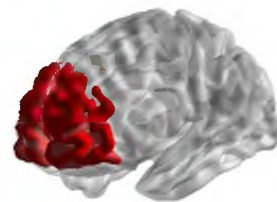


Fig. 12 Representation of the space defined by submesh selected from FEM library, without extracerebral areas.

Neurophotonics

015003-13

Jan-Mar 2017 • Vol. 4(1)

Downloaded From: <http://neurophotonics.spiedigitallibrary.org/> on 03/24/2017 Terms of Use: <http://spiedigitallibrary.org/ss/termsofuse.aspx>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

Hernández-Martin et al.: Comparing diffuse optical tomography...

Table 4 Percentage of common voxels in the overlap between DOT and fMRI.

No. of voxels for each subgroup			Within space defined by submesh			By t-maps of fMRI	
Subgroup	HbR-BOLD	HbO-BOLD	% Voxels HbR-BOLD	% Voxels HbO-BOLD	% Voxels Total	% Voxels HbR-BOLD	% Voxels HbO-BOLD
HAAa	19	267	0.29%	4.18%	4.48%	5%	43%
HAAb	157	161	2.45%	2.52%	4.97%	59%	57%
LAaf	162	156	2.53%	2.44%	4.98%	8.92%	8.93%
LAar	162	171	2.53%	2.67%	5.21%	20%	27.7%
LAam	193	79	3.02%	1.24%	4.26%	17%	15%

hemodynamic changes but in different ways, i.e., signals measured or time repetition.

5 Conclusions

The fiber-grid was positioned on the forehead during DOT experiments to improve the contact of the fibers with the scalp because this area is free of hair. However, the scalp-brain distance in this area varies across the subjects, which may reduce the quality of DOT signal during the recordings. The results here show that the NIR light can spread across the frontal sinus and register hemodynamic changes in the cerebral cortex regardless of the depth or morphology of the frontal sinus.

The results demonstrate that the processing method for DOT series in the present study allows the use of a group analysis on the prefrontal cortex using cognitive paradigms, which reflect changes in the cognitive task in the strict sense with highly significant results by means of subgroups analysis. By increasing the sample rate for each subgroup, the results are expected to be more significant. But the aim of the present work is to demonstrate that the processing method applied for DOT data can be applied to group analysis and that only using DOT measures is sufficient for studying cognitive processing.

The results of work presented here indicate the processing method for group analysis of DOT data used here is reproducible as a standard procedure during data filtering, choosing singular value numbers, and the coregister DOT volume series to MNI space. DOT volume series are subsequently statistically analyzed by canonical SPM (i.e., without software modifications), in the same way, as fMRI series are analyzed.

Finally, studies of functional dynamic⁶² or dynamical causal modeling (DCM)⁶³ for DOT data series could help to understand complex processes in the prefrontal cortex during a cognitive paradigm involving, e.g., mental calculation, making it possible to know the most likely path between activated loci. There has recently been a tendency to perform studies of functional dynamic and DCM with the aim of increasing knowledge about cerebral processing, where combined DOT and fMRI measurements could be fundamental tools to understand neural complexity and, especially, the neurovascular coupling in humans, which is still unknown.

Disclosures

The authors declare no competing financial interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

We would like to thank Marfa Anjara Hernández Pérez, Pablo Lorenzo Barreto, and Giovanni González García for finding volunteers to participate in this study. We also thank Jose Maria Perez González for his assistance with data acquisition. We are grateful for the support of the Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna and the helpful comments of two anonymous reviewers. The funding granted to the ULL by the Ministry of Economy, Industry, Trade and Knowledge, 85% cofunded by the European Social Fund is greatly appreciated. (Se agradece la financiación concedida a la ULL por la Consejería de Economía, Industria, Comercio y Conocimiento, cofinanciada en un 85% por el Fondo Social Europeo.) Financial support was also provided by the following Spanish National Program: Ministerio de Economía y Competitividad [PTA2015-10703-I].

References

1. A. F. Abdelnour and T. Huppert, "Real-time imaging of human brain function by near-infrared spectroscopy using an adaptive general linear model," *Neuroimage* **46**, 133–143 (2009).
2. D. A. Boas et al., "Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue," *Neuroimage* **85**(Part 1), 1–5 (2014).
3. A. Sassaroli and S. Fantini, "Comment on the modified Beer-Lambert law for scattering media," *Phys. Med. Biol.* **49**, N255–N257 (2004).
4. A. Y. Bluestone et al., "Three-dimensional optical tomography of hemodynamics in the human head," *Opt. Express* **9**, 272–286 (2001).
5. R. L. Barbour et al., "Optical tomographic imaging of dynamic features of dense-scattering media," *J. Opt. Soc. Am. A* **18**, 3018–3036 (2001).
6. S. R. Arridge et al., "A finite element approach for modeling photon transport in tissue," *Med. Phys.* **20**, 299–309 (1993).
7. M. S. Hämmäläinen and R. J. Ilmoniemi, "Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates," *Med. Biol. Eng. Comput.* **32**, 35–42 (1994).
8. B. D. Van Veen et al., "Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering," *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **44**, 867–880 (1997).
9. S. Haufe et al., "Large-scale EEG/MEG source localization with spatial flexibility," *Neuroimage* **54**, 851–859 (2011).
10. X. Cui et al., "A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks," *Neuroimage* **54**, 2808–2821 (2011).
11. E. Rostrup et al., "Cerebral hemodynamics measured with simultaneous PET and near-infrared spectroscopy in humans," *Brain Res.* **954**, 183–193 (2002).
12. F. B. Haeussinger et al., "Reconstructing functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) signals impaired by extra-cranial confounds: an easy-to-use filter method," *Neuroimage* **95**, 69–79 (2014).

Neurophotonics

015003-14

Jan–Mar 2017 • Vol. 4(1)

Downloaded From: <http://neurophotonics.spiedigitallibrary.org/> on 03/24/2017 Terms of Use: <http://spiedigitallibrary.org/ss/TermsOfUse.aspx>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

13. S. Särkkä et al., "Dynamic retrospective filtering of physiological noise in BOLD fMRI: DRIFTER," *Neuroimage* **60**, 1517–1527 (2012).
14. P. E. Roland and L. Friberg, "Localization of cortical areas activated by thinking," *J. Neurophysiol.* **53**, 1219–1243 (1985).
15. L. Rueckert et al., "Visualizing cortical activation during mental calculation with functional MRI," *Neuroimage* **3**, 97–103 (1996).
16. M. Pesenti et al., "Neuroanatomical substrates of Arabic number processing, numerical comparison, and simple addition: a PET study," *J. Cognit. Neurosci.* **12**, 461–479 (2000).
17. V. Menon et al., "Dissociating prefrontal and parietal cortex activation during arithmetic processing," *Neuroimage* **12**, 357–365 (2000).
18. I. J. Deary, "Human intelligence differences: a recent history," *Trends Cognit. Sci.* **5**, 127–130 (2001).
19. P. Burbaud et al., "A functional magnetic resonance imaging study of mental subtraction in human subjects," *Neurosci. Lett.* **273**, 195–199 (1999).
20. K. J. Friston et al., "Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach," *Hum. Brain Mapp.* **2**, 189–210 (1994).
21. J. Liu et al., "The minimum description length criterion applied to emitter number detection and pulse classification," in *Proc. Ninth IEEE Signal Processing Workshop on Statistical Signal and Array Processing*, IEEE (1998).
22. O. Yamashita et al., "Multi-subject and multi-task experimental validation of the hierarchical Bayesian diffuse optical tomography algorithm," *Neuroimage* **135**, 287–299 (2016).
23. A. Gibson, J. Hebden, and S. R. Arridge, "Recent advances in diffuse optical imaging," *Phys. Med. Biol.* **50**, R1 (2005).
24. G. H. Klem et al., "The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of clinical neurophysiology," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* **52**, 3–6 (1999).
25. F. Tian et al., "Enhanced functional brain imaging by using adaptive filtering and a depth compensation algorithm in diffuse optical tomography," *IEEE Trans. Med. Imaging* **30**, 1239–1251 (2011).
26. J. Ashburner et al., SPM8 Manual, Functional Imaging Laboratory Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology UCL, London, United Kingdom (2008). <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>
27. C. Habermehl et al., "Somatosensory activation of two fingers can be discriminated with ultrahigh-density diffuse optical tomography," *Neuroimage* **59**, 3201–3211 (2012).
28. Y. Pei, H. L. Graber, and R. L. Barbour, "Influence of systematic errors in reference states on image quality and on stability of derived information for DC optical imaging," *Appl. Opt.* **40**, 5755–5769 (2001).
29. D. A. Boas and A. M. Dale, "Simulation study of magnetic resonance imaging-guided cortically constrained diffuse optical tomography of human brain function," *Appl. Opt.* **44**, 1957–1968 (2005).
30. M. Uga et al., "Optimizing the general linear model for functional near-infrared spectroscopy: an adaptive hemodynamic response function approach," *Neurophotonics* **1**, 015004 (2014).
31. X. CuijView 4 Manual, Human Neuroimaging Laboratory Baylor College of Medicine, <http://www.alivelearn.net/xjview8/> (20 February 2007).
32. S. Dehaene, "Varieties of numerical abilities," *Cognition* **44**, 1–42 (1992).
33. A. I. A. Hamid et al., "Brain activation during addition and subtraction tasks in-noise and in-quiet," *Malays. J. Med. Sci.* **18**, 3–15 (2011).
34. S. Rotzer et al., "Optimized voxel-based morphometry in children with developmental dyscalculia," *Neuroimage* **39**, 417–422 (2008).
35. A. Knops and K. Willmes, "Numerical ordering and symbolic arithmetic share frontal and parietal circuits in the right hemisphere," *Neuroimage* **84**, 786–795 (2014).
36. T. Fehr, C. Code, and M. Herrmann, "Common brain regions underlying different arithmetic operations as revealed by conjunct fMRI-BOLD activation," *Brain Res.* **1172**, 93–102 (2007).
37. O. Gruber et al., "Dissociating neural correlates of cognitive components in mental calculation," *Cereb. Cortex* **11**, 350–359 (2001).
38. N. Tschentscher et al., "You can count on the motor cortex: finger counting habits modulate motor cortex activation evoked by numbers," *Neuroimage* **59**, 3139–3148 (2012).
39. P. Burbaud et al., "Lateralization of prefrontal activation during internal mental calculation: a functional magnetic resonance imaging study," *J. Neurophysiol.* **74**, 2194–2200 (1995).
40. E. T. Rolls, "The orbitofrontal cortex," *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* **351**, 1433–1444 (1996).
41. H. Kazui, H. Kitagaki, and E. Mori, "Cortical activation during retrieval of arithmetical facts and actual calculation: a functional magnetic resonance imaging study," *Psychiatry Clin. Neurosci.* **54**, 479–485 (2000).
42. S. Ogawa et al., "Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 5951–5955 (1992).
43. T. Nichols et al., "Valid conjunction inference with the minimum statistic," *Neuroimage* **25**, 653–660 (2005).
44. S. P. Koch et al., "High-resolution optical functional mapping of the human somatosensory cortex," *Front. Neuroenerg.* **2**, 12 (2010).
45. M. Okamoto et al., "Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10–20 system oriented for transcranial functional brain mapping," *Neuroimage* **21**, 99–111 (2004).
46. L. Li et al., "Are there gender differences in young vs. aging brains under risk decision-making? An optical brain imaging study," *Brain Imaging Behav.* 1–14 (2016).
47. L. Li et al., "Automated voxel classification used with atlas-guided diffuse optical tomography for assessment of functional brain networks in young and older adults," *Neurophotonics* **3**(4), 045002 (2016).
48. Z. Lin et al., "Atlas-guided volumetric diffuse optical tomography enhanced by generalized linear model analysis to image risk decision-making responses in young adults," *Hum. Brain Mapp.* **35**, 4249–4266 (2013).
49. R. J. Cooper et al., "Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies," *Neuroimage* **62**, 1999–2006 (2012).
50. R. J. Cooper et al., "The utility of near-infrared spectroscopy in the regression of low-frequency physiological noise from functional magnetic resonance imaging data," *Neuroimage* **59**, 3128–3138 (2012).
51. C. Habermehl et al., "Three-dimensional superposition of diffuse optical tomography results and subjacent anatomic structures," *Proc. SPIE* **8088**, 80880I (2011).
52. K. Friston et al., "Spatial registration and normalization of images," *Hum. Brain Mapp.* **3**, 165–189 (1995).
53. X. Zhang, V. Toronov, and A. Webb, "Simultaneous integrated diffuse optical tomography and functional magnetic resonance imaging of the human brain," *Opt. Express* **13**, 5513–5521 (2005).
54. A. T. Eggebrecht et al., "A quantitative spatial comparison of high-density diffuse optical tomography and fMRI cortical mapping," *Neuroimage* **61**, 1120–1128 (2012).
55. K. J. Friston et al., "Assessing the significance of focal activations using their spatial extent," *Hum. Brain Mapp.* **1**, 210–220 (1994).
56. J. C. Ye et al., "NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy," *Neuroimage* **44**, 428–447 (2009).
57. K. J. Friston et al., "Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach," *Hum. Brain Mapp.* **2**, 189–210 (1994).
58. V. Toronov et al., "Study of local cerebral hemodynamics by frequency-domain near-infrared spectroscopy and correlation with simultaneously acquired functional magnetic resonance imaging," *Opt. Express* **9**, 417–427 (2001).
59. V. Y. Toronov, X. Zhang, and A. G. Webb, "A spatial and temporal comparison of hemodynamic signals measured using optical and functional magnetic resonance imaging during activation in the human primary visual cortex," *Neuroimage* **34**, 1136–1148 (2007).
60. G. Strangman et al., "A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation," *Neuroimage* **17**, 719–731 (2002).
61. B. Stefanovic et al., "The effect of global cerebral vasodilation on focal activation hemodynamics," *Neuroimage* **30**, 726–734 (2006).
62. B. R. White et al., "Resting-state functional connectivity in the human brain revealed with diffuse optical tomography," *Neuroimage* **47**, 148–156 (2009).
63. S. Tak et al., "Dynamic causal modelling for functional near-infrared spectroscopy," *Neuroimage* **111**, 338–349 (2015).

Biographies for the authors are not available.

Neurophotonics

015003-15

Jan-Mar 2017 • Vol. 4(1)

Downloaded From: <http://neurophotonics.spiedigitallibrary.org/> on 03/24/2017 Terms of Use: <http://spiedigitallibrary.org/ss/termsofuse.aspx>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

A new approach for processing DOT data using canonical SPM: A motor study.

Hernández-Martin.E¹ Marcano.F¹ Casanova.O¹ Modroño.C¹ Plata-Bello.J¹ Gonzalez-Mora.JL¹

¹ Faculty of Medicine, Universidad de La Laguna (ULL), Santa Cruz de Tenerife (Tenerife), Spain.

Introduction: Diffuse optical imaging is a non-invasive technique allowing the recovery of hemodynamic changes in the brain [1]. Nowadays, no standard tool exists for the analysis of functional DOT data, making reproducible research difficult for different groups. SPM is widely used for the analysis of fMRI series [2]. The aim of this study was to determine the new approach developed by us where the DOT data are suitable for analysis in SPM in the same way as fMRI series are [3]. T-contrast maps calculated from SPM were used to compare our golden standard functional magnetic resonance imaging (fMRI) series versus DOT volumes series.

Methods: A grid of co-localized optodes were placed on the motor area of six healthy subjects. Raw DOT data were filtered using a DRIFTER algorithm [4] adapted to DOT data which reduces serial correlations induced by breathing and cardiac activity. A finite element model (FEM) pre-computed and truncate singular value decomposition (tSVD) algorithm were used to reconstruct DOT images at a dimension of 64x64x64 voxels. The minimum description length (MDL) index [5] approach was used to reduce the dimensionality of the Jacobian matrix during the selection of the singular values. A block design was developed in which the participants began 20 s of dummy time, 15 s of rest period and 15 s of motor tasks, while the functional activity of the motor cortex was recorded in both fMRI and DOT devices. The following two motor conditions were performed and randomized: Condition 1; an index finger-thumb opposition task with contact between the index finger and thumb; and Condition 2; the same opposition task but without contact between the index finger and the thumb. T-contrast maps for HbO, HbR and HbT and BOLD signals were obtained from SPM for the contrasts between resting blocks and tasks blocks.

Results: On applying the abovementioned new approach in a motor paradigm, the results showed a significance distribution of values in T-contrasts of processed DOT data which was similar to the significance distribution of fMRI T-contrast values.

Conclusion: T-contrast maps for DOT and fMRI volumes series allow the comparison of both techniques on the motor cortex during a motor paradigm.

References

- [1] A. F. Abdelnour and T. Huppert, "Real-time imaging of human brain function by near-infrared spectroscopy using an adaptive general linear model," *Neuroimage*, vol. 46, pp. 133-143, 5/15, 2009.
- [2] K. J. Friston *et al.*, "Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach," *Hum. Brain Mapp.* vol. 2, pp. 189-210, 1994.
- [3] Hernández-Martin E, Marcano F, Casanova O, Modroño C, Plata-Bello J, González-Mora J, "Comparing diffuse optical tomography and functional magnetic resonance imaging signals during a cognitive task: pilot study," *Neurophoton.* vol. 4, pp. 015003, 2017.
- [4] S. Särkkä *et al.*, "Dynamic retrospective filtering of physiological noise in BOLD fMRI: DRIFTER," *Neuroimage*, vol. 60, pp. 1517-1527, 4/2, 2012.
- [5] J. Liu *et al.*, "The minimum description length criterion applied to emitter number detection and pulse classification," in *Statistical Signal and Array Processing, 1998. Proceedings., Ninth IEEE SP Workshop On*, 1998, pp. 172-175.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C90

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

HEMODYNAMIC CHANGES MONITORING BY DOT DURING rTMS AT HIGH FREQUENCY ON THE PREFRONTAL CORTEX: A THREE DIMENSIONAL STUDY

E. Hernández Martín¹, O. Casanova González¹, F. Marcano Serrano¹, C. Modroño Pascual¹, J. Plata Bello¹, J.L. González Mora¹.

¹. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna (ULL). Santa Cruz de Tenerife

Introduction: Diffuse optical imaging (DOT) is a non-invasive imaging technique that uses near infrared light to image cerebral activations. DOT measures changes in cerebral oxygenated (HbO) and deoxygenated hemoglobin (HbR) concentration due to local brain activation. A combination between DOT and TMS allows the measurement of hemodynamic changes generated by brain stimulation as both techniques only reach cerebral cortex. The present work shows hemodynamic changes measured by DOT during rTMS at high-frequency (≥ 10 Hz) on the prefrontal cortex in an in-depth study, providing 3D hemodynamic images. This combination allows the study of each hemoglobin molecule during rTMS, and provides both spatial and temporal information which may help to explain neurovascular coupling which is still unknown.

Methods: Seven trains of rTMS at 10 Hz, with a train length of 20 sec, 25 sec inter-train interval and an increasing intensity for each train were administered on a healthy subject. A circular TMS coil was placed 90° to the head in two positions over the prefrontal cortex: middle (MPC) and right lateral (RLPC) in different sessions. A grid of 18 co-localized optodes were collocated into the coil to simultaneously measure hemodynamic changes during rTMS. A new approach for processing DOT data in canonical SPM as fMRI does was applied. Thus, a general linear model was constructed in SPM8 for rTMS blocks versus resting blocks. T-contrasts were obtained for HbO, HbR and HbT coregistered onto the subject's anatomy. One sample t-test analysis was applied for one contrast: Resting period < rTMS.

Results: A significant increase of HbR ($p < 0.001$) was observed, while HbO ($p < 0.05$) showed less significant changes than HbR during rTMS at high-frequency in both positions over the prefrontal cortex. In conclusion, an rTMS at high-frequency on prefrontal cortex is represented by greater changes in HbR than HbO.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

INCREASED STATISTICAL POWER IN DIFFUSE OPTICAL TOMOGRAPHY IMAGES USING A BAYESIAN FILTER.

Hernández-Martin. E¹, Marcano. F¹, Casanova. O¹, Modroño .C¹, González-Mora. J.L¹.

¹. Faculty of Medicine. University of La Laguna, Spain.

Functional near infrared spectroscopy (fNIRS) is an optical tool used to estimate changes in cerebral oxygenated (HbO₂) and deoxygenated hemoglobin (HbR) concentration due to local cortical activation. Three-dimensional images of hemoglobin concentration in human cerebral cortex can be obtained using Diffuse Optical Tomography (DOT), a modality of fNIRS that calculates absorption changes of near infrared light over a finite element model of the brain.

To achieve an increase of statistical power in DOT image corresponding to cognitive paradigm, we applied a Dynamic Retrospective Filtering of Physiological Noise (DRIFTER) algorithm, which modeling and remove physiological noise, allowing accurate dynamical tracking of the variations in the cardiac and respiratory frequencies. This filter was applied over raw DOT data during preprocessing.

The same paradigm was repeated six times with a participant using an MRI scanner and Nirx Medical System equipment. Images collected from both techniques were co-registered to the structural images and analyzed using SPM8. We generated a contrast image comparing blocks of tasks vs rest for each probe (p-value < 0.001). A conjunction spatial analysis (p-value < 0.05) revealed a large number of voxels in the common areas between DOT and fMRI images using DRIFTER other than conventional filters.

This work could belong to symposium topics:

15. Advanced Molecular Imaging in Neuroscience.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11

DO FMRI AND HR-DOT DETECT SIMILAR FUNCTIONAL CHANGES? A COMPARATIVE STUDY IN HUMAN PREFRONTAL CORTEX.

E. Hernández Martín¹, O. Casanova González¹, F. Marcano Serrano¹ C. Modroño Pascual¹ J. Plata Bello^{1,2}, J.L. González Mora¹.

¹. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

². Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.

Functional near infrared spectroscopy (fNIRS) is an optical tool to measure changes in the absorption of near infrared light in the cerebral cortex. fNIRS allows an estimation of changes in cerebral oxygenated (HbO₂) and deoxygenated hemoglobin (HbR) concentration due to local brain activation. These hemodynamic changes can also be measured with functional magnetic resonance imaging (fMRI) through the blood oxygenated level dependence (BOLD) signal. Due to the complexity of activations detectable during cognitive tasks and low relationship between noise and signal, the correlation between both techniques has been studied in motor areas.

Our goal is to study whether both techniques detect activations in functional areas of the prefrontal cortex associated with the execution of a given cognitive paradigm.

The same paradigm was repeated four times with a participant using an MRI scanner and fNIRS equipment. The fMRI data were acquired with a 3T GE scanner using a spiral sequence to correct the field distortions produced by frontal sinus. A Nirx Medical System using diffuse optical tomography (DOT) was used to acquire the fNIRS data. The latter were pre-processed using a band-pass filter (0.004-0.04 Hz). Images collected from both techniques were co-registered to the structural images, normalized to the standard template and then, analyzed using SPM8. We generated a contrast image comparing blocks of tasks vs rest for each probe (p-value < 0.001). The results were spatially related using a conjunction analysis between fMRI and DOT-fNIRS (p-value < 0.05).

The conjunction analysis revealed a large number of voxels in the common areas between HbR-BOLD and HbO₂Sat-BOLD images, while there were a smaller number of voxels in the common areas between HbO₂-BOLD.

The results show that HbR data from fNIRS have a larger number of common voxels with BOLD in the prefrontal cortex during the cognitive process than the other fNIRS data.

Estefanía Hernández Martín. ehernanm@ull.edu.es

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1416140

Código de verificación: o8sd4C9O

Firmado por: Estefanía Hernández Martín
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 13/07/2018 15:48:18

José Luis González Mora
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2018 21:30:27

Francisco José Marcano Serrano
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

16/07/2018 11:18:11